

TERAPIA SISTEMICA IN MELANOMUL MALIGN DISEMINAT

V. POP¹, Oana POP², S.H. MORARIU³

1 - Spitalul de Boli infectioase, Dermatologie si Psihiatrie Baia Mare, 2 - Clinica de Dermatologie Cluj-Napoca,

3 - Clinica dermatologie Targu Mures

Rezumat

In stadiul metastatic melanomul malign este rezistent la terapia sistemica si are un prognostic infaust. Eforturi majore se intreprind in vederea obtinerii perioadelor de remisiune a simptomatologiei si a imbunatatirii ratei de supravietuire.

Melanomul malign metastatic, stadiul IV dupa AJCC(American Joint Committee on Cancer) cunoaste un prognostic dependent direct de numarul de organe afectate de extinderea sistemica a bolii, rata medie a supravietuirii fiind de 6-9 luni in cazul prezentei metastazelor la distanta. Pentru controlul local al tumorii in acest stadiu se foloseste de regula tratamentul chirurgical si radioterapia, insa pentru a imbunatatii rata supravietuirii este necesara terapia sistemica.

Summary. Systemic treatment in disseminated malignant melanoma

Malignant melanoma, stage iv according to ajcc(american joint committee on cancer), has poor prognosis because of its resistance to treatment and the medium life expectation of patients with distant metastases is 6 to 9 months.

The main pharmacological agent is dacarbazine wich produces a respose rate between 5,6-25%, other agents continue to be studied and evaluated as therapies such as immune therapy and hormonal therapy. In the last 40 years there are no important discoveries regarding treatment options that can enhance survival in these patients.

Monochimioterapia

Regimul terapeutic cel mai des utilizat include DTIC(decarbazina) in doze recomandate de 250 mg/m²/zi timp de 5 zile la intervale de 4 saptamani. Alternativ se poate utiliza aplicarea in bolus a 850-1000mg/m² o data la 4 saptamani. Rata raspunsului favorabil in cazul acestei terapii se obtine in 5,6-25% dintre pacienti. Ca si efecte secundare au fost raportate greturi, varsaturi, toxicitate medulara moderata si Sindrom Budd Chiari la 2,9% dintre pacienti.

Alte medicamente folosite ca monoterapie sunt cisplatinul, carboplatinul, nitrozureea sau alcaloizii de vinca, insa acestea au rate de succes modeste si toxicitate crescuta.

Monoterapia cu fotemustin este considerata de unii autori ca terapie de prima linie in cazul melanomului cu metastaze cerebrale, rata de raspuns se incadreaza in intervalul 16-47% din pacientii tratati prin administrare intravenoasa. In studiile comparative intre terapia cu DTIC si fotemustin, aceasta din urma are o rata superioara de raspuns, incetineste dezvoltarea metastazelor cerebrale, iar in combinatie cu rezectia chirurgicala a metastazelor reziduale s-a inregistrat imbunatatirea supravietuirii pe termen lung.

Paclitaxel si docetaxel, inhiba proliferarea tumorală, au fost utilizati de Legha si colab. in tratamentul a 25 de pacienti cu melanom metastatic in doze de 250 mg/m² i.v. in trei doze per 24 h, la intervale de 3 saptamani, obtinand raspuns favorabil in 12% din cazuri. S-au raportat ca efecte secundare alopecia, neutropenia, toxicitate cutanata, neuropatie

periferica, retentie hidrica si reactii de hipersensibilitate.

Polichimioterapia

S-au incercat numeroase combinatii terapeutice in tratamentul melanomului diseminat dintre regimurile cele mai des utilizate amintim: regimul DVP ce cuprinde dacarbazina in doze de 450mg/m²i.v. la interval de 4 saptamani+ vinblastina 3mg/m² i.v. la interval de 1-4 saptamani+ cisplatin 50 mg/m² i.v la 1-4 saptamani si regimul BOLD ce cuprinde asocierea bleomicina in doza de 7,5mg s.c, din ciclul doi 15mg, vincristina 1mg/m² i.v, dacarbazina 200mg/m² i.v si lomustin 80mg/m² toate la interval de 1-4 saptamani. Studiile comparative multicentrice realizate in vederea evaluarii beneficiilor terapeutice a acestor regimuri nu releva raspunsuri superioare celor din monoterapia cu dacarbazina.

Rezultate incurajatoare a inregistrat asocierea dacarbazina fotemustin la pacientii cu metastaze cerebrale cu rata de raspuns de 12-33%, efectele adverse fiind tolerabile exceptand toxicitatea pulmonara.

