

Sadržaj

UVOD

1. Melanom tijekom povijesti –

<i>Sanda Stanec</i>	3
XVIII. stoljeće	3
XIX. stoljeće	3
XX. stoljeće	5

2. Epidemiologija i etiologija – *Aida Pašić i*

<i>Jasna Lipozenčić</i>	9
Epidemiologija melanoma	9
Incidencija melanoma i mortalitet od te bolesti u svijetu	9
Incidencija melanoma i mortalitet od te bolesti u Hrvatskoj	11
Etiologija melanoma	12
Okolišni čimbenici – karcinogeno djelovanje Sunčeva svjetla	13
Čimbenici domaćina	15

3. Prevencija i rizični čimbenici

melanoma – <i>Jasna Lipozenčić, Sandra Marinović-Kulišić, Aida Pašić</i>	22
Rizični čimbenici u nastanku melanoma	22
Metode prevencije	24

4. Biologija melanoma i obiteljski

melanom – <i>Sonja Levanat</i>	29
Biologija melanoma	29
Melanociti	30
Melanin	30
Patogeneza	30
Proliferacija	31
Stanični ciklus	34
Programirana stanična smrt	35
Aktivnost telomeraze	37
Angiogeneza	37
Invazivnost	37
Metastaziranje	37
Obiteljski melanom	39
Analize haplotipa	40
Lokus 9p21	40
CDK4 lokus	42

Proteini p16 i CDK4 u staničnom ciklusu	42
Ostali suspektni geni obiteljskog melanoma	42
Drugi melanomski geni	43

5. Klasifikacija i prognostički pokazatelji –

<i>Zdenko Stanec, Franjo Rudman</i>	47
Povijesni pregled klasifikacija melanoma	47
AJCC klasifikacija	49
AJCC klasifikacija iz 2002.	49
Pravila klasifikacije	52
Stadij I i II – kriteriji klasifikacije, prognostički pokazatelji	53
Stadij III – kriteriji klasifikacije, prognostički pokazatelji	56
Stadij IV – kriteriji klasifikacije, prognostički pokazatelji	59

DIJAGNOSTIKA

6. Klinička obilježja prekursorskih

lezija i melanoma – <i>Jasna Lipozenčić, Aida Pašić</i>	65
Prekursori malignog melanoma	65
Displastični nevus	66
Sindrom displastičnih nevusa	68
Kongenitalni melanocitni nevus	68
Klinička slika melanoma	70
Lentigo maligna	70
Lentigo maligna melanom	70
Površinsko šireći melanom	71
Nodularni melanom	72
Akrolentiginozni melanom	72
Rjeđi oblici melanoma	73
Dijagnostika melanoma (7. poglavlje)	75

7. Dijagnostički postupci – *Sanda Stanec*

Dijagnostika primarnoga tumora	79
Anamneza	79
Fizikalni pregled	80

Dodatne neinvazivne dijagnostičke metode	83	Rubovi ekscizije histoloških tipova melanoma – dijagnostičke dvojbe	138
Biopsija	84	Najčešće kirurške metode zatvaranja rana	139
Dijagnostika regionalnih metastaza	85	Mohsova kirurgija	140
Fizikalni pregled, ultrazvuk i citološka punkcija	85	Rekonstrukcija defekata nastalih ekscizijom malignoga melanoma	140
Limfoscintigrafija	86	Rekonstrukcija složenih defekata	142
Limfatičko označivanje	86	Primarno zatvaranje defekata mobilizacijom tkiva s rubova rane	142
Biopsija <i>sentinel</i> -čvora (10. poglavlje)	87	Rekonstrukcija kožnim presadcima	143
Dijagnostika udaljenih metastaza	88	Rekonstrukcija režnjevima	145
Laboratorijski testovi	88	Podjela režnjeva	145
Radiološke i ostale dijagnostičke metode	89	Slobodni prijenos tkiva	150
Sistematski pregledi	90	Rastezanje (ekspanzija) tkiva	151
8. Citološka dijagnostika – Karmen Trutin		Regionalne značajke i klinička primjena	152
<i>Ostović</i>	95	Glava i vrat	152
Dobivanje materijala, priprema i bojenje	97	Rekonstrukcija defekata čela	154
Mikroskopski izgled stanica	100	Rekonstrukcije defekata trupa	164
Dodatne tehnike	103	Rekonstrukcije defekata udova	165
Citokemija	103	Rekonstrukcija defekata gornjih udova	165
Imunocitokemija	104	Rekonstrukcija defekata donjih udova	170
Citologija melanoma u pojedinim kožnim sustavima	105	Rekonstrukcija defekata stopala	173
Melanom oka (poglavlje 21)	105	11. Uloga biopsije <i>sentinel</i>-čvora u liječenju melanoma – Mladen Stanec	180
Melanom glave i vrata (poglavlje 13)	106	Kirurgija <i>sentinel</i> -čvora	180
Genitalni melanom (23. poglavlje)	107	Biopsija <i>sentinel</i> -čvora u Klinici za tumor u Zagrebu	184
Citološka dijagnostika u KB »Dubrava«	107	12. Kirurško liječenje regionalne bolesti (stadij III) – Josip Unušić, Zlatko Vlajčić	186
9. Patohistološka dijagnostika – Smiljka Lambaša	116	Specifična terminologija	187
<i>In situ</i> melanom	116	Utjecaj nove klasifikacije na liječenje regionalne bolesti	187
Invazivni melanom	117	Utjecaj SLNB na liječenje regionalne bolesti	189
Patohistološki kriteriji za dijagnozu melanoma	119	Intraoperacijska patološka ili citološka analiza?	190
Diferencijalna dijagnoza	119	Indikacije za SLNB i ELND	191
Imunohistokemija u dijagnostici melanoma	120	Komparacija SLNB i ELND	191
Patohistološka dijagnostika na smrznutim rezovima	121	Utjecaj SLNB-a i ELND-a na preživljenje bolesnika	192
Standardni postupci u patohistološkoj dijagnozi melanoma	121	Identificiranje rizičnih regionalnih limfnih čvorova	193
Makroskopski pregled bioptičkog materijala	121	Disekcija limfnih čvorova (ELND, TLND) – kirurška tehnika	193
Mikroskopski pregled	122	Disekcija aksilarnih limfnih čvorova	193
Patohistološki nalaz	122	Epirohlejnarna disekcija limfnih čvorova	196
Tanki melanomi	123	Preponska disekcija limfnih čvorova ⁴⁴	196
Melanomi dijagnosticirani na Odjelu za patologiju »KB Dubrava«	123	Duboka (ilijačno-opturatorna) preponska disekcija	200
		Prevenција i liječenje komplikacija	202
KIRURŠKO LIJEČENJE		13. Kirurško liječenje metastatske bolesti (stadij IV) – Zdenko Stanec, Franjo Rudman	206
Kirurško liječenje lokaliziranog melanoma (stadij 0, I i II) – Rado Žic	129	Kirurško ili sistemno liječenje	207
Veličina ekscizije	130	Izbor bolesnika za kirurško liječenje	208
Ishodi randomiziranih kirurških studija	131		
Sadašnje preporuke za kirurško liječenje melanoma	135		

Kirurško liječenje melanomskih metastaza	208	Terapijska IPE	263
Koža, potkožje i udaljeni limfni čvorovi	208	Tehnika IPE-a	264
Pluća, traheja i bronhi	209	Izolirana infuzija ekstremiteta (IIE)	265
Mozak i kralježnična moždina	210	17. Kemoterapija i biokemoterapija –	
Metastaze u gastrointestinalnom traktu	211	Stjepko Pleština, Antonio Juretić,	
Jetra, žučni putevi i slezena	211	Nera Šarić	270
Kosti	212	Adjuvantno liječenje kemoterapijom	271
Bubreg i mokraćni putovi	212	Palijativna kemoterapija melanoma	272
Srce i perikard	212	Monoterapija (kemoterapija jednim citostatikom)	272
Endokrini organi	213	Polikemoterapija, kemohormonalna terapija i biokemoterapija	274
Ostale lokalizacije	213	18. Imunoterapija, genska i hormonska terapija – Antonio Juretić, Nera Šarić,	
14. Kirurško liječenje melanoma glave i vrata – Mišo Virag	217	Stjepko Pleština	277
Dijagnostički postupci (→ 7. poglavlje)	218	Osnove imunoterapije	278
Klasifikacija (→ 7. poglavlje)	219	Primjeri imunoterapije u kliničkom liječenju	285
Metastaze nepoznatoga primarnog melanoma	220	Bacili Calmette-Guérin (BCG)	286
Liječenje melanoma glave i vrata	220	Adjuvantni IFN- α	286
Rubovi ekscizije (→ 9. poglavlje)	221	Cjepivo <i>Canvaxin</i> (<i>CancerVax</i>)	289
Disekcije vrata	221		
Adjuvantno liječenje (→ 14., 16. i 17. poglavlje)	228		
Prognoza u bolesnika s melanomom glave i vrata	229		
		RECIDIVI, KONTROLNI PREGLEDI, PROGNOZA U BOLESNIKA S MELANOMOM	
ONKOLOŠKO LIJEČENJE		19. Postupak kod recidiva primarnoga tumora i regionalnih metastaza – Ivana Nola	297
15. Radioterapija – Nera Šarić, Antonio Juretić, Stjepko Pleština	237	Obradba bolesnika oboljelih od malignog melanoma	299
Osnove radioterapije i radiobiologije	237	Praćenje bolesnika	299
Radiobiologija malignog melanoma	242	Terapijski postupci kod lokalnog recidiva	300
Specifičnosti radioterapije malignog melanoma prema lokalizaciji bolesti	243	Samopregled i edukacija	301
Koža i regionalni limfni čvorovi	243	20. Kontrolni pregledi i praćenje – Sanda Stanec, Rudolf Milanović	303
Poslijeoperacijska radioterapija	244	Protokol kontrolnih pregleda prema stadiju bolesti	304
Čimbenici rizika za lokoregionalni recidiv	244	Stadij 0 (<i>melanoma in situ</i>) i I A (T1aN0M0)	304
Poslijeoperacijska radioterapija – doze, rezultati i klinička iskustva	246	Stadij I B (T1b/T2a N0M0) i II (T2b/T3a/b/T4a/b N0M0)	304
Sluznica	247	Stadij III (T1-4 a/b/ N1a/b/ N2a/b/c/ N3/M0)	306
Oklo	249	Stadij IV (T1-4/N1-3/M1a/b/c)	307
Palijativna radioterapija udaljenih metastaza malignog melanoma	251	Novi primarni melanom i recidiv bolesti	307
Metastaze kože, potkožja i limfnih čvorova	251	21. Prognoza u bolesnika s melanomom – Sanda Stanec, Rudolf Milanović	310
Mozak	252	Prognoza u stadiju lokaliziranog melanoma	310
Kosti	252	Prognoza u stadiju regionalnog melanoma	311
Kompresija kralježnične moždine	252	Prognoza u stadiju udaljenih metastaza	314
16. Hipertermička izolirana perfuzija i izolirana infuzija ekstremiteta – Zlatko Vlajčić	259	Ostali prognostički pokazatelji	314
Melfalan	260	Stadij lokaliziranog melanoma	314
Toksičnost IPE-a	261	Stadij regionalnog melanoma	315
Kombinacije kemoterapijskih agenasa	261	Stadij udaljenih metastaza	315
Tumornekrotizirajući faktor (TNF)	262		
Adjuvantna IPE	263		

OSTALA SIJELA MELANOMA I RJEĐI OBLICI

22. Melanom oka – Joško Pavan,	
<i>Borna Šarić</i>	321
Melanomi uveje	322
Melanomi šarenice.	322
Melanomi cilijarnog tijela.	323
Melanomi žilnice	324
Histološka slika melanoma uvealnoga trakta	325
Melanomi spojnice.	326
Metastatski melanomi oka	327
Dijagnostika melanoma oka	327
Klinički pregled	327
Fluoresceinska angiografija (FAG)	328
Ultrazvuk	328
Kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetna rezonancija (MR)	328
Biopsija	328
Liječenje melanoma oka	329
Fotokoagulacija	329
Radioterapija	331
Kirurško liječenje	333
Kemoterapija i imunoterapija.	334
Prognoza bolesti	334
23. Melanom sluznica glave i vrata –	
<i>Željko Bumber, Saša Janjanin</i>	337
Incidencija	338
Rasne razlike	338
Etiologija	338
Životna dob	339
Mjesta nastanka.	339
Simptomi	339
Histopatologija.	340
Incidencija bolesti prema stadijima.	340
Preživljenje.	340
Terapija.	341
24. Melanom sluznica ostalih organa –	
<i>Srećko Budi</i>	343
Epidemiologija	344
Patohistološke značajke	344
Određivanje stadija bolesti i prognoza	345
Melanom sluznice vulve i vagine.	345
Melanom vulve.	345
Melanom vagine	345
Liječenje vulvovaginalnog melanoma	346
Melanom sluznice anusa i rektuma.	346
Liječenje anorektalnog melanoma	347
Melanom sluznice urinarnog sustava	347
25. Melanom u dječjoj dobi –	
<i>Krešimir Martić</i>	350
Epidemiologija.	350
Rizični čimbenici i prekursori.	350
Kongenitalni melanom	353
Liječenje.	353
Prognoza dječjih melanoma	353
26. Melanom u trudnoći – Sanda Stanec	358
Melanom i oralni kontraceptivi.	358
Melanom i hormonsko nadomjesno liječenje	359
Melanom prije trudnoće.	359
Melanom tijekom trudnoće	359
Liječenje.	360
DODATCI	
Shematski prikaz rotokola liječenja melanoma, AJCC 202.	365
Protokol liječenja bolesnika s melanomom na Odjelu za plastičnu kirurgiju, KB Dubrava u Zagrebu	369

15

Radioterapija

Nera Šarić, Antonio Juretić, Stjepko Pleština

Sažetak

U liječenju melanoma indikacije za primjenu radioterapije postoje i nisu rijetkost. Čini se da se radioterapija u praksi čak indicira rjeđe nego što bi trebalo. Štoviše, postoje i mogućnosti provjere i/ili poboljšanja postojećih radioterapijskih protokola.

Kirurška resekcija lokaliziranog melanoma najčešći je glavni oblik primarnog liječenja. Radioterapija s radikalnom (kurativnom) namjerom obično se primjenjuje kad se kirurško liječenje ne može provesti ili ono nije bilo radikalno (kod rezidualne bolesti) ili pak kod povišenog rizika lokoregionalnoga recidiva. Kod uznapredovale ili metastatske bolesti radioterapija se primjenjuje s palijativnom namjerom, a radi poboljšanja kvalitete života.

U usporedbi s većinom drugih tumora, melanom se smatra relativno radiorezistentnim histološkim tipom tumora. Radiorezistentnost melanoma objašnjava se sporijim nagibom krivulje preživljenja stanica (široko »rame«) tako da je učinak radioterapije bolji primjenom razmjerno većih pojedinačnih doza (tzv. hipofrakcionirano zračenje). Usporedbom s povijesnom kontrolnom skupinom, hipofrakcionirano zračenje pokazuje bolju lokoregionalnu kontrolu i često je praktičnije u težih bolesnika s lošijom prognozom. Stoga se u radioterapijskoj praksi vrlo često upotrebljava hipofrakcionirano zračenje, iako randomizirana prospektivna istraživanja nisu potvrdila bolji učinak hipofrakcioniranja u usporedbi sa standardnim

Osnove radioterapije i radiobiologije

U liječenju bolesnika radioterapija se može primijeniti kao samostalna metoda liječenja ili u kombinaciji s drugim modalitetima liječenja (kirurškim, kemoterapijskim i s modifikatorima biološkog odgovora). Svrha je radioterapije aplikacija

precizno izmjerene doze zračenja definiranom tumorskom volumenu s minimalno mogućim (tolerantnim) oštećenjem susjednih, zdravih tkiva. Terapijski je cilj primjene ionizirajućega zračenja uništenje tumora (tumorskih stanica), odnosno izlječenje bolesnika ili barem produljenje života i/ili poboljšanje njegove kvalitete. Poput kirurgije, zračenje je lokalna, od-

nosno lokoregionalna metoda liječenja zloćudnih tumora. Budući da se većina zloćudnih tumora, osim lokalno, širi i putem krvi i limfe u udaljena tkiva i organe, dakle metastazira, za njihovo uspješno liječenje nužno je, uz lokalnu, primijeniti i sistemnu terapiju. Upravo udružena primjena kirurgije, radioterapije i sistemske terapije (kemoterapija, hormonska terapija, bioterapija) najčešći je terapijski pristup u onkologiji. Kako i što sve primijeniti u onkoloških bolesnika, s jedne strane ovisi o bolesnikovu općem stanju, a, s druge, o učinkovitosti i mogućnosti primjene pojedinih terapijskih modaliteta kod određenog tipa tumora. Iradijaciju određuju i planiraju onkolozi radioterapeuti¹⁻⁴.

Doticajem zračenja i tvari nastaje međudjelovanje, pri čemu se mijenjaju i svojstva zračenja i svojstva materije. Ionizacija je pojava kada, pod utjecajem zračenja, elektron izleti iz atoma svojega domaćina. Zračenje koje može izazvati ovu pojavu naziva se *ionizirajuće zračenje*. Rezultat su takva događaja parovi naelektriziranih čestica – elektrona i pozitivnih iona. Ionizacijsko zračenje, prolazeći kroz medij predaje svoju energiju, oslobađajući brojne brze elektrone u procesima poznatim kao fotoelektrični efekt, Comptonov efekt (neelastično raspršenje) i stvaranje parova. Doza zračenja koju primi bolesnik mjeri se u grejima (Gray; 1 Gy = 1 J/kg apsorbirane doze; omjer predane energije i mase ozračenog tijela)¹⁻⁴.

Prema vrsti nosioca energije zračenje može biti u obliku elektromagnetnih valova (fotoni) ili u obliku čestičnoga zračenja (elektroni, tj. β -čestice, protoni, neutroni, jezgre helija, tj. α -čestice i dr.).

U kliničkoj se praksi terapijski najčešće upotrebljavaju elektromagnetni valovi (fotoni) i elektroni megavoltnih energija. X-zrake i γ -zrake oblici su ionizacijskoga elektromagnetnoga zračenja i ne

razlikuju se ni po naravi ni po svojstvima. Nazivi X-zrake i γ -zrake odražavaju samo način kako su proizvedene. γ -zračenje nastaje energijskim prijelazima nestabilnih atomskih jezgara radioaktivnih tvari (aparati – kobaltni uređaji, ⁶⁰Co), dok X-zrake i megavoltni elektroni nastaju u električnim aparatima – terapijskim rentgenskim uređajima i u linearnim akceleratorima elektrona. U usporedbi s elektronima istih energija X-zrake i γ -zrake su prodornije¹⁻⁴.

Prema energiji elektromagnetnih valova, odnosno naponu rentgenskih uređaja za radioterapiju, radioterapija se može podijeliti na:

- površinsku (uređaji napona 20 do 150 kV)
- ortovoltnu ili dubinsku (uređaji napona 150 do 500 kV)
- supervoltnu (naponi 500 do 1.000 kV)
- megavoltnu (naponi veći od 1.000 kV)

Prema izvoru zračenja, radioterapiju dijelimo na:

- teleradioterapiju – kada se izvor nalazi izvan tijela; u kliničkoj praksi najčešća
- brahiterapiju – kada je izvor smješten u neposrednoj blizini zračenog područja.

Terapijska primjena ionizantnih zraka uslijedila je ubrzo nakon otkrića tada nepoznatih zraka (»X-zrake«) godine 1895., a otkrio ih je Wilhelm Conrad Röntgen (rođen 1845., a preminuo 1923. godine). Za svoje otkriće dobio je 1901. godine Nobelovu nagradu. U današnjoj kliničkoj praksi u radioterapiji najčešća je uporaba zraka megavoltnih energija jer zrake tih energija imaju maksimum apsorbirane doze na nekoj dubini (udaljenosti) od površine tijela. Time se može postići optimalnije ozračenje tumora, odnosno rela-

tivna pošteta zdravih tkiva i organa koji su »na putu« ionizantnih zraka od površine tijela do tumora u dubini tijela. Od teradioterapijskih aparata unatrag nekoliko posljednjih desetljeća u razvijenim zemljama prevladavaju linearni akceleratori. Oni stvaraju elektrone i fotone megavoltnih energija, najčešće u rasponu od 4 do 20 MV-a. Generacijski nešto stariji aparati jesu kobaltni uređaji koji su se u kliničku uporabu počeli uvoditi u pedesetim godinama prošloga stoljeća. Srednja je energija njihovih fotona 1,25 MV-a. U usporedbi s linearnim akceleratorima jednostavnije su konstrukcije (»mehanička«; jednostavnije i jeftinije održavanje), ali zbog razmjerno niske energije γ -zrake (1,25 MV-a) najčešće nisu prikladni za radikalno zračenje tumora u unutrašnjosti tijela (u prsnome košu, abdomenu i u zdjelici)¹⁻⁴.

U živom organizmu zračenje unosi višak energije u energetske stabilan sustav, započinjući tako kaskadu događaja koja će završiti biološkim oštećenjima različita opsega. Prvi korak u tom je nizu apsorpcija energije, pri čemu nastaju ioni i eksitirane molekule. Ti, primarni fizikalni procesi teku vrlo brzo u djelićima sekunde (10^{-17} – 10^{-16} s). Na njih se nadovezuje niz fizikalno-kemijskih procesa, stvarajući strukturno i funkcionalno izmijenjene molekule (kemijska oštećenja, 10^{-14} – 10^{-3} s)¹⁻⁴.

Zračenje može djelovati na bilo koju molekulu u stanici. Ta reakcija može biti izravna, to jest da neku molekulu izravno pogodi zračenje, ili posredna preko vode jer barem 80% staničnog sadržaja čini voda. Budući da najveći postotak staničnog sadržaja čini voda, najveća je mogućnost da zračenje pogodi upravo molekule vode. Pri tomu dolazi do radiolize vode i nastaju slobodni radikali koji mogu dalje djelovati i mijenjati (»oštećivati«) druge različite molekule u stanici. Doprinos po-

srednoga djelovanja zračenja mnogo je veći od izravnoga. Biološki učinci ionizantnih zraka nastaju mijenjanjem staničnih (makro)molekula čime se remete normalna stanična fiziologija i funkcioniranje stanica. Molekule DNK (geni) smatraju se kritičnim molekularnim metama za oštećenja uzrokovana direktnim ili indirektnim djelovanjem ionizantnoga zračenja (biomolekularna oštećenja, trajanje od sekunde do nekoliko sati). Budući da ionizantno zračenje prirodno postoji u našem okruženju, vjerojatno zbog evolucijske selekcije u stanicama postoje i mehanizmi »popravka« molekularnih oštećenja. U ovisnosti o molekulama koje su oštećene i o molekularnim mehanizmima koji su poremećeni, ishodi zračenja mogu biti smrt stanice, preživljenje oštećene ili poremećene stanice ili preživljenje potpuno »popravljen« stanice¹⁻⁴.

