

Napotitev in obravnava bolnikov z melanomom in epitelioni

Tanja Planinšek Ručigaj

Izveček

V populaciji se večja zavest o skrbi za zdravje in poznavanje rizičnih dejavnikov za nastanek posameznih bolezni, kot npr. škodljivosti sončnih žarkov in njihov vpliv na nastanek kožnega raka, kar ob relativno konstantnem številu dermatovenerologov in večjem prilivu bolnikov predstavlja velik problem. Poleg rednih pregledov ambulate dermatovenerologov dodatno dnevno obišče še veliko bolnikov z nujno ali hitro napotitvijo, zaradi dolgih čakalnih dob, s čemer pa se te še daljšajo.

Uvod

Melanom, tumor melanocitnih celic kože, skupaj z nemelanomskimi oblikami kožnega raka, predstavlja skupino kožnih rakov, katerih incidenca je v porastu. Po podatkih Registra raka Slovenije se letna incidenca melanoma podvaja v vsakem desetletju. V letu 2004 je bil kožni rak na 3. mestu pri moških in na 2. mestu pri ženskah po pojavnosti. Podatki Registra raka Republike Slovenije za leto 2008 kažejo, da je kožni rak skupno na prvem mestu po pojavnosti v Sloveniji (1).

Melanom

Zgodnejše odkritje melanoma predstavlja manjše tveganje za razsoj bolezni, zaradi tega je zdravljenje učinkovitejše, od tega pa je odvisna tudi boljša prognoza bolezni oziroma daljše preživetje bolnikov.

Ker mnogokrat diagnozo melanom lahko postavimo šele s

Tabela 1. Napotitev bolnika

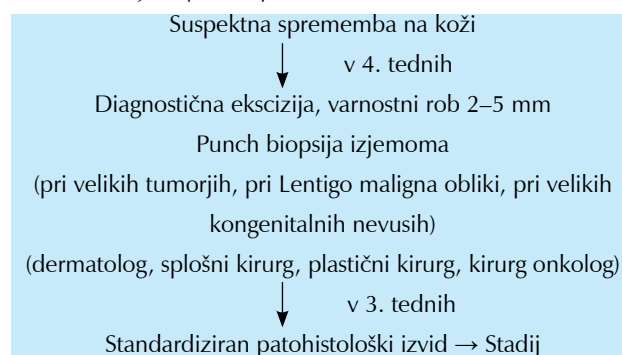
Diagnoza	Običajna napotitev	Izjema
Suspektni melanom	NUJNO	
Melanom (za pregled ostale kože)	3 - 6 mesecev po eksciziji primarnega tumorja	
Poškodba pigmentnega nevusa	REDNO	NUJNO: sum na melanom
Melanom v družini	REDNO	NUJNO: sum na melanom
Limfedem po disekciji bezgavk	REDNO	NUJNO: maligni limfedem

pomočjo dermatoskopskega pregleda sprememb na koži, je že ob najmanjšem sumu na melanom potrebno bolnika napotiti k dermatovenerologu (2).

Bolnika s sumom na melanom napoti splošni zdravnik ali zdravnik druge stroke k dermatovenerologu z napotno diagnozo Suspektni melanom s stopnjo nujnosti »nujno« (tabela 1) (3).

Pri bolniku sumljivo spremembo izrežemo in glede na histološki izvid sledimo Smernicam za zdravljenje melanoma (slika 1) (4).

Slika 1. Ekscizija suspektne spremembe



Melanom, glede na razširjenost bolezni, razdelimo v stadije: Stadij 0: melanoma in situ; Stadij IA; Stadij IB; Stadij IIA; Stadij IIB; Stadij IIC; Stadij IIIA; Stadij IIIB; Stadij IIIC in Stadij IV (4).

Pri večini bolnikov po eksciziji primarnega melanoma, glede na izrezan varnostni rob, naredimo še reekscizijo ležišča primarnega melanoma, katere velikost je odvisna od stadija oziroma debeline melanoma (do 2 cm).

Biopsija varovalne bezgavke je indicirana v prvih treh mesecih po postavitvi histološke diagnoze pri melanomih, ki so debelejši od 1 mm oziroma pri tanjših melanomih, kjer je večje število mitoz ali pa je ta ulceriran.

Vse bolnike, ne glede na stadij melanoma ob postavitvi diagnoze, v mesecu dni pregleda operater, zaradi morebitnih možnih zapletov ob oziroma po operaciji. Nato dermatovenerologi spremljamo bolnika, zaradi možnosti pojava drugega melanoma ali razsoja bolezni do konca življenja, ne glede na stadij bolezni. Mnenja o potrebi po spremljanju bolnikov z melanomom in situ do konca življenja so deljena. Po mnenju nekaterih spremljanje doživljenjsko ni potrebno, saj je pogostost metastaziranja te vrste melanomov praktično nična.

Mnenje nasprotnikov te trditve pa je, da je sicer melanom odstranjen pravočasno, dejavnikov tveganja oziroma vzroka za njegov nastanek pa nismo odstranili. Čas bo pokazal, kakšen način spremljanja teh bolnikov je najprimernejši. Bolnike pregledujemo v prvih petih letih dvakrat letno, nato pa enkrat na leto. Ob pregledu je potrebno pregledati kožo vsega telesa (vključno z lasiščem, nohti, kožnimi gubami, podplati in dlanmi, na katere se pogosto pozablja) in vidne sluznice. Sumljive ali »atipične« spremembe pregledamo še dermatoskopsko in po potrebi ter možnostih računalniško shranimo (4).

Glede na razširjenost bolezni se odločamo o ostalih diagnostičnih postopkih, vrstah zdravljenja in dodatnih kontrolah še pri onkologu (tabela 2).

NEVUSI, NEMELANOMSKI KOŽNI RAKI, AKTINIČNE

Tabela 2. Obravnavanje bolnika z melanomom, v različnih stadijih

Stadij	Možnosti zdravljenja
IA	Operacija – radikalna ekscizija
IB	Operacija – radikalna ekscizija Biopsija varovalne bezgavke
IIA	Operacija – radikalna ekscizija Biopsija varovalne bezgavke
IIB / IIC	Operacija – radikalna ekscizija Biopsija varovalne bezgavke INF- α
IIIA / IIIB / IIIC	Operacija – radikalna ekscizija in limfadenektomija Radioterapija INF- α
IV	Operacija, paliativna kemoterapija in radioterapija

KERATOZE

Kljub zelo redkemu metastaziranju pa je tudi za nemelanomske vrste raka pomembno, da jih pričnemo čim prej zdraviti, saj je v teh primerih zdravljenje enostavnejše, učinkovitejše in ne nazadnje cenejše. Zato je tudi primerna napotitev teh bolnikov na sekundarni nivo pomembna (tabela 3).

V skladu z dogovorom zdravnikov dermato-onkologov na Dermatovenerološki kliniki, UKCL in priznanimi evropskimi smernicami, ter glede na možnosti, kontroliramo posamezne skupine bolnikov glede na naslednji predlog:

Bolniki z aktiničnimi keratozami (AK):

- Posamezne AK:
 - dermatolog: terapija,
 - osebni zdravnik: nadaljnje kontrole;
- Številne AK:
 - dermatolog: individualno; 1-krat letno.

Bolniki z bazalnoceličnimi karcinomi (BCC) (5):

- Nerizični BCC:
 - dermatolog: terapija,
 - osebni zdravnik: nadaljnje kontrole;
- Srednje rizični BCC:
 - dermatolog: kontrole: 1-krat letno, 3 leta;
- Visoko rizični BCC:
 - dermatolog: kontrole: 1-krat na 6 mesecev, 3 leta.

Tabela 3. Napotitev bolnika

Diagnoza	Običajna napotitev	Izjema
Pigmentni nevusi	REDNO	1. HITRO: - visoko tveganje za melanom (pozitivna osebna ali družinska anamneza). 2. NUJNO: - sum na melanom.
Kongenitalni nevusi	REDNO	1. HITRO: - v 1. mesecu. 2. HITRO: - če je nevus večji od 6 cm ali na izjemno neugodnih mestih (obraz, roka, stopalo, spolovilo).
Nemelanomski kožni rak: - SCC - BCC	REDNO	1. HITRO: - hitro večanje tumorja ali tumor v področju obraza
Mb. Bowen	REDNO	HITRO: 1. sum na skvamoznocični karcinom. 2. premer, večji od 3 cm, in/ali neugodna lokacija.
Prekanceroze: aktinične karatoze	REDNO	

Bolniki s skvamoznocičnimi karcinomi (SCC):

- Nerizični SCC
 - dermatolog: terapija, kontrole: 1 leto 1-krat na 6 mesecev, nato do 5. leta 1-krat letno;
- Visoko rizični SCC:
 - dermatolog: terapija, kontrole: 1-krat na 6 mesecev, do 5. leta.

Zaključek

Za hitrejšo ustrezno diagnostiko in terapijo, zadovoljstvo bolnikov in zaposlenih, tako na sekundarnem kot primarnem nivoju, pa tudi za lažjo organizacijo dela v dermatoveneroloških ambulantah, je pravilna napotitev bolnika k specialistu bistvenega pomena.

Literatura

1. Cancer in Slovenia 2009. Ljubljana: Institute of Oncology Ljubljana, Epidemiology and Cancer Registry, Cancer Registry of Republic of Slovenia, 2013.
2. Benedičič A, Planinšek Ručigaj T. Indication for urgent referral to dermatologist. Acta dermatovenerolog. Alp. Panon. Adriat. 2010; 19 (1): 15-22.
3. Planinšek Ručigaj T. Pristop k bolniku z melanomom. Zbornik Šole o prepoznavi melanoma in drugih kožnih tumorjev, Zsd in DK, 2013.
4. Hočevnar M, Strojani P, Ocvirk J, Ahčan U, Snoj M, Luzar B, Pižem J, Jančar B, Reberšek M, Žgavec B, Ručigaj TP. Smernice in klinična pot za obravnavo bolnikov z melanomom. OI Ljubljana 2010; www.onko-i.si/uploads/media/Melanom_smernice_in_klinicna_pot_2010.pdf
5. Sterry W: European Dermatology Forum Guideline Committee. Guidelines: the Update of the Guideline on Basal Cell Carcinoma. 2012.

Slikovne preiskave pri bolnikih z malignim melanomom

Maja Mušič

Uvod

Pri bolnikih z malignim melanomom (MM) uporabljamo slikovne preiskave :

1. za zamejitev bolezni
2. pri sledenju
3. pri ponovitvi bolezni

Preiskave za zamejitev bolezni

Zdravljenje primarnega tumorja in regionalnih zasevkov je kirurško. Po smernicah se pri vseh bolnikih s sumljivim pigmentnim znamenjem (SPZ) ali pa klinično jasnim melanomom najprej opravi diagnostična odstranitev spremembe z 2–5 mm širokim varnostnim robom. Kadar patohistološka preiskava potrdi MM, ki izpolnjuje merila za biopsijo varovalne bezgavke (VB), bolnika ponovno operiramo; poleg radikalnega izreza brazgotine naredimo tudi biopsijo VB. V primeru, da je tudi VB patohistološko pozitivna, je bolnik operiran trikrat – ob tretji operaciji se opravi še disekcija bezgavčne lože.[1]

Pri načrtovanju operativnega posega je operaterju v pomoč podatek o debelini SPZ in eventualni prizadetosti regionalnih bezgavk. Med različnimi slikovnimi preiskavami, ki jih imamo na voljo, se temu cilju najbolj približa ultrazvok (UZ). Preiskava je neinvazivna, lahko dostopna in relativno poceni. S to preiskavo lahko preiskujemo tako SPZ, kot tudi regionalno bezgavčno ložo.

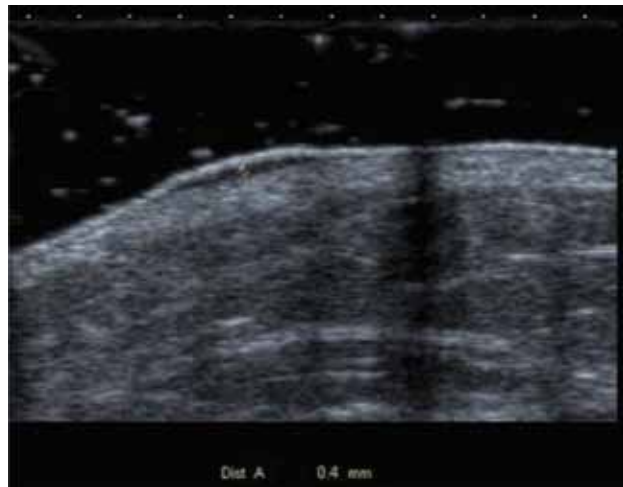
1.1. Preiskava primarne lezije

Pri preiskavi uporabljamo linearno sondo visoke ločljivosti (10–12MHz). Na pigmentno lezijo naneseemo večjo količino UZ gela, ki prepreči sploščitev lezije in omogoči dobro razmejitev spremembe od UZ-sonde.

