

# Sistemsko zdravljenje melanoma

Janja Ocvirk

## Izveček

Melanom, če je odkrit dovolj zgodaj, je ozdravljiva bolezen, medtem ko v bolj napredovanih 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, za ponovitev bolezni je 50 %, bolnikov z zajetimi bezgavkami pa 50 do 85 % in je odvisno od števila zajetih bezgavk. Za to, da bi zmanjšali število ponovitev bolezni pri bolnikih z melanomom z velikim tveganjem, jih adjuvantno zdravimo z interferonom  $\alpha$  (IFN  $\alpha$ ). IFN  $\alpha$  je učinkovit, če ga uporabimo v visokih odmerkih. 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 v adjuvantnem zdravljenju niso toliko učinkovita, da bi značilno vplivala na preživetje. Metastatski melanom je neozdravljiva bolezen, kljub zdravljenju je preživetje bolnikov kratko. Različne sheme s kombinacijo tako citostatikov samih kot kombinacije citostatikov z imunoterapijo so dale več odgovorov na zdravljenje kot citostatiki v monoterapiji, vendar pa niso podaljšale preživetja teh bolnikov, več je bilo tudi neželenih učinkov. Tako citostatik dakarbazin v monoterapiji ostaja standardna kemoterapija zdravljenja bolnikov z metastatskim melanomom. V zadnjih letih je bilo v kliničnih raziskavah preizkušenih več novih tarčnih zdravil in imunoterapije. Klinično učinkovitost v podaljšanju časa do napredovanja bolezni in celokupnem preživetju sta izkazala ipilimumab in vemurafenib. V teku pa je še več raziskav o učinkovitosti različnih tarčnih zdravil, protiteles in najrazličnejših njihovih kombinacijah.

## Uvod

Incidenca melanoma tako v Sloveniji kot v svetu še vedno narašča najhitreje med vsemi rakavimi boleznimi, žal pa z njo narašča v Sloveniji tudi umrljivost. Melanom, odkrit v zgodnjem stadiju, je ozdravljiv, medtem ko je v napredovalem stadiju prognoza žal še vedno zelo slaba. Melanom je še vedno velik problem v svojem celotnem kliničnem spektru, od preprečitve in zgodnjega odkrivanja pa vse do zdravljenja visoko rizične ter metastatske bolezni. Prenovljen in bolj natančen sistem določanja stadijev je prinesel izboljšavo, ki sta jo dopolnila še biopsija varovalne bezgavke, s katero je možno natančneje določiti stadije, in spoznanje prognostičnega pomena ulceracije; vse skupaj pa omogoča, da lahko z večjo natančnostjo napovemo prognozo. Dva najpomembnejša napovedna dejavnika za ponovitev bolezni in s tem preživetja sta debelina tumorja po Breslowu in status regionalnih bezgavk.

Pri bolnikih z melanomom, debelejšim od 4 mm, je tveganje za ponovitev bolezni okoli 50 %, pri bolnikih z zajetimi

bezgavkami pa 50 do 85 % in je odvisno od števila zajetih bezgavk. Glede na navedeno lahko na osnovi že omenjenih dejavnikov določimo bolnike, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni in so primerni za adjuvantno zdravljenje ter bodo od njega tudi imeli korist.

## Adjuvantno zdravljenje

Adjuvantno zdravimo bolnike z malignim melanomom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. To so bolniki s:

- primarnim tumorjem  $\geq 4$  mm in negativno biopsijo varovalne bezgavke;
- primarnim melanomom 2 do 4 mm z ulceracijo in negativno biopsijo varovalne bezgavke;
- katero koli debelino primarnega tumorja in patološko potrjenimi zasevki v regionalnih bezgavkah.

