

## Dopolnilno sistemsko zdravljenje melanoma

Janja Ocvirk

Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

**Izhodišča.** Melanom, če je odkrit dovolj zgodaj, je ozdravljiva bolezen, medtem ko v bolj napredovalih stadijih ostaja neozdravljiv. Kirurgija je še vedno osnovni način zdravljenja za lokalno, regionalno in izolirano metastatsko bolezen. Tveganje bolnikov z melanomom, debelejšim od 4 mm je za ponovitev bolezni 50%, tveganje bolnikov z zajetimi bezgavkami pa 50-85% in je odvisno od števila zajetih bezgavk. Da bi zmanjšali število ponovitev bolezni pri bolnikih z melanomom z velikim tveganjem, jih dopolnilno zdravimo z interferonom  $\alpha$  (IFN  $\alpha$ ).

**Zaključki.** IFN  $\alpha$  je učinkovit, če ga uporabimo v visokih odmerkih. Zdravljenje z njim traja leto dni. Tako zdravljeni bolniki imajo manj ponovitev bolezni in izboljšano 5-letno celokupno preživetje za 24%. Zdravljenje ima tudi neželene učinke, ki pa so obvladljivi. Ostala zdravila za dopolnilno zdravljenje niso toliko učinkovita, da bi značilno vplivala na preživetje.

*Ključne besede:* melanom, dopolnilno zdravljenje, IFN  $\alpha$ , indikacije, stranski učinki

### Uvod

Incidenca melanoma tako v Sloveniji kot v svetu še vedno narašča najhitreje med vsemi rakavimi boleznimi, žal pa z njo v Sloveniji narašča tudi umrljivost. Melanom, odkrit v zgodnjem stadiju, je ozdravljiv, medtem ko je v napredovalem stadiju napoved poteka bolezni še vedno zelo slaba.

Melanom je še vedno velik problem v svojem celotnem kliničnem spektru od prevenције in zgodnjega odkrivanja pa vse do zdravljenja visoko rizične in metastatske bolezni. Prenovljen in bolj natančen sistem določanja stadijev je prinesel napredek. Zlasti sta pomembna biopsija varovalne bezgavke, s katero je možno natančenje

določiti stadije, in spoznanje napovednega pomena ulceracije. To nam omogoča, da lahko z večjo natančnostjo napovemo potek bolezni.<sup>1</sup> Dva najpomembnejša napovedna dejavnika za ponovitev bolezni in s tem preživetja sta debelina tumorja po Breslowu in status regionalnih bezgavk.<sup>2</sup>

Pri bolnikih z melanomom, debelejšim od 4 mm, je tveganje za ponovitev bolezni okoli 50%, pri bolnikih z zajetimi bezgavkami pa 50 – 85% in je odvisno od števila zajetih bezgavk. Na osnovi omenjenih dejavnikov lahko določimo bolnike, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni ter so primerni za adjuvantno zdravljenje in bodo od njega tudi imeli korist.

### Dopolnilno zdravljenje

Dopolnilno (adjuvantno) zdravimo bolnike z malignim melanomom z visokim tvega-

Naslov avtorja: dr. Janja Ocvirk, dr.med., specialist internist onkolog, Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija; Tel.: +386 1 5879 611; Fax: +386 1 5879 400, Elektronska pošta: jocvirk@onko-i.si

njem za ponovitev bolezni. To so bolniki s:

- primarnim tumorjem debeline  $\geq 4$  mm in negativno biopsijo varovalne bezgavke;
- primarnim melanomom debeline 2-4 mm in z ulceracijo ter negativno biopsijo varovalne bezgavke
- katerokoli debelino primarnega tumorja in patološko potrjenimi zasevki v regionalnih bezgavkah.<sup>2</sup>

V preteklih dvajsetih letih so v okviru kliničnih raziskav, tako randomiziranih kot nerandomiziranih, preizkušali številna dopolnilna zdravljenja bolnikov z melanomom. Med vsemi zdravili je bil najučinkovitejši interferon  $\alpha$  (IFN  $\alpha$ ) in je bil tudi sprejet v standardno zdravljenje. IFN  $\alpha$  ima širok spekter pozitivnih učinkov na imunski sistem in lahko pomaga odstraniti melanomske celice, ki so morebiti ostale po operaciji. Izkazuje tudi protitumorsko aktivnost pri metastatski bolezni. Opravljene so bile številne klinične raziskave z različnimi odmerki IFN  $\alpha$  in z različno dolгим zdravljenjem.<sup>3-5</sup> Poznamo tri velike klinične raziskave, v katerih so bolnike z melanomom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni zdravili z IFN  $\alpha$  v visokih odmerkih in jih primerjali s skupinami bolnikov, ki so jih le opazovali. Klinična raziskava Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) E1684 je pokazala, da enoletno zdravljenje z IFN  $\alpha$  v visokih odmerkih statistično značilno podaljša preživetje in tudi obdobje brez ponovitve bolezni pri visokorizičnih bolnikih (debelina  $> 4$  mm ali pozitivne bezgavke). Bolnike v raziskavi so randomizirali v skupino za zdravljenje z IFN  $\alpha$  ali v skupino za opazovanje po operaciji. Zdravljenje z IFN  $\alpha$  je značilno podaljšalo preživetje za 9 mesecev in izboljšalo 5-letno preživetje brez bolezni za 42%. Tovrstno zdravljenje izboljša tudi srednje celokupno preživetje za eno leto in celokupno 5-letno preživetje za 24%. Sopotjavi so bili pogosti, včasih tudi zelo izraženi, vendar kljub vsemu rezultati govorijo v prid zdravljenju z IFN  $\alpha$ .<sup>6</sup> Enako

govorijo tudi rezultati v preostalih dveh raziskavah in metaanalizi vseh.<sup>3,7</sup> Omenjeni rezultati so vodili v registracijo IFN  $\alpha$  v visokih odmerkih za zdravljenje bolnikov z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. To zdravljenje je v ZDA in v Evropi postalo standardno in priporočeno.