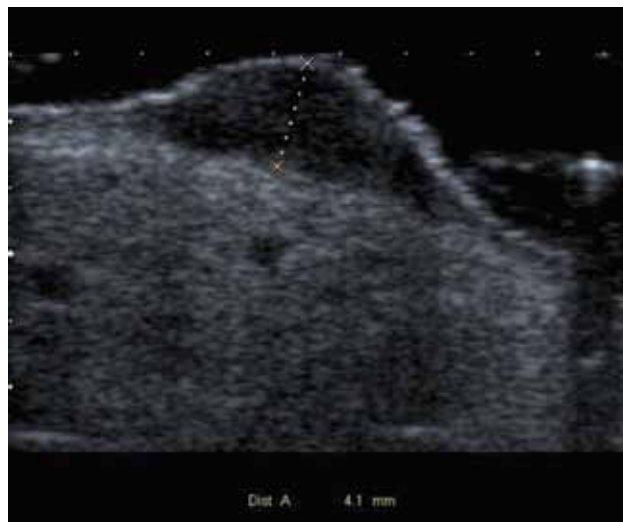
MM je UZ viden kot hipoehogena ali anehogena sprememba, ki je dobro razmejna od okolice, včasih so lahko robovi mestoma slabše razmejeni. Navadno nad njo poteka tanek hiperehogen plašč, ki ga vidimo tudi v območju normalne kože in ustreza epidermisu z bazalno membrano. V primeru ulcerirane spremembe je na mestu ulceracije hiperehogen plašč prekinjen. SPL pregledamo v dveh ravninah in izmerimo največji vertikalni premer. S preiskavo po Dopplerju lahko pri debelejših spremembah prikažemo tudi prekrvavitev SPL.

S to metodo lahko zanesljivo (PNV 92%) razlikujemo MM, ki so enaki ali debelejši od 1 mm in opredelimo skupino bolnikov, ki bo potrebovala biopsijo VB in širšo ekscizijo. Vnetni infiltrat pod tumorjem ali ostanek nevusa lahko razloga za napačno pretirano ultrazvočno izmero debeline primarnega tumorja. [2]

Slika 1: UZ viden MM, debeline 0,4 mm



Slika 2: UZ viden MM, debeline 4 mm



Opozoriti pa je potrebno, da UZ preiskava ni metoda, s katero lahko zanesljivo razlikujemo benigne pigmentne lezije od MM. Da bi se čim bolj izognili situacijam, pri katerih bolnikom napravimo nepotrebne posege, priporočamo UZ-oceno debeline primarnega tumorja samo v primerih, kadar je predhodno klinično dermoskopski izvid nedvoumno prepričljiv za MM. Posebej nodularne in/ali debele lezije, ki nimajo jasnih kriterijev MM, niso primerne za predoperativno UZ-oceno in načrtovanje posegov na njeni osnovi.

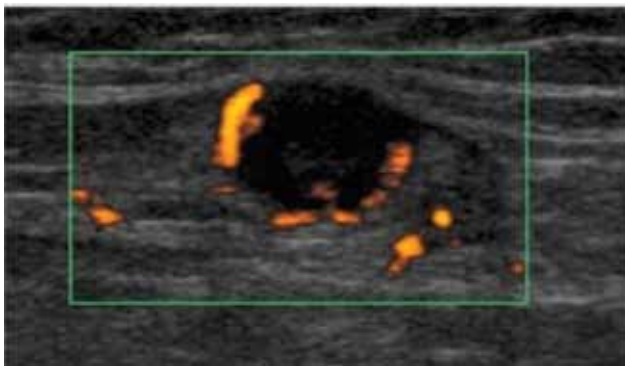
1.2. UZ preiskava bezgavčne lože

Pri bolnikih, ki izpolnjujejo pogoje za biopsijo VB in nimajo tipno spremenjenih regionalnih bezgavk, opravimo UZ-pregled regionalnega limfatičnega področja. Tudi pri tej preiskavi uporabljamo linearno sondo visoke ločljivosti. Bezgavke prikažemo v različnih ravninah in ocenimo njihov največji premer.

Metastatsko spremenjene bezgavke imajo enega ali več od naštetih UZ znakov[3]:

- spremenjeno razmerje med prečnim in vzdolžnim premerom ($P/V > 0,5$). Pri vnetni ali maligno infiltrirani bezgavki se razmerje med prečnim in vzdolžnim premerom zmanjša, bezgavka postaja bolj okrogla, hilus izginja. Spremembe v obliki bezgavke nakazujejo prisotnost bolezni, tudi če pri tem ne pride do spremembe velikosti.
- izguba hiperehogenega hilusa,
- asimetrično zadebeljen korteks. Širok, hiperehogen hilus (sredica) in tanek korteks sta vidna izključno v reaktivni bezgavki, lokalne zadebelitve korteksa lahko nakazujejo lokalno maligno infiltracijo.
- spremenjen vzorec prekrvavitve. Prekrvavitev v normalni bezgavki je hilarnega tipa: žilje se drevesasto veji iz hilusa proti periferiji. Pri maligno infiltrirani bezgavki zaradi neoangiogeneze pride do prekrvavitve perifernega tipa. Ta znak je najbolj specifičen.
- Verjetnost zasevka v bezgavki narašča s številom izpolnjenih kriterijev. Okrogle, hipoehogene bezgavke, ki kažejo celo dorzalno pospešitev, lahko kot posledica nekroze, z doplersko vidno periferno prekrvavitvijo, so značilne za zasevke MM.
- Kadar ima UZ-vidna bezgavka vsaj dva od naštetih znakov, vedno poskušamo opraviti tudi UZ-vodeno aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (ABTI) za potrditev bolezni.
- Pri bolnikih z citološko potrditvijo bolezni v bezgavčni loži, kirurg skupaj z reekscizijo brazgotine opravi tudi resekcijo regionalne bezgavčne lože. S takšnim postopkom bolniku prihranimo en operativni poseg.

Slika 3: UZ vidna maligno infiltrirana bezgavka



1.3. Zamejitev bolezni

Pri bolnikih stadija IIC je potrebno v sklopu zamejitvenih preiskav opraviti rentgensko slikanje pljuč in UZ preiskavo trebuha. Pri bolnikih stadija IIIA je potrebno opraviti rtg slikanje pljuč in UZ/CT preiskavo trebuha. Pri bolnikih stadija IIIB in C je potrebno v roku 4 tednov opraviti CT prsnega koša in trebuha ali PET/CT.

Sledenje bolezni

Znano je dejstvo, da z UZ preiskavo hitreje odkrijemo lokalno ponovitev bolezni v primerjavi s kliničnim pregledom. Tumorsko breme bolezni je tako manjše in pomembno vpliva na čas preživetja [4]. UZ preiskava se prične na mestu postoperativne brazgotine, pregleda se področje v okolici 10 cm. Nato se UZ sondo sledi poteku limfnih vodov do bezgavčne lože -sonda je postavljena prečno.

Pri bolnikih z visokimi napovednim dejavniki za ponovitev bolezni, se priporoča sledenje v 3-4mesečnih intervalih prvi 2 leti.

Ostale slikovne preiskave se opravljajo le ob simptomih in znakih.

Ponovitev bolezni

Ob ponovitvi bolezni je potrebno najprej opraviti slikovne preiskave za oceno obsežnosti recidiva ter načrtovanje zdravljenja. Največ informacij o obsegu bolezni nam poda PET/CT preiskava.

Učinek zdravljenja sledimo glede na kriterije RECIST 1.1.[5]. Za sledenje vedno uporabljamo CT preiskavo z uporabo i.v. kontrastnega sredstva, razen kadar je le-ta kontraindicirana (npr. alergija na jedno kontrastno sredstvo). V teh primerih bolnike lahko sledimo z MR. Ultrazvočna preiskava zaradi slabe reproducibilnosti ni primerna metoda za sledenje učinka terapije.

Na osnovni preiskavi izberemo pet tarčnih lezij, največ dve na organ. Tarčne lezije morajo biti večje od 1 cm. V primeru, da kot tarčno lezijo izberemo bezgavko, mora biti le ta večja od 1,5 cm v krajšem preseku. V prečni ravnini izmerimo njihov maksimalen premer, vsota premerov predstavlja izhodiščno vrednost. Na kontrolnih preiskavah ponovno izmerimo njihov največji premer, vsoto premerov primerjamo z osnovno preiskavo. Učinek zdravljenja lahko razporedimo štiri kategorije: progres bolezni, regres bolezni, stagnacija in popoln regres. Kriteriji za posamezne kategorije so navedeni v tabeli 3.1.

Tabela 3.1: RECIST 1.1. kriteriji

RECIST kriteriji 1.1.	
PROGRES	Povečanje vsote maksimalnih premerov > 20% Absolutno povečanje > 5 mm Nastanek vsake nove lezije
REGRES	Zmanjšanje vsote maksimalnih premerov > 30 %
STAGNACIJA	Spremembe ne zadoščajo kriterijem za progres ali regres
POPOLN ODGOVOR	vse tarčne lezije so izginile vse bezgavke so prečno ≤ 10 mm

LITERATURA

1. Hočvar et al: *Smernice in klinična pot za obravnavo bolnikov z melanomom*. www.onko-i.si/uploads 2010.
2. Music M. *Pre-operative ultrasound with a 12-15 MHz linear probe reliably differentiates between melanoma thicker and*

thinner than 1 mm. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010. 24(9): p. 1105-8.

3. Solbiati L. R.G., *High-resolution Sonography of cervical lymph nodes in head and neck cancer: criteria for differentiation of reactive versus malignant lymph nodes.*, in RSNA. 1988: Chicago.
4. Blum A. et al. *Ultrasound examination of regional lymph nodes significantly improves early detection of locoregional metastases during the follow-up of patients with cutaneous melanoma: results of a prospective study of 1288 patients.* Cancer, 2000. 88(11): p. 2534-9.
5. Eisenhauer E.A. et al. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).* Eur J Cancer, 2009. 45(2): p. 228-47.



Kirurško zdravljenje melanoma

Marko Hočvar

Izveček

Kožni melanom je z vidika zdravljenja kirurška bolezen, saj kirurgija predstavlja zelo pomemben način zdravljenja pri vseh stadijih bolezni. Ločimo kirurško zdravljenje primarne lezije, regionalnih, in-transit in oddaljenih zasevkov. Pri primarni leziji ločimo diagnostično in široko (radikalno) ekscizijo. Varnostni rob je pri prvi do 5 mm, pri drugi pa med 1 do 2 cm, odvisno od debeline melanoma. Pri regionalnih zasevkih melanoma govorimo glede na njihovo velikost o klinično okultnih in klinično prepoznavnih zasevkih. Prve ugotovimo s pomočjo biopsije sentinel bezgavke in jih nato zdravimo tako kot klinično prepoznavne zasevke z radikalno limfadenektomijo regionalne bezgavčne lože. In-transit zasevke lahko zdravimo s preprosto ekscizijo ali pa v primerih, ko jih je več in so locirani na ekstremitetah s pomočjo tehnično zahtevnih izolirane ekstremitetne perfuzije ali infuzije. Pri sistemskem razsoju je kirurško zdravljenje vedno prvi izbor zdravljenja, v kolikor je možno zasevke odstraniti v celoti.

Uvod

Kožni melanom (KM) je z vidika zdravljenja kirurška bolezen, saj kirurgija predstavlja zelo pomemben način zdravljenja pri vseh stadijih bolezni. Pri bolnikih s stadijem bolezni I do III ima kirurško zdravljenje skoraj ekskluzivno vlogo, saj le majhen del bolnikov dodatno zdravimo z obsevanjem ali sistemsko. Tudi pri bolnikih s sistemskim razsojem (stadij IV) ima kirurgija še vedno pomembno mesto zaradi slabe učinkovitosti sistema zdravljenja.

Ločimo štiri različne aspekte kirurškega zdravljenja bolnikov s KM:

1. kirurško zdravljenje primarne lezije;
2. kirurško zdravljenje regionalnih metastaz;
3. kirurško zdravljenje in-transit metastaz;
4. kirurško zdravljenje sistemskih metastaz.

Ad 1. Kirurško zdravljenje primarne lezije

Ločiti moramo med diagnostično ekscizijo primarne pigmentne lezije in radikalno (široko) ekscizijo.

Diagnostična ekscizija primarne pigmentne lezije

Namen diagnostične ekscizije primarne pigmentne lezije je zagotoviti material za histopatološko diagnozo in 'microstaging' primarnega melanoma.

Pri vseh bolnikih s suspektno pigmentno lezijo je indicirana diagnostična ekscizija. Varnostni rob pri tem naj bo 1 do 3 mm, orientacija ekscizije pa mora upoštevati morebitno radikalno reekscizijo v primeru, ko bo histološki izvid melanom.

Varnostni rob naj ne bo nikoli večji kot 5 mm, in sicer:

- pomemben del bolnikov bo imel benigno histološko diagnozo;
- 5 mm rob je priporočen varnostni rob pri radikalni eksciziji pri bolnikih z in-situ melanomom;
- pri bolnikih z invazivnim melanomom lahko rob, ki je večji od 5 mm, vpliva na biopsijo sentinel bezgavke.

Obstajajo le zelo redke izjeme, pri katerih bi ekscizija celotne suspektne pigmentne lezije pomenila nesprejemljiv funkcionalen ali estetski rezultat (zelo velike pigmentne lezije; obraz, uhelj, dlan, podplat, pigmente spremembe pod nohtom). V teh primerih opravimo incizijsko ali redkeje punch biopsijo, pri katerih odstranimo samo najbolj suspekten del pigmentne lezije v njegovi celotni debelini.