V preteklih tridesetih letih so v okviru kliničnih raziskav, tako randomiziranih kot nerandomiziranih, preizkušali številna adjuvantna 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 morda ostale po operaciji, ter izkazuje tudi protitumorsko aktivnost pri metastatski bolezni. Opravljene so bile številne klinične raziskave z različnimi odmerki IFN  $\alpha$  in z različno dolgim zdravljenjem. 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 to primerjali z opazovanjem. Klinična raziskava Eastern Co-operative 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). Raziskava je bila randomizirana v skupini za zdravljenje z IFN  $\alpha$  ali v 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 kažejo v prid zdravljenju z IFN  $\alpha$  (1), kakor kažejo tudi rezultati v preostalih dveh raziskavah in metaanalizi vseh (2, 3). Omenjeni rezultati so vodili v registracijo IFN  $\alpha$ , v visokih odmerkih za zdravljenje bolnikov z visokim tveganjem za ponovitev bolezni, ki je tako v ZDA kakor v Evropi postalo standardno in priporočeno.

Intermediarni odmerki IFN  $\alpha$  so bili preskušani v veliki randomizirani klinični raziskavi faze III (EORTC 18952) in kažejo na učinkovitost IFN pri bolnikih stadija IIB - III, ki pa se žal ni izkazala za statistično značilno (7,2 % povečanje srednjega intervala brez bolezni; 5,4 % povečanje srednjega

preživetja) (4).

Opravljenе 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. Klinična raziskava EORTC 18991, ki je ugotavljala učinkovitost pegiliranega interferona – pegintron v adjuvantnem zdravljenju, kaže na učinkovitost tega s statistično značilnim podaljšanjem časa do progressa, povečanjem 5-letnega preživetja in tudi podaljšanje celokupnega preživetja, vendar pa tu razlika ni statistično pomembna (5).

V adjuvantnem zdravljenju melanoma so preizkušali tudi številne vaccine, tako polivalentne kot tudi alogene, vendar do sedaj nobeno izmed zdravljenj z vakcinami ni izboljšalo preživetja, zaradi česar se niso uvrstili v standardno zdravljenje.

Kontraindikacije za zdravljenje z IFN

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

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 in nepravilnosti v delovanju ščitnice. Neželeni učinki so obvladljivi.

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

Kirurgija ostaja poglavitni način zdravljenja bolnikov z omejenim melanomom, vendar pa adjuvantno 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.

Sistemsko zdravljenje

V sistemske zdravljenju metastatskega melanoma so preučevali tako sistemske kemoterapije kot imunoterapije, tako v monoterapiji kot v različnih kombinacijah (6). Najpogosteje so preučevali citostatike, kot so dakarbazin, temozolamid, cisplatin, karboplatin, preparati nitrozaureje, taksani, vindezin, vinblastin, v imunoterapiji pa interleukin-2 in interferon alfa, preučevali pa so tudi nova tarčna zdravila, kot so sorafenib, oblimersen in drugi.

Najučinkovitejši citostatik v zdravljenju metastatskega melanoma je še vedno dakarbazin. Z njim dosežemo objektivni odgovor na zdravljenje v 8 do 20 %, vendar so to večinoma samo delni odgovori, srednje trajanje odgovora pa je 4 do 6 mesecev, v manj kot 5 % pa so dosegli popolni odgovor (6). Manj kot 2 % bolnikov preživi 6 let. Temozolamid je analog dakarbazina, ki se pri fiziološkem pH kemično pretvori v

aktivni metabolit dakarbazina, MTIC. Prednost temozolamida je v tem, da je v obliki tablet in da prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. V klinični raziskavi faze III, v katero so bili vključeni bolniki brez možganskih metastaz, temozolamid v primerjavi z dakarbazinom ni pomembno izboljšal srednjega preživetja (7,7 meseca proti 6,4 meseca) in srednjega časa do progressa (1,9 meseca proti 1,5 meseca), manj pogosto pa je bilo napredovanje bolezni v centralni živčni sistem (7). Cisplatin in karboplatin sta srednje učinkovita v monoterapiji pri bolnikih z metastatskim melanomom. S cisplatinom so dosegli objektivni odgovor v 15 % o s kratkim srednjim trajanjem 3 mesece (8). Rezultati raziskav posameznih zdravstvenih ustanov kažejo, da je učinkovitost cisplatina odvisna od doze. Pri zdravljenju s karboplatinom so dosegli odgovor v 19 % (9). Preučevali so tudi učinkovitost docetaxela in paclitaksela. Slednji podaljša čas do napredovanja preživetja in celokupno preživetje v primerjavi z DTIC, vendar razlika ni statistično pomembna (10, 11).