Do izražavanja vidljivih bioloških oštećenja u ozračenom organizmu mogu proći sati, dani, godine i desetljeća. Biološka oštećenja uočena nakon tog, latentnog perioda vrlo su različita (od »malih« promjena u genima, zloćudne alteracije, skraćanja života, pa do smrti). Biološke učinke zračenja možemo podijeliti u dvije skupine: **nestohastičke** (determinističke, predvidive) i **stohastičke** (nepredvidive). Deterministički učinci posljedica su većeg gubitka stanica, a nastaju nakon primjene »viših« doza zračenja. Da bi učinak bio vidljiv, potrebna je određena doza zračenja, to jest neki prag. Stohastički učinci (mutacije, rak, nasljedne promjene) vidljivi su tek nakon određena vremena latencije. Za njih nema praga, to jest može ih izazvati i »vrlo mala« doza zračenja. Stoga se kao točno određeni, determinirani događaj ne mogu predvidjeti, nego su predvidivi samo kao statistička vjerojatnost¹⁻⁴.

Ionizacijsko zračenje može oštetiti i/ili uništiti svaku stanicu. Klinička se je ra-

dioterapija razvila ponajprije na temelju empirije, odnosno na opažanju da su tumori, odnosno tumorske stanice s obzirom na normalne stanice (naglašeno) osjetljivije na ionizantne zrake. Upravo je ta činjenica razlog opravdane primjene zračenja u liječenju zloćudnih tumora. Svrha radioterapije, kao uostalom i svakoga drugog terapijskog postupka, jest što više pomoći bolesniku. Katkad je ta pomoć učinkovita, a katkad malena. Kada se zračenje primjenjuje s nakanom izlječenja od tumora ili bitnog produljenja života, tada se govori o zračenju s kurativnom namjerom, odnosno o **radikalnom zračenju**. Radikalno zračenje obično podrazumijeva primjenu relativno visokih cjelokupnih doza zračenja s rizikom oštećenja zdravih stanica i tkiva, ali unutar tolerantnih granica. Zračenje se primjenjuje i kada se zna da se izlječenje ili produljenje života ne može postići, a radi poboljšanja kvalitete života. Govori se tada o zračenju s palijativnom namjerom. **Palijativnim se zračenjem** želi postići što dugoročnija lokoregionalna kontrola bolesti (primjerice kod limfoma) ili se nastoje ukloniti ili ublažiti razni simptomi uzrokovani tumorom, (primjerice smanjiti bol, hematuriju, hemoptizu i slično)¹⁻⁴.

Ukupna doza zračenja koja se može aplicirati ograničena je podnošljivošću normalnih stanica i tkiva u susjedstvu tumora, koja se također neizbježno ozračuju tijekom zračenja tumora. Učinci zračenja ovise o ukupnoj dozi zračenja, broju pojedinačnih doza (tzv. frakcije), trajanju zračenja (u danima) te o volumenu tijela koji se ozračuje. Većina neposrednih (terapijskih) učinaka zračenja uvjetovana je ubijanjem stanica. Kliničko je iskustvo pokazalo da se primjenom tzv. fracioniranog zračenja može postići »bolji« anti-tumorski učinak, a uz »poštedu« zdravih stanica. Naime, zdrave stanice u usporedbi s tumorskim stanicama obično imaju

učinkovitije mehanizme popravka molekularnih oštećenja. Stoga se one u vremenu između zračenja (frakcija), pogotovo ako ono iznosi najmanje 6 sati, u relativno većoj mjeri uspiju »popraviti«. Na temelju takvog iskustva, u »standardnoj« kliničkoj teleterapiji zračenje s radikalnom namjerom najčešće se provodi dozom zračenja od 2 Gy po frakciji (po radnom danu) i radikalna se doza zračenja najčešće kreće rasponu od 60 do 70 Gy (zračenje u vremenu od 30 do 35 radnih dana/tijekom 6 do 7 tjedana). Ako se promijeni veličina pojedinačne doze zračenja (frakcije), mijenja se i radiobiološki učinak, pri čemu se zna da ne postoji »jednostavni« matematički omjer. Primjerice, zračenje sa 6 Gy u 6 frakcija, po jedna frakcija na tjedan (primjenjuje se često kod melanoma, tzv. hipofrakcionirano zračenje) nije radiobiološki ekvivalentno dozi od 36 Gy u 18 frakcija (2 Gy po frakciji). U ovisnosti o tzv. omjeru α/β (npr. uz omjer »1« ili »3«) to zračenje radiobiološki odgovara dozi od 84 Gy u 42 frakcije, odnosno dozi od 64 Gy u 32 frakcije (standardna zračenja s 2 Gy/frakciji)¹⁻⁴.

Eksperimentalni prikaz odnosa između apsorbirane doze zračenja (apscisa) i preživljenja stanica (ordinata) jesu tzv. *krivulje preživljenja*. U organizmu se oštećenje normalnih tkiva, a kao posljedica ubijanja stanica pod utjecajem zračenja, može očitovati relativno *rano* (tzv. akutno oštećenje ili reakcija) ili *kasno* (tzv. kasne reakcije). *Rana* oštećenja uzrokovana zračenjem nastaju u tkivima koja obiluju stanicama u fiziološkim diobama (koštana srž, gastrointestinalna mukoza i koža). Ta se oštećenja očituju relativno brzo, već i tijekom perioda radioterapije (npr. kod tumora glave i vrata zračenje s radikalnom namjerom, s pojedinačnim dnevnim dozama od 2 Gy može trajati i do 7 tjedana; cjelokupna doza 70 Gy). Nastaje zbog ubijanja matičnih sta-

nica, čime se interferira s fiziološkom repopulacijom stanica. U tkivima u kojima ne postoji brza repopulacija stanica posljedični se štetni učinci pojavljuju kasnije, mjesecima i godinama nakon zračenja. Te promjene nastaju kao posljedica oštećenja endotelnih i/ili parenhimalnih stanica raznih organa. Kliničko-patološke značajke *kasnih oštećenja* jesu fibroza, atrofija, vaskularna oštećenja, nekroza i slično. Akutne reakcije unutar standardnih doza zračenja, za razliku od kasnih reakcija, na sreću su obično reverzibilne, tj. uspiju se sanirati. Nadalje, dio reakcija organizma, odnosno neki učinci zračenja koji mogu nastati unutar nekoliko sati od zračenja, kao npr. mučnina i povraćanje pri ozračivanju tumora u području gornjeg dijela abdomena, vjerojatno su uvjetovani »akutnim« oslablađanjem upalnih citokina, a ne toliko samim ubijanjem stanica¹⁻⁴.

Budući da postoji više vrsta zračenja (fotoni, čestice) koje imaju različite karakteristike prodiranja i širenja u tkivu, potrebno je naći povezanost između određene vrste zračenja i njegova biološkog učinka (tj. uništenja stanica). To se može učiniti s pomoću relativne biološke učinko-

vitosti (engl. RBE – *relative biological effectiveness*), definirane kao omjer između doze 250 kVp X-zraka koje su uzete kao referentno zračenje i doze nekoga drugog ispitivanog zračenja koje postiže jednak biološki učinak (npr. proporcija preživjelih stanica *in vitro* ili funkcionalno oštećenje u pokusu *in vivo*). RBE nije konstanta nego ovisi o dozi, biološkom učinku koji se promatra, o vrsti stanica ili tkiva na kojem se promatra učinak i dr.¹⁻⁴.

Kao što je već napomenuto, frakcionirana radioterapija poštenija je za normalna tkiva, pri čemu se ne kompromitira antitumorski učinak zračenja. Broj pojedinačnih zračenja na dan (frakcija), kao i ukupan broj zračenja potreban za uništavanje tumorskih stanica, ovisi o radiobiologiji samog tumora i toleranciji okolnoga, zdravog tkiva, tako da postoji više vrsta frakcioniranja radioterapije (sl. 15-1):

- **konvencionalno (standardno) frakcioniranje:** dnevna tumorska doza TD=2 Gy, 5 puta tjedno. To je najčešća shema zračenja u kurativnoj primjeni i tada je kod većine tumora cjelokupna radikalna doza zračenja u rasponu od 60 do 70 Gy; primjena zračenja tijekom 6 do 7 tjedana.

Frakcioniranje zračenja

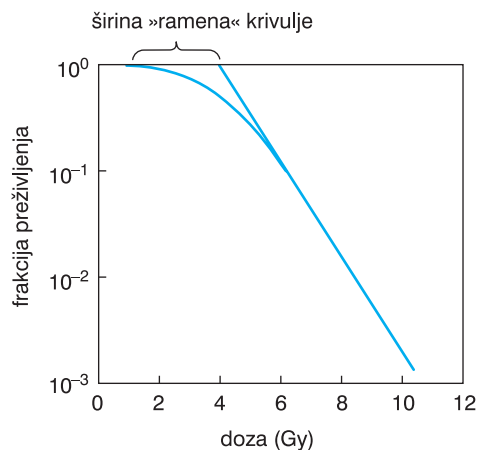
- Standardno frakcioniranje (2 Gy / fr / dan; 60 Gy)
- x x x x x . . . x x x x x . . . x x x x x . . . x x x x x . . . x x x x x . . . x x x x x
- Hiperfrakcioniranje (1,2 Gy / fr / 2 × dan; 72 Gy)
- x x x x x . . . x x x x x . . . x x x x x . . . x x x x x . . . x x x x x . . . x x x x x
- x x x x x . . . x x x x x . . . x x x x x . . . x x x x x . . . x x x x x . . . x x x x x
- Akcelerirano frakcioniranje (1,5 Gy / fr / 3 × dan; 54 Gy)
- x x x x x x x x x x x x x x
- x x x x x x x x x x x x x x
- x x x x x x x x x x x x x x
- Hipofrakcioniranje (6 Gy / fr / 2 × tjedno; 30 Gy)
- x . . x . . . x . . . x . . . x

Slika 15-1. Frakcioniranje radioterapije. Broj i veličina dnevnih frakcija zračenja, kao i ukupan broj zračenja mogu se prilagoditi radiobiološkim osobinama tumorskih stanica radi postizanja najvećeg mogućega učinka na tumor, a uz najmanje moguće oštećenje okolnoga zdravog tkiva i najmanje nuspojava. »x« označuje dan kada se provodi zračenje, a ».« dan bez zračenja.

- **hiperfrakcioniranje:** 2–3 frakcije na dan u pojedinačnoj dozi 1–1,2 Gy u minimalnom razmaku od 6 do 4 sata (dnevno više od 2 Gy), u ukupnom vremenu od 6 do 8 tjedana (dakle, uz veću ukupnu dozu). U smislu tolerancije postižu se isti kasni učinci na zdrava tkiva (nuspojave) a učinak je na tumorske stanice veći.
- **akcelerirano frakcioniranje:** 2–3 dnevne frakcije po 1,5–2 Gy uz skraćenje ukupnoga vremena zračenja, a uz ukupnu dozu ekvivalentnu standardnom frakcioniranju. Takvim se pristupom nastoji onemogućiti repopulacija tumorskih stanica, a koja nastaje kao reakcija u tumoru na ubijanje tumorskih stanica. Postiže se opet učinkoviti antitumorski učinak uz jednak tolerantan učinak na zdrava tkiva (na kasne nuspojave).
- **hipofrakcioniranje:** pojedinačne frakcije više od »standardne« frakcije od 2 Gy. Pri takvom je ozračivanju mogućnost izazivanja kasnih neželjenih nuspojava viša. Stoga se takva shema zračenja primjenjuje najčešće s palijativnom namjerom – cjelokupna doza u radiobiološkom ekvivalentu nije radikalna. Primjerice, ozračenje koštanih sekundarizama u 6 zračenja (frakcija) s 4 Gy po frakciji (zračenje u 6 radnih dana). Slično se kod nalaza moždanih metastaza za zračenje mozga primjenjuje 10 frakcija s 3 Gy/frakciji. S druge strane, mogućnost primjene hipofrakcioniranog zračenja s kurativnom namjerom postoji kod tumora (melanoma) kože, jer su oni na površini, a zdrava se tkiva nalaze tek »iza« tumora. Primjenom odgovarajuće energije zraka može se postići odgovarajuće visokodozno ozračivanje tumora uz relativno izbjegavanje ozračivanja normalnih struktura zbog smanjenja doze s dubinom¹⁻⁴.

Radiobiologija malignog melanoma

Klinička opažanja, a poslije i istraživanja *in vitro* na tumorskim stanicama upozorila su na različitu osjetljivost pojedinih histoloških vrsta zloćudnih tumora na zračenje. Melanom je bio među radiorezistentnijim⁵⁻⁷, a to je bilo u skladu s prijašnjim kliničkim zapažanjima i potvrđeno daljnjim istraživanjima^{8,9}. Krivulja preživljenja stanica melanoma pokazuje široko »rame« pri nižim dozama (sl. 15-2), što upućuje na to da je za isti učinak radioterapije, s obzirom na druge vrste zloćudnih tumora, kod melanoma potrebna veća doza pojedinačne frakcije. Točan uzrok toj pojavi nije razjašnjen, a to se tumači vjerojatnim brzim popravkom subletalnih oštećenja. Rezultati više istraživanja, osim kod metastaza mozga, upućuju na veći odgovor na zračenje kod pojedinačnih doza viših od 4 Gy u uspored-



Slika 15-2. Primjer stanične krivulje preživljenja. Povećanjem doze zračenja veća su i oštećenja stanica, tj. manji je udio frakcije preživljenja. Taj odnos nije od početka linearan, tj. pri manjim dozama moguć je popravak tzv. subletalnih oštećenja, tako da krivulja ima »rame« na početku. Kod melanoma je širina tog »ramena« veća nego u većine drugih tumora, i to upozorava na potrebu veće doze pojedinačne frakcije, tj. hipofrakcioniranje.

bi s dozama nižima od 4 Gy¹⁰⁻¹⁶. S druge strane, za razliku od prvotnih istraživanja, *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* u prospektivnom je randomiziranom kliničkom istraživanju (Trial 83-05) na 137 bolesnika usporedila učinak dvaju načina frakcioniranja; 4–8 Gy, jedna frakcija tjedno kroz 21 dan (1., 7., 15. i 21. dan) i 20–2,5 Gy, svakodnevno, 5 dana u tjednu. Kao rezultat nije nađena razlika u kompletnom (CR, prema engl. *complete response*) ili parcijalnom (PR, prema engl. *partial response*) odgovoru (CR 24,2% nasuprot 23,4%, PR 35,5% nasuprot 34,4%)^{17,18}. Ipak, treba napomenuti da je oko polovina lezija bila veća od 5 cm (a kod većih je lezija teže postići kompletan odgovor^{11,17}), a i nije praćena duljina trajanja odgovora koja bi pouzdanije upozorila na stupanj uništenja stanica.

Iako randomizirana istraživanja nisu potvrdila bolji učinak hipofrakcioniranja u usporedbi sa standardnim frakcioniranjem, prema retrospektivnim analizama i istraživanjima *in vitro* preporučuje se, ako to dopušta doza tolerancije okolnoga, zdravog tkiva, hipofrakcionirana radioterapija.

Specifičnosti radioterapije malignog melanoma prema lokalizaciji bolesti

Koža i regionalni limfni čvorovi

Primarna radioterapija

Liječenje izbora malignog melanoma kože jest kirurško uklanjanje koje, osim terapijskog učinka, osigurava i važne patohistološke prognostičke podatke. Nadalje, terapijski se učinak postiže u jednom do dva dolaska bolesnika, dok radioterapija zbog frakcioniranog tipa zra-

čenja zahtijeva brojnije dolaske. Stoga je radioterapija kao primarni oblik liječenja malignog melanoma kože malokad indicirana. Jedna je od iznimaka uznapredovali lentigo maligni melanom (LMM) kože lica, osobito u starijih bolesnika, kod kojega bi kirurška ekscizija zahtijevala veliki rekonstruktivni zahvat.

U planiranju radioterapije LMM-a jedan od važnih parametara jest dubina invazije tumora (procjena ili objektivni podatak na temelju histološke analize). O tome ovisi određivanje energije radioterapije. Osim toga, potrebno je isključiti postojanje regionalnih metastaza. Polje zračenja mora uključivati cijelo područje tumora s marginom 1 cm za lezije manje od 2 cm i marginom 2 cm za veće lezije. Ako nema podataka ni sumnje o postojanju regionalnih metastaza, elektivna radioterapija regionalnih limfnih čvorova nije indicirana. Zbog često neprepoznane invazije dermisa, koja može dovesti do lokalnog recidiva, preporučuju se energije X-zraka od 100 do 200 KeVp s adekvatnom filtracijom^{16,19} ili elektroni 6 do 9 MeV s odgovarajućom debljinom bolusa (obično do oko 1,5 cm). Pod »bolusom« se razumijevaju materijali koji po apsorpcijskim vrijednostima za fotone i elektrone slično vodi ili tkivu (više od 80% ljudskoga tkiva čini voda). Postavljaju se na površinu tijela u polju zračenja, a uloga im je kod primjene ionizantnih zraka ili čestica megavoltnih energija »izvlačenje« maksimuma apsorbirane doze k površini tijela jer se želi da se već i na površini kože ima maksimum apsorbirane doze.

Pregledom literature može se naći više preporuka u smislu doze zračenja za LMM: 35 Gy u 5 frakcija za lezije do 3 cm promjera, 45 Gy u 10 frakcija za lezije od 3 do 5 cm, a 50 Gy u 15–20 frakcija za lezije veće od 5 cm,²⁰ odnosno 45–50 Gy u 15–25 frakcija, tijekom 3–5 tjedana ili 3 puta na tjedan (svaki drugi dan) po 3 do

3,5 Gy do ukupne doze 50 Gy, ovisno o veličini i debljini lezije^{16,19}, čime se može postići lokalna kontrola u više od 90% slučajeva.

Budući da hiperpigmentacija uzrokovana lezijom može nakon završetka zračenja trajati 18 do 24 mjeseca, potrebno je pažljivo praćenje lezije (uz njezino fotografiranje), odnosno bolesnika treba redovito kontrolirati.

Druga indikacija za primarnu radioterapiju kod melanoma kože jest inoperabilni primarni tumor ili makroskopska rezidua. Terapijski se odgovor može postići u do 68% bolesnika (28% kompletan odgovor)²¹. Tako se npr. može kod inoperabilnoga površinsko širećeg (engl. *superficial spreading*) melanoma područja glave i vrata može provesti radioterapija u dozi od 45 Gy u 10 frakcija tijekom 2 tjedna do 50 Gy u 15 frakcija u tijeku 3 tjedna^{22,23}.

Frakcioniranje palijativne radioterapije inoperabilne lokoregionalne bolesti ovisi o proširenosti same bolesti, bolesnikovu općem stanju, predviđenoj duljini života i tehničkim mogućnostima. Kod uznapredovale lokoregionalne bolesti u području glave i vrata može se aplicirati 6 Gy dvaput na tjedan do ukupno 30 do 36 Gy¹⁵. Kod uznapredovalih metastaza aksilarnih i ingvinalnih limfnih čvorova, preporučuje se, a radi smanjenja kasnih nuspojava kao što su simptomatski limfedem i neuropatija, 50 Gy u 20 do 25 frakcija^{15,24}.

Poslijeoperacijska radioterapija

• Indikacije

Poslijeoperacijska radioterapija može se primijeniti lokalno na područje primarnoga tumora ili regionalnih limfnih čvorova. Moguće su indikacije:

1. za lokalnu radioterapiju *područja primarnog tumora*, a kod visokog rizika lokalnog recidiva:
 - a) kod nalaza pozitivnih rubova preparata uz nemogućnost reekscizije,
 - b) nakon jednostavne ekscizije (engl. *simple excision*) melanoma glave i vrata, a zbog nemogućnosti široke (radikalne) ekscizije (engl. *wide excision*);
2. za radioterapiju područja regionalnih limfnih čvorova:
 - a) elektivna radioterapija klinički negativnih limfnih čvorova kod visokog rizika subkliničke bolesti nakon ekscizije primarnog tumora,
 - b) adjuvantna radioterapija nakon ekstirpacije pozitivnih limfnih čvorova.

Elektivna se radioterapija ne provodi rutinski, kao ni elektivna disekcija limfnih čvorova vrata, jer unatoč kontroverznim stajalištima, randomizirana istraživanja elektivne disekcije nisu pokazala poboljšanje ukupnoga preživljenja²⁵.

Čimbenici rizika za lokoregionalni recidiv

- Lokalni recidiv (područje primarnoga tumora)
 - debljina primarnog tumora; Lokalni recidiv nakon »široke« lokalne ekscizije (kod klinički lokalizirane bolesti) iznosi 6,4% za lezije debljine od 1,5 mm do 3,9 mm, a 13,2% i više za lezije debljine 4 mm i više^{26,27}.
 - ulceracija primarnog tumora²⁸;
 - debeli dezoplastični melanom, osobito u području glave i vrata ili s perineuralnom invazijom^{29–31}; Lokalni recidiv u ovoj skupini iznosi do 50%.

- Regionalni recidiv u području limfnih čvorova vrata nakon ekscizije primarnog tumora
- debljina primarnog tumora;
Recidiv u nereseciranim regionalnim limfnim čvorovima nakon ekscizije primarnog tumora kod lokalizirane bolesti iznosi 26% za primarne lezije debljine 1,5 do 3,9 mm, i 43% za one debljine 4 mm i više³².
- Regionalni recidiv u području limfnih čvorova vrata nakon disekcije limfnih čvorova vrata

Regionalni recidiv u području vrata nakon elektivne disekcije iznosi 17%³³, dok nakon disekcije limfnih čvorova vrata zbog pozitivnih limfnih čvorova iznosi 15 do 50%³³⁻³⁷. Čimbenici rizika za loko-regionalni recidiv nakon disekcije limfnih čvorova vrata razlikuju se u različitim studijama, a najvažniji su:

- ekstrakapsularni prodor i broj zahvaćenih limfnih čvorova;

Tako je npr. rizik regionalnog recidiva nakon disekcije vrata 22% kod jednog pozitivnog limfnog čvora promjera manjeg od 3 cm i više od 50% kod zahvaćenih multiplih limfnih čvorova ili ekstrakapsularnog prodora³³. Ekstrakapsularni prodor kao rizični čimbenik potvrđuju i drugi autori³⁸, dok broj pozitivnih limfnih čvorova nije potvrđen u svim studijama, a također nije dokazan ni utjecaj sistemne adjuvantne terapije (kemoterapije ili imunoterapije)³⁹. Druge studije navode kao rizični čimbenik veličinu limfnih čvorova (veći od 3 cm). Slične rizične čimbenike kao indikacije za adjuvantnu radioterapiju navode razni autori^{21,23,35-42}.

