Współczesna Onkologia (2001) vol. 5; 6 (260–265)

Czerniak należy do nowotworów o najwyższym wzroście zachorowalności, W wielu krajach osiągnięto znaczną poprawę wyników leczenia, związaną z wykrywaniem i leczeniem czerniaka we wczesnych stadiach choroby. Brak jednak znaczących postępów w leczeniu zaawansowanych czerniaków. Celem pracy jest przedstawienie przeglądu obecnie prezentowanych badań podstawowych i klinicznych, mogących mieć wpływ na sposób leczenia tej choroby w niedalekiej przyszłości. Dokonano przeglądu ostatnio publikowanych prac w zakresie oceny nowych czynników, mogących wpływać na przebieg kliniczny nowotworu (melastatyna, Apaf-1 nadekspresja metaloprotein). Przedstawiono rolę biopsji węzła wartownika w identyfikacji chorych z grupy wysokiego ryzyka rozsiewu, jej wpływ na zmianę w sposobie postępowania z regionalnymi węzłami chłonnymi oraz na zmiany w systemach stopniowania czerniaka. Podsumowano również zakończone w ostatnim okresie doświadczenia kliniczne związane z próbami systemowego leczenia uzupełniającego (leczenie Interferonem alfa i szczepionkami) u chorych z wysokim ryzykiem rozsiewu. Opisano wpływ Temodalu i Fotemustyny na zmiany w leczeniu systemowym zaawansowanego czerniaka, oraz nowe podejście do leczenia przerzutów do wątroby poprzez stosowanie Interleukiny-2 z pochodnymi histaminy (ceplene). Podsumowano wyniki randomizowanych badań klinicznych, porównujących chemioterapię DTIC, chemioterapię wielolekową i chemioimmunoterapię opartą o IL-2 oraz próby stosowania szczepionek u chorych z rozsianym czerniakiem. Pomimo dużej liczby prowadzonych badań nadal brak wyników, które podważyłyby rolę DTIC jako standardowego leczenia systemowego w zaawansowanym czerniaku.

Słowa kluczowe: czerniak złośliwy, chemioterapia, immunoterapia.

Postępy w leczeniu czerniaka złośliwego

The advances in melanoma treatment

Marek Pawlicki, Marek Ziobro

Klinika Chemioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Krakowie

Mimo 20 lat, jakie upłynęły od pierwszych badań nad możliwością leczenia systemowego czerniaka, podjętych w 1978 r. przez *WHO Melanoma Group*, dotychczas nie uzyskano jednoznacznych wyników badań wskazujących na celowość standardowego stosowania cytostatyków lub immunomodulacji w całej grupie chorych z czerniakiem. Jednak dzięki przeprowadzonym do tej pory badaniom udało się wydzielić podgrupy chorych w określonych sytuacjach klinicznych, którzy mogliby odnieść korzyść z leczenia systemowego.

Do dokładnej oceny ryzyka rozsiewu i związanego z nim rokowania (a w przyszłości także kwalifikacji do odpowiedniego leczenia) posłużyć mogą nowe odkrycia nauk podstawowych, jak np. określenie jednego z genów wpływających na hamowanie progresji fenotypu nowotworowego (melastatyny, MLSN-1). Brak ekspresji tego genu w komórkach nowotworowych sprzyja częstszemu i szybszemu rozsiewowi czerniaka oraz zmniejsza odsetek przeżyć 5-letnich. Obecność mRNA melastatyny w komórkach, wyraźnie poprawia rokowanie zarówno u chorych w I, jak i II° zaawansowania klinicznego [6]. Obrazuje to tab. 1.