Radikalna (široka) ekscizija melanoma

Kirurška ekscizija je temeljni kamen zdravljenja primarnega melanoma. Za to, da bi določili, kako široki morajo biti pri tem varnostni robovi, so bile opravljene štiri različne prospektivne randomizirane študije in ena meta analiza (1 do 5). Rezultati so pokazali, da ni statistično signifikantno pomembnih razlik glede na število lokalnih recidivov, preživetje brez bolezni in skupno preživetje med skupinami s širokimi varnostnimi robovi (3 do 5 cm) in skupinami z manj širokimi (1 do 2 cm) varnostnimi robovi. Glede na te rezultate je priporočilo, naj varnostni robovi ne bodo manjši od enega cm in večji od dveh cm. To v večini primerov pomeni, da je ekscizijsko rano možno primarno zašiti.

Lentigo maligna predstavlja poseben problem zaradi nepredvidljivega subkliničnega širjenja atipične junkcijske melanocitne hiperplazije. Različni centri zato uporabljajo različne pristope pri takšnih bolnikih, ki lahko vključujejo tudi Mohovo mikrografično kirurgijo z natančno oceno robov (6).

Ad 2. Kirurško zdravljenje regionalnih metastaz

Regionalne metastaze so najpomembnejši prognostični dejavnik pri bolnikih s KM (7, 8). Odkar je Morton leta 1992 uvedel koncept sentinel bezgavke, ločimo med klinično okultnimi (nepravilno imenovanimi **mikrometastazami**) in klinično prepoznavnimi (prav tako nepravilno imenovanimi **makrometastazami**) metastazami v regionalnih bezgavkah (9). Razlika je samo v velikosti metastaz. Pri bolnikih z mikrometastazami je velikost metastaz premajhna, da bi jih lahko odkrili klinično (s palpacijo ali ultrazvokom), medtem ko so pri bolnikih z makrometastazami metastaze dovolj velike, da jih lahko zatipamo (bolnik ali zdravnik) ali vidimo z UZ. Tako ločimo v odvisnosti od velikosti metastaz v regionalnih bezgavkah dve vrsti kirurških posegov: **biopsijo sentinel**

bezgavke (BSB) in regionalno limfadenektomijo (disekcija celotne regionalne bezgavčne lože).

Biopsija sentinel bezgavke

BSB predlagamo bolnikom s KM, debelejšim od 1 mm, ali pri bolnikih z melanomom, tanjšim od 1 mm, vendar prisotno ulceracijo. BSB v večini primerov opravimo istočasno z radikalno (široko) ekscizijo melanoma (radikalna reekscizija brazgotine po diagnostični eksciziji primarnega melanoma).

Pri BSB se najpogosteje uporablja t. i. trojna tehnika, ki vključuje predoperativno limfoscintigrafijo in intraoperativno uporabo modrila ter ročne gama kamere. Limfoscintigrafijo naredimo zjutraj na dan operacije (2 do 6 ur pred operacijo), zato, da določimo število sentinel bezgavk v regionalni bezgavčni loži in morebitne intervalne bezgavke. Pri tem intradermalno injiciramo nanokoloid (doza 40-60MBq ^{99m}Tc v 0,4 ml fiziološke raztopine) na štiri mesta ob brazgotino, po diagnostični eksciziji. Dinamični scintigram v dveh projekcijah (anteriorni in lateralni) posnamemo v prvih 20 minutah po injiciranju. Po 2 do 6 urah pa nato ponovimo slikanje (statični scintigram) in mesta bezgavk označimo na kožo.

BSB običajno naredimo v splošni narkozi 2 do 6 ur po limfoscintigrafiji. Najprej takoj po indukciji v anestezijo injiciramo 0,5 do 1,0 ml modrila (Patent Blue dye), intradermalno, na ista mesta, kamor smo injicirali nanokoloid. Vsa mesta, prikazana na limfoscintigrafiji, kirurško eksploriramo skozi 2 do 3 cm incizije, ki so orientirane tako, da jih lahko pozneje v primeru pozitivne BSB vključimo v incizije za regionalno limfadenektomijo. Pri iskanju bezgavke si pomagamo z ročno gama kamero in modro obarvanimi mezgovnicami. Najdene sentinel bezgavke odstranimo v celoti in ex-vivo izmerimo njihovo radioaktivnost. Dodatne radioaktivne bezgavke odstranjujemo toliko časa, dokler je njihova radioaktivnost vsaj 10 % ex-vivo radioaktivnosti najbolj radioaktivne odstranjene bezgavke.

Regionalna limfadenektomija (disekcija celotne regionalne bezgavčne lože)

To je standardna onkološka operacija, pri kateri naredimo anatomsko popolno odstranitev limfatičnega tkiva v regionalni bezgavčni loži. Glede na anatomsko lego ločimo tri vrste operacij: vratna, aksilarna in ingvinalna disekcija. Regionalno limfadenektomijo opravimo pri bolnikih po pozitivni BSB (okultne regionalne metastaze) in pri bolnikih s klinično ugotovljenimi regionalnimi metastazami.

Žal ne obstaja način, s katerim bi lahko ocenili aдекватnost posega (ali so bile res odstranjene vse regionalne bezgavke). Tako kot pri ostalih vrstah raka zato o aдекватnosti sklepamo samo posredno iz števila odstranjenih bezgavk, ki jih opiše patolog. Število odstranjenih bezgavk se uporablja kot kazalec kakovosti, s katerim lahko primerjamo med seboj različne kirurge in različne ustanove (10).

Ad 3. Kirurško zdravljenje in-transit metastaz

Zdravljenje bolnikov z in-transit metastazami (stadija IIIb in IIIc) je odvisno od velikosti, števila in lege metastaz. Pri omejenem številu (< 5) majhnih metastaz opravimo samo ekscizijo z minimalnim varnostnim robom v lokalni anesteziji. Če gre za solitarno in-transit metastazo, lahko istočasno

opravimo še BSB, zaradi velike možnosti okulturnih regionalnih metastaz.

Pri bolnikih z večjim številom in-transit metastaz (> 5), omejenih na ekstremitete, lahko opravimo izolirano ekstremitetno infuzijo (ILI) ali izolirano ekstremitetno perfuzijo (ILP) in pri tem dosežemo dobro lokalno kontrolo bolezni.

ILP je kot obliko regionalne kemoterapije leta 1958 uvedel Creech. Poseg vključuje kirurško izolacijo velikih žil za ekstremitete, njihovo kanulacijo in začasno ekstrakorporealno cirkulacijo s pomočjo posebne črpalke in oksigenatorja. Izolacija uda nam omogoči uporabo zelo visokih doz citostatikov (11). Najpogosteje uporabljamo melfalan v kombinaciji s TNF α .

ILI je tehnično enostavnejša modifikacija ILP, ki jo je v kasnih devetdesetih letih prejšnjega stoletja uvedel in populariziral Thompson (12). Pri ILI ne potrebujemo ekstrakorporealne cirkulacije, žilne katetre pa vstavi interventni radiolog. Kot citostatik uporabljamo melfalan v kombinaciji z aktinomycinom D.

Ad 4. Kirurško zdravljenje sistemskih metastaz

Zdravljenje sistemskih metastaz je odvisno od razširjenosti bolezni. V primeru omejenega števila metastaz, ki jih je možno odstraniti v celoti, je kirurško zdravljenje indicirano kot zdravljenje izbora, saj je še vedno možna tudi ozdravitev pri določenih podskupinah bolnikov. Pri ostalih bolnikih, kjer ni možno odstraniti vse metastatske bolezni, pa ima kirurško zdravljenje vlogo kot zelo dobra paliacija (možganske in črevesne metastaze).

Literatura:

1. 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 May 5; 318(18): 1159-62.
2. Balch CM, Soong SJ, Smith T, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, et al. 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 Mar; 8(2): 101-8.
3. 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 May 1; 77(9): 1809-14.
4. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med.* 2004 Feb 19; 350(8): 757-66.
5. Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg.* 2003 Dec; 46(6): 419-26.
6. Zitelli JA, Brown C, Hanusa BH. Mohs micrographic surgery for the treatment of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1997 Aug; 37: 236-45.
7. Balch CM, Soong SJ, Milton GW, Shaw HM, McGovern VJ, Murad TM et al. A comparison of prognostic factors and surgical results in 1,786 patients with localized (stage I) melanoma treated in Alabama, USA, and New South Wales, Australia. *Ann Surg* 1982; 196(6): 677-684.
8. Kim SH, Garcia C, Rodriguez J, Coit DG. Prognosis of thick cutaneous melanoma. *J Am Coll Surg* 1999; 188(3): 241-247.

9. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127(4): 392-399.
10. Spillane AJ, Cheung BL, Stretch JR, Scolyer RA, Shannon KF, Quinn MJ, et al. Proposed quality standards for regional lymph node dissections in patients with melanoma. *Ann Surg*. 2009 Mar;249(3): 473-80.
11. Creech O Jr, Krementz ET, Ryan RF, Winblad JN. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg*. 1958 Oct;148(4): 616-32.
12. Thompson JF, Kam PC, Waugh RC, Harman CR. Isolated limb infusion with cytotoxic agents: a simple alternative to isolated limb perfusion. *Semin Surg Oncol*. 1998 Apr-May;14(3): 238-47.



Limfedem pri bolnikih z melanomom

Tanja Planinšek Ručigaj

Povzetek

Po zdravljenju malignomov je eden izmed najpogostejših zapletov pojav sekundarnega limfedema. Pogostnost pojavljanja je odvisna od mesta rakavega obolenja in terapevtskih ukrepov. Pojavlja se pri eni tretjini vseh rakavih obolenj, ali zaradi samega obolenja oziroma razrasta metastaz, ki moti odtok limfne tekočine, ali zaradi limfadenektomije, ter operativne odstranitve primarnega tumorja, kjer operacija poškoduje limfne poti, ali kot posledica fibrozno spremenjenega tkiva po radioterapiji, kjer je prav tako moten limfni odtok. Pojavnost limfedema pri zdravljenju melanoma je pogosta, vendar pri nas še vedno neprepoznana. Nezdravljen limfedem pogosto vodi v ponovitve erizipelov in v enormno povečanje določenega predela telesa. Zato sta izredno pomembna preventiva in hitro prepoznavanje limfedema z napotitvijo na ustrezno zdravljenje. Da bi preprečili zapoznelo diagnozo in zdravljenje limfedema po zdravljenju raka ter posledične zaplete, mora zdravnik v času spremljanja bolnika aktivno iskati znake in simptome limfedema ter bolnike s težavami takoj zdraviti ali napotiti. Še pomembneje pa je, da bolnik že ob zdravljenju osnovne bolezni dobi ustrezne informacije o možnosti nastanka limfedema ter sam zazna že zgodnje otekanje in na to opozori svojega terapevta, ki nato bolnika napoti na čim prejšnje ustrezno zdravljenje limfedema. Zdravljenje se sestoji iz faze dekongestije, kjer z različnimi metodami, najpogosteje kompresijsko terapijo s kratkoelastičnimi povoji, evakuiramo edem. Tej fazi sledi vzdrževalna faza, kjer z medicinskimi kompresijskimi pripomočki vzdržujemo needematotno stanje.

Uvod

Limfedem je akumulacija vode, elektrolitov in proteinov v medceličnem prostoru. Je rezultat dinamične in/ali mehanske motnje v limfnem sistemu. To ima za posledico napredujoče otekanje prizadetega dela telesa. Limfedem je vedno kronična in progresivna bolezen. Zaradi nezadostne limfne drenaže prihaja do razraščanja fibroblastov, propadanja elastičnih vlaken, skleroze subkutanega tkiva ter fibroze limfnega žilja, kar še poslabša drenažo limfe. Tako se vzpostavi začaran krog. Limfedem bistveno spremeni kakovost življenja, zato je čimprejšnja postavitev pravilne diagnoze potrebna za izbiro hitrega in primernega zdravljenja. S tem preprečimo komplikacije, kot so ponavljajoči se erizipeli in mikoze, papilomatoza, limforeja, erozije in razjede, ter izgubo funkcije dela telesa, ali celo napredovanje limfedema v maligno obliko (1).

Sekundarni limfedem je mnogo pogostejši od primarnega in nastane kot posledica poškodbe limfnih poti ali bezgavk sekundarno zaradi drugih vzrokov. Poškodba limfnega sistema je lahko posledica infekcij, operacij, obsevalne terapije s posledično fibrozo, zabrazgotinjenja tkiv ali tumorskih rašč

oz. njihovih metastaz, ki povzročajo obstrukcijo v limfnih poteh. Operacije in radioterapija pri melanomu so eden najpogostejših vzrokov sekundarnih limfedemov. Zaradi povečane stopnje preživetja po terapiji raka narašča tudi incidenca limfedemov.

Pogostnost limfedemov pri bolnikih z melanomom

Sekundarni limfedem roke po odstranitvi melanoma na roki ali trupu in odstranitvi varovalnih bezgavk, ter radioterapiji, je pogost, žal pa za Slovenijo ni podatka o številu teh bolnikov. Prav tako nimamo podatka, koliko je bolnikov s sekundarnim limfedemom nog kot posledica operacij melanomov z odstranitvijo varovalnih bezgavk in/ali radioterapije (2).