Glede na učinkovitost citostatikov v monoterapiji so v kliničnih raziskavah preučevali kombinacije več citostatikov in pa kombinirano zdravljenje s kemoterapijo v kombinaciji z interferonom  $\alpha 2b$  in interleukinom, oboje je bilo učinkovitejše v primerjavi s samo kemoterapijo, z odgovorom na zdravljenje v 40 do 60 %, v 10 % pa so dosegli popolne odgovore na zdravljenje. Dolgotrajnejše remisije, več kot pet let, so dosegli pri 5 do 10 % bolnikov. Dve meta-analizi kliničnih raziskav, v katerih so bili bolniki zdravljeni s kemoterapijo, imunoterapijo ali kombinacijo, sta pokazali pomembno višji odstotek odgovorov na kombinirano zdravljenje, vendar pa statistično značilne razlike v preživetju bolnikov med skupinami ni bilo (12, 13). Tako kombiniranega zdravljenja z imunoterapijo pri bolnikih z metastatskim melanomom ne priporočamo izven kliničnih raziskav.

V zadnjih letih je bilo v kliničnih raziskavah preizkušenih več novih tarčnih zdravil in imunoterapije. Klinično učinkovitost v podaljšanju časa do napredovanja bolezni in celokupnem preživetju sta izkazala ipilimumab in vemurafenib. Ipilimumab je protitelo proti citotoksičnemu T-limfocitnemu antigenu (anti-CTLA-4), vemurafenib pa je selektivni BRAF V600E kinazni inhibitor.

V dvojno slepo, randomizirano raziskavo III. faze (MDX010-20) bilo vključenih 676 bolnikov z metastatskim melanomom, ki so že bili zdravljeni z vsaj eno linijo kemoterapije (1 do 4 linijami). V raziskavi so bili zdravljeni s kombinacijo ipilimumaba s peptidnim cepivom gp100, samim ipilimumabom ali pa samo z gp 100. Primarni cilj raziskave je bilo podaljšanje celokupnega preživetja. Po 12 mesecih je bilo živih 44 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z ipilimumabom + gp 100, 46 % s samim ipilimumabom in 25 % zdravljenih samo z gp 100. Znižanje tveganja za smrt je bilo 34 % in 32 % v skupinah, zdravljenih z ipilimumabom v primerjavi s samim cepivom. Zdravljenje z ipilimumabom je boljše kot kombinacija ipilimumaba in cepiva, ter kakor cepivo samo, in statistično značilno podaljša preživetje do napredovanja bolezni, celokupno preživetje ter poveča odgovor na zdravljenje v primerjavi s cepivom. Med zdravljenjem z ipilimumabom se lahko pojavijo dobro znani in potencialno resni imunsko pogojeni neželeni učinki. Imunsko pogojeni neželeni učinki lahko prizadenejo predvsem prebavila, endokrine žleze, jetra ali kožo. Najpogostejši so kolitis in kožni izpuščaji, lahko se pojavi tudi vnetje hipofize. Omenjeni neželeni učinki so

obvladljivi (14).

Vemurafenib je t. i. mala molekula, ki se specifično veže in selektivno blokira kinazo BRAF z mutacijo V600E. Za uspešno delovanje tega zdravila je ključnega pomena ustrezna diagnostika, saj so za zdravljenje primerni le bolniki z BRAF-mutiranim genom. Predhodne raziskave so pokazala, da ima okoli 50 % bolnikov z melanom mutacijo BRAF.