Wykryto, że utrata zdolności do apoptozy w komórkach czerniaka nie jest związana z mutacjami w zakresie genu *p53,* czy jego utratą (zaburzenia w tym zakresie występują w czerniaku rzadziej niż w innych nowotworach). W ostatnim okresie w *Cold Spring Harbor Laboratory* odkryto, że komórki czerniaka przestają wytwarzać Apaf-1 – jedno z białek biorących udział w procesie apoptozy [22]. Białko to daje sygnał do apoptozy – brak tego sygnału może być przyczyną niekontrolowanej proliferacji komórek, gdyż nie zadziałają mechanizmy apoptozy, pomimo wyraźnych uszkodzeń DNA. Udało się zlokalizować gen kodujący Apaf-1 i rozpoznać zaburzenia w jego funkcji, istnieje więc możliwość podjęcia prób terapii genowej w tym zakresie. Alternatywnym podejściem są próby odtworzenia fizjologicznych poziomów Apaf-1, przez leczenie 5-aza-2'deoxycytydą, mogącą wpływać na podniesienie poziomu komórkowego Apaf-1.

Opublikowano również pracę wykazującą, że wraz z nadmierną ekspresją w komórce białek z grupy metaloprotein wzrasta ryzyko progresji i rozsiewu choroby, a zdecydowana większość komórek zaawansowanego nowotworu wykazuje ekspresję tych białek [25]. Obecność w komórce metaloprotein może stanowić niekorzystny czynnik prognostyczny dla zmian zlokalizowanych. Obecność białek tego typu związana jest również z lekoopornością na cytostatyki, szczególnie na pochodne platyny. Prowadzone są obecnie badania nad możliwościami przełamywania tej lekooporności, stanowiącej problem nie tylko w czerniaku (szczególnie w raku jajnika).

Pewien postęp uzyskano w zakresie identyfikacji grup chorych z wysokim ryzykiem odległego rozsiewu, które powinny w przyszłości uzyskać największą korzyść z leczenia systemowego. Jedną z procedur tego typu jest coraz częściej stosowana biopsja węzła wartownika, która umożliwia wyodrębnienie z grupy chorych po usunięciu zmiany pierwotnej, chorych o szczególnie wysokim ryzyku rozsiewu – pacjentów z zajętymi mikroskopowo węzłami chłonnymi. Pierwsze doniesienia o zabiegach tego typu w czerniaku pojawiły się na początku lat 90. Obecnie poświęcone są tej procedurze i towarzyszącym jej technikom całe sympozja i rozdziały w podręcznikach [2]. W przeciwieństwie do typowej elektywnej limfangiectomii, metoda ta nie obciąża całej populacji pacjentów z czerniakiem roz-

Tab. 1. Odsetek przeżyć 8-letnich w zależności od ekspresji MRNA dla melastatyny [1]

Stopień zaawansowania klinicznego (AJCC)	Melastatyna (+) 8-letnie przeżycia	Melastatyna (-) 8-letnie przeżycia
I	100 proc.	77 proc. ± 15 proc.
II	90 proc. ± 7 proc.	51 proc. ± 8 proc.

Melanoma is a neoplasm with one of the highest increase in incidence. Treatment results were improved due to better diagnostic procedures and early treatment introduction in non-advanced melanoma cases. There is not any substantial improvement in the treatment of advanced melanoma. The review of recent papers dedicated to novel treatment method used in melanoma is the aim of this publication. New factors related to the clinical course of the disease were presented. Melastatin (MLSN-1) was described as very promising prognostic factor for early stages of melanoma. Lack of expression of this gene is connected with increased risk of dissemination and decreased rate of overall survival. Overexpression of metaloproteins was presented as prognostic factor for locally advanced melanoma connected with poor prognosis. The recent studies suggested that decreased ability to apoptosis of melanoma cells is caused by lack of APAF-1 protein. The modulations of this protein level by drugs and gene therapy is considered. The role of the sentinel lymph node for the treatment choice and subsequent staging changes was discussed. There is a lack of randomised studies, which confirmed influence of this procedure on survival. The results of analyses of large database of melanoma patients revealed survival improvement of patients with micrometastases in regional lymph nodes compared to group with clinically involved lymph nodes. It caused that sentinel node biopsy is considered as staging procedure for patients entered into clinical studies and is taken into consideration in updated clinical staging classifications (TNM and AJCC). The recently closed trials with adjuvant treatment of patients with high risk of dissemination in melanoma patients were discussed. The survival improvement of patients treated with Interferon was proven in some of these trials. Optimal treatment timing as well as used doses are under investigation. The influence of new cytotoxic drugs (fotemustin, temodal) on treatment schedule was presented. New approach for the liver metastasis with IL-2 combined with histamine derivative (ceplene) was discussed. Current investigations comparing efficacy/toxicity of DTIC, multidrug chemotherapy and biochemotherapy based on cytokines were summarised. There are not any sta-