Glede na podatke iz literature je incidenca limfedema pri bolnikih z melanomom do 44 %. V Sloveniji je le pri 2,8 % bolnikov z melanomom, med leti 2002 in 2007, limfedem prepoznan in ustrezno zdravljen, če primerjamo podatke o bolnikih z melanomom iz Registra raka Republike Slovenije in napotnih bolnikov na zdravljenje v edino Ambulanto za limfedeme v Sloveniji na Dermatovenerološki kliniki, UKC Ljubljana (Tabela 1) (3).

Tabela 1. Število napotnih bolnikov z limfedemom po melanomu, med leti 2002 in 2007

Melanom	Leto					
	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Totalna incidenca melanoma po podatkih Registra raka RS	148	202	210	226	395	437
Pričakovano število bolnikov z limfedemom po melanomu glede na podatke iz literature	65	88	92	99	173	192
Število napotnih bolnikov z limfedemom po melanomu	2	3	2	3	4	6

Klinična slika

Limfedem razdelimo v stadije glede na pojavljanje edema (4):

- **stadij 0:** latentno oziroma subklinično stanje, kjer se edem pojavi šele ob »sprožilnem« dejavniku, kot je pik insekta, večji telesni napor, poškodbe ali operativni posegi, vnetja in grejte uda, kljub motenemu limfnemu transportu. Otekanje je reverzibilno in šele ob dodatni preobremenitvi limfnega obtoka preide v naslednji stadij.

- **stadij I:** edem je »reverzibilen«, mehak. Čez noč splahni, čez dan pa le ob uporabi kompresije. Koža je gladka, z drob-

nimi vdolbinicami. Stadij I lahko perzistira več let, nezdravljen pa se slej kot prej razvije v kronični, II stadij.

- **stadij II:** edem perzistira kljub elevaciji uda in je v zgodnji fazi še vtisljiv, kasneje pa nevtisljiv, elastičen. Koža je trša, fibrotična.

- **stadij III:** imenujemo ga tudi elefantiaza. Edem je enormen. Na koži so prisotne trofične spremembe (fibroza, hiperkeratoze, papilomatoza, hiperpigmentacije, limforeja, ulceracije). Povečana je nagnjenost k bakterijskim in glivičnim infekcijam. Stanje se le deloma lahko izboljša ob pravilno izbrani terapiji. Občasno pride do napredovanja limfedema v visoko maligno obliko limfangiosarcoma.

Bolečine so lahko prisotne v vseh stadijih. Nastanejo zaradi raztezanja mehkih tkiv, lahko pa so posledica infekcije, tromboze, poškodb živcev ali rekurence tumorja (5).

DIAGNOSTIKA:

Za izbiro pravilne terapije je zelo pomembna postavitev pravilne diagnoze limfedema. Diagnostika limfedemov v največji meri temelji na anamnezi in oceni kliničnih znakov ter izključitvi drugih vzrokov.

Anamneza: zanima nas: trajanje in predhodne terapije edema, bolečine, utrujenost, parestezije, motnje v gibanju edematoznega uda; anamnestični podatki o otekanju uda po sprožilnih dejavnikih; pojavnost edemov v družini; podatki o tumorjih in njihovi terapiji, postoperativne infekcije; poškodbe, operativni posegi, infekcije (s poudarkom na erizipelu), kronično venosko popuščanje s prebolelo VT; malabsorpcijski sindrom, boleznj ščitnice, kardialne bolezni in povišan krvni pritisk, revmatoidni artritis, predhodna debelost in lipedemi, cerebrovaskularne bolezni, PAOB, sladkorna bolezen; podatki o medikamentozni terapiji in alergijah; poklic in hobiji. Vsi ti podatki nam omogočajo izključiti vzroke drugih otekanj okončin (1, 6).

Klinični pregled: pogledamo kožne spremembe (suha, luščeča koža, fibroza, papilomatoza, hiperkeratoze, hiperpigmentacije, limforeja, ulceracije) na edematoznem področju, vključno s prisotnostjo celulitisa; ocenimo edem (mehak/trd; elastičen/neelastičen oziroma vtisljiv/nevtisljiv; primerjalno merjenje obsegov na več mestih (v gležnju: 5 cm nad spodnjim robom medialnega maleola, 10 cm pod spodnjim robom in 10 cm nad zgornjim robom patele) (tabela 2, tabela 3). Spremembe v obsegu uda, merjenega pred in po operativnem postopku, za več kot 10 % nakazujejo razvoj limfedema; opravimo Stemmerjev znak (SZ) (zaradi podkožne skleroze nastane plato ali vdolbina na hrbtišču drugega (tabela 4) nožnega prsta, ko kožo stisnemo z anatomsko pinceto; pozitiven SZ je takrat, ko kože ne moremo nagubati, negativen ob nagubanju kože); tipamo periferne bezgavke; ocenimo gibljivost edematozne okončine; prisotnost pulzov, varic; pregledamo stopala in interdigitalne prostore, vraščanje nohtov (1, 6).

Poleg lokalizacije edema nam tudi njegovo časovno pojavljanje deloma pojasni vzrok za njegov nastanek (tabela 3) (1, 6).

Tabela 2. Lokalizacija in vzrok edema

AKUTNI UNILATERALNI EDEM: venska tromboza (VT), erizipel, pooperativno otekanje okončine, potravmatski akutni edem, ruptura poplitealne ciste, maligni sekundarni limfedem.	AKUTNI BILATERALNI EDEM (redko): obojestranska VT, difuzni idiopatski ciklični edemi.
KRONIČNI UNILATERALNI EDEM: enostranska kronična bolezen ven, potrombotični sindrom (PTS), sekundarni limfedem, žilne malformacije.	KRONIČNI BILATERALNI EDEM: obojestranska kronična bolezen ven, edem kot posledica staze, idiopatski edem, primarni limfedem, lipedem, sistemski edemi (kardialni, endokrini, hipoalbuminemični, povzročeni z zdravili, hipokaliemični, nefrotski, posledica motenj v delovanju jeter, malnutricija), žilne malformacije.

Tabela 3. Dnevno pojavljanje edema

Edem zjutraj ni prisoten.	Kronična bolezen ven, edem kot posledica staze - zastoja, limfedemi I. stopnje, fiziološki edemi.
Edem je prisoten že zjutraj.	Lipedem, VT in PTS (edem se lahko še stopnjuje čez dan), sistemski edemi, limfedem II. in III. stopnje.

Tabela 4. Stadiji limfedema

STADIJ	KLINIČNA SLIKA	STEMMERJEV ZNAK (nagubanje kože na bazi II. nožnega prsta)
0	Latentni (klinični znaki niso prisotni)	Negativen
I	Mehak, vtisljiv; ob elevaciji okončine izgine, ni fibroze	Negativen
II	Na začetku vtisljiv; pozneje elastičen; ob elevaciji okončine ne izgine; začetna fibroza	Pozitiven
III	Trd, enormen; fibroza in skleroza kože in podkožja, limforeja, ulceracije, papilomatoza	Pozitiven

Kadar kljub skrbni anamnezi in kliničnem pregledu, posebno v začetnih stadijih limfedema, ne dobimo dokončne potrditve diagnoze, so potrebne dodatne preiskave, ki pokažejo na spremenjeno funkcijo limfnega sistema ali kažejo na diferencialno diagnozo.

Laboratorijski testi: določamo vrednosti elektrolitov, jetrnih testov, ledvičnih retentov, proteinogram, ščitničnih hormonov, tumorskih markerjev; potrebno je določanje vnetnih parametrov ob sumu na dodatno infekcijo. To vse so dodatni testi, ki nam predvsem pomagajo izključiti druge možne etiološke dejavnike, kot vzroke otekanja.

Preiskovalne metode: izotopska limfoscintigrafija (zlati standard za postavitev diagnoze limfedema); MR (redkeje); CT (redkeje); UZ abdomna; Rtg edematozne okončine; histološka preiskava kože; biopsija bezgavk. Te preiskave za pojasnitev edema pri bolnikih po onkoloških posegih opravljamo le redko. Pogosteje pri bolnikih naredimo Duplex UZ za izključitev venskega vzroka nastanka edema. Za merjenje volumna uda so priročne metode z izpodrivom vode, kompleksnejša in mnogo dražja pa je metoda merjenja volumna s perimetrom. Tudi bioimpedanca da koristne podatke o intra- in ekstracelularni tekočini (1, 6).

Čimprejšnja postavitev diagnoze je pomembna za pravilno in čim prejšnjo izbiro terapije, ki mora biti pri limfedemu kompleksna in stalna, saj se s tem bistveno izboljša kakovost življenja bolnikov ter prepreči pojav zapletov.

Zdravljenje

Nezdravljen ali nepravilno oziroma nezadostno zdravljen limfedem je progresiven in pogosto vodi v komplikacije. Cilji zdravljenja so:

1. redukcija obstoječega edema;
2. preprečevanje poglobljanja edema;
3. preprečevanje infekcij;
4. psihološka podpora bolniku;
5. seznanjanje bolnika z vzroki, potekom bolezni in možnimi načini zdravljenja ter vključevanje bolnika in svojcev v aktivno zdravljenje.

Zdravljenje razdelimo na:

1. **Kompletna dekongestivna faza**, ki zajema kompresijsko terapijo, ročne limfne drenaže, skrb za nego kože in primerno vadbo. Kompresijsko zdravljenje izvajamo s sistemom kratkoelastičnih lepljivih, nelepljivih ali samosprijemljivih povojev. Povoje nameščamo za teden dni od baze prstov do koraka oziroma pazduhe, lahko pa tudi na trup. Način nameščanja povojev je specifičen. Zaradi tega in zaradi višje cene teh povojev se tovrstno zdravljenje izvaja le v specializirani ambulanti, z izkušnimi terapevti (1, 7).
2. **Vzdrževalna faza**. Ko edeme izplavimo, je nujno vzdrževalno zdravljenje z medicinskimi kompresijskimi pripomočki po meri, katerih moč kompresije, material, vrsto tkanja in višino pripomočka določi specialist, šele po končani prvi fazi zdravljenja. Strokovna napaka je, če to prepustimo prodajalcem v trgovinah z medicinskimi pripomočki. Izmero velikosti pripomočka naredi usposobljena oseba z medicinskim znanjem in poznavanjem kompresijskih pripomočkov (tabela 5) (8). Pri izbiri kompresijske terapije moramo upoštevati kontraindikacije.

Absolutna kontraindikacija za kompresijo je maligni, hitro napredujoči, boleč limfedem, ki nastane zaradi nenadne zapore limfnih poti s tumorsko raščo (primarno ali metastazami).

Koža bolnikov z limfedemi je suha in luščiča (posebno pod medicinskimi kompresijskimi pripomočki), zato je potrebna vsakodnevna nega kože. Bolniku svetujemo tudi redno vadbo, saj je ob tem terapija s kratkoelastičnimi povoji še učinkovitejša, nošnja medicinskih kompresijskih pripomočkov pa znosnejša.

Tabela 5. Kompresijske nogavice/rokavi pri bolnikih z limfedemom

Stadij limfedema noge	Moč kompresijskih nogavic
Stadij 0	Preventivne
Stadij I	Kompresijski razred II
Stadij II	Kompresijski razred III–IV
Stadij III	Kompresijski razred III–IV (krožno/plosko tkane, odvisno od stanja)
Stadij limfedema roke	Moč kompresijskih rokavov
Stadij 0	preventivne - prehodno
Stadij I	Kompresijski razred I
Stadij II	Kompresijski razred II
Stadij III	Kompresijski razred II (krožno/plosko tkane, odvisno od stanja)

Zaključek

Stopnja in čas preživetja po zdravljenju melanomov je višja kot pred leti, zato je v porastu tudi incidenca limfedemov. Konzervativno zdravljenje limfedema se pri onkoloških bolnikih ne razlikuje od zdravljenja limfedemov drugih etiologij. Za boljšo kakovost bolnikovega življenja je potrebno čimprejšnje prepoznavanje in pravilno, zadostno zdravljenje limfedema.

Literatura

1. Planinsek RT, Kosicek M, Kozak M, Grmek M. Obravnava bolnika z limfedemom. In: Slikovne metode v odkrivanju in zdravljenju žilnih bolezni. Ljubljana 2005; Slovensko zdravniško društvo, Združenje za žilne bolezni: 168-79.
2. Planinšek Ručigaj, Tanja, Košček, Metoda. Limfedem in onkološki bolnik. V: Kozak, Matija (ur.), Blinc, Aleš (ur.), Šabovič, Mišo (ur.). Žilne bolezni in rak. Ljubljana: Združenje za žilne bolezni Slovenskega zdravniškega društva, 2006: 127-131.
3. Planinšek Ručigaj, Tanja, Kecelj, Nada, Tlaker Žunter, Vesna. Lymphedema following cancer therapy in Slovenia: a frequently overlooked condition?. Radiol. oncol. (Ljublj.) 2010; 44 (4): 244-248.
4. Planinšek Ručigaj T., Pečenkovič-Mihovilović S. Lymphoedema – diagnosis and treatment. Acta med. Croat. 2009; 63 (4): 77-81.
5. Cohen SR et al. Lymphedema-Strategies for Management; Cancer 2001; 92 (4): 980-987.
6. Planinšek Ručigaj T. Causes of lower-limb edema in the elderly. Acta Dermatoven APA 2011; 19: 55-62.
7. Planinsek Rucigaj T, Kosicek M, Andriessen A. The treatment of lymphoedema and phlebotymphoedema with short-strech bandages. 13th conference EWMA: Teamwork in wound treatment-the art of healing. Pisa 2003: 106.
8. Planinsek Rucigaj T, Kosicek M. The follow up of patients with lymphoedema of lover limbs. Journal of Wound Healing 2: From the Laboratory to the Patient. Stuttgart 2005: 273.