- ustanova u kojoj je obavljena operacija;

Regionalni recidivi u vratnim limfnim čvorovima nakon disekcije znatno su manji u visokospecijaliziranim ustanovama

nego u područnim bolnicama. Nadalje, i prosječan je broj izvađenih limfnih čvorova veći u specijaliziranim ustanovama (35 prema 26)^{37,39,43}.

- Regionalni recidiv u području limfnih čvorova aksila i ingvinuma nakon disekcije limfnih čvorova

Rizik regionalnog recidiva u ležištima limfnih čvorova aksila ili ingvinuma nakon disekcije je znatno niži nego u području glave i vrata, a razlog tomu dijelom može biti u anatomskim ograničenjima vrata koja onemogućuju široke kirurške margine. Regionalni recidiv u području aksila i ingvinuma nakon disekcije iznosi oko 15% i ovisi o *broju zahvaćenih limfnih čvorova* (1 čvor 9%, 2–4 čvora 15%, 5–10 čvorova 17%, >10 čvorova 33%), *ekstrakapsularnom prodoru* (28%), *zamućenju* (engl. *matted*) limfnih čvorova (29%)³⁴. Iste čimbenike potvrđuju i drugi autori: broj zahvaćenih limfnih čvorova (1–3 čvora 25%, 4–10 čvora 46%, >10 čvorova 63%) ekstrakapsularni prodor (63%), i *veličina limfnih čvorova* (<3 cm 25%, 3–6 cm 42%, >6 cm 80%)³⁸.

Petogodišnje je preživljenje također povezano s brojem zahvaćenih limfnih čvorova nakon disekcije aksile tako da ono iznosi 74% nakon elektivne disekcije s negativnim limfnim čvorovima, 46% kod jednog pozitivnog čvora, a 10% kod više od 4 pozitivna čvora⁴⁴.

- Regionalni recidiv u području vratnih limfnih čvorova nakon disekcije tih čvorova i poslijeoperacijske radioterapije

Poslijeoperacijska radioterapija može smanjiti učestalost recidiva u regionalnim vratnim limfnim čvorovima na 7%, što nije statistički značajno⁴³, odnosno na 12% kod ekstrakapsularnog prodora⁴⁵. U slučaju poslijeoperacijske radioterapije, ekstrakapsularni prodor, kao ni broj za-

hvaćenih limfnih čvorova nemaju znatniji utjecaj na lokoregionalnu kontrolu, najvjerojatnije zbog učinka zračenja^{46,47}.

Utjecaj regionalnog recidiva na pojavu udaljenih metastaza

Učestalost je udaljenih metastaza veća od 50%^{34,35,39} i veća je u bolesnika s regionalnim recidivom od onih bez njega³⁹. Budući da je recidiv u području ležišta limfnih čvorova prediktivni čimbenik za udaljene metastaze (87% nasuprot 54%), preporučuje se adjuvantna radioterapija za sve bolesnike visokog rizika³⁸.

Poslijeoperacijska radioterapija – doze, rezultati i klinička iskustva

- Poslijeoperacijska radioterapija primarnog tumora

Uspoređivanjem lokalne ekscizije (engl. *local excision*) nodularnog melanoma s poslijeoperativnom radioterapijom (50 Gy u 10 frakcija tijekom dva tjedna) i samo široke lokalne ekscizije (engl. *wide local excision*) nije nađena značajnija razlika u lokalnoj kontroli i preživljenju uz manji morbiditet i bolji kozmetički izgled⁴⁸⁻⁵⁰.

Na temelju višegodišnjeg iskustva i uspoređivanja rezultata raznih istraživanja, u *M. D. Anderson Cancer Center* (Houston, SAD)⁵¹ preporučuje se adjuvantna radioterapija područja primarnog tumora kod ovih indikacija: dezmoplastični melanom područja glave i vrata, debeli ili ulcerirani nedezmoplastični primarni melanom, bliske ili pozitivne reseksijske margine, lokalni recidiv. Polje zračenja obuhvaća samo mjesto primarnog tumora s marginama od 2 do 4 cm, ako nije indicirana radioterapija regionalnih limfnih čvorova.

- Poslijeoperacijska radioterapija regionalnih limfnih čvorova

U *M. D. Anderson Cancer Center*^{15,47} provedena je u 174 bolesnika radioterapija limfnih čvorova kod primarnog melanoma područja glave i vrata. Indikacije su bile: debljina lezije 1,5 mm ili invazija retikularnog dermisa ili potkožja (elektivna radioterapija nakon široke ekscizije), pozitivni limfni čvorovi nakon ekscizije i terapijske disekcije vrata (adjuvantna radioterapija), relaps u limfnim čvorovima nakon disekcije vrata. Zračenje je provedeno u dozama od 5 frakcija po 6 Gy dvaput tjedno tijekom 2,5 tjedna. Petogodišnja lokalna kontrola (engl. *actuarial 5-year local control*) bila je 88%. Za razliku od drugih istraživanja lokalna kontrola nije bila uvjetovana debljinom primarne lezije, nalazom više od triju zahvaćenih limfnih čvorova, ni ekstrakapsularnim prodorom. Petogodišnje je preživljenje bilo 47%, i za razliku od lokalne kontrole, bilo je povezano s debljinom primarne lezije (100% do 1,5 mm, 72% 1,5 do 4 mm, 30% > 4 mm), i bilo je lošije u bolesnika s više od tri zahvaćena limfna čvora (23% prema 39% u onih s manje od tri čvora).

Smanjenje učestalosti regionalnog recidiva nakon adjuvantne radioterapije (u dozi 6 puta 5,5 Gy tijekom tri tjedna) provedene nakon disekcije vrata i parotidektomije kod melanoma glave i vrata potvrđen je i u nerandomiziranom prospektivnom istraživanju *Sydney Melanoma Unit* (18% disekcija + radioterapija, 40% samo disekcija), no nije dokazana statistička značajnost niti je adjuvantna radioterapija poboljšala preživljenje⁴³.

Stevens i sur.⁵² kao osobine primarnog tumora koji su indikacija za radioterapiju navode: mikroskopski pozitivne ili bliske kirurške rubove, neurotropna dezmoplastična histopatologija, recidiv s perineu-

ralnim širenjem, tumorski sateliti i rani ili multipli recidivi. Kod histološki pozitivnih limfnih čvorova nakon disekcije vratnih limfnih čvorova, aksila ili prepona, nepovoljni su čimbenici (engl. *adverse factors*) bili: pozitivni rubovi, ekstrakapsularni prodor, multipli zahvaćeni limfni čvorovi, perineuralno ili vaskularno širenje i zahvaćanje parotidnoga čvora. Radioterapijska je doza bila 30 do 36 Gy u 5–7 frakcija tijekom 2,5 tjedna, počevši 6–10 tjedana nakon operacije. Recidiv je u polju zračenja bio 11% u usporedbi s 50% u operiranih bolesnika bez radioterapije. Recidiv u polju bio je jedini prediktorni čimbenik za smanjeno preživljenje. U 58% bolesnika koji su preživjeli dvije godine kao kasna nuspojava pojavio se je simptomatski limfedem, zbog čega autori preporučuju produljenje ukupnoga vremena radioterapije (uporaba standardnog fraktioniranja). Shen i sur.³⁹ u svojem istraživanju ne nalaze znatnije manji recidiv nakon adjuvantne radioterapije malignog melanoma glave i vrata, pa ne preporučuju rutinsku poslijeoperacijsku radioterapiju, osim u bolesnika s ektranodalnim prodorom.

U M. D. Anderson Cancer Center adjuvantnu radioterapiju nakon disekcije vrata kod melanoma područja glave i vrata, preporučuju ako su prisutni ovi patološki rizični čimbenici: ekstrakapsularni prodor, multipli zahvaćeni limfni čvorovi, veliki ili zamućeni (*matted*) limfni čvorovi. Elektivna se radioterapija negativnih limfnih čvorova ne preporučuje rutinski, a osobito ne nakon sve veće primjene biopsije »čvora čuvara« (engl. SLNB – *sentinel lymph node biopsy*). U primarnih melanoma 1,0 mm debljine preporučuje se SLNB i ako je ona pozitivna, moguća je ili disekcija vrata ili radioterapija⁵¹.

Preporučene su doze zračenja 30 Gy u 5 frakcija (6 Gy po frakciji) tijekom 2,5 tjedana. Bolesnik je u položaju tzv. slo-

bodnog vrata (engl. *open neck*). Polje zračenja obuhvaća primarni tumor i regionalnu limfnu drenažu, a zrači se elektroničnom energijom određuje prema CT dozimetrijskom planiranju i uz pomicanje granice između polja tijekom zračenja. Potreban je oprez ako su u polju zračenja mozak ili kralježnična moždina. Tada se preporučuje maksimalna doza na mozak i kralježničnu moždinu do 24 Gy u 4 frakcije, uz uporabu odgovarajućih bolusa ili uz redukciju polja⁵¹.

Adjuvantna radioterapija aksile preporučuje se: kod ekstrakapsularnog prodora ako su zahvaćeni limfni čvorovi 3 cm, ako su zahvaćena 4 ili više čvora ili ako je riječ o recidivu nakon kirurške resekcije. Radioterapija ingvinalnog područja u kliničkoj se praksi preporučuje rjeđe, iako su indikacije iste, a učestalost edema noge nije znatno veća od edema ruke, slično kao i nakon disekcije limfnih čvorova^{53,54}.

Tehnika radioterapije područja aksile⁵¹

Doza 30 Gy u 5 frakcija (6 Gy po frakciji) tijekom 2,5 tjedana, prednjim (AP) i stražnim (PA) fotonskim poljima, uz zahvaćanje supraklavikularnih i aksilarnih limfnih čvorova. Treba voditi računa o toleranciji pluća i kralježnične moždine na zračenje. Napose kod kralježnične moždine ne smije se prekoračiti doza tolerancije (ekvivalentna dozi od 44 Gy u 22 frakcije).

Sluznica

Melanom sluznice najčešće se pojavljuje u području glave i vrata (nazofarinks, usna šupljina, paranazalni sinusi, nosna šupljina i dr.), zatim u području probavnoga sustava (jednjak, anus i rektum i dr.) i ženskih spolnih organa (vagina, vulva i dr.).

Prognoza je melanoma sluznice lošija od prognoze kutanog melanoma s petogodišnjim preživljenjem od 20 do 30%⁵⁵⁻⁵⁷. Kao najvažniji prognostički čimbenik navodi se invazija dublja od 0,7 mm⁵⁸, dok zahvaćenost limfnih čvorova nije prognostički čimbenik. Uzrok tim razlikama prema kutanom melanomu može biti manjak limfocitnih infiltrata oko tumora (koji postoje kod kutanog melanoma), a koji mogu upućivati na manjak imunološkog odgovora. Nadalje, mogući uzroci još mogu biti povećana vaskularnost i ulceracije kao i uznapredovalije lezije utvrđene pri dijagnozi^{55,59,60}. Recidivi se najčešće pojavljuju kod melanoma glave i vrata u regionalnim limfnim čvorovima uz udaljene metastaze, dok melanomi sluznice anorektalnog područja i melanomi ženskih spolnih organa najčešće recidiviraju u obliku udaljenih metastaza.

Glava i vrat (nazofarinks, usna šupljina, paranazalni sinusi, nosna šupljina i drugo)

Preživljenje bolesnika s malignim melanomom sluznice područja glave i vrata uglavnom je loše zbog udaljenih metastaza, a ne zbog lokoregionalnog recidiva^{23,61}. Zbog tog razloga, kao i zbog rezultata radioterapije koji su usporedivi s rezultatima kirurškog zahvata, neki autori preporučuju primarnu radioterapiju, a kirurški zahvat u slučaju neuspjeha radioterapije. Adjuvantna poslijeoperacijska radioterapija može se preporučiti kod histološki dokazanih bliskih ili pozitivnih rubova, perineuralne invazije, velikih primarnih tumora i kod lokalizacije melanoma u nosnoj šupljini i u paranazalnim sinusima⁵¹. Doze ovise o lokalizaciji primarnog tumora, npr. 30 Gy u 5 frakcija tijekom 2,5 tjedna, dvije frakcije na tjedan, odnosno, ako je u polju zračenja za-

hvaćen SŽS, preporučuju se manje dnevne doze, npr. 50–60 Gy u frakcijama od 2 Gy tijekom 5–6 tjedana. Stavovi o zračenju regionalnih limfnih čvorova nisu usklađeni s obzirom na prije navedenu lošu prognozu. Slično tomu, ne postoji ni usklađenost glede elektivne disekcije vrata⁶².

Kao glavne prognostičke čimbenike za preživljenje (*disease-specific survival*), Patel i sur.⁶³ univarijantnom analizom nalaze: klinički stadij pri dijagnozi, debljinu tumora veću od 5 mm, prisutnost vaskularne invazije i razvoj nodalnih i udaljenih metastaza. Multivarijantnom analizom razvoj nodalnih metastaza gubi statističku značajnost. Retrospektivnom analizom 89 bolesnika liječenih u *Royal Marsden Hospital* (London, UK) zbog melanoma sluznice područja glave i vrata utvrđeno je ukupno petogodišnje preživljenje od 23%, a desetogodišnje od 12%. Jedini značajni prediktor preživljenja bio je stadij bolesti pri postavljanju dijagnoze. Adjuvantna radioterapija radikalno operiranih tumora nije znatnije smanjila lokalni recidiv ili poboljšala preživljenje⁶⁴. Kingdom i Kaplan⁶⁵ nalaze poboljšanje intervala bez znakova bolesti (engl. *disease-free interval*) kod poslijeoperativne radioterapije melanoma sluznice nosne šupljine i paranazalnih sinusa i preporučuju resekciju s negativnim rubovima i poslijeoperacijsku iradijaciju svih takvih bolesnika.

Pojedinačne frakcije zračenja veće od 4 Gy u manjoj su seriji bolesnika pokazale bolji rezultat od manjih frakcija⁶⁶. Iako rjeđe, kod lokaliziranih oblika melanoma sluznice u obzir dolazi i liječenje drugim oblicima radioterapije. Tako Shibuya⁶⁷ opisuje liječenje melanoma gornje čeljusti (uglavnom stadij I) brahiterapijom (intraoralna mullaža ⁶⁰Co, ¹⁹²Ir, ¹⁹⁸Au u ukupnoj dozi 72–120 Gy u 5–10 dana i intersticijska brahiterapija ¹⁹⁸Au, u dozi 90

Gy) ili intraoralnim elektronskim snopom (u ukupnoj dozi 70–80 Gy u 7–8 frakcija). Lokalna je kontrola postignuta u 79% u manjoj seriji od 28 bolesnika.

Probavni sustav (jednjak, anus i rektum i dr.)

Općenito je prihvaćeno da nema značajne razlike u ukupnom preživljenju nakon »široke« lokalne resekcije (engl. *wide local resection*) i abdominoperinealne resekcije kod melanoma sluznice anorektalnog područja^{68–73}. Stoga neki autori preporučuju⁵¹ široku lokalnu eksciziju i poslijeoperativnu radioterapiju u dozi 30 Gy u 5 frakcija tijekom 2,5 tjedana, fotoniima 18 MV, na područje ležišta primarnog tumora i regionalnih limfnih čvorova u maloj zdjelici i ingvinalnih limfnih čvorova. Abdominoperinealna resekcija tada je predviđena samo ako se lokalnom resekcijom ne može ukloniti tumor u cijelosti ili u slučaju recidiva nakon lokalne resekcije.

Ženski spolni organi (vagina, vulva i dr.)

Petogodišnje preživljenje ovih je bolesnica samo 8,4%⁷⁴ uz visoku učestalost udaljenih metastaza, vjerojatno zbog uznapredovalosti primarnog tumora pri postavljanju dijagnoze. Primjerice, samo 5% bolesnica ima lezije debljine do 2 mm⁷⁵. Metaanalizom na 129 bolesnica nađeno je da preživljenje nije povezano s načinom liječenja, tj. nije nađena razlika između bolesnica liječenih ograničenim ili radikalnim kirurškim zahvatom, radioterapijom, kombinacijom kirurškog zahvata i radioterapije, kombinacijom kirurgije ili radioterapije s kemoterapijom⁷⁶.

Iako neki autori nalaze bolju prognozu bolesnica s radikalnim kirurškim zahvatom⁷⁷, drugi to ne potvrđuju i ne na-

laze povezanost ukupnoga preživljenja s opsežnošću kirurškog zahvata, tako da preporučuju ograničenu, poštenu (engl. *function-sparing*) resekciju^{78–82} s poslijeoperacijskom adjuvantnom hipofrakcioniranom radioterapijom⁸³ slično kao kod melanoma sluznice anorektuma. Polje zračenja pokriva ležište primarnog tumora i medijalne ingvinalne limfne čvorove⁵¹.

Oko

Indikacije

Izbor oblika liječenja (opservacija, laserska fotokoagulacija, termoterapija, kontaktna brahiterapija, engl. *plaque brachytherapy*, čestična radioterapija, engl. *charged particle radiation therapy*, lokalna resekcija (enukleacija)) ovisi o veličini tumora, aktivnosti, lokalizaciji, uzorku rasta (engl. *growth pattern*), općem stanju i dobi bolesnika te o stanju drugog oka^{84–86}. Radioterapija melanoma oka može biti u obliku teleradioterapije ili brahiterapije.

Prema uputama *American Brachytherapy Society* (ABS), indikacije za primjenu episkleralne kontaktne brahiterapije (engl. *episcleral plaque brachytherapy*) melanoma žilnice jesu⁸⁷:

- srednje veliki melanom žilnice (između 2,5 i 10 mm visine i <16 mm bazalnog promjera) ako je bolesnik dobroga općeg stanja i bez znakova metastaza
- mali melanomi ako je opservacijom zamijećen rast
- neki veliki melanomi

Veće se lezije češće liječe enukleacijom⁸⁸, iako u obzir dolazi i brahiterapija ako lezija ne pokazuje brz rast (engl. *fast growth pattern*), nije difuzna i ne prodire kroz bjeloočnicu.

Bolesnici s peripapilarnom ili makularnom lokalizacijom imaju češće oštećenje vida i manju lokalnu kontrolu, što treba uzeti u obzir pri planiranju liječenja⁸⁹. U tom slučaju postoje posebno oblikovane zarezano pločice (engl. *notched plaques*) za jukstapapilarne lokacije⁸⁸⁻⁹¹. Relativna su indikacija za brahiterapiju i gotovo svi aktivno rastući melanomi u jedinom zdravom oku. Bolesnici s velikim prodorom kroz bjeloočnicu, difuznim melanomom i tumorskim zahvaćanjem više od polovice cilijarnog tijela nisu pogodni za kontaktnu brahiterapiju. Preporučuje se minimalna tumorska ¹²⁵I doza od 85 Gy po 0,60–1,05 Gy/h uz uporabu AAPM TG-43 za izračunavanje doze.

Tehnika zračenja i doze

Brahiterapija se najčešće provodi s pomoću polukuglastih pločica koje sadržavaju radioaktivne izvore i koje se kirurškim putem, nakon imobilizacije bolesnika oka, zašiju na bjeloočnicu iznad tumora, gdje ostaju 3 do 10 dana. Doza je zračenja najintenzivnija na području najbližem izvoru, tako da se brahiterapijom postiže maksimalna poštuda okolnoga, zdravog tkiva. Oblik pločica može biti okrugli ili polukružan (npr. za tumore oko vidnog živca), a neke pločice mogu biti i individualno oblikovane prema anatomskim osobinama oka svakoga pojedinog bolesnika. Pločice za ¹²⁵I, za razliku od pločica za ⁶⁰Co, omogućuju individualan raspored radioaktivnih izvora koji se lijepo između podloge i zlatnog pokrova (služi smanjivanju zračenja tkiva izvan oka). Razmještaj izvora, kao i oblikovanje pločice, rade se prema prethodno učinjenim ultrazvučnim, angiogramskim i drugim nalazima kojima se točno određuju smještaj, veličina i granice tumora, a prema tome se kompjutorski izrađuje izodozni plan zračenja. S obzirom na pojača-

nu zaštitu okolnoga tkiva, i time smanjen doprinos tumorskoj dozi od raspršnog zračenja, iako je distribucija doze ¹²⁵I slična ⁶⁰Co, doza u središnjoj osi može biti nešto manja⁹²⁻⁹⁵, što treba uzeti u obzir pri planiranju. Brahiterapija takvim pločicama najčešće se primjenjuje za liječenje melanoma šarenice, cilijarnog tijela i jukstapapilarno smještenog melanoma žilnice.

Najčešći radioaktivni izvori koji se upotrebljavaju za brahiterapiju su: ⁶⁰Co, ¹⁰⁶Ru/¹⁰⁶Rh, ²²²Rn, ¹⁰³Pl, ¹²⁵I, ¹⁹⁸Au i ¹⁸²Ta. ¹²⁵I najčešće se rabi u SAD-u i Kanadi, ¹⁰⁶Ru u Njemačkoj. Nisu nađene veće razlike u lokalnoj kontroli kod primjene različitih tehnika brahiterapije.

Teleradioterapija se najčešće primjenjuje čestičnim zračenjem ili fotonima.

Stereotaktična radioterapija nepovoljno smještenih uvealnih melanoma fotonima energije 6 MV ukupne doze 60 Gy u 5 frakcija po 12 Gy, tijekom 10 dana, postiže lokalnu kontrolu u 98%⁹⁶.

Jedna od najtežih nuspojava radioterapije jest gubitak vida, a njegova učestalost ovisi o veličini tumora, lokalizaciji, tj. blizini foveje^{97,98} i dozi (50 Gy na foveju i optički disk dovodi do gubitka vida u roku 2–3 godine)⁹⁹. Ostale su teže nuspojave: proliferacijska retinopatija, makulopatija, papilopatija, katarakta, krvarenje u staklasto tijelo, nekroza bjeloočnice, optička neuropatija i sekundarni neovaskularni glaukom.

Iako je lokalna kontrola postignuta liječenjem brahiterapijom ili čestičnim zračenjem slična, čestično zračenje uzrokuje teže komplikacije prednjega očnog segmenta. Da bi se poboljšao rezultat liječenja tumora smještenih uz optički disk, brahiterapija se često kombinira s laserskom fotokoagulacijom ili transpupilarnom termoterapijom¹⁰⁰⁻¹⁰².

Rezultati i rizični čimbenici

Zbog loše prognoze nakon enukleacije, u SAD-u i Kanadi je provedena prospektivna, randomizirana studija COMS (*Collaborative Ocular Melanoma Study*) koja je, uz ostalo, usporedila preživljenje bolesnika liječenih enukleacijom i onih liječenih brahiterapijom^{103–105}. Prema COMS-ovu izvještaju br. 18, među 1.317 bolesnika nije nađena razlika u mortalitetu nakon ¹²⁵I brahiterapije ili enukleacije tijekom 12 godina praćenja. Prema nekim autorima, enukleacija može pogoršati prognozu bolesnika¹⁰⁶, no istraživanja prijeoperativne radioterapije kod velikih intraokularnih tumora nisu pokazala poboljšanje preživljenja^{107,108}.