ległym zabiegiem wraz z jego jatrogennymi konsekwencjami. Do tej pory nie udowodniono wpływu biopsji węzła wartownika na przeżycia, tym niemniej wiele wiodących ośrodków wykonuje ją obecnie rutynowo, a na międzynarodowych kongresach postulowane jest określenie jej jako standardu postępowania w czerniaku. Biopsja węzła wartownika jest już obecnie uznana za standardową procedurę ustalającą stopień zaawansowania przy kwalifikacji chorych do badań klinicznych. Znalazło to odbicie w ostatnio postulowanych zmianach w systemach stopniowania czerniaka (zmiany przewidywane są zarówno w systemie TNM, jak i AJCC) [3, 5].

Chorzy w stopniu III (po dodatniej biopsji węzła wartownika lub po limfangiectomii z powodu klinicznego zajęcia węzłów), kwalifikowani są obecnie do badań klinicznych z uzupełniającym leczeniem systemowym. Jedynym lekiem, który wykazał w badaniach randomizowanych aktywność w tej grupie chorych jest nadal Interferon stosowany w wysokich dawkach [8]. Nie wszystkie badania randomizowane potwierdziły wpływ tego leczenia na całkowite przeżycia [9]. Wstępne doniesienia z badań EORTC wskazują również, że możliwe jest osiągnięcie poprawy przeżyć przy podawaniu przez 2 lata dawek średnio wysokich (5MU 3 razy w tyg.). Są one jednak na razie oparte jedynie na obserwacjach 2-letnich (niepublikowane dane prezentowane na V Światowej Konferencji Czerniakowej – marzec 2001).

Przeprowadzono badanie grupy czerniakowej ECOG Nr 1694, porównujące wyniki leczenia uzupełniającego u chorych w III° zaawansowania klinicznego wysokimi dawkami Interferonu oraz szczepionką gangliozydową GM2 [10]. Zostało ono zakończone przedwcześnie, ponieważ analiza części materiału wykazała statystycznie znamienną różnicę w przeżyciach – na korzyść Interferonu. Badanie podgrup potwierdziło, że w grupie chorych, która odpowiedziała na szczepionkę wytworzeniem przeciwciał anty-GM2 przeżycia są znamiennie dłuższe niż w grupie nie reagujących. Fakt ten był podawany również w wynikach wcześniejszych badań nad tą szczepionką [13]. Obecnie prowadzone są więc kolejne badania kliniczne, mające na celu porównanie leczenia wysokimi dawkami Interferonu ze skojarzeniem leczenia IFN z ww. szczepionką (trial E2696). Prowadzone są również liczne badania sprawdzające wpływ na przeżycia w tej grupie chorych – innych szczepionek [10, 23]. Wyniki badań nad stosowaniem cytostatyków w postaci infuzji, jak i perfuzji oraz stosowanie hipertermii, ograniczone jest bardzo ścisłymi wskazaniami (praktycznie jedynie nieoperacyjny rozsiew, zlokalizowany na kończynach) i możliwościami warsztatowymi oraz finansowymi. Obecnie ośrodki prowadzące tego typu leczenie podają odsetek obiektywnych remisji rzędu 60–85 proc., a 5-letnie przeżycia kształtują się na poziomie 40–60 proc. [25]. Wydaje się, że pewne nadzieje może budzić stosowanie hipotermii u chorych z rozsianymi nieoperacyjnymi zmianami skórnymi.

Prowadzone są również badania nad inhibitorami tyrozyny [15] oraz związków blokujących angiogenezę (angiostatyna) [20, 24]. Znaczna oporność na leczenie przerzutów czerniaka do wątroby może być obecnie przełamana za pomocą pochodnych histaminy, które zmniejszają hamujący efekt makrofagów na cytotoksyczne limfocyty T [1]. Leki tego typu (Ceplene), w skojarzeniu z Interleukiną 2, pozwalają na osiągnięcie wysokiego odsetka obiektywnych remisji u chorych z przerzutami w wątrobie [1], ze statystycznie znamiennym wydłużeniem czasu przeżycia w tej grupie chorych.

