

## ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA MALIGNEGA MELANOMA

Borut Štabuc\*

### Uvod

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

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

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

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

### KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

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

## OBSEVALNO ZDRAVLJENJE

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

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

## SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

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

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

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

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

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

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

## IMUNOTERAPIJA

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

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

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

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

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

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

## ZAKLJUČEK

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

## Literatura:

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