

Sistemsko zdravljenje z interferoni v onkologiji

Systemic treatment with interferones in oncology

Martina Reberšek

Korespondenca: asist dr. Martina Reberšek, dr.med,
Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
Email: mrebersek@onko-i.si
Prejeto/Received: 12.09.2017
Sprejeto/Accepted: 01.10.2017

IZVLEČEK

Interferoni so pomembni za komunikacijo med celicami, ki so vključene v obrambo našega imunskega sistema. V onkologiji jih predpisujemo pri zdravljenju različnih rakov, v predpisanih odmerkih. Najpomembnejšo vlogo imajo v adjuvantnem zdravljenju malignega melanoma pri velikih odmerkih z interferonom- $\alpha 2b$ tipa. Maligni melanom je v več kot 80 odstotkih ozdravljiva bolezen, če se kirurško odstranjuje v zgodnjih fazah. V primeru pozitivnih regionalnih bezgavk se v več kot polovici teh bolnikov razvije metastatska bolezen, ki je neozdravljiva. Pri bolnikih z večjo verjetnostjo ponovitve bolezni v stadijih IIB, IIC in III se tako priporoča adjuvantna terapija z visokim odmerkom interferona- $\alpha 2b$ v Evropi, v stadiju IIIA z visokim tveganjem (velikost metastaze v regionalni bezgavki > 1 mm) in v stadijih IIIB in IIIC pa v ZDA priporočajo zdravljenje z visokim odmerkom anti-CTLA monoklalnega protitelesa ipilimumaba. Neželeni učinki visokega odmerka interferona so obvladljivi z dobro edukacijo in sodelovanjem bolnikov.

Ključne besede: interferoni, onkologija.

UVOD

Interferoni so majhni proteinski in glikoproteinski citokini, ki jih izločajo limfociti T, fibroblasti in druge gostiteljeve celice kot odgovor na virusno okužbo, okužbe z bakterijami in paraziti, ter drugimi stimulisi, kot so npr. tumorske celice. (1, 2) Zavirajo virusno proliferacijo, spodbujajo fagocitno aktivnost makrofagov, aktivirajo naravne celice ubijalke in povečajo citotoksičnost limfocitov T. Razdelimo jih v pet glavnih skupin: alfa, beta, gama, tau in omega, ter v več podskupin.

Humane interferone razdelimo v tri glavne skupine glede na vezalni receptor in sproženo signalno pot, v skupino interferonov tipa I, interferonov tipa II in interferonov tipa III. (1, 2) Interferoni tipa I in II so odgovorni za aktivacijo in regulacijo imunskega sistema. Ekspresijo interferonov tipa I in III sprožijo virusne okužbe prek citoplazemskih in endosomalnih receptorjev, ekspresijo interferonov tipa II na celicah imunskega sistema - limfocitih T in naravnih celicah ubijalkah, pa citokini.

ABSTRACT

Interferons are an integral part of communication between the cells responsible for triggering the protective defenses of our immune system. In oncology, they are administered in prescribed doses to treat different cancers. They are of utmost importance in adjuvant treatment of malignant melanoma, namely in high doses of interferon $\alpha 2b$. Malignant melanoma is a highly aggressive malignant disease that is curable in more than 80 % of patients, if surgically removed in early stages of the disease. If, upon detection, regional lymph nodes are already positive, an incurable metastatic disease develops in more than 50 % of patients. For patients with a greater possibility of disease recurrence (stages IIB, IIC, and III), adjuvant therapy with a high dose of interferon $\alpha 2b$ is recommended in Europe; while for high-risk stage IIIA (node metastasis > 1 mm) and stages IIIB and IIIC, a high dose of the anti-CTLA monoclonal antibody ipilimumab is recommended in the United States. The side effects of a high dose of interferon are manageable with a well-educated and compliant patient.

Keywords: interferons, oncology.

Interferoni imajo številne funkcije, ki jih lahko strnemo v dve glavni skupini, delujejo protivirusno in modilirajo delovanje imunskega sistema. V humani medicini jih predpisujemo za zdravljenje virusnih okužb (hepatitis B in C), multiple skleroze in raka. (3) V onkologiji jih predpisujemo v zdravljenju levkemij, limfomov, Kaposi-sarkoma in malignega melanoma, glede na indikacijo, shemo, odmerek in način oziroma pot aplikacije. Farmacevtske oblike interferonov, ki jih predpisujemo, so interferon $\alpha 2a$ in $\alpha 2b$, humani levkocitni interferon α , interferon $\beta 1a$ in $\beta 1b$, ter pegilirane oblike interferonov.