We wczesnych fazach badań klinicznych znajdują się 2 leki, z których aktywnością wiąże się duże nadzieje: nitrocamptotecyna oraz nowy analog taksanów (MMS-184476).

Z taksanów w badaniach fazy II i III wprowadza się paklitaksel w połączeniach z innymi cytostatykami. Skuteczność taksanów w leczeniu czerniaka w monoterapii wynosi 13–15 proc. [4, 11], a głównym problemem związanym z ich stosowaniem jest koszt leczenia. Odmienny mechanizm działania, relatywnie duża skuteczność w czerniaku oraz duża aktywność w połączeniu z innymi cytostatykami, wykazana w innych nowotworach powodują, że taksany są nadal postrzegane jako leki wymagające dalszych badań (głównie jako składnik chemioterapii wielolekowych).

Pewne zmiany w taktyce leczenia można uzyskać przez wprowadzenie do leczenia, zarówno w mono-, jak i polichemioterapii, leków przenikających do mózgu. Przykładem leku tego typu jest Temozolomid (Temodal), lek z grupy triazenów, pokrewny dacarbazynie. Część autorów podaje, że czynny metabolit temozolomidu jest identyczny z czynnym metabolitem dacarbazyny. Lek ten z uwagi na właściwości farmakokinetyczne przenika barierę krew-mózg, przez co stwarza możliwość oddziaływania na zmiany przerzutowe w CSN, zwłaszcza w ograniczonych rozmiarach. Jego skuteczność w leczeniu zmian położonych poza centralnym systemem nerwowym jest identyczna z dacarbazyną [19], która pozostaje nadal w większości krajów standardem w leczeniu rozsianego czerniaka. W badaniach porównujących te 2 cytostatyki wyniki były minimalnie lepsze u chorych leczonych temozolomidem, ale nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy. Na korzyść temozolomidu przemawia fakt, że dostępny jest w formie doustnej, a na niekorzyść jego cena. Innym lekiem wprowadzonym do chemioterapii zaawansowanego czerniaka, penetrującym do mózgu jest fotemustyna (Muphorane), dająca w monoterapii ok. 20–25 proc. obiektywnych odpowiedzi. Jako pochodna nitrozomocznika

tistically significant differences between these treatment modalities regarding overall survival. Multidrug chemotherapy and biochemotherapy offer higher remission rate with increased treatment toxicity. Chemotherapy with DTIC is still considered as a standard treatment for patients out of the controlled clinical studies. Anticancer vaccines are an alternative pathway in treatment of melanoma but they are still in an early phase of clinical trials. The preliminary results did not revealed any substantial improvement in the treatment outcome.

Key words: melanoma, chemotherapy, immunotherapy.

Tab. 2. Metaanalizy wyników leczenia systemowego czerniaka w dużych grupach chorych, obejmujących materiał z wielu badań klinicznych

	Podgrupy	Liczba chorych	Średnie przeżycie (mies.)
Lee et al.	1974–1999 (razem)	6 322	8,1
	1974–1984	2 607	5,8
	1985–1999	3 715	8,9
Manola et al.	1974–1999	1 362	6,33

jest bardziej toksyczna hematologicznie od temozolomidu. Lek jest zarejestrowany jedynie w części krajów. Pomimo wysokiej aktywności w badaniach fazy II (do 20 proc. odpowiedzi w przerzutach do mózgu), istnieją nadal kontrowersje dotyczące jej działania.