Melanom: zdravljenje z radioterapijo

Primož Stojan

Uvod

Melanom velja za tipično »kirurško« bolezen: operacija daje bolnikom največ možnosti za ozdravitev. Prizadevanja predstavnikov ostalih terapevtskih načinov, radioterapije in sistemske terapije, so bila v preteklosti usmerjena v določitev terapevtskega dometa (učinkovitosti) in predvsem stanj, kjer se je posamezno zdravljenje, samo ali v kombinaciji z drugimi načini, izkazalo kot najbolj učinkovito oziroma kjer je bila dobrobit za bolnika največja. Enako kot kirurgija sodi tudi radioterapija v skupino lokoregionalnih zdravljenj.

Prve izkušnje z obsevanjem pri melanomu so pogojevale za današnji čas tehnično primitivne obsevalne naprave, nepoznavanje radiobioloških značilnosti melanoma, ki narekujejo kako obsevati, in dejstvo, da so bili na obsevanje napoteni le bolniki z napredovalimi tumorji, pri katerih je verjetnost ugodnega učinka obsevanja manj verjetna. Radioterapija je torej veljala za neučinkovit način zdravljenja melanoma in je bila v prvi vrsti namenjena bolnikom, ki so bili zdravljeni s paliativnim namenom. Zanimanje za radioterapijo se je obnovilo v 70. letih prejšnjega stoletja, ko so se na tržišču pojavile tehnološko izpopolnjene obsevalne naprave, zmožne tvorbe fotonjskih in elektronskih žarkov v megavoltnem območju, ter računalniški sistemi za načrtovanje in kontrolo kakovosti obsevanj. Poleg tega so se nakopičila spoznanja o radiobioloških značilnostih melanoma in predvsem klinične izkušnje. Danes velja radioterapija za najbolj učinkovit nekirurški način zdravljenja melanoma in predstavlja nepogrešljiv del multidisciplinarnih obravnave bolnikov s to boleznijo (1). Radiobiološke značilnosti melanoma

Podobno kot pri drugih vrstah malignih tumorjev je odgovor na ionizirajoče sevanje tudi pri melanomu odvisen od prejete doze obsevanja in velikosti samega tumorja (2, 3). Po drugi strani pa lahko pri melanomu bolj kot pri tumorjih drugih histoloških vrst ugotavljamo precejšnjo variabilnost v občutljivosti na obsevanje, kar se kaže v razlikah v odgovoru na obsevanje med posameznimi lezijami pri istem bolniku in med bolniki. Variabilnost t. i. intrinzične radiosenzibilnosti naj bi bila povezana z razlikami v imunskem odgovoru organizma, razpoložljivosti glutationa v celicah, stopnji oksigenacije in nagnjenosti k apoptozi (4). Hkrati je bila v laboratorijskih poskusih ugotovljena precejšnja zmožnost melanomskih celic, da sproti popravljajo t. i. subletalne okvare, ki jih povzročijo ionizirajoče sevanje: da bi bilo obsevanje učinkovito, je zato potrebno zvišati odmerek doze obsevanja (4). Zlasti v preteklosti so v številnih retrospektivnih analizah ugotavljali pomembno večjo učinkovitost radioterapije, kadar so melanomske lezije obsevali z višjimi dnevnimi odmerki doze (običajno med 4 Gy in 6 Gy) (2 - 4). V edini randomizirani raziskavi, ki jo je izvedla ameriška skupina za radioterapijo v 80. letih prejšnjega stoletja (RTOG 83-05), prednosti

visokih dnevnih odmerkov doze niso potrdili (5). V skupini 126 bolnikov z melanomom, zdravljenih bodisi s 50 Gy v 20 odmerkih (dnevni odmerek 2,5 Gy) bodisi z biološko primerljivo učinkovito dozo 32 Gy, v štirih odmerkih (dnevni odmerek 8 Gy), ni bilo nikakršne razlike v deležu tumorjev, ki so odgovorili na obsevanje (v obeh podskupinah je bil delež popolnih in delnih odgovorov okoli 60 %). Podatka o trajanju odgovora na obsevanje avtorji niso navedli.

Indikacije za radioterapijo

Če poenostavimo, lahko indikacije za obsevanje pri melanomu strnemo v tri skupine:

1. Radioterapija kot primarno zdravljenje.
2. Adjuvantna (pooperativna) radioterapija.
3. Radioterapija kot paliativno zdravljenje.

1. Radioterapija kot primarno zdravljenje

Bolniki, pri katerih bi uporabili radioterapijo namesto kirurgije za zdravljenje makroskopske melanomske lezije, sicer ozdravljive z operacijo (npr. primarni tumor), so izjemno redki. Običajno so v zelo slabem splošnem stanju oziroma so odklonili predlagano operacijo.

Izjema so bolniki z obsežnim lentigo maligna melanomom kože obraza. V primerih, ko bi operacija zaradi svoje obsežnosti povzročila pomembno funkcionalno in/ali kozmetično okvaro, je radioterapija dobrodošla alternativa kirurgiji. Predstavlja učinkovit način zdravljenja lentigo maligna melanoma, saj lahko bolnike s to vrsto melanoma z obsevanjem ozdravimo (6, 7).

2. Adjuvantna (pooperativna) radioterapija

Namen obsevanja po operaciji makroskopskega tumorja je zmanjšati verjetnost ponovitve bolezni v operativnem polju in po možnosti zavreti nastanek zasevkov izven meja tega področja.

Po operaciji *primarnega tumorja*. Operirano področje obsevamo, kadar poteka ekscizija v bližini roba tumorja ali patolog v resekcijskem robu opisuje še prisotne melanomske celice, ponovna operacija pa po drugi strani ni več možna (kar je izjemno redka situacija, s katero se največkrat srečamo pri večjih tumorjih na obrazu). Drugi dve indikaciji sta zgodnja ali multipla lokalna ponovitev bolezni in obsežna satelitoza v okolici odstranjenega tumorja (8-10).

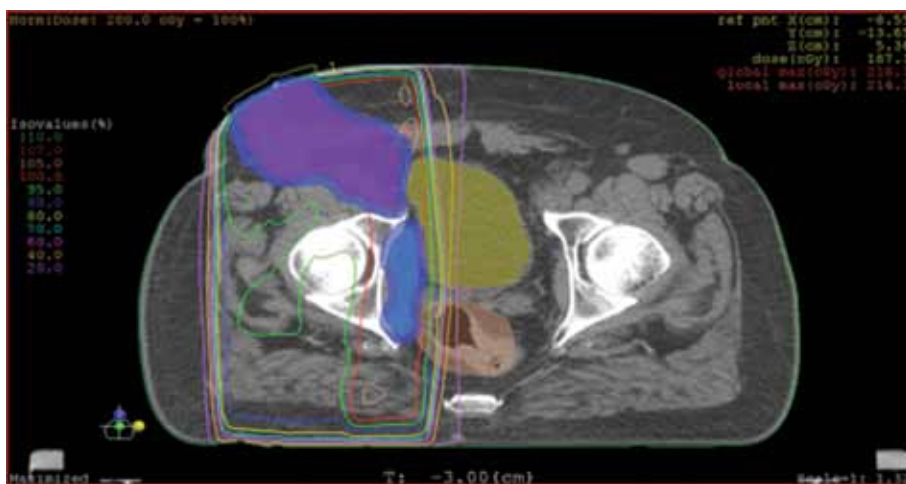
Poleg omenjenih obstajata še dve stanji, pri katerih je pooperativno obsevanje ležišča primarnega tumorja vsaj priporočljivo. To sta dezmoplastični melanomom in mukozni melanomom. Dezmoplastični melanom predstavlja manj kot 4 % kožnih melanomov. Poleg splošnih priporočil za pooperativno obsevanje velja, da obsevamo tudi v primeru

Tabela 1. Delež ponovitev v operativnem polju po disekciji z melanomom preraščenih bezgavk: vpliv dejavnikov tveganja.

Dejavnik	% ponovitev v operativnem polju
Št. z melanomom preraščenih bezgavk	
1	9
1 - 3	10 - 25
4 - 10	20 - 50
> 10	30 - 60
Zraščene (zlepljene) bezgavke	
Ne	5 - 15
Da	30 - 40
Preraščanje bezgavčne ovojnice	
Ne	15 - 20
Da	30 - 60
Velikost največje bezgavke	
< 3 cm	25
3 - 6 cm	40
> 6 cm	80

Prirejeno po Ref. 13.

Slika 1. Pooperativno obsevanje dimelj: V visokodozno področje (označeno z modro) je zajeto operativno polje in ležišče z melanomom preraščenih bezgavk. Uporabljena je 3-dimenzionalna konformna tehnika obsevanja in režim 18 odmerkov po 2.5 Gy/dan, 5 odmerkov/teden (biološka ekvivalentna doza 50 Gy).



histopatološko ugotovljene perinevralne invazije (neotropni desmoplastični melanom) (11).

Mukozni melanom predstavlja manj kot 0,5 % vseh primerov melanoma; približno 50 % lezij se nahaja v področju glave in vratu. Terapija izbora je tudi v tem primeru kirurgija, vendar se v operativnem polju bolezen ponovi kar pri polovici samo operiranih bolnikov. Ker zaradi redkosti bolezni s tega področja ni randomiziranih raziskav, se lahko ravnamo le po rezultatih obsežnih pregledov literature. Ti kažejo, da radioterapija izboljša delež lokalne kontrole (na mestu odstranjenega primarnega tumorja) v primerih nepopolne odstranitve tumorja, velikih tumorjev, histopatološko ugotovljene perinevralne invazije in tumorjev v nosni ali obnosnih votlinah. Žal pooperativno obsevanje ne vpliva na preživetje teh bolnikov (12).

Po operaciji *področnih zasevkov*. Indikacije za radioterapijo so naslednje: nepopolna odstranitev zasevkov melanoma; preraščanje ovojnice metastatske bezgavke; zasevki velikosti ≥ 3 cm (vrat) ali ≥ 4 cm (pazduha, dimlje); multipli zasevki (vrat ≥ 1 zasevek, pazduha/dimlje ≥ 3 zasevki); ponovitev bolezni po predhodni operaciji (13). V navedenih primerih je po operaciji verjetnost ponovitve bolezni v operativnem polju do 60 % in je odvisna od stopnje izraženosti posameznega negativnega dejavnika, števila prisotnih dejavnikov (tabela 1). Tveganje za ponovitev je največje po operaciji bezgavk na vratu (v primerjavi s pazduho ali dimljami), zaradi česar so kriteriji za pooperativno obsevanje tu najmanj zaostreni. Obsežen pregled retrospektivnih raziskav, pa tudi naše izkušnje, so pokazali, da s pooperativnim obsevanjem zmanjšamo tveganje za ponovitev bolezni vsaj za polovico (1, 14, 15). Ker so bili v preteklosti na obsevanje napoteni le bolniki, za katere so kirurgi menili, da je tveganje za lokalno ponovitev bolezni pri njih izrazito povečano, bi bila razlika v deležu recidivov med samo operiranimi in pooperativno tudi obsevanimi bolniki v primeru bolj uravnoteženih skupin verjetno še večja.

Istosmiselni so tudi zaključki do sedaj edine prospektivne randomizirane raziskave, ki je vrednotila učinkovitost adjuvantne radioterapije po disekciji področnih zasevkov melanoma pri bolnikih s povečanim tveganjem za ponovitev v operativnem polju. Avstralsko-novozelandska skupina za radioterapijo je po operaciji in določiti dejavnikov tveganja za ponovitev

vključila v raziskavo in randomizirala 250 bolnikov. V skupini, ki je bila po operaciji samo opazovana, je bil po treh letih opazovanja delež lokalnih ponovitev 31,5 %, v pooperativno obsevani skupini pa 18,4 % ($p = 0,041$). Radioterapija je zmanjšala tveganje za ponovitev za 44 % (razmerje obetov 0,56), ni pa imela nikakršnega vpliva na preživetje bolnikov (16).

Če na problem pooperativnega obsevanja po disekciji področnih zasevkov melanom pogledamo z druge strani, je vprašanje naslednje: kdaj pooperativna radioterapija ni več indicirana (kljub prisotnim dejavnikom tveganja za ponovitev v operativnem polju)?

Vprašanje je na mestu, saj se oddaljeni (sistemski) zasevki pojavijo kar pri 50 do 60 % bolnikov s področnimi zasevki in pooperativna radioterapija ne podaljšuje življenja teh bolnikov. Kadar je število z melanomom preraščenih bezgavk v disektatu bezgavčne lože 10 ali celo več, je verjetnost sistema razvoja 70 do 80 %. V takšnih primerih pooperativno obsevanje ni smiselno, saj lahko pri bolniku že v kratkem pričakujemo manifestacijo (klinično, radiološko) sistemsko razširjene bolezni, ki bo tudi vzrok njegove smrti (14, 15, 17).

