

A melanoma adjuváns interferon kezelése

Török László

Megyei Kórház Bőrgyógyászata, Kecskemét

Az interferon pleiotrop hatású antitumorális biológiai ágens, amelynek hatása dóziszfüggő. Az interferont eddig magas, intermedier és alacsony dózisban alkalmazták a melanoma adjuváns kezelésére, de két kontrollált vizsgálatban csak a magas dózisú kezelés bizonyult eddig hatásosnak az abszolút túlélés meghosszabbításában. A magas dózisú kezelés jelentős toxicitása miatt azonban nem vált általánosan elfogadott eljárássá. Sajnos még továbbra sem ismert az adjuváns interferon kezelés optimális dozírozása, a kezelés időtartama és nem ismertek azok a paraméterek sem, amelyekkel a reagáló betegek kiválaszthatóak lennének. Addig, míg a nagy, kontrollált, multicentrikus vizsgálatok nem kerülnek végső kiértékelésre, az intermedier és a nagy dózisú, valamint az elhúzódozó kezelés elvének kombinálásából kialakított séma ajánlható a melanomás betegek adjuváns kezelésére. *Magyar Onkológia 47:105–107, 2003*

Interferon is a pleiotropic antitumor biological agent that elicits its effect in a dose-dependent manner. Interferon has been tested in high, medium, and low doses; controlled studies, however, indicated that only high-dose therapy markedly prolonged the survival rate. Due to its high toxicity, the high-dose treatment modality has not been widely accepted. At present, neither the optimal dose, nor the duration of interferon adjuvant therapy are established. Furthermore, parameters that could predict responders to treatment are not yet identified. Before careful evaluation of the large-scale, controlled, multi-centric studies, the authors recommend strategy that combines intermedier and high-dose therapy for adjuvant treatment of patients with melanoma. *Török L. Adjuvant interferon treatment of melanoma. Hungarian Oncology 47:105–107, 2003*



Az adjuváns kezelés definíciója

Ismert, hogy nagyobb tumorvastagsággal vagy nyirokcsomó-érintettséggel rendelkező melanoma magas metasztázis-rizikóval rendelkezik, amely miatt nagy valószínűséggel korán lymphogen és haematogen metasztázisok alakulnak ki és a beteget elveszítjük. Ezért jelentős terápiás erőfeszítések történnek arra nézve, hogy a metasztázis-rizikót valamilyen módon csökkenteni lehessen. Erre szolgálnak az adjuváns kezelések, amely alatt az adott időpontban a klinikailag tünetmentes és staging vizsgálatokkal tumormentesnek talált betegek kezelését értjük a teljes és tartós gyógyulás elérése érdekében. Az adjuváns kezelés célja a ki nem mutatható mikrometasztázisok elpusztítása, illetve azok inaktív állapotban való

tartása. Az adjuváns kezelések stratégiája azon alapul, hogy a mikrometasztázisokat könnyebb kezelni, mint a makrometasztázisokat. A magas rizikójú primer melanománál (T3, 4) és nodális érintettségénél van különösen nagy igény hatásos adjuváns kezelésre. A hatékony adjuváns kezelés kidolgozása a melanomás betegek ellátásának egyik legaktuálisabb kérdése napjainkban (7).

Interferonnal végzett adjuváns kezelések

A 90-es évek eleje óta a melanoma adjuváns kezelésével kapcsolatban a legtöbb tapasztalat az interferon immunterápiáról gyűlt össze és a vizsgálatok a specifikus immunterápia (tumorvakcinák), ill. ezek interferonnal végzett kombinációinak irányába folytatódnak. A melanoma adjuváns kezelésének jelenlegi gyakorlatában most csak az interferonnal foglalkozunk.

Az interferon pleiotrop hatású, antitumorális biológiai ágens, amelynek hatása dóziszfüggő: nagy dózisban inkább a citosztatikus, alacsonyabb dózisban pedig az immunmoduláló, ill. az antiangiogén effektusa érvényesül. Hatása a be-

Közlésre érkezett: 2003. január 10.

Elfogadva: 2003. március 1.

Levelezési cím: Dr. Török László, Megyei Kórház Bőrgyógyászata, 6000 Kecskemét, Nagykörösi u. 15.
Tel.: 76-485-511, Fax: 76-485-887,
e-mail: laszlo.a.torok@axelero.hu

tegség lefolyására nézve is dózisfüggőnek látszik. Míg az alacsony dózisú kezelések az eddigi megfigyelések szerint csak a tünetmentes túlélést hosszabbítják meg, a relapszusrátát csökkentik, a betegség progresszióját lassítják, azt mintegy „befagyaszta”, addig a nagy dózisú kezelések képesek az abszolút túlélést is meghosszabbítani (5, 8-10, 14, 15).