Brahiterapija ¹²⁵I neresektabilnoga difuznog melanoma šarenice može postići kontrolu u više od 90% bolesnika^{109,110}. Lokalni recidiv nakon brahiterapije iznosi do 16%^{90,98,111}, a prediktivni čimbenici za lokalni recidiv jesu mlađa dob (< 35 godina) i lokalizacija u gornjem i donjem dijelu oka⁹⁰.

Čestična radioterapija (engl. *particle beam therapy*) npr. ionima helija, po nekim autorima postiže bolju lokalnu kontrolu (procijenjena petogodišnja vjerojatnost lokalne kontrole 96,3%,^{112,113}).

Palijativna radioterapija udaljenih metastaza malignog melanoma

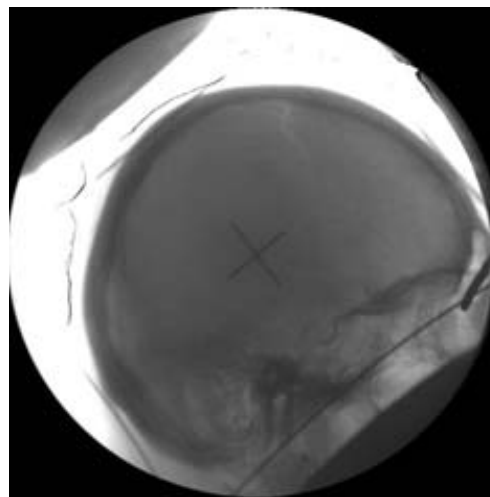
Koristeći se raznim oblicima frakcioniranja radioterapije u 121 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim melanomom, Seegenschmiedt i sur.¹¹⁴ nalaze bolju prognozu u bolesnika sa zahvaćenom kožom, mekim tkivima ili s metastazama u limfnim čvorovima u usporedbi s bolesnicima s udaljenim metastazama, i to u smislu odgovora (44% na-

suprot 17%), medijana preživljenja (engl. *median survival*) (26 mj. nasuprot 7 mj.) i petogodišnjeg ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*), (14% nasuprot 0%).

Metastaze kože, potkožja i limfnih čvorova

Preporučene su doze 5–6 frakcija od 6 Gy dvaput tjedno¹¹⁵ ili tri jednotjedne frakcije (dani 0–7–21)⁵⁰. U bolesnika s velikim aksilarnim ili ilioingvinalnim metastazama, a relativno duljeg očekivanog trajanja života, preporučuje se palijativna radioterapija s nižom dozom po frakciji (npr. 50 Gy u 20–25 frakcija), radi smanjivanja rizika za edem udova i neuropatije⁵¹.

Rezultati: Odgovor se postiže u oko 2/3 bolesnika, a ovisi o veličini tumora



Slika 15-3. Simulacija radioterapije metastaza u mozgu. Zračenjem mozga u palijativne svrhe kod multiplih metastaza u volumen zračenja zahvaća se cijeli endokranij. Granica prema očima mora biti osobito jasna da bi se izbjeglo zračenje očiju, a prema potrebi se na to područje može staviti zaštita (npr. zaštitni blokovi od Woodove slitine ispred aparata u snopu zračenja). Zbog toga je važno pravilno namjestiti glavu pri planiranju zračenja, kao i osigurati uvijek jednak položaj glave pri zračenju.

prije radioterapije. Kompletan se odgovor postiže u samo oko 20% lezija većih od 5 cm,^{11,17} ali u 79% lezija manjih od 3 cm. Zbog toga se preporučuje što ranije započeti s radioterapijom, prije nego melanomska lezija naraste.

Mozak

Medijan preživljenja bolesnika s metastazama u mozgu iznosi oko 4 mjeseca¹¹⁶, a preživljenje je bolje u bolesnika s duljim intervalom bez znakova bolesti, u mlađih bolesnika, te u bolesnika bez znakova ekstrakranijalne bolesti i kod onih liječenih kirurškim zahvatom^{114,116}. Kako je već navedeno, metastaze mozga ne pokazuju bolji odgovor na hipofrakcioniranje, niti ono dovodi do boljeg preživljenja, a veće doze po frakciji mogu uzrokovati izraženije nuspojave¹¹⁷⁻¹¹⁹. Stoga se u paliјativnoj radioterapiji metastaza mozga najčešće primjenjuje doza od 30 Gy u



Slika 15-4. Paliјativna radioterapija mozga. Da bi položaj glave pri svakom zračenju bio jednak položaju glave pri planiranju zračenja (simulaciji), primjenjuju se mrežice od posebnog materijala koje se prilagođuju položaju glave, i po kojima se označuju polje zračenja.

frakcijama od 3 Gy tijekom dva tjedna (sl. 15-3. i 15-4). Na taj se način u 60–70% bolesnika postiže poboljšanje medijana preživljenja od 1 do 2 mjeseca^{15,115}. Dobri rezultati postignuti kombinacijom kemoterapije i radioterapije cijelog mozga upozoravaju na potrebu daljnjeg istraživanja te kombinacije^{120,121}.

Kod solitarnih (ili najviše do 6) metastaza mozga veličine do 3 cm, moguće je kirurško uklanjanje ili radioterapija (radiokirurgija linearnim akceleratorom ili tzv. radioterapijskim aparatom »gama-nožem«), (npr. 15–20 Gy jednokratno) i, ako je moguće, poslijeoperacijska radioterapija cijelog mozga, čime se postiže lokalna kontrola u 90–97% slučajeva¹²²⁻¹²⁴.

Kosti

Najčešće primjenjivane antidolorozne radioterapijske doze jesu 20 Gy u 5 frakcija tijekom tjedan dana ili 30 Gy u 10 frakcija u tijeku 2 tjedna, ovisno o toleranciji okolnog tkiva¹¹⁵. Nakon kirurške stabilizacije patološke frakture dugih kostiju preporučuje se doza 36 do 40 Gy u 6 do 15 frakcija.

Kompresija kralježnične moždine

U slučaju sporog napredovanja simptoma, a ovisno o prognozi bolesnika, može se primijeniti doza 30 Gy u 10 frakcija ili 45 do 50 Gy u frakcijama od 2 do 2,5 Gy. Zbog relativno spore regresije tumorskih stanica, često se preporučuje kirurška dekompresija kralježnične moždine.

Zaključak

- Iako je kirurški zahvat najvažniji terapijski postupak u liječenju lokaliziranih oblika melanoma, radioterapija nalazi svoje mjesto kod ovih indikacija:

Kožni melanom

- Primarna radioterapija
 - kod lokalno uznapredovalih i inoperabilnih primarnih tumora kod kojih bi kirurška ekscizija zahtijevala veliki rekonstruktivni zahvat (npr. veliki lentigo maligni melanom lica, osobito u starijih bolesnika) ili nije moguća zbog drugih razloga.
- Poslijeoperativna radioterapija primarnog tumora
 - dezmodoplastični melanom područja glave i vrata
 - debeli ili ulcerirani nedezmoplastični primarni melanom
 - bliske ili pozitivne resekcijske margine uz nemogućnost reekscizije
 - lokalni recidiv.
- Poslijeoperacijska radioterapija regionalnih limfnih čvorova nakon disekcije
 - ekstrakapsularni prodor
 - multipli zahvaćeni limfni čvorovi (> 4)
 - veliki (> 3 cm) ili zamućeni limfni čvorovi
 - lokalizacija pozitivnih limfnih čvorova na vratu
 - regionalni recidiv.
- Poslijeoperacijska radioterapija regionalnih limfnih čvorova kod pozitivnog *sentinel*-limfnoga čvora nakon biopsije.

Melanom sluznice

- Primarna radioterapija
 - prema nekim autorima, kod svih primarnih melanoma sluznice područja glave i vrata.
- Poslijeoperacijska radioterapija
 - bliski ili pozitivni rubovi
 - perineuralna invazija ili veliki tumor područja glave i vrata
 - lokalizacija u nosnoj šupljini ili u paranazalnim sinusima
 - nakon poštednog kirurškoga zahvata melanoma sluznice probavnih ili ženskih spolnih organa.

Oku

- srednje veliki melanom žilnice (između 2,5 i 10 mm visine i < 16 mm bazalnoga promjera) ako je bolesnik dobroga općeg stanja i bez znakova metastaza
- mali melanomi ako je opservacijom zamijećen rast
- neki veliki melanomi (ako lezija ne pokazuje brz rast, nije difuzna, ne prodire kroz bjeloočnicu i ne zahvaća više od polovice cilijarnog tijela)
- relativna su indikacija za brahiterapiju i gotovo svi aktivno rastući melanomi u jedinom zdravom oku.

Palijativna radioterapija kod recidiva ili udaljenih metastaza

- Iako neki autori preporučuju standardno frakcioniranje, većinom se primjenjuje hipofrakcionirana radioterapija, a ukupna doza ovisi o tome je li riječ o radikalnoj radioterapiji ili o palijaciji, kao i o toleranciji okolnoga zdravog tkiva. Standardno se frakcioniranje preporučuje ako se u polju zračenja nalaze živčane strukture (mozak, kralježnična moždina, brahijalni splet i dr.), kao i pri zračenju područja prepona ili aksila, a radi smanjivanja vjerojatnosti kasnih nuspojava kao što su neuropatija i limfedem.
- Prema svemu navedenome, radioterapija ima svoje mjesto u liječenju malignog melanoma, a njezine mogućnosti nisu do kraja iskorištene.

Literatura

1. Stell GG. Basic clinical radiobiology. 3. izd. London, Arnold, 2002.
2. Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, Perez CA, Brady LW. The discipline of radiation oncology. U: Principles and Practice of Radiation Oncology, 4 izd. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RP, urednici. Philadelphia, Lippincott Williams i Wilkins. 2004, str. 1-95.
3. McBride WH, Withers HR. Biologic basis of radiation therapy. U: Principles and Practice of Radiation Oncology, 4 izd. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RP, urednici. Philadelphia, Lippincott Williams i Wilkins. 2004, str. 96-136.
4. Purdy JA. Principles of radiation physics, dosimetry, and treatment planning. U: Principles and Practice of Radiation Oncology, 4 izd. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RP, urednici. Philadelphia, Lippincott Williams i Wilkins. 2004, str. 180-218.
5. Paterson R. Classification of tumours in relation to radiosensitivity. Br J Radiol 1933; 6:218-33.
6. Barranco SC, Romsdahl MM, Humphrey RM. The radiation response of human malignant melanoma cell grown in vitro. Cancer Res 1971;31:830-3.
7. Dewey DL. The radiosensitivity of melanoma cells in culture. Br J Radiol 1971; 44: 816-7.
8. Deacon J, Peckham MJ, Steel GG. The radioresponsiveness of human tumors and the initial slope of the cell survival curve. Radiother Oncol 1984;2:317-23.
9. Fertil B, Malaise EP. Inherent cellular radiosensitivity as a basic concept for human tumor radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981;7:621-9.
10. Overgaard J. Radiation therapy of malignant melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980;6:41-4.
11. Overgaard J, Overgaard M, Vejby Hansen P, i sur. Some factors of importance in the radiation treatment of malignant melanoma. Radiother Oncol 1986;5:183-192.
12. Harwood AR, Dancuart F, Fitzpatrick PJ, i sur. Radiotherapy nonlentiginous melanoma of the head and neck. Cancer 1981;48: 2599-605.
13. Strauss A, Dritschilo A, Nathanson L, i sur. Radiation therapy of malignant melanoma: an evaluation of clinically used fractionation schemes. Cancer 1981;47: 1262-6.
14. Doss LL, Memula N. The radioresponsiveness of melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982;8:1131-4.
15. Geara FB, Ang KK. Radiation therapy for malignant melanoma. Surg Clin North Am 1996;76:1383-1398.
16. Harwood AR, Lawson VG. Radiation therapy for melanomas of the head and neck. Head Neck Surg 1982;4:468-474.
17. Sause WT, Cooper JS, Rush S i sur. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. Int J Radiat Oncol Phys 1991;20:429-32.
18. Radiation therapy Oncology Group Protocol No 8305, William T. Sause and Henry P. Plenk, Co-chairmen, 1988.
19. Dancuart F, Harwood AR, Fitzpatrick PJ. The radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma of the head neck. Cancer 1980;45:2279-2283.
20. Harwood R. Conventional fractionated radiotherapy for 51 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. Int J Radiat Oncol Phys 1983;9:1019-21.
21. Harwood AR. Melanomas of the head and neck. J Otolaryngol 1983;12:64-69.
22. Harwood AR. Role of radiation therapy in the treatment of melanoma. U: Larson DL, Ballantyne AJ, Guillaumondegui OM, urednici Cancer in the Neck: Evaluation and treatment. New York: McMillan, 1986:243.
23. Corry J, Smith JG, Bishop M, i sur. Nodal radiation therapy for metastatic melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44: 1065-9.
24. Ross M, Meyer JL. Management of the regional lymph nodes in malignant melanoma: surgery, radiotherapy or observation. Front Radat Ther Oncol 1994;28:226-234.
25. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, i sur. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. Ann Surg 1996;224:25-66.

26. Urist MM, Balch CM, Soong S i sur. The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence in 3445 patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1985;55:1398-402.
27. O'Brien CJ, Coates AS, Petersen-Schaefer K, i sur. Experience with 998 cutaneous melanomas of the head and neck over 30 years. *Am J Surg* 1991;162:310-4.
28. Balch CM, Soong SJ, Smith T i sur. Investigators from the Intergroup Melanoma Surgical Trial. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol* 2001;8:101-8.
29. Beenken S, Byers R, Smith JL, i sur. Desmoplastic melanoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:374-9.
30. Smithers BM, McLeod GR, Little jh, i sur. Desmoplastic melanoma: patterns of recurrence. *World J Surg* 1992;16:186-90.
31. Vongtama R, Safa A, Gallardo D, Calcatera T, Juillard G. Efficacy of radiation therapy in the local control of desmoplastic malignant melanoma. *Head Neck* 2003;25(6):423-8.
32. Eldh J, Suurkula M, Holmstrom H. Prognosis for localized cutaneous melanoma treated with wide excision only, with special reference to development of regional node metastases. *Tumori* 1987;73:51-4.
33. Byers RM. The role of modified neck dissection in the treatment of cutaneous melanoma of the head and neck. *Arch Surg* 1986;121:1338-41.
34. Calabro A, Singletary SE, Balch CM. Patterns of relapse in 1001 consecutive patients with melanoma nodal metastases. *Arch Surg* 1989;124:1051-5.
35. Singletary SE, Byers RM, Shallenberger R, i sur. Prognostic factors in patients with regional cervical nodal metastases from cutaneous malignant melanoma. *Am J Surg* 1986;152:371-5.
36. O'Brien CJ, Gianoutsos MP, Morgan MJ. Neck dissection for cutaneous malignant melanoma. *World J Surg* 1992;16:222-6.
37. Santini H, Byers RM, Wolf PF. Melanoma metastatic to cervical and parotid nodes from an unknown primary site. *Am J Surg* 1985;150:510-12.
38. Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM i sur. Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:467-74.
39. Shen P, Wanek LA, Morton DL. Is adjuvant radiotherapy necessary after positive lymph node dissection in head and neck melanomas? *Ann Surg* 2000;7:554-9.
40. Bowsher WG, Taylor BA, Hughes LE. Morbidity, mortality and local recurrence following regional node dissection for melanoma. *Br J Surg* 1986;73:906-8.
41. Pidhorecky I, Lee RJ, Proulx G, Kollmorgen DR, i sur. Risk factors for nodal recurrence after Lymphadenectomy for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2001;8:109-115.
42. Ballo MT, Ang KK. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and indications. *Oncology (Huntingt)* 2004;18(1):99-107.
43. O'Brien CJ, Petersen Schaefer K, Stevens GN i sur. Adjuvant radiotherapy following neck dissection and parotidectomy for metastatic malignant melanoma. *Head Neck* 1997;19:589-94.
44. Karakousis C, Goumas W, Rao U, Driscoll D. Axillary node dissection in malignant melanoma. *Am J Surg* 1991;162:202-07.
45. Burmeister BH, Smithers BM, Poulsen M i sur. Radiation therapy for nodal disease in malignant melanoma. *World J Surg* 1995;19:369-71.
46. Ang KK, Byers RM, Peters LJ, i sur. Regional radiotherapy as adjuvant treatment for head and neck malignant melanoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:169-72.
47. Ang KK, Peters Lj, Weber RS i sur. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:795-8.
48. Dickson RJ. Malignant melanoma: A combined surgical and radiotherapeutic approach. *Am J Roentgenol* 1958;79:1063.
49. Harwood AR, Dancuart F, Fitzpatrick PJ, i sur. Radiotherapy nonlentiginous melanoma of the head and neck. *Cancer* 1981;48:2599-605.
50. Johanson CR, Harwood AR, Cummings BJ, i sur. 0-7-21 radiotherapy in nodular melanoma. *Cancer* 1983;51:226-32.

51. Ballo MT, Ang KK. Radiation therapy for malignant melanoma. *Surg Clin N Am* 2003;83:323-342.
52. Stevens G, Thompson JF, Firth I, i sur. Locally advanced melanoma: results of post-operative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 2000;88:88-94.
53. Karakousis CP, Driscoll DL, Rose B, i sur. Groin dissection in malignant melanoma. *Ann Surg Oncol* 1994;1:271-7.
54. Hughes TMD, A'Hern RP, Thomas JM. Prognosis and surgical management of patients with palpable inguinal lymph node metastases from melanoma. *Br J Surg* 2000;87:892-901.
55. Kato T, Takematsu H, Tomita Y, i sur. Malignant melanoma of mucous membranes. *Arch Dermatol* 1987;123:216-220.
56. McKinnon JG, Kokal WA, Neifeld JP, i sur. Natural history and treatment of mucosal melanoma. *J Surg Oncol* 1989;41:222-5.
57. Dematos P, Tyler DS, Seigler HF. Malignant melanoma of the mucous membranes: a review of 119 cases. *Ann Surg Oncol* 1998;5:733-42.
58. Trapp TK, Fu YS, Calcaterra TC. Melanoma of the nasal and paranasal sinus mucosa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113:1086-1089.
59. Kim H, Park CI. Primary malignant laryngeal melanoma. *Yonsei Med J* 1982;23:118-122.
60. Rapini RP, Golitz LE, Greer RO, i sur. Primary malignant melanoma of the oral cavity: A review of 117 cases. *Cancer* 1985;55:1543-1551.
61. Berthelsen A, Andersen AP, Jensen TS, i sur. Melanoma of the mucosa in the oral cavity and the upper respiratory passages. *Cancer* 1984;54:907-912.
62. Blatchford SJ, Koopman CF, Coulthard SW. Mucosal melanoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1986;96:929-934.
63. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, i sur. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002;24(3):247-257.
64. Yii NW, Eisen T, Nicolson M, A'Hern R, i sur. Mucosal malignant melanoma of the head and neck: the Marsden experience over half century. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15(4):199-204.
65. Kingdom TT, Kaplan MJ. Mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck* 1995;17:184-189.
66. Harwood AR, Cummings BJ. Radiotherapy for mucosal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1121-1126.
67. Shibuya H, Takeda M, Matsumoto S, i sur. The efficacy of radiation therapy for malignant melanoma in the mucosa of the upper jaw: an analytic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;25:35-39.
68. Goldman S, Glimelius B, Pahlman L. Anorectal malignant melanoma in Sweden: report of 49 patients. *Dis Colon Rectum* 1990;33:874-7.
69. Slingluff CL, Vollmer RT, Seigler HF. Anorectal melanoma: clinical characteristics and results of surgical management in twenty-four patients. *Surgery* 1990;107:1-9.
70. Ross M, Pezzi C, Pezzi T i sur. Patterns of failure in anorectal melanoma. *Arch Surg* 1990;125:313-6.
71. Brady MS, Kavolius JP, Quan SHQ. Anorectal melanoma: a 64-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Dis Colon Rectum* 1995;38:146-51.
72. Konstadoulakis MM, Ricaniadis N, Walsh D i sur. Malignant melanoma of the anorectal region. *J Surg Oncol* 1995;58:118-20.
73. Luna-Perez P, Rodriguez DF, Macouzet JG i sur. Anorectal malignant melanoma. *Surg Oncol* 1996;5:165-8.
74. Laufe LE, Bernstein ED. Primary malignant melanoma of the vagina. *Obstet Gynecol* 1971;37:148-154.
75. Chung AF, Casey MJ, Flannery JT, i sur. Malignant melanoma of the vagina: report of 19 cases. *Obstet Gynecol* 1980;55:720-727.
76. Reid GC, Schmidt RW, Roberts JA, i sur. Primary melanoma of the vagina: a clinicopathologic analysis. *Obstet Gynecol* 1989;74:190.
77. Van Nostrand KM, Lucci JA, Schell M, i sur. Primary vaginal melanoma: improved survival with radical pelvic surgery. *Gynecol Oncol* 1994;55:234.
78. Davidson T, Kissin M, Westbury G. Vulvovaginal melanoma – should radical surgery be abandoned? *Br J Obstet Gynaecol* 1989;74:190-9.