Vendar pa je tudi že samo učinkovita preprečitev lokalne ponovitve za bolnike izjemnega pomena, saj so terapevtske možnosti v primeru recidiva, izraslega v predhodno zdravljenem področju, pogosto skrajno omejene ali nične. Veliki, boleči in krvaveči recidivni tumorji z vnetimi ter nekrotični-

mi področji, ki so potencialen vir sistemske okužbe in vzrok neprijetnega vonja, so za bolnika skrajno moteči in lahko znatno okrnijo kakovost njegovega življenja.

Radioterapija se je izkazala za učinkovito tudi pri uničenju rezidualne mikroskopske bolezni po biopsiji varovalne bezgavke (z ugotovljenim zasevkom) ali po tehnično neustrezno izvedeni operaciji, kot je npr. ekstirpacija metastatične bezgavke (18, 19). V obeh primerih je potrebna dodatna, bolj obsežna operacija. Kadar ta zaradi bolnikovega slabega splošnega stanja ni izvedljiva, ali nanjo bolnik ne pristane, lahko z obsevanjem dokazljivo izboljšamo lokalno kontrolo v prizadeti bezgavčni loži.

3. Radioterapija kot paliativno zdravljenje

S paliativnim namenom obsevamo vedno, kadar operacija ni možna (npr. slabo splošno stanje bolnika, tehnično neoperabilni zasevki) ali ni smiselna (npr. multipli zasevki, multior-ganska prizadetost). Z radioterapijo lahko zdravimo vse vrste zasevkov, pri čemer pa se je treba zavedati namena tovrstne intervencije: Osnovni cilj paliativnega obsevanja je z zmanjšanjem volumna zasevka zmanjšati znake in simptome, ki jih ta povzroča zaradi pritiska ali vraščanja v okoljne strukture ter s tem izboljšati kakovost preostanka bolnikovega življenja. Podaljšanje življenja bolnika je dobrodošel, vendar ne prvi cilj paliativne radioterapije.

Kožno-podkožni zasevki. Učinkovitost obsevanja je odvisna od velikosti lezije: popoln odgovor dosežemo pri > 85 % zasevkov velikih do 1 cm in pri < 30 % zasevkov velikosti < 5 cm (2, 3).

Možganski zasevki. Bolnike z do tremi zasevki, velikimi do 3 cm, ter v dobrem splošnem stanju in brez aktivne bolezni drugod po telesu obsevamo s stereotaktično tehniko, t. i. stereotaktično radiokirurgijo. Že samo ime pove, da kot s kirurškim nožem ostro definiranim žarkovnim snopom v eni sami seansi oz. z enim samim visokim doznim odmerkom »izžgemo« obsevani zasevek. Ker je padec doze na robu žarka izjemno strm, ni nevarnosti za obsevalno poškodbo okoljne možganovine. Zaradi velike verjetnosti, da se v možganovini poleg vidnih makroskopskih zasevkov (obsevnih s stereotaktično radiokirurgijo) nahajajo tudi mikroskopsko veliki in kot taki še nezaznavni drugi zasevki, pred ali po ciljanem stereotaktičnem obsevanju elektivno obsevamo še celo glavo oz. možgane. S tovrstnim zdravljenjem je lokalna kontrola v operiranem področju okoli 90 % in je primerljiva z uspehi kirurgije, ki pa je za bolnike veliko bolj obremenjujoča. Ti bolniki običajno umirajo zaradi napredovanja bolezni drugod v telesu in ne zaradi možganskih zasevkov (20).

Kadar so zasevki številni ali veliki oz. bolnik zaradi slabega splošnega stanja in/ali aktivne bolezni drugod v telesu ni kandidat za stereotaktično radiokirurgijo, obsevamo celo glavo, namen obsevanja pa je seveda paliativen. Res je, da tovrstno zdravljenje podaljšuje srednje preživetje bolnikov le za mesec ali dva, vendar pa učinkovito izboljša stanje zmogljivosti večine (60 do 70 %) bolnikov in s tem kakovost preostanka njihovega življenja (21).

Kostni zasevki. Namen obsevanja kostnih zasevkov je uničenje tumorskega tkiva, spodbuditev remineralizacije (očvrstitev prizadete kosti) in zmanjšanje bolečine. Slednje dosežemo kar

Slika 2. Obsevanje kožnih zasevkov melanoma s paliativnim namenom. Zaradi obsežnosti prizadetega področja je v obsevalno polje vključen le del, kjer je zasevkov največ in kjer so ti za bolnika najbolj moteči. Bolnik je bil obsevan s kilovoltnimi X žarki na rentgenski terapevtski napravi, z doznim maksimumom na površini kože (kjer se nahajajo zasevki). Režim obsevanja: 6 Gy/odmerek, 2 odmerka/ teden, do skupne doze 30 Gy. z melanomom preraščenih bezgavk. Uporabljena je 3-dimenzionalna konformna tehnika obsevanja in režim 18 odmerkov po 2.5 Gy/dan, 5 odmerkov/teden (biološka ekvivalentna doza 50 Gy).



pri 60 % obsevanih bolnikov. Radioterapija je na mestu tudi po kirurški odstranitvi zasevka in fiksaciji kosti kot adjuvantno zdravljenje (22).

Kompresija hrbtenjače. Zasevke, ki pritiskajo na hrbtenjačo in povzročajo nevrološke okvare, zdravimo glede na bolnikovo splošno stanje in morebitno prisotnost aktivne bolezni drugje po telesu. Če je bolnikovo stanje zmogljivosti dobro in gre za solitaren zasevek, drugje v telesu prisotna bolezen pa je v remisiji, je zdravljenje izbora kirurška odstranitev zasevka, čemur sledi pooperativno obsevanje. Na preživetje bolnikov s to, agresivno, terapijo ne vplivamo, podaljšamo pa interval brez simptomov oz. učinkoviteje zavremo ponovno lokalno razrast melanoma. Ostali bolniki so zdravljeni s paliativnim obsevanjem hrbtenice in kortikosteroidi, katerega namen je zmanjšanje mase zasevka, ki vrši pritisk na hrbtenjačo, in zmanjšanje/odprava nevroloških težav (1).

Obsevalne naprave, tehnike in režimi obsevanja

Za obsevanje melanoma lahko uporabljamo različne vrste naprav in žarkovnih snopov. Na površini ali neposredno pod njo ležeče tumorje obsevamo s kilovoltnimi X-žarki rentgenske terapevtske naprave ali elektronskim snopom linearnega pospeševalnika. Kadar se tarčna lezija nahaja v globini telesa, se poslužujemo megavoltnih fotonjskih žarkov, običajno nastalih v linearnem pospeševalniku, dandanes redkeje v telekobaltu. V teh primerih se praviloma poslužujemo kompleksnejših obsevalnih tehnik (3-dimenzionalno konformno obsevanje, intenzitetno modulirano obsevanje), ki zahtevajo tudi bolj zapletene postopke priprave in načrtovanje obsevanja.

Vsekakor stremimo za tem, da je obsevalni režim prilagojen posameznemu bolniku oz. dani klinični situaciji. V primerih obsevanj s kurativnim namenom največkrat uporabljamo režime z dnevnimi odmerki med 2 Gy in 2.5 Gy, še posebej pri obsevanju področij, kjer lahko z večjo verjetnostjo pričakujemo nastanek edema (npr. pooperativno obsevanje pazduhe in dimelj). Posamezne lezije na trupu, še posebej manjše, obsevamo tudi z mnogo višjimi odmerki, do 6 Gy (hipofrakcionacija). Nasprotno pa pri bolnikih, ki so obsevani s paliativnim namenom, praviloma uporabljamo visoke dnevne odmerke in nižje celokupne doze.

Zaključek

Terapija izbora pri melanomu je kirurgija. Kadarkoli pa je ta neradikalna ali histopatološki pregled odstranjenega tkiva pokaže prisotnost neugodnih napovednih kazalcev, je potrebno dodatno - adjuvantno zdravljenje. Radioterapija, bodisi kurativna ali paliativna, se je izkazala kot učinkovita; če sledimo modernim principom stroke in ob uporabi sodobne tehnologije je vsekakor tudi varna. Zato je danes radioterapija nepogrešljiv del multidisciplinarne obravnave bolnikov z melanomom.

Literatura

1. Strojani P. Role of radiotherapy in melanoma management. *Radiol Oncol* 2010; 44: 1-12.
2. Overgaard J, Overgaard M, Hansen V, von der Maase H. Some factors of importance in the radiation treatment of malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1986; 5: 183-92.
3. Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD, et al. Clinical radiobiology of malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1989; 16: 169-82.
4. Bentzen SM, Thames HD, Overgaard J. Does variation in the in vitro cellular radiosensitivity explain the shallow clinical dose-control curve for malignant melanoma? *Int J Radiat Biol* 1990; 57: 117-26.
5. Sause WT, Cooper JS, Rush S, et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 429-32.
6. Schmid-Wendtner MH, Brunner B, Konz B, et al. Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in 64 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 477-82.
7. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1042-6.
8. Kelly JW, Sagebiel RW, Calderon W, Murillo L, Dakin RL, Blois MS. The frequency of local recurrence and microsattelites as a guide to reexcision margins for cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 1984; 200: 759-63.
9. Leon P, Daly JM, Synnestvedt M, Schultz DJ, Elder DE, Clark WH. The prognostic implications of microscopic satellites in patients with clinical stage I melanoma. *Arch Surg* 1991; 126: 1461-8.
10. 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.
11. Chen LL, Jaimes N, Barker CA, Busam KJ, Marghoob AA. Desmoplastic melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 825-33.
12. Pfister DG, Ang KK, Brizel DM, et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10: 320-38.
13. Stevens G, McKay MJ. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma *Lancet Oncol* 2006; 7: 575-83.
14. Strojani P, Jančar B, Čemažar M, Pohar Perme M, Hočevnar M. Melanoma metastases to the neck: role of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 1039-1045.
15. Gokjovič-Horvat A, Jančar B, Blas M, et al. Adjuvant radiotherapy for palpable melanoma metastases to the groin: when to irradiate? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 310-6.
16. Henderson MA, Burmeister B, Thompson JF, et al. Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: results of an intergroup randomized trial (ANZMTG 01.02/TROG 02.01). *Lancet Oncol* 2012; 13: 589-97.
17. Ballo MT, Ross MI, Cormier JN, et al. Combined-modality therapy for patients with regional nodal metastases from melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 106-13.
18. Bonnen MD, Ballo MT, Myers JN, et al. Elective radiotherapy provides regional control for patients with cutaneous melanoma of the head and neck. *Cancer* 2004; 100: 383-9.
19. Ballo MT, Garden AS, Myers JN, 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.
20. Gaudy-Marqueste C, Regis JM, Muracciole X, et al. Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 809-16.
21. Samlowski WE, Jensen RL, Shrieve DC. Multimodality management of brain metastases in metastatic melanoma patients. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7: 1699-705.
22. 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.

Sistemsko zdravljenje melanoma

Janja Ocvirk

Izveček

Melanom, če je odkrit dovolj zgodaj, je ozdravljiva bolezen, medtem ko v bolj napredovanih 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, za ponovitev bolezni je 50 %, bolnikov z zajetimi bezgavkami pa 50 do 85 % in je odvisno od števila zajetih bezgavk. Za to, da bi zmanjšali število ponovitev bolezni pri bolnikih z melanomom z velikim tveganjem, jih adjuvantno zdravimo z interferonom α (IFN α). IFN α je učinkovit, če ga uporabimo v visokih odmerkih. 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 v adjuvantnem zdravljenju niso toliko učinkovita, da bi značilno vplivala na preživetje. Metastatski melanom je neozdravljiva bolezen, kljub zdravljenju je preživetje bolnikov kratko. Različne sheme s kombinacijo tako citostatikov samih kot kombinacije citostatikov z imunoterapijo so dale več odgovorov na zdravljenje kot citostatiki v monoterapiji, vendar pa niso podaljšale preživetja teh bolnikov, več je bilo tudi neželenih učinkov. Tako citostatik dakarbazin v monoterapiji ostaja standardna kemoterapija zdravljenja bolnikov z metastatskim melanomom. V zadnjih letih je bilo v kliničnih raziskavah preizkušenih več novih tarčnih zdravil in imunoterapije. Klinično učinkovitost v podaljšanju časa do napredovanja bolezni in celokupnem preživetju sta izkazala ipilimumab in vemurafenib. V teku pa je še več raziskav o učinkovitosti različnih tarčnih zdravil, protiteles in najrazličnejših njihovih kombinacijah.