V zdravljenju malignega melanoma predpisujemo višje odmerke interferona v primerjavi z drugimi raki, zato je posledično več zapletov in neželenih učinkov. (4) Tako se bom v nadaljevanju članka osredotočila na adjuvantno zdravljenje melanoma z visokimi odmerki, najpogostejše neželene učinke in njihovo obravnavo v klinični praksi.

ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE MELANOMA Z INTERFERONOM $\alpha 2B$ V VISOKIH ODMERKIH

Maligni melanom je glavni vzrok smrti zaradi kožnega malignoma. Letna incidenca melanoma je še vedno v porastu, po podatkih Registra raka Slovenije 2016 je v letu 2013 na novo zbolelo 524 ljudi. (4)

Melanom je, če ga odkrijemo dovolj zgodaj, v visokem odstotku ozdravljiva bolezen. Po drugi strani pa predstavlja, če ga odkrijemo prepozno, zelo agresivno bolezen s slabo prognozo. Zgodnja kirurška odstranitev sumljive lezije omogoča ozdravljenje pri približno 80 odstotkih bolnikov. Če so bezgavke ob odkritju bolezni že prizadete (stadij III), pa pride do pojava oddaljenih zasevkov pri več kot 50 odstotkih bolnikov. Najpomembnejša napovedna dejavnika za ponovitev bolezni po operativni odstranitvi sta prizadetost regionalnih bezgavk in patohistološke značilnosti primarnega tumorja. Bolnike z večjo verjetnostjo razsoja oziroma ponovitve bolezni (stadij IIB, IIC in III) zdravimo z adjuvantno sistemsko terapijo z interferonom $\alpha 2b$ v visokih odmerkih. (5, 6, 7) Zdravljenje vodijo internisti onkologi.

Pri obravnavi bolnikov z melanomom je najpomembnejša multidisciplinarna obravnava na konziliju, ki ga sestavljajo kirurg, internist onkolog, radioterapevt in dermatolog. Pri obravnavi bolnikov z melanomom upoštevamo slovenske smernice za obravnavo bolnikov z melanomom, evropska in svetovna priporočila za obravnavo teh bolnikov, kot so priporočila ESMO (European Society for Medical Oncology) in NCCN (National Comprehensive Cancer Network).

ADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE Z INTERFERONOM $\alpha 2B$ (INF- $\alpha 2B$)

Pri bolnikih z večjim tveganjem za ponovitev bolezni (stadij IIB, IIC in IIIA) dopolnilna imunoterapija z interferonom $\alpha 2b$ (INF- $\alpha 2b$) dokazano podaljša celokupno preživetje in čas do ponovitve bolezni. (5, 6) Enoletno zdravljenje z visokodoznimi odmerki INF- $\alpha 2b$ je zdravljenje izbora za bolnike s patološko potrjenimi zasevki v regionalnih bezgavkah z nizkim tveganjem za ponovitev (stadij IIIA), za bolnike s primarnim tumorjem debeline 2 do 4 mm s prisotno ulceracijo in negativno varovalno bezgavko (stadij IIB) ter bolnikov s primarnim tumorjem debeline več kot 4 mm in negativno varovalno bezgavko (stadij IIC).

KLINIČNE RAZISKAVE

V sklopu kliničnih raziskav so preizkusili več različnih adjuvantnih zdravljenj, kot so določeni citostatiki (dakarbazin), cepiva (cepivo z bacilom Calmette-Guerin, Cornebacterium parvum) in hormonska zdravljenja (megestrol acetat). Nobeno izmed omenjenih zdravljenj ni imelo vpliva na preživetje bolnikov z melanomom v primerjavi s placebom. (8)

INF- $\alpha 2b$ je imunomodulatorno zdravilo, ki deluje proti tumorskim celicam prek spodbujanja imunskega sistema. V meta analizi, ki je vključila 14 randomiziranih raziskav med letoma 1990 in 2008, z vključenimi 8122 bolniki, je zdravljenje z INF α statistično značilno podaljšalo čas do ponovitve bolezni ter celokupno preživetje v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. (8, 9, 10)

Klinična raziskava Eastern Cooperative Oncology Group trial (ECOG 1684) je ena najpomembnejših kliničnih raziskav na tem področju. (11) Vključenih je bilo 287 bolnikov z visoko rizičnim stadijem melanoma (stadij IIB in IIC ter stadij III), ki so bili ran-

domizirani v skupini za zdravljenje z INF- $\alpha 2b$ in v opazovalno skupino. Shema prejetja INF- $\alpha 2b$ je vključevala enomesečno indukcijo z intravenozno aplikacijo 20 milijonov IE/ m^2 telesne površine, petkrat tedensko, ki jim je sledilo enajstmesečno nadaljevalno zdravljenje s podkožnimi aplikacijami, trikrat tedensko, v odmerkih 10 milijonov IE/ m^2 telesne površine. Rezultati 6,7-letnega sledenja so pokazali statistično značilno izboljšanje srednjega preživetja brez ponovitve bolezni za 9 mesecev (1,7 leta proti 1,0 leta, $p = 0,0023$) in enoletno izboljšanje srednjega celokupnega preživetja (3,8 leta proti 2,8 leta, $p = 0,0237$), izboljšanje celokupnega 5-letnega preživetja in 5-letnega preživetja brez bolezni. Glede na rezultate je bila shema zdravljenja z INF- $\alpha 2b$ v visokih odmerkih registrirana za standardno adjuvantno zdravljenje bolnikov z visokim tveganjem za ponovitev bolezni.

V nadaljnjih študijah so preizkušali nizke in srednje odmerke INF- $\alpha 2b$ ter kombinacije z IL-2 z namenom zmanjšanja neželenih učinkov in stroškov. Raziskave so pokazale, da nižji odmerki ali kombinacije z drugimi zdravili nimajo želenega učinka na preživetje ali pa je ta bistveno nižji. V klinični raziskavi EORTC 18991 so preizkušali učinkovitost pegiliranega interferona v adjuvantnem zdravljenju, bolniki so zdravilo v vzdrževalnem odmerku prejeli pet let. (12) Rezultati so pokazali statistično značilno podaljšanje časa do progressa glede na kontrolno skupino, vendar brez statistično pomembnega podaljšanja celokupnega preživetja.

SHEMA PREJEMANJA

Tako v Evropi kot v ZDA je priporočena shema prejetja INF- $\alpha 2b$, ki je bila sprejeta glede na rezultate raziskave ECOG 1684. (11) Zdravljenje začnemo z intravenoznimi aplikacijami 20 milijonov IE/ m^2 telesne površine, petkrat tedensko, 4 tedne zapored, v obliki 20-minutnih infuzij. Vsak teden sta potrebni kontrola hemograma z diferencialno krvno sliko in kontrola jetrnih encimov. Sledi vzdrževalno zdravljenje, ki traja 48 tednov, bolniki si sami doma aplicirajo INF- $\alpha 2b$ v obliki podkožnih aplikacij trikrat tedensko, v odmerku 10 milijonov IE/ m^2 telesne površine. Kontrola krvne slike je potrebna dvakrat mesečno, v prvih treh mesecih podkožnih aplikacij, nato enkrat mesečno.

Vsi bolniki, kljub melanomu stadija IIB, IIC ali III, niso ustrezni kandidati za adjuvantno zdravljenje. To so bolniki s slabim stanjem zmogljivosti in s hujšimi oblikami kroničnih bolezni ter bolniki s psihiatričnimi boleznimi ali že znanimi avtoimunimi boleznimi. V teh primerih lahko z adjuvantnim zdravljenjem z interferonom v visokih odmerkih poslabšamo bolnikovo zdravstveno stanje z življenje ogrožujočimi zapleti.

NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA Z INF- $\alpha 2B$

Adjuvantno zdravljenje z INF- $\alpha 2b$ je povezano s številnimi neželenimi učinki. (12, 13) INF- $\alpha 2b$ inducira sproščanje različnih vnetnih citokinov (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α), ki vplivajo na hipotalamus-hipofizno-ščitnično/adrenalno/gonadalno os in na nivo dopamina ter serotonina v osrednjem živčnem sistemu.

Med neželenimi učinki v času uvedbe zdravljenja z INF- $\alpha 2b$ so najpogostejši predvsem splošni simptomi (t. i. gripozni sindrom) z zvišano telesno temperaturo, mrzlico, anoreksijo, slabostjo, utrujenostjo, mialgijo, artralgijsko ter splošnim slabim počutjem. Zaradi zavore kostnega mozga večkrat nastopi nevtropenija, brez posledičnih pogostejših okužb. Pogosto se povišajo jetrni encimi. (12, 13)

Ko bolnik preide na vzdrževalno zdravljenje s podkožnimi aplikacijami, so glavni neželeni učinki utrujenost, težave na področju gastrointestinalnega trakta (diareja, slabost, stoma-

titis, dispepsija ...) ter psihiatrične motnje (čustvena labilnost, razdražljivost, nespečnost, depresija ...). Pogosto (v 15 do 30 %) se lahko v času vzdrževalnega zdravljenja pojavijo avtoprotitelesa (aTG, ANA ACL), razvijejo avtoimune bolezni, kot so sarkoidoza, hipo- ali hipertiroidizem, avtoimuni vaskulitisi in revmatoidni artritis. Raziskavi ECOG 2696 in ECOG 1694 pa sta dokazali, da je razvoj avtoimunosti ob zdravljenju z INF- α s pojavom avtoprotiteles, povezano z boljšo prognozo bolezni, z manjšo verjetnostjo ponovitve bolezni.

OBRAVNAVA NEŽELENIH UČINKOV IFN- α 2B

Neželeni učinki zdravljenja so v različni meri prisotni pri vsakem bolniku, toda ob dobrem sodelovanju so ti obvladljivi. (13) Najpogostejši neželeni učinki so prikazani v tabeli 1. (13)

Tabela 1: Delež neželenih učinkov ob zdravljenju z INF- α 2b, glede na stopnjo

AST: aspartat aminotferaza

Neželeni učinek	Vse stopnje (v %)	Stopnji 3, 4 (v %)
Utrujenost	96	21–24
Povišana telesna temperatura	81	18
Mialgija	75	4–17
Slabost	66	5–9
Zavora kostnega mozga	92	26–60
Zvišanje AST	63	14–29
Depresija/psihiatrične motnje	40	2–10

Kot antipiretik in analgetik bolniki redno prejemajo paracetamol, ob močnejših artralgijskih ter mialgijskih predpišemo nesteroidni antirevmatik. V času jemanja podkožnih aplikacij svetujemo, da si aplikacijam zdravljenja zvečer pred spanjem, tako najtežje obdobje po aplikaciji prespijo. Ves čas so potrebni dobra hidracija, do treh litrov tekočine dnevno, pravilna nega suhe kože in zdrav način prehranjevanja z zgodnjim odkrivanjem prekomerne izgube telesne teže. Pozorni moramo biti na prve znake psihiatričnih motenj, predvsem znakov depresije v času vzdrževalnega zdravljenja.

Kot vsi onkološki bolniki tudi večina bolnikov z melanomom na adjuvantnem zdravljenju v različni meri trpi zaradi utrujenosti. Utrujenost bistveno vpliva na kakovost življenja. Pri obravnavi takšnega bolnika sta nujni prepoznavna in iskanje drugih odpravljalnih vzrokov utrujenosti. Bolnikom za zmanjšanje utrujenosti svetujemo redno zmerno fizično aktivnost, primerno hidracijo in sprostitvene tehnike.

ZAKLJUČEK

Interferoni imajo pomembno vlogo v delovanju našega imunskega sistema in tako tudi v zdravljenju infektoloških, nevroloških boleznih ter v onkologiji, predvsem v adjuvantnem sistemskem zdravljenju melanoma. Kirurška odstranitev ostaja osnovni način

zdravljenja omejene bolezni melanoma. Adjuvantno zdravljenje z interferonom α 2b v visokih odmerkih podaljša celokupno preživetje in čas do ponovitve bolezni pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev melanoma v stadijih IIB, IIC in III. Smernice NCCN ga priporočajo v stadijih IIB, IIC in v stadiju IIIA z nizkim tveganjem za ponovitev (< 1 mm velik zasevek v bezgavki). Možni so številni neželeni učinki, ki pa so ob dobrem sodelovanju in osveščenosti bolnikov obvladljivi.

LITERATURA

- De Andrea M, Ravera R, Gioia D, Gariglio M, Landolfo S. The interferon system: an overview. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002; 6 Suppl A: A41–6.
- Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet* 2001; 357: 1777–89.
- Goldstein D, Laszlo J. The role of interferon in cancer therapy: A current perspective. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, 1988; 38(5): 258–277.
- Rak v Sloveniji 2013, Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2016.
- R. Dummer, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii86–vii91, 2012.
- National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma.V.1.2017 (online). Dosegljivo s spletne strani 12. 9. 2017: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf.
- Ocvirk J. Sistemsko zdravljenje melanoma. *Onkologija* 2013; 2: 129–131.
- Sosman JA. Adjuvant immunotherapy for melanoma. *UpToDate*. Dosegljivo 12. 9. 2017 s spletne strani: www.uptodate.com.
- Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 493.
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, 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* 2001; 19: 2370.
- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7.
- Eggermont AM, Suciu S, Testori A, et al. Long term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3810.
- Hauschild A, Gogas H, Tarhini A, et al. Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion. *Cancer* 2008; 112: 982.