Ze względu na fakt, że odsetek zgonów wśród chorych leczonych paliatywnie, spowodowanych rozsiewem czerniaka do mózgu, sięga 40–50 proc. [19] – rozważa się obecnie podstawianie DTIC w dotychczas stosowanych schematach wielolekowych temozolomidem – licząc na poprawę wyników związaną z jego działaniem w obrębie CSN przy utrzymaniu porównywalnej skuteczności i toksyczności w innych lokalizacjach. Dotychczas przeprowadzone badania nad celowością stosowania chemioterapii uzupełniającej w czerniaku nie potwierdzają celowości jej rutynowego stosowania. Należy jednak podkreślić, że większość tych badań prowadzono w latach 1970–85, kiedy nie były jeszcze dostępne cytostatyki penetrujące do mózgu i posiadające relatywnie dużą skuteczność w czerniaku – (takie jak temozolomid i fotemustyna). Szczególnie właściwości temozolomidu mogą być podstawą do badań tego typu u chorych operowanych radykalnie z dużym ryzykiem rozsiewu, u których częstość przerzutów do CSN sięga 40 proc. Standardowa chemioterapia oparta na DTIC pozwala na uzyskanie 14–25 proc. remisji u chorych ze wznową miejscową lub rozsiewem procesu nowotworowego. Najwyższy odsetek remisji uzyskujemy u chorych z niewielkimi zmianami powierzchownymi oraz u chorych z przerzutami do płuc i węzłów chłonnych. Część autorów podkreśla brak efektów leczenia u pacjentów z zajęciem centralnego układu nerwowego, wątroby czy kości [14]. Jako niekorzystny czynnik prognostyczny występuje również uprzednio przebyta chemioterapia, stan ogólny wg ECOG ≥1 oraz podniesiony poziom LDH.

W retrospektywnej analizie przeprowadzonej w COOK, w grupie 140 chorych leczonych, najwyższy odsetek odpowiedzi uzyskano w grupie chorych leczonych z powodu niewielkich zmian skórnych (poniżej 2 cm średnicy) i/lub zajętych węzłów chłonnych. Pojedyncze odpowiedzi uzyskano u chorych z przerzutami do płuc. Całkowity czas przeżycia chorych leczonych był dłuższy i wynosił średnio 7,8 mies., a chorych nieleczonych – 3,5 mies. Badania te dotyczą jednak wyselekcjonowanych grup chorych. W analizach opartych na większej liczbie chorych (tab. 2.) autorzy podają podobne wyniki w zakresie przeżyć.

W tab. 2. zwraca uwagę poprawa przeżyć na przestrzeni ostatnich 20 lat w pracy Lee [12]. Optymiści twierdzą, że jest to związane ze wzrostem skuteczności leczenia systemowego, sceptycy, że z poprawą jakości leczenia internistycznego i objawowego. Podkreśla się brak skuteczności rutynowego leczenia chemioterapią przerzutów do mózgu. Leczenie tego typu może być rozważane w niewielkich, nieoperacyjnych zmianach, u chorych w dobrym stanie ogólnym. W izolowanych przerzutach do mózgu zawsze najpierw należy rozważyć zabieg operacyjny. Nadal brak randomizowanych badań, które wykazałyby poprawę w zakresie przeżyć pomiędzy chemioterapią DTIC, a złożonymi schematami chemioterapii wielolekowej (CVD, schemat Dartmouth), czy chemioimmunoterapii, w skład której oprócz wielolekowej chemioterapii wchodzi zwykle Interleukina-2 ± Interferon *alfa*. Opublikowano w 1999 r. wyniki randomizowanego badania III fazy, porównujące skuteczność DTIC i schematu Dartmouth [21]. Nie wykazano znamiennej różnicy w przeżyciach pomiędzy ramionami (średnie przeżycie 7,7 mies. *vs.* 6,3 mies. na DTIC). Ramię z chemioterapią wielolekową dało co prawda większy odsetek obiektywnych odpowiedzi (16 proc. *vs.* 9,9 proc.), ale powikłania hematologiczne występowały u tych pacjentów 2 razy częściej. Brak również badań wykazujących wyraźną przewagę chemioimmunoterapii nad chemioterapią. Nikt dzisiaj nie ma wątpliwości, że leczenie tego typu zwiększa liczbę obiektywnych odpowiedzi, ale obarczone jest też znaczną toksycznością i kosztami. Opublikowano wyniki badania randomizowanego, porównującego chemioterapię CVD z CVD + Interleukina-2 + Interferon *alfa* [7]. Wykazano różnicę przeżyć (11,8 mies. na CVD+IL-2+ IFN *vs.* 9,5 mies. na CVD), ale nie jest ona statystycznie znamienna (p=0,055). Wśród referatów prezentowanych na V Światowej Konferencji Czerniakowej (marzec 2001) przez uznanych specjalistów w dziedzinie leczenia systemowego czerniaka (Agarwala, Legha, Kirkwood) przeważała opinia, że jest nadal zbyt wcześnie na uznanie chemioimmunoterapii za standardową metodę leczenia w zaawansowanym czerniaku i nadal standardem pozostaje DTIC, a chemioimmunoterapia powinna być stosowana nadal w badaniach klinicznych. Odmienną drogą poszukiwań w leczeniu czerniaka są badania nad uzyskaniem szczepionek przeciwnowotworowych [7, 18],