Uvod

Incidenca melanoma tako v Sloveniji kot v svetu še vedno narašča najhitreje med vsemi rakavimi boleznimi, žal pa z njo narašča v Sloveniji tudi umrljivost. Melanom, odkrit v zgodnjem stadiju, je ozdravljiv, medtem ko je v napredovalem stadiju prognoza žal še vedno zelo slaba. Melanom je še vedno velik problem v svojem celotnem kliničnem spektru, od preprečitve in zgodnjega odkrivanja pa vse do zdravljenja visoko rizične ter metastatske bolezni. Prenovljen in bolj natančen sistem določanja stadijev je prinesel izboljšavo, ki sta jo dopolnila še biopsija varovalne bezgavke, s katero je možno natančneje določiti stadije, in spoznanje prognostičnega pomena ulceracije; vse skupaj pa omogoča, da lahko z večjo natančnostjo napovemo prognozo. Dva najpomembnejša napovedna dejavnika za ponovitev bolezni in s tem preživetja sta debelina tumorja po Breslowu in status regionalnih bezgavk.

Pri bolnikih z melanomom, debelejšim od 4 mm, je tveganje za ponovitev bolezni okoli 50 %, pri bolnikih z zajetimi

bezgavkami pa 50 do 85 % in je odvisno od števila zajetih bezgavk. Glede na navedeno lahko na osnovi že omenjenih dejavnikov določimo bolnike, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni in so primerni za adjuvantno zdravljenje ter bodo od njega tudi imeli korist.

Adjuvantno zdravljenje

Adjuvantno zdravimo bolnike z malignim melanomom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. To so bolniki s:

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

V preteklih tridesetih letih so v okviru kliničnih raziskav, tako randomiziranih kot nerandomiziranih, preizkušali številna adjuvantna 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 morda ostale po operaciji, ter izkazuje tudi protitumorsko aktivnost pri metastatski bolezni. Opravljene so bile številne klinične raziskave z različnimi odmerki IFN α in z različno dolгим zdravljenjem. 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 to primerjali z opazovanjem. Klinična raziskava Eastern Co-operative 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). Raziskava je bila randomizirana v skupini za zdravljenje z IFN α ali v 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 kažejo v prid zdravljenju z IFN α (1), kakor kažejo tudi rezultati v preostalih dveh raziskavah in metaanalizi vseh (2, 3). Omenjeni rezultati so vodili v registracijo IFN α , v visokih odmerkih za zdravljenje bolnikov z visokim tveganjem za ponovitev bolezni, ki je tako v ZDA kakor v Evropi postalo standardno in priporočeno.

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

preživetja) (4).

Opravljenе 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. Klinična raziskava EORTC 18991, ki je ugotavljala učinkovitost pegiliranega interferona – pegintron v adjuvantnem zdravljenju, kaže na učinkovitost tega s statistično značilnim podaljšanjem časa do progressa, povečanjem 5-letnega preživetja in tudi podaljšanje celokupnega preživetja, vendar pa tu razlika ni statistično pomembna (5).

V adjuvantnem zdravljenju melanoma so preizkušali tudi številne vaccine, tako polivalentne kot tudi alogene, vendar do sedaj nobeno izmed zdravljenj z vakcinami ni izboljšalo preživetja, zaradi česar se niso uvrstili v standardno zdravljenje.

Kontraindikacije za zdravljenje z IFN

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

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 in nepravilnosti v delovanju ščitnice. Neželeni učinki so obvladljivi.

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

Kirurgija ostaja poglavitni način zdravljenja bolnikov z omejenim melanomom, vendar pa adjuvantno 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.

Sistemsko zdravljenje

V sistemske zdravljenju metastatskega melanoma so preučevali tako sistemske kemoterapije kot imunoterapije, tako v monoterapiji kot v različnih kombinacijah (6). Najpogosteje so preučevali citostatike, kot so dakarbazin, temozolamid, cisplatin, karboplatin, preparati nitrozaureje, taksani, vindezin, vinblastin, v imunoterapiji pa interleukin-2 in interferon alfa, preučevali pa so tudi nova tarčna zdravila, kot so sorafenib, oblimersen in drugi.

Najučinkovitejši citostatik v zdravljenju metastatskega melanoma je še vedno dakarbazin. Z njim dosežemo objektivni odgovor na zdravljenje v 8 do 20 %, vendar so to večinoma samo delni odgovori, srednje trajanje odgovora pa je 4 do 6 mesecev, v manj kot 5 % pa so dosegli popolni odgovor (6). Manj kot 2 % bolnikov preživi 6 let. Temozolamid je analog dakarbazina, ki se pri fiziološkem pH kemično pretvori v

aktivni metabolit dakarbazina, MTIC. Prednost temozolamida je v tem, da je v obliki tablet in da prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. V klinični raziskavi faze III, v katero so bili vključeni bolniki brez možganskih metastaz, temozolamid v primerjavi z dakarbazinom ni pomembno izboljšal srednjega preživetja (7,7 meseca proti 6,4 meseca) in srednjega časa do progressa (1,9 meseca proti 1,5 meseca), manj pogosto pa je bilo napredovanje bolezni v centralni živčni sistem (7). Cisplatin in karboplatin sta srednje učinkovita v monoterapiji pri bolnikih z metastatskim melanomom. S cisplatinom so dosegli objektivni odgovor v 15 % o s kratkim srednjim trajanjem 3 mesece (8). Rezultati raziskav posameznih zdravstvenih ustanov kažejo, da je učinkovitost cisplatina odvisna od doze. Pri zdravljenju s karboplatinom so dosegli odgovor v 19 % (9). Preučevali so tudi učinkovitost docetaxela in paclitaksela. Slednji podaljša čas do napredovanja preživetja in celokupno preživetje v primerjavi z DTIC, vendar razlika ni statistično pomembna (10, 11).

Glede na učinkovitost citostatikov v monoterapiji so v kliničnih raziskavah preučevali kombinacije več citostatikov in pa kombinirano zdravljenje s kemoterapijo v kombinaciji z interferonom $\alpha 2b$ in interleukinom, oboje je bilo učinkovitejše v primerjavi s samo kemoterapijo, z odgovorom na zdravljenje v 40 do 60 %, v 10 % pa so dosegli popolne odgovore na zdravljenje. 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 (12, 13). Tako kombiniranega zdravljenja z imunoterapijo pri bolnikih z metastatskim melanomom ne priporočamo izven kliničnih raziskav.

V zadnjih letih je bilo v kliničnih raziskavah preizkušenih več novih tarčnih zdravil in imunoterapije. Klinično učinkovitost v podaljšanju časa do napredovanja bolezni in celokupnem preživetju sta izkazala ipilimumab in vemurafenib. Ipilimumab je protitelo proti citotoksičnemu T-limfocitnemu antigenu (anti-CTLA-4), vemurafenib pa je selektivni BRAF V600E kinazni inhibitor.

V dvojno slepo, randomizirano raziskavo III. faze (MDX010-20) bilo vključenih 676 bolnikov z metastatskim melanomom, ki so že bili zdravljeni z vsaj eno linijo kemoterapije (1 do 4 linijami). V raziskavi so bili zdravljeni s kombinacijo ipilimumaba s peptidnim cepivom gp100, samim ipilimumabom ali pa samo z gp 100. Primarni cilj raziskave je bilo podaljšanje celokupnega preživetja. Po 12 mesecih je bilo živih 44 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z ipilimumabom + gp 100, 46 % s samim ipilimumabom in 25 % zdravljenih samo z gp 100. Znižanje tveganja za smrt je bilo 34 % in 32 % v skupinah, zdravljenih z ipilimumabom v primerjavi s samim cepivom. Zdravljenje z ipilimumabom je boljše kot kombinacija ipilimumaba in cepiva, ter kakor cepivo samo, in statistično značilno podaljša preživetje do napredovanja bolezni, celokupno preživetje ter poveča odgovor na zdravljenje v primerjavi s cepivom. Med zdravljenjem z ipilimumabom se lahko pojavijo dobro znani in potencialno resni imunsko pogojeni neželeni učinki. Imunsko pogojeni neželeni učinki lahko prizadenejo predvsem prebavila, endokrine žleze, jetra ali kožo. Najpogostejši so kolitis in kožni izpuščaj, lahko se pojavi tudi vnetje hipofize. Omenjeni neželeni učinki so

obvladljivi (14).

Vemurafenib je t. i. mala molekula, ki se specifično veže in selektivno blokira kinazo BRAF z mutacijo V600E. Za uspešno delovanje tega zdravila je ključnega pomena ustrezna diagnostika, saj so za zdravljenje primerni le bolniki z BRAF-mutiranim genom. Predhodne raziskave so pokazala, da ima okoli 50 % bolnikov z melanom mutacijo BRAF.

BRIM 3 je randomizirana, odprta, multicentrična klinična raziskava faze III, v kateri so učinkovitost zdravljenja z vemurafenibom primerjali s standardno kemoterapijo (dakarbazin). V raziskavo je bilo vključenih 675 bolnikov, pri katerih BRAF V600-mutiranega napredovalega ali metastatskega melanoma prej niso zdravili. Primarna cilja raziskave sta bila skupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni. Stopnja objektivnega odgovora je bila v skupini bolnikov, ki so prejeli vemurafenib, 48,4 % v primerjavi s 5,5 % v skupini zdravljenih z DTIC. Tveganje za smrt se je v skupini, zdravljeni z vemurafenibom, zmanjšalo za 63 % (HR 0,37; 95 % CI 0,26 do 0,55; $p < 0,0001$), tveganje za napredovanje bolezni pa se je zmanjšalo za 74 % (HR 0,26; 95 % CI 0,20 do 0,33; $p < 0,0001$). Izboljšanje skupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni je bilo dokazano ne glede na spol, starost in dejavnike tveganja. Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z vemurafenibom v raziskavi so bili izpuščaji, bolečine v sklepih, preobčutljivost za sonce, utrujenost, povečane vrednosti jetrnih testov, keratoakantom in skvamozni karcinom kože (12 %) (15).

Metastatski melanom je še vedno neozdravljiva bolezen, pogosto s kratkim preživetjem bolnikov kljub zdravljenju, so se pa v zadnjih letih preživetja z uporabo novih zdravil podaljšala. Od citostatikov uporabljamo dakarbazin in temozolomid v monoterapiji, paclitaksel sam ali v kombinaciji s platina derivati. Nova spoznanja o biologiji celice so prinesla tudi bolniku prilagojeno zdravljenje, saj bolnike z mutacijo BRAF zdravimo z vemurafenibom, v imunoterapiji pa uporabljamo ipilimumab. V poteku pa je kar nekaj kliničnih raziskav, ki obetajo še nekaj novih zdravil za zdravljenje metastatskega melanoma.

Literatura

1. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstof MS et al. 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.
2. Sondak VK. Use of adjuvant therapy in cutaneous melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001; 13: 421-426.
3. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. A pooled analyses of Eastern Cooperative Oncology Group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:1670-1677.
4. Eggermont AMM, Suci S, Ruka 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.
5. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008 Jul 12; 372(9633): 117-126.
6. Atkins MB. The treatment of metastatic melanoma with chemotherapy and biologics. *Curr Opin Oncol*. 1997; 9: 205-213.
7. Middleton M, Grob J, Aaronson N, 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: 158-166.
8. Bafaloukos D, Aravantinos G, Fountzilias 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: 333-337.
9. Glover D, Ibrahim J, Kirkwood 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: 619-626.
10. 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: 171-172.
11. Zimpfer Rechner C, Hofmann U, Figl R, 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: 531-536.
12. 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: 168-173.
13. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma.: results from a Phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 2045-2052.
14. Khayat D, Coeffic D, Antroine EC. Overview of medical treatments of metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 414-427. Hodi FA et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010 Aug 19; 363(8): 711-23.
15. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2507-2516.

Elektrokemoterapija melanoma

Gregor Serša, Maja Čemažar, Nebojša Glumac, Marko Snoj

Izvleček

Elektrokemoterapija je način zdravljenja raka, ki združuje uporabo standardnih kemoterapevtikov in aplikacijo električnih pulzov na območje tumorja. S tem se večkrat poveča učinkovitost bleomicina ali cisplatina samo na področju dovedenih električnih pulzov. Elektrokemoterapija je sedaj v Evropi uveljavljen način zdravljenja različnih kožnih tumorjev, predvsem pa se je uveljavila pri zdravljenju kožnih in podkožnih zasevkov melanoma. Njena učinkovitost je okrog 80 % objektivnih odgovorov in okrog 60 % popolnih odgovorov po enkratni terapiji, z možnostjo izboljšanja odgovora ob ponavljajoči se terapiji. Elektrokemoterapijo uporabljamo predvsem pri zdravljenju kožnih, podkožnih in tranzit zasevkov melanoma ter krvavečih tumorjev in zasevkov v predhodno tretiranih področjih.

Razvoj elektrokemoterapije

Začetki elektrokemoterapije segajo v 90. leta, ko je Mir LM razvil to terapijo (1). Kmalu po objavi prvih predkliničnih rezultatov je sledila tudi prva klinična študija na Institutu Gustave Roussy, ki je potrdila obetavne predklinične rezultate in dokazala učinkovitost tega pristopa pri zdravljenju ploščatoceličnih tumorjev glave in vratu (2). Sledile so tudi druge klinične študije, kjer smo med prvimi poročali o učinkovitosti elektrokemoterapije tudi pri zdravljenju kožnih zasevkov melanoma (3, 4). Postopoma se je ta pristop zdravljenja uveljavil po Evropi, predvsem pri zdravljenju melanoma (5, 6). Sedaj se uporablja v 110 onkoloških centrih po Evropi in je letno zdravljenih več tisoč bolnikov.