Az interferon kezeléseket jelenleg alacsony-, magas- ill. újabban intermedier dózisban alkalmazzák. Sajnos az eddigi vizsgálatokban, amelyeket nemegyszer heterogén, különböző stádiumban lévő betegeken, különböző kezelési céllal és időtartammal végeztek, a kezelési eredményeket nehezen lehetett összehasonlítani. Ezért az interferon kezeléseket számos kritika is érte. Talán erre is visszavezethető, hogy még ma sem ismerjük az interferon ideális dozírozását, a kezelés időtartamát és csak alig rendelkezünk olyan prediktív faktorokkal, amelyek alapján a kezelésre pozitívan reagáló betegek kiválaszthatók lennének (2, 7, 11). Előzetes elemzések alapján úgy tűnik, hogy a 7000-nél magasabb fehérvérsejtszám pozitív prediktív faktor lehet a kedvező reaklás megjelölése céljából. Az interferon kezelés során a keringésben megjelenő melanomasejtek (RT-PCR kimutatás) pedig a kezelés sikertelenségére utalhatnak (12).

Jelenlegi interferon alkalmazások

1. Nagy dózisú interferon kezelés

Előrehaladott, nagy metasztatikus rizikójú betegeknél (St. II/B és St. III) kontrollált vizsgálattal (ECOG 1684) csak a nagy dózisú interferon alfa-2b adásával érték el az abszolút és a tünetmentes túlélés meghosszabbodását. (Négy hétig hetente 5 alkalommal 20, majd 11 hónapig heti 3x10 ME/m²-ként interferon alfa-2b). Az öt éves megfigyelési idő mellett az interferon kezelés során az abszolút túlélési idő 2,8 évről 3,8 évre nőtt, míg a tünetmentes betegek aránya 37%, a kontroll csoportban pedig 26% volt (8, 9). Ezeket az eredményeket erősítette meg az ECOG 1694 tanulmány (10). A kezelés során gyakori és súlyos mellékhatásokkal kellett számolni és a betegek jelentős részénél az interferon dózisának csökkentésére is sor került.

2. Közepes dózisú interferon kezelés

Számos európai vizsgáló helyen ezt a kezelést az EORTC melanoma munkacsoportja által összeállított protokoll szerint végzik, amelyben Kecske-métről mi is részt vettünk (EORTC Melanoma Trial 108952). A nagy metasztatikus rizikójú (St. II/B és St. III) betegeknél a következő 3 karú kezelést alkalmazzuk: A: 1 hónapig hetente 5x10 ME/m² interferon alfa-2b sc., majd hetente 3x10 ME/m² 11 hónapig, B: hasonló indukciós kezelés, de ezt követően 2 évig hetente 3x5 ME interferon, C: kontrollcsoport. A viszonylag rövid követési idő miatt az abszolút túlélésről még nem lehet nyilatkozni. Az első, 1,9 éves megfigyelési idő

mellett végzett kiértékeléskor a távoli metasztatizis-mentes túlélés kissé jobb volt az elhúzódó, 2 éves kezelési karban, mint az egyéves kezelésében (EORTC Data Center).

3. Alacsony dózisú kezelések

II. stádiumban (>1,5 mm, de nyirokcsomó-negatív betegeknél) két európai tanulmányban (3x3 ME interferon alfa 2a sc. 18 hónapig, ill 7x3 ME 3 hétig majd 3x3 ME sc. 11 hónapig) a relapszusok szignifikáns csökkenését észlelték jó tolerálhatóság mellett, de a kezelésnek az abszolút túlélésre nem volt hatása (5, 14). Grob vizsgálatában a 3 éves recidivaráta az interferon-csoportban 32%, a kontrollcsoportban pedig 44% volt. Pehamberger-nél 3,4 éves követésnél a recidíva-mentesen túlélők aránya 75,9% ill. 63,6%. III. stádiumban az alacsony dózisú, hetente 3x3 ME interferon kezelés 3 éven keresztül nem hozott javulást sem az abszolút, sem pedig a tünetmentes túlélésben (WHO 16 tanulmány) (3). A blokkdisszekción és interferon kezelésen átesettek 5 éves túlélési aránya 27,5%, míg csak a blokkdisszekcióban részesülteké 28,4% volt. Úgyszintén nem mutatkozott különbség az abszolút túlélésben sem. Ennek alapján ki lehet jelteni, hogy az alacsony dózisú interferon kezeléseknél nincsen jelentősége a nodális kiterjedésű melanomás betegek kezelésében.