mających na celu wydłużenie znamiennie czasu przeżycia chorych, przy równoczesnym zmniejszeniu toksyczności i kosztów leczenia. Istnieją nieliczne doniesienia, w których opublikowano porównywalne przeżycia uzyskane za pomocą szczepionek i wielolekowej chemioterapii – przy różnicach w toksyczności leczenia – na niekorzyść chemioterapii [17, 19]. Jednak mimo znacznego zaawansowania tych prac, z ostateczną oceną wartości tej metody leczenia należy poczekać do zakończenia randomizowanych badań klinicznych.

Reasumując, dotychczasowe wyniki wskazują, że zarówno standardy obecne, jak i badania nowo wprowadzanych metod leczenia, mogą przy prawidłowym doborze chorych zapewnić pewne korzyści z leczenia przy kontrolowanych objawach niepożądanych. Żadne jednak z dotychczasowych badań nie uzasadnia rutynowego stosowania chemioterapii w całej grupie chorych. Natomiast dotychczasowe efektywne stosowanie immunoterapii dotyczyło głównie leczenia uzupełniającego, a prowadzone w ostatnim okresie badania również w fazie badań kontrolowanych wydają się wskazywać na celowość łączenia tej metody z chemioterapią u pacjentów z rozsianym czerniakiem.