Prelomnico pri uporabi elektrokemoterapije je predstavljala objava standardnih postopkov zdravljenja kožnih tumorjev in objava rezultatov multicentrične klinične študije (7, 8). Tehnološki razvoj je potekal tudi na generatorju električnih pulzov, potrebnim za izvajanje te terapije. Od prvega generatorja - Cliniporatorja, ki smo ga uporabljali za zdravljenje kožnih tumorjev, je sedaj na tržišču tudi generator za izvajanje te terapije pri globoko ležečih tumorjih različnih histologij. Ob tem je bilo potrebno razviti tudi primerne elektrode, tako da so sedaj, poleg standardnih kratkoigelnih in ploščatih elektrod, na voljo tudi dolgoigelnih, endoluminalnih in elektrod za zdravljenje možganskih zasevkov (9).

Danes je elektrokemoterapija priznana metoda zdravljenja v več državah in je tako zaračunljiva v zdravstvenem sistemu, tudi v Sloveniji. Velik napredek pri širjenju uporabe je prispevala uvrstitev elektrokemoterapije v evropske smernice zdravljenja melanoma, in sicer za zdravljenje kožnih zasevkov, ob bok ostalih ablativnih tehnikam (10). Letos je elektrokemoterapija priporočena tudi v smernicah NICE (National Institute of Health and Care Excellence) Velike Britanije, tako

za zdravljenje kožnih zasevkov melanoma, kot tudi primarne- ga kožnega raka. V smernice za zdravljenje melanoma jo je vključilo tudi nemško združenje dermatologov (11, 12). Zdravljenje z elektrokemoterapijo se v Sloveniji zaenkrat uporablja le na Onkološkem inštitutu Ljubljana, predvsem za zdravljenje kožnih zasevkov melanoma. Trenutno je v teku tudi klinična študija elektrokemoterapije pri zdravljenju jetrnih zasevkov kolorektalnega raka (13).

Mehanizmi delovanja elektrokemoterapije

Osnovni mehanizem delovanja je povečana prepustnost celičnih membran zaradi izpostavitve celic visoko-napetostnim električnim pulzom. S tem pride do povečane prepustnosti celične membrane in vnosa citostatikov, kot sta bleomicin in cisplatin, ki imata sicer oteženo prehajanje skozi celično membrano. Na ta način se njuno citotoksično delovanje močno poveča. Zaradi visokega povečanja učinkovitosti citostatika je za dobro učinkovitost elektrokemoterapije zadostna nizka koncentracija citostatika, ki ne povzroča sistemskih stranskih učinkov. Poleg citotoksičnega učinka elektrokemoterapije je pomemben tudi žilno razdiralni učinek elektrokemoterapije, ki je dobrodošel pri zdravljenju krvavečih tumorjev (14).

Klinični rezultati

Rezultati učinkovitosti elektrokemoterapije različnih onkoloških centrov so primerljivi. Pred kratkim objavljen sistematičen pregled in metaanaliza je pokazala, da električni pulzi povečajo učinkovitost kemoterapevtikov, bleomicina in cisplatina vsaj za 50 %. Podatki te analize na 150 bolnikih in 922 tumorjih kažejo, da je objektivni odgovor (OR) kožnih zasevkov melanoma po enkratni terapiji 80,6 %, pri tem je bilo 56,8 % popolnih odgovorov (CR) (15). Podatki zdravljenja melanoma na Onkološkem inštitutu Ljubljana, na 32 bolnikih in 187 nodulih melanoma, so primerljivi; 74,8 % zdravljenih nodulov je bilo v OR in 56 % v CR (16).

Ti podatki so se nanašali na tumorske nodule do velikosti 3 cm v največjem premeru, in za tumorje, ki so bili zdravljeni samo enkrat. Iz izkušenj in zadnje analize pa je znano, da je postopek zdravljenja možno ponavljati z enako učinkovitostjo na tistih nodulih, ki so večji od 3 cm in pri katerih enkratno zdravljenje ne zadošča (17).

Zadnji podatki kažejo, da je velikost tumorskih nodulov pomemben napovedni dejavnik za odgovor na zdravljenje. Ugotovljeno je bilo, da je enkratna terapija učinkovita le pri tumorjih, ki so manjši od 2 cm v največjem premeru. Za tumorske nodule, ki so večji od 2 cm, pa je priporočljiva večkratna terapija, v časovnih intervalih 4 do 8 tednov (16).

Postopek zdravljenja

Postopek zdravljenja z elektrokemoterapijo si lahko ogledate na kratki video predstavitvi (18).

Na kratko lahko povzamemo:

Za izvajanje elektrokemoterapije potrebujemo generator električnih pulzov in citostatik bleomicin ali cisplatin.

- Generator električnih pulzov generira električne pulze, ki so različnih amplitud, glede na vrsto elektrod, ki se uporabljajo (ploščate ali igelne). Za manjše nodule so bolj primerne ploščate elektrode, za večje pa igelne elektrode.
- Citostatik bleomicin se lahko injicira intratumorsko ali intravensko, medtem ko cisplatin dajemo samo intratumorsko. Intratumorski način se izvaja v primeru manjših in maloštevilčnih nodulov, intravenski pa pri večjih ali multiplih nodulih.
- Poseg se lahko izvaja v lokalni ali splošni anesteziji.
- Postopek: najprej injiciramo citostatik in po nekaj minutah na tumorje dovedemo električne pulze s primernimi elektrodami. Za učinkovitost terapije je potrebno pokriti celoten tumor s primernim električnim poljem, zato pri tumorjih, ki so večji od razmika med elektrodami, ponavljamo aplikacijo električnih pulzov dokler ni pokrit celoten tumor, vključno z varnostnim robom.
- Postopek je varen. Do sedaj ni bilo zabeleženih resnih zapletov, ni pa priporočena aplikacija pulzov na prsnem košu, nad srcem. Aplikacija električnih pulzov povzroči kontrakcije mišic, zato je potrebna anestezija.
- Zaradi farmakokinetike bleomicina je v času polurnega terapevtskega okna možno tretirati tudi do 100 nodulov in več.
- Celoten postopek običajno traja 30 do 40 minut, in je za to potrebna največ enodnevna hospitalizacija, lahko pa se izvaja ambulantno, v primeru lokalne anestezije.

Podrobnejša navodila so objavljena v standardnih postopkih, objavljenih v EJC Suppl 2006 (7).

Klinične indikacije za zdravljenje melanoma

Elektrokemoterapija se trenutno izvaja za zdravljenje kožnih zasevkov melanoma, če niso primerni za kirurško ali obsevalno zdravljenje.

Posebno je primerna za zdravljenje »in transit zasevkov«, ko je možno z elektrokemoterapijo v rednih intervalih, približno 4. tednov, uspešno kontrolirati lokalno rast novo nastalih kožnih zasevkov.

Poleg tega je elektrokemoterapija primerno in učinkovito zdravljenje za zasevke, v področjih, ki so bila predhodno zdravljena s kirurgijo ali radioterapijo.

V primeru krvavečih nodulov se je elektrokemoterapija pokazala kot učinkovit pristop za ustavitev krvavitve, z dobrim protitumorskim učinkom (14).

Zaključek

Translacija, ali uvajanje novih pristopov zdravljenja raka, je dolgotrajen postopek. Potrebni je več stopenj, od potrditve delovanja na predklinični stopnji, potrditve uspešnosti in varnosti terapije skozi klinične študije, do uveljavitve pristopa

Slika 1. Primer uspešnega zdravljenja kožnih zasevkov melanoma z elektrokemoterapijo. Po enkratni terapiji, kjer je bil injiciran cisplatin intratumorsko, so se tumorski noduli v dveh mesecih zmanjšali, nastala je krasta, ki je po tem odpadla. Ni bilo ponovitve lokalne bolezni do 8 let po elektrokemoterapiji



v klinični praksi. To je uspelo elektrokemoterapiji za kožne tumorje, predvsem kožne zasevke melanoma. Nadaljnji koraki uveljavljanja elektrokemoterapije gredo v smer standardnega zdravljenja tudi pri kožnih zasevkih drugih vrst tumorjev ter pri zdravljenju globoko ležečih tumorjev. Vzporedno z elektrokemoterapijo pa se postopoma uveljavlja tudi elektrogenska terapija, kjer imamo že tudi prve rezultate kliničnih preizkušanj (19).

Viri

1. Belehradek J-Jr, Orlowski S, Poddevin B, Paoletti C, and Mir L-M. Electrochemotherapy of spontaneous mammary tumours in mice. *Eur J Cancer* 1991; 27: 73-6.
2. Belehradek M, Domenge C, Luboinski B, Orlowski S, Belehradek J Jr, Mir LM. Electrochemotherapy, a new antitumour treatment. First clinical phase I-II trial. *Cancer* 1993; 72: 3694-700.
3. Rudolf Z, Stabuc B, Cemazar M, Miklavcic D, Vodovnik L, Sersa G. Electrochemotherapy with bleomycin: The first clinical experience in malignant melanoma patients. *Radiol Oncol* 1995; 29: 229-35.
4. Mir LM, Glass LF, Sersa G, Teissie J, Domenge C, Miklavcic D, Jaroszeski M-J, Orlowski S, Reintgen DS, Rudolf Z, Belehradek M, Gilbert R, Rols M-P, Belehradek J Jr, Bachaud JM, DeConti R, Stabuc B, Cemazar M, Coninx P, Heller R. Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours by electrochemotherapy. *Brit J Cancer* 1998; 77: 2336-42.
5. Mir LM, Glass LF, Sersa G, Teissie J, Domenge C, Miklavcic D, Jaroszeski M-J, Orlowski S, Reintgen DS, Rudolf Z, Belehradek M, Gilbert R, Rols M-P, Belehradek J Jr, Bachaud JM, DeConti R,

- Stabuc B, Cemazar M, Coninx P, Heller R. Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours by electrochemotherapy. *Brit J Cancer* 1998; 77: 2336-42.
6. Testori A, Rossi CR, Tosti G. Utility of electrochemotherapy in melanoma treatment. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 155-61.
 7. Mir LM, Gehl J, Sersa G, Collins CG, Garbay JR, Billard V, Geertsen P, Rudolf Z, O'Sullivan GC, Marty M. 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. *EJC Suppl* 2006; 4: 14-25.
 8. Marty M, Sersa G, Garbay JR, Gehl J, Collins CG, Snoj M, Billard V, Geertsen PF, Larkin JO, Miklavčič D, Pavlović I, Paulin-Kosir SM, Čemažar M, Morsli N, Soden DM, Rudolf Z, Robert C, O'Sullivan GC, Mir LM. Electrochemotherapy – An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPe (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *EJC Suppl* 2006; 4: 3-13.
 9. Miklavcic D, Sersa G, Brecelj E, Gehl J, Soden D, Bianchi G, Ruggieri P, Rossi CR, Campana LG, Jarm T. Electrochemotherapy: technological advancements for efficient electroporation-based treatment of internal tumors. *Med Biol Eng Comput* 2012; 50: 1213-25.
 10. Testori A, Rutkowski P, Marsden J, Bastholt L, Chiarion-Sileni V, Hauschild A, Eggermont AM. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 6: 22-9.
 11. ICG446 Electrochemotherapy for metastases in the skin (from non-skin origin and melanoma): guidance [<http://publications.nice.org.uk/electrochemotherapy-for-metastases-in-the-skin-from-tumours-of-non-skin-origin-and-melanoma-icg446>].
 12. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al. S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma" -- short version. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 563-602.
 13. Edhemovic I, Gadzijev EM, Brecelj E, Miklavcic D, Kos B, Zupanic A, Mali B, Jarm T, Pavliha D, Marcan M, Gasljevic G, Gorjup V, Music M, Pecnik Vavpotic T, Cemazar M, Snoj M, Sersa G. Electrochemotherapy: a new technological approach in treatment of metastases in the liver. *Tecnol Cancer Res Treat* 2011; 10: 475-85.
 14. Sersa G, Miklavcic D, Cemazar M, Rudolf Z, Pucihar G, Snoj M. Electrochemotherapy in treatment of tumours. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 232-40.
 15. Mali B, Jarm T, Snoj M, Sersa G, Miklavcic D. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 4-16.
 16. Mali B, Miklavcic D, Campana L, Cemazar M, Sersa G, Snoj M, Jarm T. Tumor size and effectiveness of electro-chemotherapy. *Radiol Oncol* 2013; 47: 32-41.
 17. Campana LG, Mocellin S, Basso M, Puccetti O, De Salvo GL, Chiarion-Sileni V, Vecchiato A, Corti L, Rossi CR, Nitti D. Bleomycin-based electrochemotherapy: clinical outcome from a single institution's experience with 52 patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 16: 191-99.
 18. Sersa G, Miklavcic D. Electrochemotherapy of tumors. *Journal of Visualized Experiments* 2008; 22: 1038.
 19. Spanggaard I, Snoj M, Cavalcanti A, Bouquet C, Sersa G, Robert C, Cemazar M, Dam E, Vasseur B, Attali P, Mir LM, Gehl J. Gene electrotransfer of plasmid AMEP in disseminated melanoma: Safety and efficacy results of a phase I first-in-man study. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2013; 24: 99-107.