Az USA-ban a magas rizikójú primer tumorok és nodális érintettség esetén a nagy dózisú interferon alkalmazása standard kezelésnek számít, jól lehet azzal ott se értenek mindenütt egyet (7). Egy 2001-ben tartott konszenzus megbeszélés alapján a nagy dózisú interferon kezelést alkalmasnak találták a 4 mm-nél vastagabb primer tumor (T4) vagy a nyirokcsomó-pozitív és az in transit metasztatizissal rendelkező betegeknél (N1-3). Alkalmatlannak minősítették a kezelést a 2 mm-nél vékonyabb (T2) node-negatív ill. a 2,1-4,0 mm vastag, mikroszkópos ulceráció nélküli (T3a) node-negatív daganatoknál. Végül bizonytalannak ítélték a kezelést az ulcerációval járó 2,1-4,0 mm vastag melanomáknál (T3b) (4). A nagy dózisú kezeléseket végzik Európában is, de a centrumok nagyobb részében az eredményeket nem tartják meggyőzőnek és a jelentős toxicitás miatt tartózkodnak attól (1, 2, 6, 12, 13).

Javaslat az adjuváns interferon kezelésre

A jelenlegi helyzetben, ameddig a nagy interferon tanulmányok végső kiértékelése nem születik meg (Sunbelt Trial USA, EORTC 18952 Trial) a következőket lehet javasolni:

- N1, 2, 3: 5x10 ME/hét interferon 1 hónap, majd 3x10 ME/hét 11 hónap, majd 3x3 ME/hét 3-6 hónap.
- T4a, b: 5x10 ME/hét 1 hónap, majd 3-5 ME/hét 11 hónap, majd 3x3 ME/hét 3-6 hónap.
- T3a, b: 5x5 ME/hét 1 hónap, majd 3x3 ME/hét 17 hónap.

Az ajánlott kezelés mindegyike tartalmaz indukciós elemet (citosztatikus hatás) és elhúzódo, alacsony dózisú részt (immunmoduláló hatás) a progresszió lelassítása ill. annak megállítása céljából. A kezelési idő megnyújtásának célja az, hogy a daganatos betegség lefolyásának első, kritikus 3 évében minél hosszabb ideig a beteg szervezete immunmoduláló hatás alatt legyen. Ezért a kezelésre jól reagáló és azt jól toleráló betegek-nél az alacsony dózisú szakasz tovább hosszabbítható.

Az interferon kezelés kivitelezése és annak követése

A kezelőorvosnak jártasnak kell lenni az interferon terápiában, ismerni kell a kontraindikációkat, a kezelés mellékhatásait, tudja azokat korán felismerni, kezelni és építsen ki szoros kapcsolatot betegével. A kezelés megkezdése előtt részletes laboratóriumi és az esetleg fennálló alapbetegségektől függően konziliáriusi vizsgálatok szükségesek. A közepesen nagy dózisú kezelés idején (első hónap) hetente teljes vérkép, amely később a dózis redukációjakor havi egy ill. kétfőre csökkenthető. Kiterjedt laborvizsgálat a kezelés megkezdése előtt, majd havonta ill. később 2 havonta javasolt.

Irodalom

1. Ascierto PA, Palmieri G, Parasole R, et al. 3-year treatment with recombinant interferon-alfa as adjuvant therapy of cutaneous malignant melanoma. *Int J Mol Med* 3:303-306, 1999
2. Brockmeyer NH, Hoffman K, Altmeyer P. Aktuelle Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft dermatologische Onkologie. *Hautarzt* 51:360-362, 2000
3. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, Santinami M, et al. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet* 358:866-869, 2001
4. Dubois RW, Swetter SM, Atkins M, et al. Developing indications for the use of sentinel lymph node biopsy and adjuvant high-dose interferon alfa-2b in melanoma. *Arch Dermatol* 137:1217-1224, 2001
5. Grob JJ, Dreno B, Salmonière P, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *Lancet* 351:1905-1910, 1998
6. Hauschild A, Eiling S, Reinhold U. Adjuvante systemische Therapie des Melanoms. *Onkologie*. 7:44-52, 2001
7. Kimyal-Asadi A, Usmann A. The use of interferon alfa as adjuvant therapy for advanced cutaneous melanoma: The need for more evidence. *J Am Acad Dermatol* 3:708-711, 2000
8. Kirkwood JM, Srawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon-alpha-2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 14:7-17, 1996
9. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 12:2444-2458, 2000
10. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. 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* 9:2370-2380, 2001
11. Lens BM, Dawes M. Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 7:1818-1825, 2002
12. Mellada BB, Vela MC, Lolomer D, et al. Tyrosinase mRNA in blood of patients with melanoma treated with adjuvant interferon. *J Clin Oncol* 20:4032-4039, 2002
13. Middleton MR, Thatcher N. Adjuvant interferon in melanoma – a resurrection? *Br J Cancer* 9:1141-1142, 2001
14. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, et al. Adjuvant interferon-alfa 2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 16:1425-1429, 1998
15. Russell-Jones R. Interferon-alfa therapy for melanoma. *Clin Exp Dermatol* 5:1-6, 2000