PIŚMIENNICTWO

1. Agarwala S, Glaspt J, et al. *Combined treatment with histamine dihydrochloride plus Interleukin-2 improved survival compared to Interleukin-2 alone in patient with metastatic melanoma.* Melanoma Research Vol. 11, Suppl 1, Feb 2001; p. 64.
2. Balch CM, Houghton AN, Sober AJ. *Cutaneus melanoma. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy.* Edited by Quality Medical Publishing Inc. 1998; 227-44.
3. Balch CM, Buzaid AC. *A New AJCC Staging System For Cutaneous Melanoma.* Cancer 2000; Mar 15, 88 (6): 1481-91.
4. Bedakian A, Weiss L, Legha S, et al. *Phase II trial of docetaxel in patients with advanced coutaneous melanoma previously untreated with chemotherapy.* J Clin Oncology 1994; 13: 395.
5. Buzaid AC, Balch CM. *Proposed change of TNM classification.* Melanoma Research Vol. 11, Supp. 1, Feb 2001: 4-5.
6. Duncan LM. *Melastatin; A prognostic indicator for melanoma.* Melanoma Research Vol. 11, Suppl 1, Feb 2001: 44.
7. Eton O, Legha, Bedikian A, et al. *Phase III randomizd Tial of Cisplatin, Vinblastine and Dacarbazine (CVD) Plus Interleukin-2 (IL-2) and Interferon-Alpha-2b (INF) versus CVD In Patients with Metastatic Melanoma.* Proceedings of ASCO Vol19, 2000; Abstr. No. 2174: 552a.
8. Kirkwood JM, Strawderman MH, et al. *Interferon Alfa-2b Adjuvant Therapy of high Risk Resected Cuteneous Melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684.* J Clin Oncology Vol. 14, No. 1, 1996: 7-17.
9. Kirkwood JM, Ibrahim J, Sondak V, et al. *Preliminary analysis of the E1690/S9111/C9190 intergroup postoperative Trial of High – and low dose IFN alpha-2b in High Risk Primary or Lymph Node Metastatic Melanoma.* Proceedings of ASCO 1999 Vol 18; Abstr. No 2072: 537a.
10. Kirkwood JM. *ECOG studies of vaccines past and present.* Melanoma Research Vol. 11, Suppl 1, Feb 2001: s48-s49.
11. Legha S, Ring S, Papadopulos N, et al. *A phase II trial of Taxol in metastatic melanoma.* Cancer 1990; 65: 2478.
12. Lee ML, Tomsu K, Von Echsen KB. *Duration of Survival for disseminaed malignant melanoma: results of meta-analisis.* Melanoma Research Vol. 10, 2000: 81-92.
13. Livingston PO, Wong GY, et al. *Improved survival in stage III melanoma patients with GM2 antibodies: A randomised trial of adjuvant vaccination with GM2 ganglioside.* J Clin Oncology
14. Manola J, Ibrahim J, Atkins MB. Apooled Analisis of Eastern Cooperative Oncology Group Trials Proceedings of ASCO Vol 19; 2000, Abstr. No. 2171.
15. Minamitsui Y, Toyofuku K, Sugiyama S, et al. *Sulfur containing tyrosine analogs can cause selective melanotoxicity invlving tyrosinase-mediated apoptosis.* J Investig Dermatol Symp Proc 1999; Sep (4) 2: 130-6.
16. Middleton MR, Grob JJ, et al. *Randomised phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma.* J Clin Oncology Vol. 18; 2000; No. 1: 158-66.
17. Morton DL, Barth A. *Vaccine Therapy for Malignant Melanoma CA.* Cancer Journal for Clinicans 1996; Vol. 46, No. 4: 225-45.
18. Nawrocki S, Murawa P, Malicki J, et al. *Geneticaly modified tumor vaccines (GMTV) in melanoma clinical trials.* Immunol Lett 2000; Sep 15; 74 (1): 81-6.
19. O'Day SJ, Boasberg PD, Kristieda T, et al. *Incidence of central nervous systems (CNS) metastases in 117 metastatic melanomama patients treated with concurent biochemotherapy.* Melanoma Research Vol. 11, Suppl 1, Feb 2001: s132-s133.
20. Rodolfo M, Sacco MG, Cato EM, et al. *Melanoma growth supression by liposome delivered systemic angiostatin gene therapy.* Melanoma Research Vol. 11 Suppl 1, Feb 2001: s48-s49.
21. Saxman SB, Myers ML, Chapman PB, et al. *A phase III Multicenter Randomized trial of DTIC, Cisplatin, BCNU and Tamoxifen Versus DTIC Alone in Patients with Metastatic Melanoma.* Proceedings of ASCO, Volume 18, 1999; Abstr. 2068: 536.
22. Soengas MS, Capodeci P, Poloski D, et al. *Inactivation of the poptosis effector Apaf-1 in malignant melanoma.* Nature 2001; Jan 11, 409 (6817): 207-11.
23. Sondak VK. *Adjuvant therapy of T3N0M0 melanoma with an allogenic tumor vaccine; Results of SWOG trial 9035.* Melanoma Research Vol. 11, Suppl 1, Feb 2001: s41.
24. Stack MS, Gately S, Baffeti LM, et al. *Angiostatin inhibits endothelial and melanoma celular invasion by blocking matrix enhanced plasminogen activation.* Biochem J 1999; May 15, 340: 77-84.
25. Vaglini M, Santinami M, Turhal S, et al. *296 Isoleted limb perfusion for stage III melanoma of the extremities results at the National Cancer Institute of Milan, Italy.* Melanoma Research Vol. 11, Suppl 1, Feb 2001: s45.
26. Weinlich G, Mayr V, Fritsch P. *Metallothionin – Overexpression, a prognostic marker in melanoma: A prospective study on 768 patients.* Melanoma Research Vol. 11, Suppl 1, Feb 2001: s74-s75.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. Marek Zlobro
Klinika Chemioterapii
Centrum Onkologii
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków