

# Vloga interferona pri zdravljenju kožnih limfomov

Mateja Dolenc - Voljč

## Povzetek

Interferon alfa se že mnogo let uspešno uporablja za zdravljenje kožnih T-celičnih limfomov in je za to bolezen še vedno nepogrešljivo zdravilo. Pri kožnih limfomih izkoriščamo predvsem njegovo antiproliferativno in imunomodulatorno delovanje. V sodobnih smernicah za zdravljenje kožnih T-celičnih limfomov je zdravilo izbire v stadijih IIB in III, kjer se pogosto uporablja v kombinaciji s sistemsko PUVA ali s sistemskim retinoidom. V monoterapiji se priporoča v stadijih IA do IIA, kadar so izčrpane lokalne možnosti zdravljenja. Kot vzdrževalno zdravljenje v manjših odmerkih pomembno podaljša remisijo. Režim zdravljenja prilagajamo individualno, glede na stadij bolezni, razširjenost kožnih sprememb in bolnikovo odzivnost na zdravilo. Zdravljenje je povezano z nekaterimi akutnimi in kroničnimi neželenimi sopojavi, ki so pogostejši pri večjih odmerkih, vendar so predvidljivi in praviloma reverzibilni.

## Uvod

Interferon (IFN) se za zdravljenje kožnih limfomov uporablja od leta 1984 (1). Ob odkritju leta 1957 so mu pripisovali le antivirusno delovanje, pozneje pa so ugotovili, da deluje tudi citostatično in imunomodulatorno ter da vpliva na celično diferenciacijo in proliferacijo (2). Citostatično delovanje je posledica zaviranja celičnega cikla ter zaviranja sinteze poliaminov in DNK. Imunomodulatorno deluje prek zaviranja proliferacije T-celic, vpliva na aktivnost celic ubijalk, poveča ekspresijo antigenov MHC I in II, hkrati pa tudi fagocitozo in mikrobicidno aktivnost nevtrofilcev. Prek ekspresije onkogenov in tumorskih antigenov uravnava celično diferenciacijo in proliferacijo, normalizira rast celic in zmanjša njihove maligne značilnosti (2).

Pri zdravljenju kožnih limfomov izkoriščamo predvsem imunomodulatorno delovanje IFN. Pri kožnem T-celičnem limfomu je prisotna proliferacija CD4+ T-limfocitov fenotipa Th 2, ki proizvajajo IL-4, IL-5 in IL-10 in povzročijo tudi aktivacijo eozinofilcev. IFN zavira celični odgovor Th 2 ter zavira sproščanje IL-4 in IL-5 (1, 3). Tako uravnava neravnovesje citokinov v klonu spremenjenih T-limfocitov.

## Dosedanje izkušnje

IFN alfa, beta in gama se med seboj razlikujejo v sestavi in deloma v biološki aktivnosti (1, 2). Pri zdravljenju kožnih limfomov je največ izkušenj z IFN alfa 2a (Roferon) in IFN alfa 2b (Intron), med katerima ni bistvene razlike v učinkovitosti (3). O IFN beta obstajajo le redka poročila pri posameznih bolnikih, pri katerih pa je bil odziv slab. Izkušnje z IFN gama so skromne, redka poročila nekontroliranih raziskav pri manjšem številu bolnikov pa kažejo, da je lahko učinkovit tudi pri napredovalih stadijih bolezni (1).

V začetku zdravljenja kožnih limfomov se je IFN alfa uporabljalo v zelo velikih odmerkih, do 50 milijonov IE trikrat na teden, kar je bilo za večino bolnikov nesprejemljivo zaradi hudih neželenih učinkov (1, 3). Pozneje izkušnje so ugotovile, da je enako uspešen tudi v manjših odmerkih (3). Maksimalni dnevni odmerek, ki ga bolniki še lahko prenašajo, je 18 milijonov IE, dolgoročno pa 9 milijonov IE na dan. Obstajajo tudi velike individualne razlike v še sprejemljivih dnevni odmerkih, ki tako lahko znašajo od 3 do 18 milijonov IE (1).