BRIM 3 je randomizirana, odprta, multicentrična klinična raziskava faze III, v kateri so učinkovitost zdravljenja z vemurafenibom primerjali s standardno kemoterapijo (dakarbazin). V raziskavo je bilo vključenih 675 bolnikov, pri katerih BRAF V600-mutiranega napredovelega ali metastatskega melanoma prej niso zdravili. Primarna cilja raziskave sta bila skupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni. Stopnja objektivnega odgovora je bila v skupini bolnikov, ki so prejeli vemurafenib, 48,4 % v primerjavi s 5,5 % v skupini zdravljenih z DTIC. Tveganje za smrt se je v skupini, zdravljeni z vemurafenibom, zmanjšalo za 63 % (HR 0,37; 95 % CI 0,26 do 0,55;  $p < 0,0001$ ), tveganje za napredovanje bolezni pa se je zmanjšalo za 74 % (HR 0,26; 95 % CI 0,20 do 0,33;  $p < 0,0001$ ). Izboljšanje skupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni je bilo dokazano ne glede na spol, starost in dejavnike tveganja. Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z vemurafenibom v raziskavi so bili izpuščaji, bolečine v sklepih, preobčutljivost za sonce, utrujenost, povečane vrednosti jetrnih testov, keratoakantom in skvamozni karcinom kože (12 %) (15).

Metastatski melanom je še vedno neozdravljiva bolezen, pogosto s kratkim preživetjem bolnikov kljub zdravljenju, so se pa v zadnjih letih preživetja z uporabo novih zdravil podaljšala. Od citostatikov uporabljamo dakarbazin in temozolomid v monoterapiji, paclitaksel sam ali v kombinaciji s platina derivati. Nova spoznanja o biologiji celice so prinesla tudi bolniku prilagojeno zdravljenje, saj bolnike z mutacijo BRAF zdravimo z vemurafenibom, v imunoterapiji pa uporabljamo ipilimumab. V poteku pa je kar nekaj kliničnih raziskav, ki obetajo še nekaj novih zdravil za zdravljenje metastatskega melanoma.

#### Literatura

1. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstof MS et al. 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.
2. Sondak VK. Use of adjuvant therapy in cutaneous melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001; 13: 421-426.
3. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. A pooled analyses of Eastern Cooperative Oncology Group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:1670-1677.
4. Eggermont AMM, Suci S, Ruka 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.
5. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008 Jul 12; 372(9633): 117-126.
6. Atkins MB. The treatment of metastatic melanoma with chemotherapy and biologics. *Curr Opin Oncol* 1997; 9: 205-213.
7. Middleton M, Grob J, Aaronson N, et al. Randomized Phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 158-166.
8. Bafaloukos D, Aravantinos G, Fountzilias G, et al. Docetaxel in combination with dacarbazine (DTIC) in patients with advanced melanoma: a Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Oncology* 2002; 63: 333-337.
9. Glover D, Ibrahim J, Kirkwood J, et al. Phase II randomized trial of cisplatin and WR-2721 versus cisplatin alone for metastatic melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E1686). *Melanoma Res* 2003; 13: 619-626.
10. Evans LM, Casper ES, Rosenbluth R. Participating community oncology program investigators: Phase II trial of carboplatin in advanced malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1987: 71: 171-172.
11. Zimpfer Rechner C, Hofmann U, Figl R, et al. Randomized Phase II study of weekly paclitaxel versus paclitaxel and carboplatin as second-line therapy in disseminated melanoma: a multicenter trial of the Dermatologic Co-operative Oncology Group (DeCOG). *Melanoma Res* 2003; 13: 531-536.
12. Allen IE, Kupelnick B, Kumashiro M. Efficacy of interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma - systematic review and meta-analysis. *Cancer Ther* 1998; 1: 168-173.
13. 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: 2045-2052.
14. Khayat D, Coeffic D, Antroine EC. Overview of medical treatments of metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 414-427. Hodi FA et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010 Aug 19; 363(8): 711-23.
15. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2507-2516.