Intermediarni odmerki IFN  $\alpha$  so bili preizkušani v veliki randomizirani klinični raziskavi faze III (EORTC 18952) in kažejo na učinkovitost IFN pri bolnikih stadija IIB-III. Žal pa raziskava ni izkazala za statistično značilno (7,2 % povečanje srednjega intervala brez bolezni; 5,4% povečanje srednjega preživetja).<sup>8</sup>

Opravljene so bile tudi številne druge raziskave z IFN  $\alpha$  v nizkih odmerkih pri bolnikih stadija II in III, ki pa niso pokazale nobenih prednosti za podaljšanje preživetja.<sup>3,9</sup> Nekoliko boljši so rezultati pri bolnikih stadija III. IFN  $\alpha$  v nizkih odmerkih niso vplivali na celokupno preživetje. Nekaj vpliva je bilo na čas do progressa bolezni, a veliko manj kot IFN  $\alpha$  v visokih odmerkih. Med številnimi raziskavami z IFN  $\alpha$  v nizkih odmerkih je le avstrijska raziskava MMCG pokazala statistično značilno dobrobit pri 24-mesečnem obdobju do napredovanja bolezni pri bolnikih zdravljenih z IFN  $\alpha$  v nizkih odmerkih v primerjavi s kontrolno skupino.<sup>9</sup>

Za dopolnilno zdravljenje melanoma so preizkušali tudi številne vakcine, tako polivalentne kot tudi alogene. Vendar do sedaj nobeno izmed zdravljenj z vakcinami ni izboljšalo preživetja, zato jih niso uvrstili v standardno zdravljenje.

### Kontraindikacije za zdravljenje z IFN

Kontraindikacije za zdravljenje z IFN  $\alpha$  v visokih odmerkih so miokardni infarkt, srčna aritmija, preeksistentna jetrna okvara, okvara centralnega živčnega sistema in resna psihiatrična obolenja.

## Neželeni učinki zdravljenja z IFN $\alpha$

Neželeni učinki zdravljenja z IFN  $\alpha$  so splošno slabo počutje, gripozni sindrom (bolečine v mišicah, kosteh, povišana telesna temperatura, mrzlica, tresenje), slabost, nepravilnosti v delovanju jeter, neutropenija, psihiatrični simptomi vključno z depresijo, nepravilnosti v delovanju ščitnice. Neželeni učinki so obvladljivi.<sup>5</sup>

## Zaključki

Za uspešno zdravljenje z dopolnilnim IFN  $\alpha$  je potrebna skupina, ki jo sestavljajo zdravnik onkolog, medicinska sestra, farmacevt in psihiater/psiholog. Natančno spremljanje bolnika, neželenih učinkov ter ustrezno ukrepanje s podpornim zdravljenjem in prilagajanjem odmerka IFN  $\alpha$ , omogočajo izvedbo zdravljenja, ki je učinkovito, ob tem pa zagotavljajo tudi zadovoljivo kakovost življenja.

Kirurgija ostaja poglavitni način zdravljenja bolnikov z omejenim melanomom, vendar pa dopolnilno zdravljenje z IFN  $\alpha$  v visokih odmerkih podaljša čas do ponovitve bolezni in celokupno preživetje pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev melanoma. Zdravljenje je učinkovito, neželeni učinki pa so obvladljivi, zaradi česar ga priporočamo kot doktrinarno standardno zdravljenje za bolnike z melanomom stadija IIB-III.

## Literatura

1. Balch CM, Soong S-J, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 3622-34.
2. Balch CM, Buzaid AC, Soong S-J, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 3653-68.
3. Sondak VK. Use of adjuvant therapy in cutaneous melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001; **13**: 421-6.
4. Anderson CM, Buzaid AC, Legha SS. Systemic treatment for advanced cutaneous melanoma. *Oncology (Huntingt)* 1995; **9**: 1149-58.
5. Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, Coleman JJ 3rd. Current therapy of cutaneous melanoma. *Plast Reconstr Surg* 2000; **105(5)**: 1774-99.
6. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon  $\alpha$  - 2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Group trial E 1684. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 7-17.
7. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U; Eastern Cooperative Oncology Group. A pooled analyses of Eastern Cooperative Oncology Group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 1670-7
8. Eggermont AMM, Suci S, Ruka W, MacKie R, Testori A, Kruit W, et al. Update of EORTC melanoma trials. Final results of the EORTC melanoma group trials: EORTC 18951 in stage IV and EORTC 18952 in stage IIB-III. *Melanoma Res* 2004; **14**: A11.
9. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1425-9.