79. Reid GC, Schmidt RW, Roberts JA, i sur. Primary melanoma of the vagina: a clinicopathologic analysis. *Obstet Gynecol* 1989; 74:190-9.
80. Rago KO, Andersson R, Edbom G, i sur. Conservative surgery of vulvovaginal melanoma. *Eur J Gynaec Oncol* 1991;12: 113-9.
81. Trimble EL, Lewis JL, Williams LL, i sur. Management of vulvar melanoma. *Gynecol Oncol* 1992;45:254-8.
82. Ragnarsson-Olding BK, Nilsson BR, Karter-Lewensohn, i sur. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females. *Cancer* 1999;86: 1285-93.
83. Irvin WP, Bliss SA, Rice LW, i sur. Malignant melanoma of the vagina and locoregional control: radical surgery revisited. *Gynecol Oncol* 1998;71:476-80.
84. Linett PE. Discussion of article: recurrence of posterior uveal melanoma after ⁶⁰Co episcleral plaque therapy. *Ophthalmology* 1989;96:387.
85. Long RS, Galin MA, Rotman M. Conservative treatment of intraocular melanomas. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1971;75:84.
86. Vogel MH. Treatment of malignant choroidal melanoma with photocoagulation: evaluation of 10-year follow-up data. *Am J Ophthalmol* 1972;74:1.
87. Nag S, Quivey JM, Earle JD, Followill D, Fontanesi J, Finger PT; American Brachytherapy Society. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *Int J Radiat oncol Biol Phys* 2003;56(2):544-55.
88. Shields JA, Shields CL. Management of posterior uveal melanoma. U: Shields JA, Shields CL, ur. *Intraocular Tumors: a Textbook and Atlas*. Philadelphia: WB Saunders, 1992,171-205.
89. DePotter P, Shields CL, Shields JA, i sur. Impact of enucleation versus plaque radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma on patient survival. *Br j Ophthalmol* 1994;78:109-114.
90. DePotter P, Shields CL, Shields JA, i sur. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: visual acuity and survival outcome. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:1357-1365.
91. Shields CL, Carter J, Shields JA, Singh AD i sur. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol* 2000;118: 360-364.
92. Chiu-Tsao S-T, Anderson LL, Stabile L. TLD dosimetry for 125I eye plaque. *Phys Med Biol* 1988;33:28.
93. Chiu-Tsao S-T. 125I episcleral eye plaques for treatment of intraocular malignancies. U: Williamson JF, Thomadsen BR, Nath R, ur. *Brachytherapy Physics*. Madison, WI. Medical Physics Publishing Company, 1995,451-485.
94. Chiu-Tsao ST, Tsao HS, Vialotti C i sur. Monte Carlo dosimetry for ¹²⁵I and ⁶⁰Co in eye plaque therapy. *Med Phys* 1986;13: 678.
95. Krinzt AL, Hanson WF, Ibbott GS, Followill DS. A reanalysis of the Collaborative Ocular Melanoma Study Medium Tumor Trial eye plaque dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(3):889-98.
96. Dieckmann K, Georg D, Zehetmayer M, Bogner J, Georgopoulos M, Potter R. LINAC based stereotactic radiotherapy of uveal melanoma: 4 years clinical experience. *Radiother Oncol* 1003;67(2):199-206.
97. Packer S, Stoller S, Lesser ML, i sur. Long term results of iodine 125 irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 1992;99: 767-774.
98. Robertson DM, Earle J, Kline RW. Brachytherapy for choroidal melanoma. U: Ryan SJ, ur. *Retina*, 2nd ed. St. Louis: CV Mosby, 1994:773-784.
99. Cruess AF, Augsburgers JJ, Shields JA, i sur. Visual Results following cobalt plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Ophthalmology* 1984;91:131-136.
100. Augsburgers JJ, Mullen D, Kleineidan M. Planned combined I-125 plaque irradiation and indirect ophthalmoscope laser therapy for choroidal melanoma. *Ophthalmic Surg* 1993;24:76-81.
101. Shields CLK, Shields JA, Gunduz K, i sur. Radiation therapy for uveal malignant melanoma. *Ophthalmol Surg Lasers* 1998;29: 397-409.
102. Shields CL, Cater J, Shields JA, Chao A, Krema H, Materin M, Brady LW. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melano-

- ma: tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients. *Arch ophthalmol* 2002;120:933-40.
103. Collaborative Ocular Melanoma Study Group, COMS report 18. *Arch Ophthalmol* 2001;119:969-982.
 104. Shields CLK, Shields JA, Carter J, i sur. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long term visual outcome in 1106 patients. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1219-1228.
 105. Straatsma BR, Fine SL, Earle JD, i sur. The Collaborative Ocular Melanoma Study Research Group: enucleation versus plaque irradiation for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1988;95:1000-1004.
 106. Zimmerman LE, McLean IW. Changing concepts concerning the malignancy of ocular tumors. *Arch Ophthalmol* 1975;78:487.
 107. Char DH, Phillips TL, Andejaski Y, i sur. Failure of pre-enucleation radiation to decrease uveal melanoma mortality. *Am j Optalmol* 1988;106:21.
 108. Luyten GP, Mooy CM, Eijkenboom WMH, i sur. No demonstrated effect of preenucleation irradiation on survival of patients with uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1995;119:786-791.
 109. Shields CL, Shields JA, DePotter P, i sur. Treatment of non-resectable malignant iris tumors with custom designed plaque radiotherapy. *BR J Ophthalmol* 1995;79:306-312.
 110. Shields CL, Naseripour M, Shields JA, Freire J, Cater J. Custom-designed plaque radiotherapy for nonresectable iris melanoma in 38 patients: tumor control and ocular complications. *Am J Ophtalmol* 2003;135(5):648-56.
 111. Lommatzsch PK, Alberti W, i sur. Radiation effects on the optic nerve observed after brachytherapy of choroidal melanomas with ¹⁰⁶Ru/¹⁰⁶Rh plaques. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232:482-487.
 112. Bedford MA, Bedotto C, MacFaul PA. Radiation retinopathy after application of a cobalt plaque: report of three cases. *Br j Ophthalmol* 1970;54:505.
 113. Kindy-ddegan NA, Char DH, Castro JR, i sur. Effect of various doses of radiation for uveal melanoma on regression, visual acuity, complications, and survival. *Am J Ophtalmol* 1989;107:114.
 114. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altdorf-Hofmann A, i sur. Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:607-18.
 115. Urist MM, Maddox WA, Kennedy JE, i sur. Patient risk factors and surgical morbidity after regional lymphadenectomy in 204 melanoma patients. *Cancer* 1983;51:2152-6.
 116. Fife KM, Colman MH, Stevens GN, i sur. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004;22:1293-300.
 117. Vlock DR, Kirkwood JM, Leutzinger C, i sur. High dose fraction radiation therapy for intracranial metastases of malignant melanoma: a comparison with low-dose fraction therapy. *Cancer* 1982;49:2289-94.
 118. Ziegler JC, Coper JS. Brain metastases from malignant melanoma: conventional vs. high-dose-per fraction radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1839-42.
 119. Choi KN, Withers HR, Rotman M. Metastatic melanoma in brain: rapid treatment or large dose fractions. *Cancer* 1985;56:1-9.
 120. Madajewicz S, Karakousis C, West CR, i sur. Malignant melanoma brain metastases, review of Roswell Park memorial Institute experience. *Cancer* 1984;53:2550-2.
 121. Stewart DJ, Feun LG, Maor M, i sur. Weekly cisplatin during cranial irradiation for malignant melanoma metastatic to brain. *J Neurooncol* 1983;1:49-51.
 122. Somaza S, Kondziolka D, Lunsford LD, i sur. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma. *J Neurosurg* 1993;79:661-666.
 123. Rosenthal MA, Bull CA, Coates AS, i sur. Synchronous cisplatin infusion during radiotherapy for the treatment of metastatic melanoma. *Eur J Cancer* 1991;27:1564-6.
 124. Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, i sur. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:581-9.

17

Kemoterapija i biokemoterapija

Stjepko Pleština, Antonio Juretić, Nera Šarić

Sažetak

Incidencija melanoma u svijetu tijekom posljednjih triju desetljeća stalno raste. Zahvaća ponajviše mlađe dobne skupine s medijanom 45 godina, što je gotovo 20 godina ranije negoli se uobičajeno pojavljuje većina ostalih solidnih neoplazmi. Rano otkrivanje i kirurško liječenje mogu voditi izlječenju, no u času otkrivanja još uvijek veliki broj bolesnika ima zahvaćene regionalne limfne čvorove ili već i udaljene metastaze. Medijan preživljenja bolesnika nakon pojave udaljenih metastaza samo je 6–9 mjeseci, a pet godina preživi njih manje od 5%. Principi adjuvantnog i palijativnog sistemnog liječenja bolesnika s metastatskim melanomom ostaju kontroverzni, jer se dosadašnjim kemoterapijskim protokolima nije postigao znatniji pomak ni pojedinačnom primjenom citostatika ni njihovim kombinacijama.

Kao »zlatni standard« u liječenju bolesnika s uznapredovalim melanomom zadržao se je dakarbazin i unatoč svojoj slaboj učinkovitosti. Kod njegove se primjene može očekivati odgovor u samo 10–20% bolesnika, a potpuna i trajnija remisija pak vrlo je rijetka. Medijan preživljenja uz dakarbazin nije povećan, a petogodišnje preživljenje ostaje ispod 5%. Pojedinačna primjena drugih citostatika, uključujući preparate platine, nitrozoureje, vinka alkaloida i taksana, nije poboljšala klinički ishod. *Temozolomid*, oralni pripravak dakarbazina koji prodire u središnji živčani sustav, čini se da također može postići sistemni odgovor u 15–20% bolesnika, a u tijeku su i kliničke studije kojima se procjenjuje njegova uloga u prevenciji i liječenju metastaza mozga.

Razočaravajući rezultati liječenja jednim agensom vodili su još 80-ih godina razvoju kombiniranih polikemoterapijskih protokola. Dva od njih, *Dartmouth protokol* (karmustin, cisplatin i dakarbazin, s tamoksifenom ili bez njega), te *CVD protokol* (cisplatin, vinblastin i dakarbazin) i danas su čest izbor u liječenju bolesnika s metastatskim melanomom. Unatoč u nekim studijama II. faze dobivenoga obećavajućem poboljšanju odgovora na 30–50%, kompletne i dugotrajnije remisije ostale su rijetkost. Promatrajući medijan i učestalost dugotrajnog preživljenja bolesnika, primjenom kombinacije citostatika i uz cijenu veće toksičnosti nije postignut pomak naprijed. Ostaje stoga izazov istraživanja novih mogućnosti adjuvantnog i palijativnog liječenja melanoma. Donekle obećavajući, premda i dalje skromni rezultati, postignuti su primjenom modifikatora biološkog odgovora, pa će stoga idućih godina biokemoterapija i ciljana biološka terapija vjerojatno biti u središtu interesa istraživača.

Suočeni s činjenicom da posljednjih desetljeća incidencija kožnog melanoma u gotovo svim razvijenim zemljama svijeta raste, istraživači ulažu dodatno povećane napore radi pronalaženja efikasnijeg načina liječenja. U bolesnika s kožnim melanomom cjelokupna prognoza izrazito ovisi o stadiju u kojem je bolest otkrivena. Štoviše, ta je ovisnost čak i mnogo izraženija negoli u većine drugih malignih neoplazmi. Dok je prognoza u bolesnika s rano otkrivenim i kirurški ispravno liječenim kožnim melanomom izvrsna, njih više od 90% može biti izliječeno samo ekscizijom tumora, već zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova smanjuje petogodišnje preživljenje na oko 50%. Udaljeni rasap znači pak frustrirajući medijan preživljenja od oko 7,5 mjeseci, a petogodišnje preživljenje prema većini studija manje od 5% bolesnika! Takvi podatci, porazni i za bolesnike i za njihove liječnike, nalažu potrebu uklanjanja kontroverzi i iznalaženja odgovarajućeg načina sistemnog liječenja, kako palijativnog, tako i adjuvantnog.

Adjuvantno liječenje kemoterapijom

U bolesnika koji su bili ispravno kirurški liječeni nije uobičajen povrat bolesti lokalno, pa se može pretpostaviti da je u većine onih s relapsom bolesti već prije kirurškog zahvata bila posrijedi mikro-metastatska bolest. Visok rizik povratka bolesti u toj skupini, uz vrlo lošu prognozu u onih kojima je melanom metastazirao i izvan regionalnih limfnih čvorova, trajni je poticaj za pronalaženje učinkovite adjuvantne terapijske sheme. No, u više od stotinu do sada provedenih randomiziranih kliničkih studija, koje su ispitivale učinak raznih tvari i njihovih kombinacija, ni za jednu od njih nije nađeno

neprijepornih dokaza o produljenju preživljenja bolesnika podvrgnutih adjuvantnom sistemnom liječenju. Većina je tih studija pritom uključivala mali broj bolesnika, heterogenih obilježja i različita rizika za povratak bolesti¹. Sve do kraja godine 1995., kad je u SAD-u *Food and Drug Administration* registrirala *interferon- α 2b* za poslijeoperacijsku adjuvantnu terapiju u bolesnika s visokim rizikom povratka melanoma, nije ni bilo većeg poticaja za jasno identificiranje te ugrožene skupine. Daljnji je poticaj tomu godine 2002. donijela nova klasifikacija kožnog melanoma, temeljena na TNM sustavu, a prema kojoj se u skupinu visokog rizika mogu izdvojiti bolesnici s **IIB** (T3b i T4a N0 M0), i **IIC** (T4b N0 M0) stadijem, te svi oni s regionalnim metastazama bez obzira na obilježja primarnoga tumora (**III. stadij**, T1-4a/b N1-3 M0). U njih bi, zasigurno, bilo indicirano adjuvantno liječenje, no ustanovljenje učinkovitog načina i dalje ostaje izazov.

Tijekom posljednjih desetljeća gotovo svi kliničarima dostupni citotoksični lijekovi testirani su i u adjuvantnoj primjeni, no ni za jedan od njih studije nisu pružile dovoljno uvjerljiv dokaz opravdanosti primjene u bolesnika s visokim rizikom relapsa melanoma². Neučinkovitima su se pokazali pojedinačno primijenjeni i oni, poslije u tekstu detaljnije prikazani citostatici, kojima se pripisuje makar minimalna aktivnost u uznapredovaloj bolesti, uključujući dakarbazin (DTIC), preparate nitrozoureje lomustin (BCNU) i karmustin (CCNU), vinka-alkaloide (vinkristin, vinblastin i vindesin), te cisplatin. Dok se primjenom dakarbazina u bolesnika s mjerljivom metastatskom bolešću može postići objektivan odgovor u **15 do 20% bolesnika**, brojne studije nisu priskrbile dokaz znatne koristi u adjuvantnoj poslijeoperacijskoj primjeni^{3,4,5}. Dapače, nedavno je pokazano da već kra-

tkotrajna izloženost stanica primarnoga kožnog melanoma dakarbazinu može dovesti do povećanog stvaranja interleukina 8 i žilnog endotelijalnog čimbenika rasta (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), a opetovana primjena povećati njihov tumorogeni i metastatski potencijal *in vivo*⁶. Opravdano bi stoga bilo ispitati učinke davanja dakarbazina u kombinaciji s anti-VEGF/IL-8.

Primjena različitih kombinacija citotoksičnih lijekova također se je pokazala neučinkovitom, uključujući i one protokole koji su uobičajeni u liječenju metastatske bolesti². Kombiniranom kemoterapijom dosadašnjim se studijama isto tako nije uvjerljivo potvrdilo znatni učinak na preživljenje, kao ni na razdoblje do povratka bolesti. Stoga i dalje adjuvantna primjena citotoksičnih tvari ostaje rezervirana za kliničke studije, dok se za rutinsko liječenje ne može preporučiti.

Palijativna kemoterapija melanoma

Liječništvu pridruženo pravilo da bolesniku uvijek valja nastojati pomoći, a, ako to nije moguće, tada mu se barem ne smije naškoditi, osobito je značajno u razmišljanju onkologa, a posebice je važno imati na umu pri liječenju bolesnika s diseminiranim melanomom. Za sada nisu, naime, nađeni konzistentni dokazi da sistemno liječenje kemoterapijom u bolesnika s udaljenim metastazama melanoma rezultira znatnim produljenjem preživljenja, bez obzira na to koji je kemoterapijski protokol primijenjen. Prognoza je u bolesnika s diseminiranim melanomom i dalje porazna – manje od 5% bolesnika preživi 5 godina, a medijan je preživljenja oko 7,5 mjeseci⁷. Za razliku od brojnih drugih zloćudnih bolesti, ne postoji definirani i općeprihvaćeni standard sistem-

nog liječenja metastatskog melanoma. Stoga se u različitim kliničkim centrima susreću vrlo različiti terapijski pristupi. Liječenje varira od **monokemoterapije dakarbazinom** koji se još uvijek smatra »zlatnim standardom«, preko različitih **polikemoterapijskih protokola** i kombinacija citostatika s citokinima, pa do vrlo kompleksnih **biokemoterapijskih shema** u brojnih bolesnika uključenih u klinička ispitivanja.

Prema posljednjim kliničkim preporukama Europskog udruženja internističkih onkologa (*ESMO Minimum Clinical Recommendations, update August 2003.*) palijativna kemoterapija jednim citostatikom, najčešće dakarbazinom, dolazi u obzir u bolesnika s očuvanim općim stanjem, dok je u ostalih prednost na strani nespecifične potporne terapije i njege.

Monoterapija (kemoterapija jednim citostatikom)

Dakarbazin

Alkilirajuće sredstvo dakarbazin (*DTIC, dietil-triazeno-imidazol karboksamid*) citostatik je koji se u sistemnom liječenju bolesnika s melanomom primjenjuje već 30-ak godina, te se tijekom toga vremena održao i unatoč činjenici da u većim studijama i prema blažim kriterijima ne postiže odgovor u više od 10 do 20% bolesnika⁸. Primjenjuje se 800 do 1.000 mg/m² u kratkoj infuziji jednodnevno svaka tri tjedna, ili pak 250 mg/m² tijekom pet dana svaka tri tjedna. Nije utvrđena ovisnost terapijskog odgovora ni nuspojava o načinu davanja, pa se češće, zbog jednostavnosti i prikladnosti za ambulantno liječenje, primjenjuje jednodnevni protokol. Dakarbazin nakon intravenske primjene u jetri podliježe biotransformaciji u mitozolomid, tvar koja pokazuje antitumorski učinak. Povoljan terapijski odgo-

vor češće se može očekivati u bolesnika s metastazama u koži, potkožju i u limfnim čvorovima, donekle u onih s plućnim metastazama, dok jetrene i koštane metastaze obično slabije reagiraju. Hematoencefalnu barijeru dakarbazina oskudno prolazi pa se učinak na metastaze u mozgu ne može očekivati. Mijelotoksičnost dakarbazina je umjerena i nije kumulativna. Među češćim nuspojavama ističu se mučnina i povraćanje, što se uspješno liječi uobičajenom primjenom antiemetika.

Temozolomid

Temozolomid je noviji peroralni alkilirajući citostatik sa širokim spektrom antitumorske aktivnosti i relativno niske toksičnosti. U nas za sada nije registriran za liječenje bolesnika s melanomom. Kao i dakarbazin konvertira se u aktivni metabolit mitozolomid (MTIC, 5-(3-metiltriazin-1-imidazol-4-karbonskimid), no, za razliku od dakarbazina koji zahtijeva metaboličku aktivaciju, pretvorba je temozolomida *in vivo* spontana. Postiže 100%-tnu bioraspoloživost oralno primijenjen, a tkivna je raspodjela obilna, uključujući i mozak, gdje krvno-moždanu barijeru lako prolazi. Dosadašnjim se je studijama potvrdila učinkovitost temozolomida, koja se u najmanju ruku može mjeriti s učinkovitošću dakarbazina, uz sličnu toksičnost – mijelosupresija je blaga do umjerena i brzo reverzibilna. Prednost mu je penetracija u središnji živčani sustav, te peroralna primjena. Prva se, međutim, velika usporedna studija nije koncentrirala na te moguće prednosti, već je izravno uspoređivala protokol petodnevnog davanja dakarbazina u bolusima s kratkotrajnim petodnevnim davanjem temozolomida 200 mg/m².⁹ Na taj način nije uočena značajna razlika, uz ipak vidljivu nešto nižu incidenciju moždanih metastaza u onih koji su primali temozolomid. Poticaj je to bio za nastavak istraživanja uloge te-

mozolomida u liječenju ponajprije bolesnika s moždanim metastazama, bilo samog bilo u kombinaciji s drugim antineoplasticima¹⁰⁻¹². Pritom su dobiveni obećavajući rezultati, no za utemeljenije mišljenje valja ipak pričekati studiju Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (*EORTC Melanoma Group*), koja uspoređuje primjenu bolusa dakarbazina s produljenom primjenom temozolomida (tjedan uzimanja pa tjedan stanke), što ima čvrsto uporište u farmakokinetici temozolomida.

Derivati nitrozoureje

Među citostatike s uočenim antitumorskim učinkom ubrajaju se i derivati nitrozoureje: karmustin (BCNU), lomustin (CCNU) i fotemustin. Fotemustin je pokazao nešto veću učinkovitost uspoređen s drugim nitrozourejama, no i dalje bez znatnog učinka na preživljenje¹³. Sveobuhvatno se, dakle, terapijski odgovor tijekom primjene derivata nitrozoureje znatno ne razlikuje od onog koji se može očekivati uz dakarbazin, uz izrazitiju mijelotoksičnost koja je u ovoj skupini citostatika kumulativna. Pažnje je vrijedna samo činjenica da se zahvaljujući topljivosti ove skupine u lipidima, uz metastatska sijela na koja se može učinak postići i dakarbazinom, učinak postiže i na metastaze u središnjem živčanom sustavu (tumorski odgovor u do 25% bolesnika).

Ostali citostatici

Određenu antitumorsku aktivnost u bolesnika s metastatskim melanomom imaju i analozi platine, no cisplatin i karboplatin čak i u većim dozama nisu mogli postići učinkovitost koja se viđa u monoterapiji dakarbazinom. Vinka-alkaloidi (vinblastin, vinkristin i vindezin) također pokazuju oskudniji antitumorski učinak od dakarbazina (odgovor u najviše 14% bolesnika), pa svoje mjesto nalaze samo u

polikemoterapijskim shemama. Taksani paklitaksel i docetaksel vrlo su skromnog učinka u bolesnika s metastatskim melanomom, primijenjeni bilo sami bilo u kombinaciji s drugim antineoplastcima^{14,15}.

Polikemoterapija, kemohormonalna terapija i biokemoterapija

Pretpostavka da će se u bolesnika s metastatskim melanomom kombinacijom nekoliko najučinkovitijih citostatika postići bolji odgovor i dulje preživljenje u usporedbi s monoterapijom dakarbazinom nije se pokazala opravdanom^{16,17,18}. Dodavanjem različitih citostatika dakarbazinu ne postiže se znatni pomak nabolje, a toksičnost terapije biva veća. Analiza mnogobrojnih randomiziranih studija, provedenih od sredine 70-ih godina do danas, a koje uspoređuju učinkovitost različitih polikemoterapijskih protokola, otežana je činjenicom da su izrazito heterogene. U svim tim istraživanjima objektivni se odgovor može vidjeti u 10–30% bolesnika, učestalost potpunog odgovora podjednako je niska, a trajanje odgovora je kratko. Bolest napreduje u više od polovine bolesnika, a u svim većim randomiziranim studijama dosegnut je, u najboljem slučaju, medijan preživljenja otprilike jednak onom uz liječenje dakarbazinom. U želji da se poveća učinkovitost liječenja bolesnika s uznapredovalim melanomom iskušavala se je i **kemohormonalna terapija**, ponajviše **antiestrogenom tamoksifenom**. Poticaj tomu bilo je otkriće izražaja estrogenih receptora u dijela melanomskih stanica, te izvješća manjih studija faze I. i II. o učinkovitosti tamoksifena samog, ili pak primijenjenog uz razne citostatike i njihove kombinacije. Posebno je obećavajuća bila kombinacija s dakarbazinom, gdje je randomiziranom studijom nađeno poboljšanje i terapijskog od-

govora i trajanja života¹⁹. Većim randomiziranim studijama, međutim, opravdanost primjene tamoksifena nije mogla biti potvrđena ni u kojoj kombinaciji, uključujući tu i Dartmouth protokol^{20,21,22,23}.