Terapia hormonală

Datorita descoperirii prezentei receptorilor estrogenici in tesutul tumoral din melanoma s-a tentat terapia antiestrogenica fie ca monoterapie fie in combinatie cu regimurile polichimioterapeutice. Trialurile Organizatiei Europene de Cercetare si Tratament in Cancer nu au individualizat o

activitate antitumorală pe care antiestrogenii ar exercita-o în cazul melanomului. Tamoxifenul este considerat mai degrabă ca un agent sinergic al chimioterapicelor a căror acțiune constă în blocarea canalelor de calciu. Datorită aportului terapeutic slab pe care acești agenți îl aduc și efectelor secundare notabile de tipul scăderii nivelului de antitrombina III, trombozei venoase profunde și emboliilor pulmonare, în prezent nu se recomandă utilizarea lor în tratamentul melanomului.

Terapia sistemică imună

Interferonul α : are o activitate antitumorală modestă, obținând rate de răspuns între 10-15% inferioare terapiei cu dacarbazina, iar reacțiile adverse sunt tolerabile.

Interleukina 2: obține răspuns favorabil în 16% din pacienți, efectele adverse sunt dependente de doză și forma de administrare, citam greturi, hipotensiune, febră, artralgii și simptome gastro-intestinale. Datorită remarcabilei toxicități administrarea în monoterapie nu este recomandată pentru interleukina 2.

Asocierea IL-2 și a interferonului alfa, are o eficacitate crescută comparativ cu utilizarea celor două ca monoterapie, probabil datorită unui efect sinergic antitumoral, fiind considerată o alternativă la terapia clasică în funcție de încărcătura tumorală, rezistența tumorală și anumiți parametri imunologici ai pacientului.

Chimio-imunoterapia

Rezultă prin combinarea agenților chimioterapici cu IL-2 și IFN- α . Rezultatele studiilor sunt controversate nefiind încă obținute argumente care să sprijine fără echivoc superioritatea regimurilor ce asociază terapia imunologică, dar există ecouri pozitive în acest sens în cazul utilizării dacarbazinei și IFN- α . De asemenea rezultate încurajatoare s-au obținut în cazul asocierii IL-2, a IFN- α și a cisplatinului, care îmbunătățește rata de răspuns la 33%, iar în cazul regimului ce asociază cisplatin, vinblastina, dacarbazina, IL-2 și IFN- α a înregistrat o rată de responsivitate de 60%.

Se poate concluziona deci că biochimioterapia este superioară polichimioterapiei în ceea ce privește rata răspunsului favorabil, însă nu s-a observat o ameliorare a prognosticului pe termen lung al bolii și nici o îmbunătățire a ratei supraviețuirii, fapt ce nu recomandă această soluție terapeutică ca primă intenție în melanomul metastatic stadiul IV.

Alte modalități terapeutice

Vaccinarea cu solții ce conțin peptide, proteine, celule tumorale, celule tumorale lizate sau ADN tumoral, a fost studiată ca potențială terapie,

studiile efectuate până în prezent au fost făcute pe loturi relativ scăzute de pacienți făcând dificilă evaluarea acestei metode. Rezultatele obținute arată o eficacitate similară cu chimioterapia standard fără toxicitatea acesteia din urmă.

Concluzii :

Monochimioterapia cu dacarbazina constituie tratamentul standard în melanomul diseminat. Pe baza studiilor multicentrice polichimioterapia nu este recomandată, asocierea acesteia cu citokinele IL-2 și IFN- α ameliorează considerabil rata răspunsului favorabil însă nu influențează răspunsul pe termen lung. Imunoterapiile și strategiile de vaccinare trebuie încă evaluate ca și soluție terapeutică.

Terapia în melanomul malign diseminat este încă nesatisfăcătoare, dacarbazina fiind principalul agent farmacologic a cărei eficacitate este dovedită, lipsa progreselor terapeutice în ultimii 40 de ani reclamă necesitatea de noi studii clinice, pacienții trebuie introduși în trialuri clinice când acest lucru este posibil, pentru evaluarea de noi strategii.

Bibliografie :

1. EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER. URL: <http://www.eortc.be/default.htm>
2. LEGHA SS, GIANAN MA, PLAGER C, ETON OE, PAPADOPOULOUS NE. EVALUATION OF INTERLEUKIN-2 ADMINISTERED BY CONTINUOUS INFUSION IN PATIENTS WITH METASTATIC MELANOMA. Cancer 1996;77:89-96.
3. DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT e.V URL: <http://www.krebsgesellschaft.de>
4. COCHRANE LIBRARY. URL: <http://www.update-software.com/cochrane/>
5. AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. URL: <http://www.asco.org>
6. J EADV, BLACKWELL PUBLISHING, VOL. 21, NO. 10, NONEMBER 2007, PAG.1305-1312.