Dartmouth protokol (CBDT, svaka 3 tjedna – cisplatin 25 mg/m² 1.–3. dan, BCNU 150 mg/m² 1. dan svaki drugi ciklus, dakarbazin 220 mg/m² 1.–3. dan, s tamoksifen ili bez njega, koji se započinje tjedan dana prije početka terapije i uzima za čitava njezina trajanja 20–40 mg na dan) najčešće je primjenjivana kombinacija citostatika u liječenju uznapredovalog melanoma. Posebice nalazi primjenu u bolesnika koji imaju progresiju bolesti uz liječenje dakarbazinom, no u njih vrlo rijetko postiže znatniji učinak²⁴.

Među polikemoterapijskim shemama svoje mjesto nalazi i **CVD protokol** (cisplatin 20 mg/m², vinblastin 2 mg/m², dakarbazin 800 mg/m², i.v. 1.–4. dan svaka 3 tjedna), učinka, prema većini studija, čak i skromnijeg negoli prije navedeni. Dodavanjem citokina tom, kao i drugim kemoterapijskim protokolima, postignuta je nešto veća antitumorska aktivnost, no i dalje bez znatnog učinka na produljenje preživljenja, a uz veću toksičnost terapije²⁵. Biokemoterapija kod metastatskog melanoma, koja podrazumijeva kombinaciju kemoterapije s α -interferonom i interleukinom-2 u različitim dozama, može postići veći postotak terapijskog odgovora od drugih metoda liječenja. Uočen je u nekim studijama ukupni odgovor i u više od 50% bolesnika, no uz povećanje učestalosti težih nuspojava, što ozbiljno ograničava primjenu biokemoterapije^{26,27}. Pritom valja također istaknuti da je trajanje odgovora obično kratko, a trajanje života ne samo da nije produljeno, nego je u nekim studijama prednost čak bila na strani kemoterapije. Za sada se stoga biokemoterapija ne može preporučiti za standardno liječenje²⁸. Ipak,

uočena visoka učestalost terapijskog odgovora izazov je i poticaj za daljnja istraživanja mogućnosti biokemoterapije. To se pogotovo odnosi na modificiranu konkurentnu biokemoterapiju s obzirom na to da se neočekivano, sekvencijalno davanje (najprije kemoterapija, a potom u nas-

tavku modifikatori biološkog odgovora) pokazalo toksičnijim od modificirane konkurentne biokemoterapije, vjerojatno zbog produljena trajanja liječenja na 10 do 14 dana²⁹.

Zaključak

- Do sada nije ustanovljeno općeprihvaćeno adjuvantno liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim melanomom (**stadij IIB i III**). Nema dokaza produljenja preživljenja bolesnika podvrgnutih adjuvantnom sistemnom liječenju – ni kemoterapijom, imunoterapijom ili hormonoterapijom samom, ni u različitoj kombiniranoj primjeni.
- Nema dokaza da se palijativnom sistemnom terapijom znatno produljuje život bolesnika s metastatskim melanomom. Primjena monoterapije dakarbazinom dolazi u obzir u bolesnika dobrog općeg stanja, dok je u ostalih prednost na strani potporne simptomatske terapije. Dosadašnjim studijama nije se priskrbilo dovoljno uvjerljivih dokaza o prednosti polikemoterapijskih kao ni biokemoterapijskih protokola u usporedbi s liječenjem dakarbazinom. Pojedininim se kombinacijama lijekova može, naime, postići veća učestalost odgovora, no kratkog trajanja i bez učinka na produljenje preživljenja, a uz povećanu toksičnost.

Literatura

1. Eggermont AMM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learnt in 30 years. *Eur J Cancer* 2004;40:1825-36.
2. Pawlik TM, Sondak VK. Malignant melanoma: current state of primary and adjuvant treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2003;45:245-64.
3. Hill GJ, Moss SE, Golomb FM, et al. DTIC and combination therapy for melanoma: III. DTIC (NSC 45388) surgical adjuvant study COG protocol 7040. *Cancer* 1981;47:2556-62.
4. Veronesi U, Adamus J, Aubert C, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1982;307:913-6.
5. Santinarni M, Maurici A, Patuzzo R, et al. Impact of clinical trials on the treatment of melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2001;10:935-47.
6. Lev DC, Onn A, Melinkova VO, et al. Exposure of melanoma cells to dacarbazine results in enhanced tumor growth and metastasis in vivo. *J Clin Oncol* 2004;22:2092-2100.
7. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-34.
8. Sondak VK, Wolfe JA. Adjuvant therapy for melanoma. *Curr Opin Oncol* 1997;9:189-204.
9. Middleton MR et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-66.
10. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M et al. Temozolomide for the treatment of brain

- metastases associated with metastatic melanoma: A phase II study. *J Clin Oncol* 2004;22:2101-7.
11. Hwu WJ, Krown S, Menell JH. Phase II study of temozolomide plus thalidomide for the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3351-6.
 12. Befaloukos D, Gogas H, Georgoulis V et al. Temozolomide in combination with docetaxel in patients with advanced melanoma: a phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002;20:420-5.
 13. Avri MF, Amdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: A phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:1118-25.
 14. Bedikian A, Weiss G, Legha S: Phase II trial of docetaxel in patients with advanced cutaneous malignant melanoma previously untreated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995;13:285-9.
 15. Tas F, Camlica H, Kurul S, et al. Combination chemotherapy with docetaxel and irinotecan in metastatic malignant melanoma. *Clin Oncol* 2003;15:132-5.
 16. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003;4:748-59.
 17. Huncharek M, et al. Single agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res* 2001;11:75-81.
 18. Chapman PB, et al. Phase III multicenter randomized trial of Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2745-51.
 19. Cocconi G, Bella M, Calabresi F, et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen. *N Engl J Med* 1992;327:516-23.
 20. Rusthoven J, Quirt I, Iscoe N, et al. Randomized, double blind, placebo controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine, and cisplatin with or without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1996;14:2083-90.
 21. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2-b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:1743-51.
 22. Creagan ET, et al. Phase III clinical trial of the combination of cisplatin, dacarbazine, and carmustine with or without tamoxifen in patients with advanced malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:1884-90.
 23. Lens MB, Reiman T, Husain AF. Use of tamoxifen in the treatment of malignant melanoma. *Cancer* 2003;98:1355-61.
 24. Propper DJ, Beaybrooke JP, Levitt NC, et al. Phase II study of second-line therapy with DTIC, BCNU, cisplatin and tamoxifen (Dartmouth regimen) chemotherapy in patients with malignant melanoma previously treated with dacarbazine. *Br J Cancer* 2000;82:1759-63.
 25. 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;20:2045-52.
 26. Richards J, Gale D, Mehta N, et al. Combination of chemotherapy with interleukin-2 and interferon alpha for treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:651-7.
 27. Legha S, Ring S, Eton O, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastin, dacarbazine, interferon-alpha, interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:1752-9.
 28. Rosenberg S, Yang J, Schwartzentruber D, et al. Prospective randomized trial of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine and tamoxifen alone or in combination with interleukin 2 and interferon alpha-2-b. *J Clin Oncol* 1999;17:968-75.
 29. Day SJ, Kim CJ, Reintgen DS. Metastatic melanoma: chemotherapy to biochemotherapy. *Cancer Control* 2002;9:31-8.

18

Imunoterapija, genska i hormonska terapija

Antonio Juretić, Nera Šarić, Stjepko Pleština

Sažetak

Problem u liječenju melanoma jest da zbog rezistentnosti melanoma na postojeće citostatike i imunološke agense ne postoji standardno sistemno liječenje kod metastatske bolesti, ni kemoterapijsko ni imunoterapijsko. U bolesnika početnih stadija bolesti izlječenje se može postići i odgovarajućim kirurškim zahvatom, dok je metastatski melanom najčešće neizlječiva bolest. Nadalje, i kod metastatske bolesti klinički tijek bolesti može biti razmjerno nepredvidiv. Štoviše, u pojedinih bolesnika s metastatskom bolešću uspije se katkada liječenjem postići dugotrajna remisija pa možda i izlječenje.

Melanom se inače smatra tumorom u kojega imunoterapija ima potencijalnu ulogu. U tu svrhu upotrebljavaju se razni agensi, od npr. tvari koje mogu modulirati imunološku reaktivnost bolesnika (*BCG*, *interferon- α* , *interleukin-2*) pa do cjepiva raznog sastava. Rekombinantni *interferon- α* (*rIFN- α*) često se adjuvantno primjenjuje u bolesnika stadija bolesti IIB i III. Primjenom prema tzv. visokodoznoj shemi postiže se, a u usporedbi s kontrolnom neliječenom skupinom bolesnika, statistički značajna razlika u preživljenju bez relapsa bolesti. U vezi s cjelokupnim preživljenjem reanalize podataka nakon produljenog praćenja bolesnika upućuju na to da više nema statistički značajne razlike. Od brojnih cjepiva, a također u adjuvantnoj primjeni, možda se klinički povoljan učinak može očekivati s cjepivom »*Canvaxin*«. Ono je sada u kliničkom testiranju faze III. U pojedinih bolesnika s metastatskom bolešću dugotrajna se remisija uspije katkada postići visokodoznim rekombinantnim *interleukinom-2* (*rIL-2*). U metastatskoj bolesti postoji i mogućnost primjene kemoterapije i citokina *rIL-2* i *rIFN- α* (biokemoterapija). Postoje također brojne kliničke studije faze I i II s testiranjem raznih cjepiva, kao i studija uporabe autolognih antimelanomskih limfocita T prethodno umnoženih *in vitro* u bolesnika podvrgnutih nemijeloablativnom kondicioniranju.

Melanom je zloćudni tumor u kojega se izlječenje može očekivati pri otkriću bolesti u »početnom« stadiju bolesti. Tako npr. bolesnici stadija bolesti IA (pT 1

mm, bez ulceracije, N0M0) i IB (pT 1 mm s ulceracijom ili Clark IV/V, N0M0) mogu očekivati petogodišnje preživljenje od 95%, odnosno od 90%¹ slučajeva.

Izlječenje se, u ranijim stadijima bolesti, može osigurati odgovarajućim kirurškim zahvatom. Osim toga što se postigne uklanjanje tumora, patohistološkom analizom odstranjenog materijala dobiju se i korisni podatci o radikalnosti zahvata te o veličini i proširenosti bolesti². Povećanjem debljine primarnog tumora (pT \geq 1 mm), nalazom ulceracije, nalazom zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova, nalazom recidiva ili metastaza smanjuje se vjerojatnost života bez relapsa bolesti, odnosno izlječenja. Primjerice, petogodišnje preživljenje u pacijenta s melanomom debljine \geq 4 mm, patološki negativnog nalaza u limfnim čvorovima (pN0) a u ovisnosti o postojanju ulceracije, iznosi 75 do 53%. U bolesnika s melanomom zahvaćenim limfnim čvorovima **petogodišnje preživljenje iznosi između 26 do 69%**, a to opet ovisi o broju zahvaćenih limfnih čvorova, o tome je li ta zahvaćenost mikroskopska i je li primarni melanom bio ulceriran¹.

Kako liječiti metastatski melanom ovisi zapravo o kliničkom iskustvu i tradiciji ustanove, bolesnikovu općem stanju, sijeku (sijelima) metastatske bolesti i slično. Problem u liječenju bolesnika s melanomom jest relativna rezistentnost zloćudnih stanica melanoma na postojeće citostatike, zračenje, imunoterapiju i druge lijekove ili terapijske postupke²⁻⁵. Zbog toga se **kemoterapija načelno ne indicira u adjuvantnoj (preventivnoj) primjeni**. Daje se kod metastatske bolesti, a tada je bolest, na žalost, najčešće neizlječiva. Ako je kemoterapija učinkovita, zašto se ne daje u adjuvantnoj primjeni u bolesnika s »visokim« rizikom relapsa? Dosadašnja iskustva s imunoterapijom upućuju na to da se klinički učinak može očekivati najčešće u adjuvantnoj primjeni^{2,5-7}. Lijek je izbora, čini se, rekombinirani **interferon- α (rIFN- α)** uporabljen u tzv. visokodoznoj primjeni prema shemi Kirkwooda i suradnika⁸. U toj studiji u bolesnika sta-

dija **bolesti IIB i III (T4N0M0, T1-4N1M0)** liječenih s *rIFN- α 2b*, a u usporedbi s kontrolnom neliječenom skupinom bolesnika, dobivena je statistički značajna razlika i u preživljenju bez relapsa bolesti (RFS, engl. *relapse-free survival*) i u cjelokupnom preživljenju (OS, engl. *overall survival*). Nedavno objavljena publikacija s rezultatima daljnjeg (produljenog) praćenja bolesnika iz te studije, kao i o bolesnicima iz drugih, kasnijih kliničkih studija, upućuje na održanje statistički značajne razlike u RFS, dok se je značajnost u OS izgubila⁹. U bolesnika s metastatskom bolešću, slično kao i za kemoterapijsko liječenje, ne treba računati na »predvidivu« kliničku učinkovitost brojnih i/ili raznolikih imunoterapijskih postupaka^{2,5}.

Pregledom literature može se uočiti da postoje razna shvaćanja o imunoterapiji kao metodi liječenja¹⁰⁻¹⁵. Posljedično, postoje različiti oblici i pristupi imunoterapije koja se primjenjuje ili klinički testira.

Osnove imunoterapije

Za imunološki sustav, odnosno za imunološke reakcije zna se da pokazuju učinkovitost protiv razmjerno velikoga broja raznih mikroorganizama, kao i protiv presađak stranih organa i tkiva (alotransplantata i ksenotransplantata). Imunološkom reakcijom protiv raznih mikroorganizama najčešće se postiže zaštita jedinki, a protiv transplantata njihovo odbacivanje. U tom kontekstu »imunološke zaštite« postoji želja da se ona proširi i protiv autoloških (vlastitih) tumora. Odatle ideja o pokretanju imunološke reakcije protiv tumora (imunoterapija) bilo s terapijskom namjerom (kod već postojećih tumora) bilo s preventivnom namjerom (npr. u adjuvantnoj primjeni)¹⁰⁻¹⁵. Budući da imunoterapija tumora obuhvaća razne

metode liječenja, u literaturi se, osim termina »imunoterapija«, može naići i na termine »biološke metode liječenja«, »bioterapija« i »terapija čimbenicima koji mijenjaju biološki odgovor« (prema engl. *biological response modifier therapy*).

Minimalni preduvjet za imunoterapijsko liječenje tumora jest da tumorske stanice sadržavaju antigene preko kojih one mogu biti prepoznane kao organizmu strane¹⁰⁻¹⁴. Tada valja očekivati da se protiv tumorskih stanica može pokrenuti antitumorska imunološka reakcija usmjerena k njihovu uništenju, odnosno može se očekivati klinički odgovor u smislu remisije bolesti i eventualnog izlječenja bolesnika. U tom razmatranju postoji još mnogo nepoznanica u vezi s imunološkim odnosom tumor-domaćin¹⁰⁻¹⁵. Kako su u 90-im godinama prošloga stoljeća barem na dijelu tumora definitivno utvrđeni i okarakterizirani ljudski tumorski antigeni¹⁶⁻¹⁸, jedna od dvojbi, postoje li oni ili ne, donekle je razriješena. S druge strane, onkološki bolesnici po testovima procjene imunološkog stanja, osim u eventualno terminalnoj fazi bolesti, imaju uglavnom zadovoljavajući opći imunostatus¹²⁻¹⁴. Pitanje je tada zašto u bolesnika »spontani« tumori rastu i šire se bez izazivanja učinkovite imunološke reakcije protiv sebe. Možda je to zatoa što su ti tumori izmakli »imunološkom nadzoru«, odnosno imunološkoj reakciji protiv sebe? Naime, eksperimentalni podatci i klinička opažanja upućuju na to da bi imunološki sustav mogao imati i fiziološku ulogu »imunološkog nadzora« u smislu uklanjanja aberantnih (tumorskih) stanica u organizmu. Posljedično, vide se oni »spontani« tumori koji su imunološki nadzor uspješno izbjeći, dok su tumori koji imunološku reakciju protiv sebe nisu uspješno izbjeći zapravo u domaćinima (našim tijelima) neprimjetno uništeni^{19,20}. Osim toga, postoje i podatci da u nosioca tumora

(bolesnika) ne mora doći do aktivacije imunološkog sustava tumorskim antigenima i/ili nema učinkovite izvršne imunosti^{12,15,21,22}.

Mogućnost kontrole rasta i uništenja tumorskih stanica od imunološkog sustava potvrđuju brojni pokusi izvedeni *in vivo* na visokosrodnim pokusnim životinjama^{23,24}. Oni su pokazali da se u eksperimentalnim visokosrodnim životinjama može izazvati zaštitna imunoreakcija (transplantacijska reakcija) protiv vlastitih tumora. Na tim eksperimentalnim modelima imunološkom se reakcijom može postići preventivna zaštita ili čak i izlječenje od uznapredovalih rastućih tumora. U tim se pokusima iskušava također učinkovitost raznih imunizacijskih postupaka, primjerice tumorske stanice bez raznih adjuvansa ili s njima, uporaba genski nemodificiranih ili modificiranih tumorskih stanica, analizira se relativna važnost pojedine komponente imunološkog sustava i slično. Liječenje i/ili izlječenje pokusnih životinja od njihovih tumora može se postići, primjerice, osim odgovarajućom aktivnom imunizacijom, i prijenosom antitumorski usmjerenih tkivnosnošljivih citotoksičnih limfocita ili imunoloških seruma (protutijela) ili uporabom raznih »tvari« s mogućnošću aktivacije imunološkog sustava. Ove, zadnje mogu biti citokini, imunostimulatorne molekule mikrobnog podrijetla ili neke od bakterija s imunostimulatornim učinkom (npr. bacili *Calmette-Guérin*, BCG). U slučaju solidnih tumora, čini se da optimalnu antitumorsku zaštitu omogućuju metode koje izazivaju stvaranje citotoksičnih limfocita T (fenotipa CD8+). Imunost posredovana protutijelima je učinkovita kod relativno manje tumorske mase i hematoloških neoplazmi^{15,22-24}. Nadalje, protutijelima usmjerenim protiv receptora za faktore rasta ili molekula koje unutar stanica sudjeluju u molekularnim me-

hanizmima prijenosa aktivacijskih signala, može se također postići inhibicija stimulacije tumorskih stanica i njihovo ubijanje (tzv. molekularno-ciljana terapija i »pametni lijekovi«)²⁵⁻²⁷. U ovim slučajevima ne postiže se »klasično« imunološko ubijanje aktivacijom molekula sustava komplementa ili putem nekih drugih imunoloških citotoksičnih molekula. Primjer takve, potonje imunoterapije u ljudi jest humanizirano monoklonsko protutijelo (mab) »Herceptin« (*trastuzumab, anti-HER-2/neu mab*), a upotrebljava se u liječenju bolesnica s rakom dojke s ekspresijom proteina HER-2²⁸. Eksperimentalni podaci također pokazuju da, čak i kada je imunološka reakcija pokrenuta, ona ne mora biti (apsolutno) učinkovita. Tako, zbog mogućeg postojanja tumorskih stanica sa smanjenom ekspresijom ili neekspresijom nekih tumorskih antigena, što je uvjetovano genskom heterogeničnošću tumorskih stanica, može doći, unatoč uspješnoj antitumorskoj reakciji protiv tumorskih stanica »divljeg fenotipa«, do preživljenja i množenja takvih dodatno mutiranih tumorskih stanica^{15,20-22}. Nadalje, same tumorske stanice mogu lučiti i neke citokine koji mogu djelovati imunosupresivno. Osim toga, tumorske stanice mogu biti anatomske smještene u područjima tijela sa značajkama staničnog mikrokoliša koji nije optimalan za ulazak i zadržavanje imunoloških stanica^{15,20-22}.

U svakidašnjoj kliničkoj praksi imunoterapija tumora još uvijek ne pokazuje učinkovitost koja se od nje očekuje, odnosno koja se postiže u raznim pokusima na eksperimentalnim životinjama i s njihovim (selekcioniranim) tumorima^{23,24}. Prvi počeci imunoterapije tumora u ljudi vežu se za kraj 19. stoljeća i uz rad američkog kirurga Williama Coleya iz New Yorka koji je, nakon opažanja da infekcija u bolesnika s tumorom može negativno utjecati na rast tumora, namjerno inji-

rao u bolesnike s tumorima žive, ili poslije, ubijene bakterije i njihove ekstrakte (tzv. Coleyev toksin)²⁹. U dijelu bolesnika dolazilo je do regresije tumora i njihova izlječenja, ali su rezultati bili nepredvidivi, kako u smislu antitumorskog djelovanja, tako i u smislu nuspojava. S jedne strane, zbog te nepredvidivosti djelovanja Coleyeva toksina, a, s druge, zbog pravila aseptičnog rada u kirurgiji i razvoja radioterapije (a poslije i zbog uvođenja kemoterapije) došlo je do napuštanja postupaka koji su težili tomu da se u liječenju tumora iskoriste mehanizmi urođene i stečene imunosti. Ipak, ni ti drugi terapijski modaliteti ne jamče izlječenje onkoloških bolesnika. Na temelju sadašnjih spoznaja rezultati dr. Coleya tumače se stvaranjem proupalnih čimbenika u domaćinu (bolesniku), primjerice inducira se u aktiviranim monocitima stvaranje čimbenika nekroze tumora- α (TNF- α ; od engl. *tumor necrosis factor-alpha*)²⁹. Klinička medicina također opisuje bolesnike s melanomima i karcinomima bubrega u kojih je došlo do spontanih regresija tumora, najčešće metastaza, nakon uklanjanja primarnog tumora^{30,31}. Regresija tih tumora može se tumačiti i pojavom antitumorske imunološke reakcije u tih bolesnika. Osim toga, nalaz limfocitne infiltracije tumora (melanoma) upućuje na moguću »povoljniju« kliničku prognozu^{14,17,22}.

Rezultati imunoterapije u kliničkoj onkologiji zapravo su skromni. Izuzetak je učinkovitost intravezikalne primjene BCG-a u liječenju površinskog karcinoma mokraćnoga mjehura³². U liječenju (metastatskog) melanoma i karcinoma bubrega učinkovitost mogu pokazivati i rekombinantni citokini *interleukin-2 (rIL-2)* i *interferon- α (rIFN- α)*^{14,15,17}. Tako se primjerice, u oko 5 do 10% bolesnika s metastatskim melanomom i metastatskim rakom bubrega i koji primaju visokodozni rIL-2 može postići dugotrajni komplet-

ni odgovor, odnosno vjerojatno i izlječenje^{14,15,17,33}. Ti su brojevi veći od postotka bolesnika sa spontanom regresijom melanoma ili metastatskog karcinoma bubrega nakon uklanjanja primarnog tumora, a to se katkada može dogoditi u nekih bolesnika. Ima i primjera uspješnog liječenja bolesnika s melanomom ili rakom bubrega s limfocitima aktiviranim s rIL-2 (stanice LAK, od engl. *lymphokine activated killer cells*) i s tumor infiltrirajućim limfocitima (stanice TIL, od engl. *tumor infiltrating lymphocytes*) ali opet uz dodatak visokodoznog rIL-2^{14,15,17}. Učinkovitost mab trastuzumaba već je spomenuta²⁸. Nadalje, obećavajuća je i učinkovitost mab »Panorex« (edrekolomab ili 17-1A; anti-Ep-CAM mab) u adjuvantnoj primjeni, odnosno u liječenju minimalno rezidualne bolesti kod lokalno proširenoga kolorektalnog karcinoma stadija bolesti »Dukes C«^{34,35}. Kod hematoloških neoplazmi u kliničkoj je uporabi mab »Rituxan« (rituksimab, anti-CD20 mab)³⁶.

S praktičnoga kliničkoga stajališta, širu primjenu treba očekivati za one »imunomodulatore« koji se mogu ili će se moći jednostavno aplicirati (pakirani u kapsulama i/ili ampulama s mogućnošću enteralne ili parenteralne aplikacije), a manju za one postupke koji zahtijevaju ekstenzivne kultivacije stanica imunološkog sustava i/ili tumorskih stanica *in vitro*, kao i upošljavanje specifičnoga dodatnog osoblja (npr. biologa, molekularnih biologa) i nabavu dodatne laboratorijske opreme. Takvi »složeni« imunoterapijski postupci najčešće se uspiju provoditi u selekcioniranim ustanovama ili u bolnicama, npr. u nacionalnim institutima za tumore ili u vrhunskim kliničkim bolnicama s tradicijom za takve tehnološke postupke (možda tek u nekoliko desetaka ustanova u svijetu). Primjerice, Dudley i suradnici opisuju metodu adoptivnoga prijenosa autolognih antimelanomskih limfocita T

u 13 bolesnika s metastatskim melanomom u progresiji nakon prethodnih liječenja^{37,38}. Novost u tom pristupu jest da se primaoci prije unosa autolognih antimelanomskih limfocita T podvrgnu još i nemijeloablativnom kondicioniranju. Iz opisa metode vidljivo je da im za početni uspješni uzgoj antimelanomskih limfocita T iz ekscidiranih metastaza (dosezanje broja limfocita T od $5 \cdot 10^7$) potrebno oko 3 do 6 tjedana. Nakon toga slijedi daljnja ekspanzija tih stanica, priprema bolesnika za nemijeloablativno kondicioniranje itd. Farmakološka je industrija sklonija gotovim pripravcima i orijentirana na izradbu gotovih pripravaka (npr. mab, rekombinantni citokini, druge molekule) koji se mogu primijeniti na većem broju bolesnika, po mogućnosti i preko dnevnih bolnica. Primjer takve, potonje strategije jesu prije navedeni mab, rekombinantni citokini i u novije vrijeme »pametni lijekovi«^{2,3,17,27,33,34,36}.

Iako su rezultati u kliničkoj onkologiji još uvijek vrlo skromni, napredak u imunoterapiji tumora treba očekivati, odnosno ne treba odustati od daljnjih istraživanja i kliničkih testiranja. Tako je, kako je to napomenuto, u zadnjem desetljeću prošloga stoljeća došlo i do izolacije i molekularne karakterizacije ljudskih tumorskih antigena koje prepoznaju citotoksični limfociti T (fenotipa CD8+)^{14,16,17,22}. Ti su tumorski antigeni najprije opisani u melanoma, a razlog je, u odnosu prema drugim neoplazmama, u relativnoj jednostavnosti i uspješnosti uzgoja melanomskih tumorskih stanica *in vitro*. Najprije je *in vitro* pokazano da uzgojene tumorske stanice, u kokultivaciji s autolognim mononuklearnim stanicama iz periferne krvi bolesnika, mogu potaknuti stimulaciju autolognih limfocita i dovesti do stvaranja citotoksičnih limfocita T. Posredno je to bio i dokaz za antigeničnost melanomskih tumorskih stanica. Dalje je slije-

dio »genski pristup« u smislu stvaranja tzv. genskih knjižnica iz tumorskih stanica i prijenosa tih knjižnica u druge, netumorske stanice s provjerom ekspresije potencijalnih tumorskih antigena na tim stanicama. U očitovanju eventualne ekspresije tumorskih antigena upotrijebljeni su prije *in vitro* uzgojeni citotoksični limfociti T. U slučaju pozitivne reakcije slijedila je analiza upotrijebljene genske knjižnice, odnosno metode molekularne biologije koja može dovesti do izolacije gena koji određuju tumorske antigene. Znajući strukturu gena, zna se odmah i primarna struktura molekule (antigena) koju ti geni određuju. Takav, ali i neki drugi pristupi, primjerice »biokemijski pristup« s analizom antigena u obliku peptida, a nakon njihova razdvajanja od molekula glavnoga kompleksa tkivne snošljivosti (GKTS) koje ih predočuju limfocitima T³⁹, omogućili su molekularnu karakterizaciju tumorskih antigena^{13,14,16,17,22}. Postoji i serološka metoda identifikacije tumorskih antigena (metoda SEREX od engl. *serological analysis of recombinant tumor cDNA expression libraries with autologous serum*)¹⁸. Metodom SEREX u nekih se bolesnika s tumorima mogu dokazati autoantitijela protiv vlastitih tumora (spontana antitumorska imunost). U kombinaciji s molekularnobiološkim metodama mogu se tada također izolirati geni za tumorske antigene, odnosno posredno se može zaključiti o strukturi antigena. Prisutnost tih spontanih »autoantitijela« protiv tumorskih stanica može upućivati s jedne strane na aktivnu antitumorsku reakciju, a, s druge, ako postoji korelacija između razine protutijela i veličine tumora, to može biti »prateća« (zakašnjela) reakcija imunološkog sustava na porast tumorske mase (porast antigena)²¹.

Tumorski antigeni, odnosno geni koji ih određuju, mogu se prema relativnoj

specifičnosti ekspresije za tumorske stanice i podrijetlu podijeliti u pet osnovnih skupina: jedinstveni tumorskospecifični antigeni (antigeni mutiranih gena, uključujući onkogene, tumorsupresorske gene i kimerične onkogene), zajednički tumorskospecifični antigeni (ponajprije izraženi na histološki raznim tumorima), diferencijacijski ili histogenetski antigeni (prisutni i na normalnim stanicama istoga histogenetskog podrijetla), prejako izraženi i/ili ubikvitarni antigeni i virusni antigeni^{14,22,40}.

Tumorski antigeni, koje prepoznaju citotoksični limfociti T na drugim (autolognim) ciljnim stanicama, veličine su oko 8 do 10 aminokiselina (peptidi)^{11,13,14,21,22}. Citotoksični limfociti T prepoznaju ih na staničnoj membrani drugih (tumorskih) stanica, i to u asocijaciji s molekulama 1. razreda glavnoga kompleksa tkivne snošljivosti (GKTS, u ljudi molekule sustava HLA). Zapravo, molekule GKTS predočuju ih ili prezentiraju limfocitima. Veza je između molekula GKTS i antigena u formi peptida nekovalentna. Peptidi-antigeni nastaju »fiziološkom« razgradnjom staničnih proteina na manje polipeptide u staničnoj citoplazmi. Odatle se transportiraju u endoplazmatski retikul gdje se udružuju s molekulama 1. razreda GKTS i zajedno dolaze na staničnu površinu⁴¹⁻⁴⁴. U praksi postoje i klinička testiranja stadija 1 i 2 radi imunizacije bolesnika s nekima od izoliranih antigena-peptida. Budući da u prijenosu peptida nakon njihove intracitoplazmatske razgradnje pa do endoplazmatskog retikula sudjeluju i molekule toplinskog šoka (engl. *heat-shock proteins*), ima i kliničkih studija »imunizacije« bolesnika s melanomom (a i s drugim tumorima) i s tim molekulama koje su kompleks »nosača« i antigena u obliku peptida⁴⁵⁻⁴⁷.

Bez obzira na nezadovoljavajuće stanje u vezi s učinkovitošću imunoterapije,

postoji kontinuirana akumulacija važnih spoznaja koje se odnose na interakcije između stanica imunološkog sustava i tumorskih stanica. Dobar dio sadašnjih istraživanja u tumorskoj imunologiji usmjeren je prema ulozi tzv. dendritičkih stanica⁴⁸⁻⁵⁰. Te stanice također pripadaju imunološkom sustavu. Fiziološka im je uloga u prezentaciji antigena limfocitima, a preko te prezentacije i u aktivaciji limfocita. Preko dendritičkih stanica (profesionalne antigen-prezentirajuće stanice) kreće zapravo aktivacija imunološkog sustava. U te se stanice sada polaže razmjerno velika nada^{48,49}. Koliko su te stanice objektivno važne u pokretanju antitumorske imunosti, vrijeme, odnosno rezultati pokusa to će pokazati. Budući da su te stanice sada predmet brojnih istraživanja, smatramo da je važno rekapitulirati nedavna otkrića u vezi s njihovom ulogom u pokretanju učinkovite antitumorske imunoreakcije. Nadalje, publicirani su i rezultati kliničkog testiranja uporabe dendritičkih stanica i odgovarajućih antigena u liječenju bolesnika s melanomom⁵⁰. Ima i studija s uporabom »hibrida« koji se sastoje od dendritičkih stanica fuzioniranih s tumorskim stanicama⁵¹.

Izvršne stanice specifične imunoreakcije jesu limfociti ili njihovi produkti (protutijela, razni citokini). U slučaju stanične imunosti, zaštita organizma posredovana je ponajprije **citotoksičnim limfocitima T**, dok, u slučaju humoralne imunosti, zaštitu osiguravaju poglavito **protutijela** koja sintetiziraju plazma-stanice, a one nastaju diferencijacijom limfocita B. Osim efektorne zadaće, limfociti imaju i regulacijsku zadaću, skupina tzv. pomoćničkih limfocita T (fenotipa CD4+). Imunoreakcija je u smislu prepoznavanja antigena specifična, a zbog »imunološkog pamćenja« brzo i lako se obnavlja pri ponovnom susretu s istim antigenima.

Usmjerena je prema eliminaciji, odnosno omogućuje eliminaciju stranih makromolekula, mikroorganizama i stranih stanica (stanice alotransplantata). Trebala bi osigurati trajnu zaštitu organizmu. Stanična je imunost preko citotoksičnih limfocita T i NK stanica obično vrlo učinkovita, odnosno odgovorna za odbacivanje alotransplantata. Eksperimentalno se pokazuje i vrlo učinkovitom u razaranju i zloćudno alteriranih vlastitih stanica. Specifičnost imunoreakcije osiguravaju klonalno raspoređeni za antigen specifični receptori (protutijela u limfocita B i analogne antigen-receptorske molekule u limfocita T). Imunološki je sustav obično tolerantan prema vlastitim molekulama i stanicama (ne reagira na vlastito; tumorske su stanice također vlastite). Razlikovanje vlastitog od tuđeg stečeni je proces koji se zbija tijekom sazrijevanja imunološkog sustava. Osim toga, ovisi dijelom i o načinu »prezentacije« antigena limfocitima. Pokretanje, trajanje, usmjerenost i intenzitet imunoreakcije, bez obzira na to je li riječ o staničnoj ili humoralnoj imunosti, određuju aktivirani pomoćnički limfociti T⁴¹⁻⁴⁴. U posljednje vrijeme spominju se i limfociti T fenotipa CD4+CD25+ s ulogom pokretanja tolerancije na antigene, uključujući pokretanje i na tumorske antigene⁵².

Istraživanja pokazuju da pokretanje imunoreakcije, odnosno aktivacija ili neaktivacija pomoćničkih, ali i citotoksičnih limfocita T ovisi o načinu (kontekstu) prezentacije antigena njima. Kao prvo, oni antigen (zapravo polipeptidni fragment) prepoznaju prezentiran u sklopu molekula GKTS-a na staničnoj membrani drugih stanica. Do aktivacije limfocita T dolazi ako uz prezentirani antigen na stanicama koje prezentiraju antigen postoje i tzv. kostimulacijske molekule (primjerice molekula B7). One daju tzv. drugi signal limfocitima tijekom njihova prepo-

znavanja antigena kroz za antigen specifični receptor. Bez tog, drugog signala čini se da nema fiziološke aktivacije limfocita. Samo neke stanice imaju kostimulacijske molekule i one pripadaju imunološkom sustavu. Te stanice po fiziološkoj funkciji prezentiraju antigene (»profesionalne« antigen prezentirajuće stanice). Nadalje, ekspresija kostimulacijskih molekula ne mora biti stalna, nego može ovisiti o postojanju upalnih citokina u staničnom mikrookolišu. Oni se primjerice oslobađaju tijekom upala (mikrobne infekcije, adjuvansi kod cjepiva) ili nekroze. Ako pomoćnički limfociti susretnu antigen na drugim stanicama bez kostimulacijskih molekula i/ili bez upalnih limfokina, imunoreakcija se ne će razviti. Smatra se da je jedan od mehanizama koji omogućuje toleranciju imunološkog sustava prema vlastitim stanicama i molekulama, nepostojanje kostimulacijskih molekula na raznim normalnim vlastitim stanicama^{11,14,15,21,22,41-44}.

Tumorske su stanice u pogledu imunogeničnosti i ekspresije kostimulacijskih molekula slične vlastitim stanicama (nema »autoimunosti«). Najčešće su slabo imunogenične. Uz to, najčešće nemaju ni kostimulacijskih molekula. Poznato je primjerice da cjepiva sastavljena samo od tumorskih stanica (umrtvljenih ili ubijenih) najčešće nisu učinkovita u izazivanju antitumorske imunosti. Neučinkovitost (neimunogeničnost) cjepiva od tumorskih stanica mogla bi, prema tome, biti uzrokovana i manjkom kostimulacijskih molekula na njima. Nadalje, i broj »tumorskospecifičnih« antigena izraženih na tumorskim stanicama može biti relativno prenizak za izazivanje stimulacije limfocita. U eksperimentima na pokusnim životinjama slaboj imunogeničnosti tumorskih stanica, a radi aktivacije imunosustava, može se doskočiti dodavanjem adjuvansa i/ili raznih citokina. S druge strane,

za imunizaciju onkoloških bolesnika nema, čini se, zadovoljavajućih adjuvansa za humanu medicinu, kako u smislu terapijskog učinka tako u smislu nuspojava. Postoje i terapijski pristupi unošenja gena za razne citokine ili neke druge molekule (druge antigene) u tumorske stanice (najčešće nakon njihova prethodnog uzgoja *in vitro*), a s namjerom povišenja njihove imunogeničnosti. U kliničkim se pokusima tako modificirane i ubijene autologne tumorske stanice vraćaju u bolesnike. Povrh svega, tumorske stanice mogu još lučiti i citokine s imunosupresivnim učinkom (primjerice transformirajući činitelj rasta- β 1, *TGF- β 1*, od engl. *transforming growth factor-beta1*)^{11,14,15,21,22}.

U sklopu gore spomenutih razmatranja i opažanja nastoji se ispitati može li imunoreakciju protiv tumorskih stanica pokrenuti prezentacija njihovih antigena na stanicama koje imaju fiziološku ulogu predočenja antigena (pomoćničkim) limfocitima T. Takvu profesionalnu ulogu u smislu prezentacije antigena imaju dendritičke stanice^{48,49}. S obzirom na druge dvije skupine antigen-prezentirajućih stanica (limfocite B i monocite/makrofage), dendritične su stanice najosposobljenije za tu funkciju. Jedan od razloga jest u tome što imaju kvantitativno više izraženih molekula GKTS kao i više kostimulacijskih molekula B7. Većina dendritičnih stanica potječe iz mijeloidnih ili limfatičnih stanica-matica koštane srži i vjerojatno sazrijevaju vlastitim neovisnim putem. Mogu se uzgojiti *in vitro* iz adherentnih mononuklearnih stanica periferne krvi ako se kulturi dodaju citokini, granulocitno-monocitni čimbenik stimulacije kolonija (GM-CSF, od engl. *granulocyte monocyte-colony stimulating factor*) i interleukin-4 (IL-4)^{48,49,50}.

Imunoterapijski pristupi u liječenju onkoloških bolesnika zapravo su brojni. Razlog je, objektivno gledano, **razmjerno**

slaba terapijska (klinička) učinkovitost. Na temelju prije rečenoga, racionalna osnova za imunoterapiju tumora postoji. U smislu ilustracije brojnosti kliničkih studija (najčešće faze 1 ili 2), revijalni rad o imunoterapiji tumora autora Ribasa i suradnika iz 2003. godine¹³ sadržava tablicu koja nabraja kliničke pokuse cijepjenja i ona se proteže na četiri stranice. Pri razmatranju imunoterapije dosadašnje iskustvo govori da se bolji rezultati mogu očekivati u kliničkim situacijama s minimalnom tumorskom bolešću (npr. u adjuvantnoj primjeni). Manja se uspješnost može očekivati u situacijama postojanja opsežne tumorske diseminacije i još k tomu u bolesnika »preretiranih« kemoterapijom i radioterapijom, tj. s terapijskim modalitetima koji su i imunosupresivni. Na žalost, kliničke se studije najčešće mogu započeti tek u takvih bolesnika, a to je, zasigurno, jedan od razloga slabe učinkovitosti testiranih pripravaka. Nadalje, u razmatranju i planiranju imunizacije na neki antigen (tumor), s praktične strane, racionalno je da se za imunizaciju bolesnika upotrijebe oni antigeni koji su česti u tumora, odnosno zajednički za više tumora. Time se pojednostavnjuje izradba, a također skraćuje se i vrijeme potrebno za izradbu pripravka. U imunizacijama s antigenima-peptidima, a koje limfociti prepoznaju na molekulama GKTS na drugim stanicama, isto je tako racionalno da se za imunoterapiju nađu ili odrede oni polipeptidi koji imaju afinitet za populacijski česte molekule GKTS. Alel HLA-A0201 najčešći je u općoj populaciji, a određuje molekulu HLA-A2 koja se nalazi u otprilike 50% osoba bijele rase. Stoga su peptidi s afinitetom za asocijaciju s molekulom HLA-A2 zanimljivi u planiranju imunizacijskih protokola onkoloških bolesnika. Isto tako, pri razmatranju uporabe cjepiva od tumorskih stanica ili njihovih lizata lakše je vjerojatno planira-

ti i izvoditi one studije u kojima se ide na uporabu alogeničnih tumorskih stanica (uzgojene *in vitro*). Naime, najčešće se za imunizaciju s autolognim tumorskim stanicama one ne uspiju dobiti (ili u vremenski kratkom roku uzgojiti) u optimalnom broju iz metastaza koje se mogu kirurški ukloniti^{11,14,15,21,22}.

Primjeri imunoterapije u kliničkom liječenju

Iako je na temelju gore navedenog jasno da postoje brojni različiti pristupi imunoterapiji melanoma, kao i drugih tumora, učinci imunoterapije u kliničkoj su praksi najčešće nezadovoljavajući^{13-15,21,22}. Postoje anegdotalna izvješća o bolesnicima koji su dobro reagirali na pojedinu vrstu ili tip terapije što možda prije upućuje na nepoznavanje prediktivnih čimbenika. Nadalje, kliničko iskustvo s melanomom, kao i s nekim drugim tipovima tumora (npr. rak dojke), upućuje na to da klinički tijek bolesti u pojedinim bolesnika može biti »nepredvidiv« u smislu trajanja remisije i trajanja života bolesnika pri pojavi metastatske bolesti. Ta heterogeničnost u biološkim značajkama tumora, odnosno različitost u tijeku bolesti kod skupina bolesnika s tumorima istoga stadija bolesti dodatno otežava objektivnu procjenu učinkovitosti pojedinih vrsta terapije (čak i kod randomiziranih kliničkih studija faze III). Primjerice, nije rijetkost da »ponavljane« randomizirane kliničke studije ne daju iste rezultate. Nadalje, od razmjerno češće testiranih i/ili upotrebljivanih agenasa u imunoterapiji melanoma može se reći da su *BCG*, *levamisol*, *interferon- γ* (*IFN- γ*), *retinoidi*, *dakarbazin* i *megestrol acetat* razmjerno slabo učinkoviti ili su neučinkoviti u liječenju melanoma⁵. Kao što je već u uvodu napomenuto, o *rIFN- α 2* postoje relativno brojne kvali-

tetne publikacije tako da se može procijeniti njihova učinkovitost u adjuvantnoj primjeni^{3,9,53-56}. Moguće je da je i cjepivo *Canvaxin* (Morton DL) u adjuvantnoj primjeni u dijelu bolesnika klinički učinkovita^{6,57}.

Bacili Calmette-Guérin (BCG)

BCG se može davati sam ili u kombinaciji s nekim drugim agensom (kao adjuvans), a u objema varijantama s namjerom »pozitivne« imunomodulacije. BCG kao cjepivo, u uporabi je već nekoliko desetljeća i postoje izvješća o njegovoj učinkovitosti, npr. kod direktne intratumorske ili kod peritumorske aplikacije. S druge strane, većina kontroliranih kliničkih studija ne podupire uporabu BCG-a u bolesnika s melanomom jer nisu postignuti trajniji klinički učinci^{5,58}. Primjerice i rezultati nedavno publicirane randomizirane studije Agarwala i suradnika (ožujak 2004. god.)⁵⁸ upućuju na to da je BCG bez učinka u adjuvantnoj (poslijeoperativnoj) primjeni u melanoma stadija bolesti I do III. U toj je studiji primjena BCG-a provedena u vremenu od godine 1974. do 1978. Studija je imala dvije skupine bolesnika, odnosno četiri skupine bolesnika (sveukupno 734). U prvoj je skupini uspoređena adjuvantno netretirana skupina bolesnika sa skupinom bolesnika koji su adjuvantno primili bacil BCG. Između tih dviju skupina nisu nađene razlike u vremenu bez relapsa (engl. *disease-free survival*) i u vremenu preživljenja (*overall survival*). Druga je skupina sadržavala bolesnike adjuvantno liječene bacilom BCG-a i one koji su uz BCG dobili i citostatik dakarbazin. Dodavanjem dakarbazina također se nije dobila razlika u vremenu bez relapsa i u vremenu preživljenja.

Adjuvantni IFN- α

Interferoni su skupina citokina s raznim imunomodulatornim učincima. Postoji više njihovih podjela, npr. na IFN- α , IFN- β i IFN- γ . Od njih antitumorsku aktivnost protiv melanoma pokazuje IFN- α . Točan mehanizam djelovanja nije određen. Zna se da IFN- α djeluje antiproliferativno, povećava aktivnost prirodno ubilačkih limfocita (*NK cells*, od engl. *natural killer cells*), djeluje antiangiogenetski i povećava ekspresije molekula 1. razreda GKTS (učinkovitija prezentacija antigena)^{2,5,59}. U Republici Hrvatskoj IFN- α nije na listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO-a) za liječenje melanoma.

Pregledom literature može se naići na više shema u smislu ordiniranih doza, primjene (intravenska i potkožna), tjednoga vremenskog ordiniranja (tri do pet puta na tjedan) i vremena trajanja liječenja (najčešće minimalno godinu dana, odnosno do relapsa/progresije bolesti)^{3,9,53-56}. Literatura upućuje na to da vjerojatno nema učinka u liječenju bolesnika s metastatskom bolešću, nego samo u **adjuvantnoj primjeni**, i to u bolesnika s rizikom relapsa bolesti (pT4pN0M0, pT1-4N1M0, ulcerirani tumori; **stadiji bolesti IIB, II C i III**)^{3,9,53-56}. Ima i primjera »politerapije«, najčešće kod metastatske bolesti, gdje se IFN- α može kombinirati s *rIL-2* i s citostatcima (biokemoterapija)^{60,61}.

Promatrajući učinkovitost IFN- α moguće je pretpostaviti da je ona uvjetovana i dozom koja se ordinira. Na to upućuju rezultati u uvodnom dijelu spomenute kliničke studije Kirkwooda i suradnika⁸ (klinička studija ECOG, E1684), a u usporedbi sa studijama u kojima su bile ordinirane niže doze IFN- α ^{9,53-56}. U studiji »E1684« bilo je uključeno ukupno 287 bolesnika⁸. Jedna je skupina bolesnika u adjuvantnoj primjeni dobivala

IFN- α 2b (Intron-A[®]), a drugi su bili kontrolna (netretirana) skupina (randomizirana klinička studija faze III). Bolesnici koji su bili uključeni imali su tzv. melanom »visokog rizika relapsa« (T4N0M0, T1-4N1M0). Liječenje s IFN- α sadržavalo je tzv. *indukcijsku dozu* (i. v. primjena IFN- α u dozi od $20 \cdot 10^6$ IJ / m² / tjedno tijekom 5 radnih dana/4 tjedna) i *dozu održavanja* (s.k. primjena IFN- α u dozi od $10 \cdot 10^6$ IJ / m² / tjedno 3 puta (svaki drugi radni dan) / 48 tjedana) (sl. 18-1). U toj studiji bolesnici su bili regrutirani u vremenu između godine 1984. i 1990., a rezultati studije objavljeni su godine 1996. (medijan praćenja 6,9 godine, raspon 0,6 do 9,6 godina). Bolesnici koji su primali IFN- α u usporedbi s kontrolnom skupinom imali su statistički značajno više RFS (petogodišnji, 37% nasuprot 26%) i OS (petogodišnji, 47% nasuprot 36%)⁸. Na temelju toga Američka agencija za lijekove (U.S. Food and Drug Administration (FDA) odobrila je primjenu IFN- α u postkirurškom adjuvantnom liječenju u bolesnika s visokim rizikom (T4N0M0, T1-4N1M0), ali navedeno odobrenje ne znači i obveznu (standardnu) primjenu. Primjenu IFN- α ograničavaju nuspojave koje napose mogu biti

izražene kod te »visokodozne« primjene/*sheme*. Najčešće su nuspojave: smetnje u smislu simptoma »gripe« (klonulost, temperatura, glavobolja, mialgije), anoreksija, depresija, porast jetrenih enzima u krvi. Te su smetnje kontrolabilne (podnošljive) sa smanjenjem doze IFN- α ili privremenim prekidom ordiniranja IFN- α ⁶².

Usljedilo je još nekoliko kliničkih studija koje su proveli Kirkwood i suradnici u kojima je testirana, odnosno uspoređivana ta tzv. visokodozna (doze od $20 \cdot 10^6$ IJ/m²) primjena IFN- α s drugim metodama liječenja:

- studija »E1690« (faza III, visokodozni IFN- α 2b u usporedbi sa skupinom koja prima IFN- α 2b u dozi od $3 \cdot 10^6$ IJ s.k. (tzv. »niskodozni« IFN- α)/3 puta tjedno/dvije godine) i s kontrolnom skupinom. Bolesnici koji su primali visokodozni IFN- 2b imali su statistički značajnu razliku u RFS, ali ne i u OS⁶³.
- studija »E1694« (faza III, visokodozni IFN- α 2b u usporedbi sa skupinom koja prima cjepivo GMK (gangliozyd GM2 + »keyhole limpet« hemocianin)). U toj je studiji RFS i OS bio statistički značajno bolji u skupini s visokodoznim IFN- α 2b⁶⁴.



Slika 18-1. Primjer potkožnog davanja interferona- α . a) Aplikacija »pen«-aplikatorom. b) »Pen«-aplikator.

- studija »E2696« (faza II, visokodozni IFN- α 2b konkomitantno ili sekvencijski s cjepivom GMK u usporedbi sa skupinom koja prima samo cjepivo GMK). Statistički značajno bolji RFS nađen je u bolesnika koji su primali visokodozni IFN- α 2b s cjepivom GMK⁶⁵.

Sveukupni broj bolesnika u tim studijama bio je 1.912, a podatci reanalizirane obradbe publicirani su u travnju 2004⁹. Potvrđeno je da bolesnici koji su primali adjuvantno visokodozni IFN- α imaju statistički značajno bolji RFS. U tom, produženom praćenju bolesnika, u cjelokupnom preživljenju (OS) nije postignuta (održana) statistički značajna razlika. Statistički značajna razlika u OS nije se održala ni u studiji »E1684«, a tomu je uzrok možda dob (staračka populacija) praćenih bolesnika i njihovo posljedično umiranje zbog starosti (medijan praćenja 12,6 godina, medijan životne dobi 60 godina)⁹.

Bez obzira na taj »gubitak« statističke značajnosti u OS-u, visokodozni IFN- α , zasigurno, pokazuje u adjuvantnoj primjeni učinkovitost u vezi s RFS-om; konzistentno poboljšanje od otprilike 10%^{5,9}. U vezi s mogućim tumačenjima zašto postoji nekonzistentnost u OS čitatelji mogu dobiti više podataka u literaturi⁶⁶⁻⁶⁸.

Primjerice, interpretaciju rezultata zasigurno otežava uključivanje bolesnika iz kontrolne skupine pri pojavi relapsa na terapiju s rIFN- α .

Osim »visokodozne« terapije s rIFN- α postoji i više studija s primjenom rIFN- α u dozama od 3 milijuna jedinica (s.k. primjena, tzv. **niske doze**) (tabl. 18-1)⁶⁹⁻⁷³. Tim, tzv. niskim dozama IFN- α željele su se izbjeći i nuspojave liječenja i postići smanjenje troškova liječenja. U tablici 18-1. sažet je prikaz tih kliničkih randomiziranih studija. Najčešće su samo dvije skupine bolesnika: skupina koja u adjuvantnoj primjeni prima rIFN- α u usporedbi sa skupinom bez adjuvantne primjene rIFN- α . Prema rezultatima publiciranih studija, a u usporedbi s kontrolnim skupinama, ne nalazi se statistički značajna razlika u OS-u, eventualno učinak na preživljenje bez bolesti (RFS). Eventualna iznimka u uspješnosti kliničkih studija s tzv. niskodoznim adjuvantnim IFN- α možda je njemačka studija koja je u tijeku (*DeCOG, Dermatologic Cooperative Oncology Group*) i koju je prezentirao dr. Claus Garbe (oralna prezentacija, dermatolog iz Tübingena) na »5. međunarodnoj konferenciji o adjuvantnom liječenju malignog melanoma« u Ateni, Grčka (18. do 20. ožujka 2004.).

Tablica 18-1. Primjeri studija s ordiniranjem tzv. niskih doza IFN- (3 \cdot 10⁶ IU s.k.)

Studija	broj pacijenata	DFS*	OS**
WHO; Cascinelli i sur., Lancet 1994;345:913-4 ⁶⁹ .	444	NS ***	NS
French Cooperative Group; Grob i sur., Lancet 1998; 351:1905-10 ⁷⁰ .	490	p=0,035	NS
Austrian Intergroup Trial; Pehamberger i sur., JCO 1998;16: 1425-9 ⁷¹ .	311	P=0,02	NS
ECOG 1690; Kirkwood i sur., JCO 2000;18:2444-58 ⁶³ .	642	NS	NS
Scottish Melanoma Group; Cameron i sur., BrJCa 2001; 84:1146-9 ⁷² .	95	NS	NS
UKCCCR; Hancock i sur., JCO 2004; 22:53-61 ⁷³ .	674	NS	NS

* RFS (engl. *relaps free survival*), preživljenje bez bolesti

**OS (engl. *overall survival*), ukupno preživljenje

*** NS, nije statistički značajno

Kao mogući kompromis između tzv. visokodoznoga i niskodoznoga IFN- α u adjuvantnoj primjeni postoje testiranja i s tzv. **srednjim dozama** (srednjodozni IFN- α). Kod takvog pristupa želi se povećanjem doze, a u usporedbi s »niskodoznim« liječenjem poboljšati antitumorski učinak rIFN- α . S druge strane, budući da su doze u usporedbi s visokodoznim IFN- α niže, nuspojave bi isto tako trebale biti rjeđe i blaže. U tijeku su dvije studije: EORTC 18952 (EORTC od engl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*)⁷⁴ i od »Scandinavian Melanoma Cooperative Group«^{3,5}. Obje u svojim terapijskim shemama imaju subkutanu aplikaciju IFN- α u dozi od 10⁶ IU tijekom jedne do dvije godine. Kontrolne skupine čine neliječeni bolesnici. Rekrutiranje bolesnika u EORTC studiju je završeno (1.418 bolesnika). U vrijeme dok ovo pišemo rezultati tih studija nisu još bili publicirani.

Cjepivo *Canvaxin* (*CancerVax*)

Cjepivo *Canvaxin* (*CancerVax*) alogenično je cjepivo i sada je u III. fazi kliničkog testiranja. Upotrijebljena je inicijalno u bolnici »John Wayne Cancer Institute« (JWCI), Santa Monica, Kalifornija, SAD. Osnovu tog cjepiva čini mješavina

od triju melanomskih staničnih linija i davana je subkutano, barem tijekom dvije godine (s BCG-om ili bez njega). U vremenu od godine 1984. do 1998. aplicirana je u 935 bolesnika s melanomom s metastazama u regionalnim limfnim čvorovima i u onih koji su imali kompletnu kiruršku resekciju regionalnih metastatskih limfnih čvorova (**stadij bolesti III**). Bolnica JWCI inače ima kompjutorsku datoteku o svojim melanomskim bolesnicima (od god.1971. ima 10 583 bolesnika). Za potrebe retrospektivne analize u datoteci je za usporedbu s cijepljenim bolesnicima pronađeno 1.667 komparabilnih bolesnika. Usporedni rezultati pokazuju (retrospektivna studija, faza II) da je u cijepljenoj skupini (n=935) petogodišnje preživljenje 49% (medijan 56,4 mjeseca), a u kontrolnoj skupini petogodišnje je preživljenje 37% (medijan 31,9 mjeseci). Ta je razlika statistički značajna (P=0,0001). Prema autorima te studije, nuspojave su razmjerno rijetke i blage. Na temelju takvih rezultata u tijeku je prospektivna randomizirana studija u adjuvantnoj primjeni u bolesnika III. stadija bolesti (studija faze III). Studija se sastoji od dviju skupina bolesnika: skupina bolesnika koja prima cjepivo »*Canvaxin*« + BCG i od skupine bolesnika koja prima samo BCG^{6,57}.

Zaključak

- U bolesnika s melanomom i zahvaćenim limfnim čvorovima petogodišnje preživljenje iznosi između 26 do 69%, a taj broj opet ovisi o broju zahvaćenih limfnih čvorova, o tome je li ta zahvaćenost mikroskopska i je li primarni melanom bio ulceriran.
- Zbog rezistentnosti melanoma na postojeće citostatike i imunološke agense ne postoji standardno sistemno liječenje kod metastatske bolesti, ni kemoterapijsko niti imunoterapijsko.
- Pregledom literature može se uočiti da postoje brojne kliničke studije imunoterapije melanoma.

- Većina kontroliranih kliničkih studija ne podupire uporabu BCG-a u bolesnika s melanomom jer nisu postignuti trajniji klinički učinci.
- Literatura upućuje na to da rIFN- α u visokodoznoj primjeni pokazuje znatnu reproduciбилnu učinkovitost u adjuvantnoj primjeni na DFS (preživljenje bez bolesti).
- rIFN- α vjerojatno nema učinka u liječenju bolesnika s metastatskom bolešću, nego samo u adjuvantnoj primjeni, i to u bolesnika s rizikom relapsa bolesti (pT4pN0M0, pT1-4N1M0, ulcerirani tumori; stadiji bolesti IIB, II C i III)
- Cjepivo *Canvaxin* (*CancerVax*) alogenično je cjepivo i sada je u III. fazi kliničkog testiranja. Primijenjeno je u skupini bolesnika stadija III nakon kirurške disekcije regionalnih metastatskih limfnih čvorova, te je pokazalo statistički značajan porast u petogodišnjem preživljenju bolesnika.

Literatura

1. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ i sur. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:3635-48.
2. Pawlik TM, Sondak VK. Malignant melanoma: current state of primary and adjuvant treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;45:245-64.
3. Brown CK, Kirkwood JM. Medical management of melanoma. *Surg Clin North Am* 2003;83:283-322.
4. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003;4:748-59.
5. Schuchter LM. Adjuvant interferon therapy for melanoma: high-dose, low-dose, no dose, which dose? *J Clin Oncol* 2004;22: 7-10.
6. Kadison AS, Morton DL. Immunotherapy of malignant melanoma. *Surg Clin North Am.* 2003;83:343-70.
7. Parmiani G, Castelli C, Rivoltini L, Casati C, Tully GA, Novellino L, Patuzzo A, Tosi D, Anichini A, Santinami M. Immunotherapy of melanoma. *Semin Cancer Biol* 2003;13:391-400.
8. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS i sur. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17.
9. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J i sur. A pooled analysis of Eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:1670-7.
10. Finn OJ. Cancer vaccines: between the idea and the reality. *Nature Rev Immunol* 2003;3:630-41.
11. Marincola FM, Wang E, Herlyn M, Seliger B, Ferrone S. Tumors as elusive targets of T-cell-based active immunotherapy. *Trends Immunol* 2003;24:335-42.
12. Old LJ. Cancer vaccines 2003: opening address *Cancer Immunity* 2003;3 (Suppl 2):1-10.
13. Ribas A, Butterfield LH, Glaspy JA, Economou JS. Current developments in cancer vaccines and cellular immunotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21(12):2415-2432.
14. Rosenberg SA. Progress in human tumour immunology and immunotherapy. *Nature* 2001;411:380-4.
15. Rosenberg SA. Shedding light on immunotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1461-3.
16. van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P i sur. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991;254:1643-7.
17. Rosenberg SA. Development of cancer immunotherapies based on identification of the genes encoding cancer regression antigens. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1635-44.

18. Sahin U, Tureci O, Pfreundschuh M. Serological identification of human tumor antigens. *Curr Opin Immunol* 1997;9:709-716.
19. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H i sur. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumour escape. *Nature Immunol* 2002;3:991-8.
20. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol* 2004;22:329-360.
21. Mapara MY, Sykes M. Tolerance and cancer: mechanism of tumor evasion and strategies for breaking tolerance. *J Clin Oncol* 2004;22:1136-51.
22. Parmiani G, Pilla L, Castelli C, Rivoltini L. Vaccination of patients with solid tumours. *Ann Oncol* 2003;14:817-24.
23. Hellstrom KE, Hellstrom I. Tumors, immune response to. U: Delves PJ, Roitt IM, ur. *Encyclopedia of Immunology*. 2. izd. San Diego: Academic Press, 1998; 2440-2443.
24. James ND, Sikora K. Immunotherapy of tumors. U: Delves PJ, Roitt IM, ur. *Encyclopedia of Immunology*. 2. izd. San Diego: Academic Press, 1998;1359-1364.
25. Morris C. The role of EGFR-directed therapy in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002;75: S51-S55.
26. Ravandi F, Talpaz M, Estrov Z. Modulation of cellular signaling pathways: prospects for targeted therapy in hematological malignancies. *Clin Cancer Res* 2003;9: 535-50.
27. Green MR. Targeting targeted therapy. *N Engl J Med* 2004;350:2191-3.
28. Vogel CL, Franco SX. Clinical experience with trastuzumab (herceptin). *Breast J* 2003; 9:452-62.
29. Hoption Cann SA, van Netten JB, van Netten C. Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future. *Postgrad Med J* 2003;79:672-80.
30. Papac RJ. Spontaneous regression of cancer: possible mechanisms. *In Vivo* 1998; Nov-Dec;12(6):571-8.
31. Bodey B. Spontaneous regression of neoplasms: new possibilities for immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther* 2002;2: 459-76.
32. O'Donnell MA. Combined bacillus Calmette-Guérin and interferon use in superficial bladder cancer. *Expert Rev Anti-cancer Ther* 2003;3:809-21.
33. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP i sur. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17: 2105-16.
34. Riethmuller G, Sneider-Gadicke E, Schlimok G, sur. and the German Cancer Aid 17-1A Study Group. Randomized trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes' C colorectal carcinoma. *Lancet* 1994;343:1177-1183.
35. Punt CJ, Nagy A, Douillard JY i sur. Edrecolomab alone or in combination with fluorouracil and folinic acid in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: a randomised study. *Lancet* 2002;360:671-7.
36. Hainsworth JD. Prolonging remission with rituximab maintenance therapy. *Semin Oncol* 2004;31(Suppl 2):17-21.
37. Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF i sur. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 2002; 298:850-4.
38. Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive-cell-transfer therapy for the treatment of patients with cancer. *Nature Rev Cancer* 2003; 3:666-75.
39. Singh-Jasuja H, Emmerich NP, Rammensee HG. The Tübingen approach: identification, selection, and validation of tumor-associated HLA peptides for cancer therapy. *Cancer Immunol Immunother* 2004;53:187-95.
40. Juretic A, Spagnoli GC, Schultz-Thater E, Sarcevic B. Cancer/testis tumour-associated antigens: immunohistochemical detection with monoclonal antibodies. *Lancet Oncol* 2003;4:104-9.
41. Klein J, Sato A. The HLA System (first of two parts). *N Engl J Med* 2000;343: 702-9.
42. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343:37-49.
43. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343:108-17.
44. Janeway CA Jr. How the immune system protects the host from infection. *Microbes Infect* 2001;3:1167-71.

45. Pockley AG. Heat shock proteins as regulators of the immune response. *Lancet* 2003; 362:469-76.
46. Castelli C, Rivoltini L, Rini F i sur. Heat shock proteins: biological functions and clinical application as personalized vaccines for human cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2004;53:227-33.
47. Belli F, Testori A, Rivoltini L i sur. Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous tumor-derived heat shock protein gp96-peptide complexes: clinical and immunologic findings. *J Clin Oncol* 2002; 20:4169-80.
48. Steinman RM, Pope M. Exploiting dendritic cells to improve vaccine efficacy. *J Clin Invest* 2002;109:1519-26.
49. Turtle CJ, Hart DN. Dendritic cells in tumor immunology and immunotherapy. *Curr Drug Targets* 2004;5:17-39.
50. Nestle FO, Aljagic S, Gilliet M i sur. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nature Med* 1998;4:328-332.
51. Trefzer U, Herberth G, Wohlan K i sur. Vaccination with hybrids of tumor and dendritic cells induces tumor-specific T-cell and clinical responses in melanoma stage III and IV patients. *Int J Cancer* 2004;110: 730-40.
52. Sakaguchi S. Naturally Arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2004;22: 531-562.
53. Lens MB, Dawes M. Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2002;20:1818-25.
54. Kefford RF. Adjuvant therapy of cutaneous melanoma: the interferon debate. *Ann Oncol* 2003;14:358-65.
55. Ready N, Weinstock MA. Adjuvant high-dose interferon therapy for high-risk melanoma. *Arch Dermatol* 2003;139: 1635-7.
56. Schuchter LM. Adjuvant interferon therapy for melanoma: high-dose, low-dose, no dose, which dose? *J Clin Oncol* 2004;22: 7-10.
57. Hsueh EC, Morton DL. Antigen-based immunotherapy of melanoma: Canvaxin therapeutic polyvalent cancer vaccine. *Semin Cancer Biol*. 2003;13:401-7.
58. Agarwala SS, Neuberg D, Park Y, Kirkwood JM. Mature results of a phase III randomized trial of bacillus Calmette-Guérin (BCG) versus observation and BCG plus dacarbazine versus BCG in the adjuvant therapy of American Joint Committee on Cancer Stage I-III Melanoma (E1673): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2004;100: 1692-8.
59. Vilcek J, Feldmann M. Historical review: Cytokines as therapeutics and targets of therapeutics. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25:201-9.
60. Legha SS, Ring S, Eton O i sur.. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16: 1752-9.
61. Eton O, Legha SS, Bedikian AY i sur. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2045-52.
62. Kirkwood JM, Bender C, Agarwala S i sur. Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy. *J Clin Oncol*. 2002;20:3703-18.
63. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK i sur. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol*. 2000;18:2444-58.
64. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA i sur. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol*. 2001;19:2370-80.
65. Kirkwood JM, Ibrahim J, Lawson DH i sur. High-dose interferon alfa-2b does not diminish antibody response to GM2 vaccination in patients with resected melanoma: results of the Multicenter Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial E2696. *J Clin Oncol* 2001;19:1430-6.
66. Sabel MS, Sondak VK. Pros and cons of adjuvant interferon in the treatment of melanoma. *Oncologist* 2003;8:451-8.

67. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M. Need for a quantitative meta-analysis of trials of adjuvant interferon in melanoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:4120-1; author reply 4121-2.
68. Kirkwood JM, Ibrahim J, Sondak VK, Ernstoff MS, Flaherty L, Haluska FJ. Use and abuse of statistics in evidence-based medicine. *J Clin Oncol* 2002;20:4122-3; author reply 4123-4.
69. Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Mackie R. Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme. *Lancet* 1994;343:913-4.
70. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P i sur. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* 1998;351:1905-10.
71. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A i sur. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998;16:1425-9.
72. Cameron DA, Cornbleet MC, Mackie RM i sur.; Scottish Melanoma Group. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma – the Scottish study. *Br J Cancer* 2001;84:1146-9.
73. Hancock BW, Wheatley K, Harris S i sur. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study - United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22:53-61.
74. Eggermont AM, Keilholz U, Testori A i sur. The EORTC melanoma group translational research program on prognostic factors and ultrastaging in association with the adjuvant therapy trials in stage II and stage III melanoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8(9 Suppl):38S-40S.