Podatki o uspešnosti zdravljenja kožnih T-celičnih limfomov z IFN alfa kot monoterapijo nihajo v širokem razponu od 17 do 74 % za skupni odgovor (vključno z delnimi in popolnimi remisijami), za popolne remisije pa le do 27 % (4), po drugih opažanjih do 40 % (1, 5). Uspeh je odvisen od več dejavnikov: pri večjih odmerkih je boljši, v stadijih IA do IIA je ugodnejši kot v stadijih IIB do IV (1). Delež popolnih remisij v prvem stadiju dosega 63 %, v drugem stadiju do 45 %, v tretjem in četrtem pa le do 18 % (3). Boljši uspeh lahko pričakujemo, če so prisotni plaki, in slabšega, če imajo bolniki tudi kožne tumorje ali eritrodermijo. Histološko ugotovljena prisotnost večjih celic napoveduje slabšo odzivnost (1).

Zdravljenje kožnih limfomov je uspešnejše, če IFN alfa kombiniramo z drugimi zdravili, s katerimi dosežemo sinergistično imunomodulatorno in antiproliferativno delovanje. Izkušnje kažejo, da je najučinkovitejša kombinacija IFN alfa in sistemske PUVA, saj pri njej opažajo popolne remisije v 62 %, skupni odgovor (vključno s popolnimi in delnimi remisijami) pa je med 90 do 100 % (4, 5). Kombinacija IFN alfa in acitretina naj bi bila manj učinkovita, skupni odgovor so opažali pri največ 60 % bolnikov, popolne remisije pa le pri 38 % (1, 4, 5). Vendar je rezultate različnih raziskav težko primerjati, zlasti če vključujejo manjše število bolnikov v različnih stadijih bolezni. Tudi o kombinaciji IFN alfa z beksarotonom in obsevanjem celotne kože z elektroni še ni dovolj izkušenj. V napredovalih stadijih bolezni se je za uspešno izkazala kombinacija IFN alfa in ekstrakorporealne fotofereze (3).

## Priporočila za zdravljenje

Čeprav se IFN alfa za zdravljenje kožnih T-celičnih limfomov uporablja že 25 let, v literaturi ni usklajenih doktrinarnih priporočil za režim zdravljenja. Dnevni odmerek in pogostost aplikacij prilagajamo individualno, glede na prizadetost kože, stadij bolezni, pridružene bolezni in individualno toleranco za IFN. Začetno zdravljenje z manjšimi odmerki in postopno povečevanje odmerka izboljšata bolnikovo toleranco za IFN (3). Po nekaterih priporočilih je v začetku zdravljenja optimalni odmerek IFN alfa 3 milijone IE trikrat na teden (5). Drugi na podlagi dolgoletnih izkušenj v začetku priporočajo 3 milijone IE na dan, trikrat na teden pa le, če je vrednost levkocitov manjša od 3.000/l (1). Odziv ocenjujemo po 3 mesecih. Če

je ugoden, z zdravljenjem nadaljujemo vsaj še 3 mesece in v primeru popolne regresije kožnih sprememb odmerki v naslednjih 6 do 12 mesecih postopoma zmanjšujemo. V nasprotnem primeru odmerki povečamo na 6 do 9 milijonov IE na dan, izjemoma do 18 IE, če bolnik tak odmerki prenese. Če po 12 mesecih ni zadovoljivega izboljšanja, IFN ukinemo ali dodamo drugo zdravilo (1).

Po priporočilih Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka (EORTC) je za zdravljenje kožnih limfomov IFN alfa zdravilo prve izbire v stadijih IIB in III. V teh stadijih se priporoča v kombinaciji s PUVA ali z acitretinom. V stadijih IA, IB in IIA je zdravilo druge izbire, kadar so lokalne možnosti zdravljenja neuspešne. V teh stadijih se priporoča kot monoterapija ali v kombinaciji s PUVA ali acitretinom (5, 6). V stadiju IV vsa priporočena zdravila delujejo le paliativno (5, 7) (glej Priporočila za zdravljenje primarnih kožnih T-celičnih limfomov, Tomšič R in sod.). Več raziskav potrjuje, da IFN alfa podaljša remisije in preprečuje poslabšanje bolezni, zato je zdravilo izbire za vzdrževalno zdravljenje (7).

IFN alfa se praviloma aplicira subkutano, kar je za bolnike preprosto, zato si ga lahko injicirajo sami. Izjemoma se lahko aplicira intramuskularno ali intralezionalno v kožne plake ali tumorje (3).

### Neželeni sopojavi zdravljenja

Neželeni sopojavi zdravljenja z IFN alfa so odvisni od odmerka. Akutni sopojavi so zelo pogosti in reverzibilni, pojavijo se z gripi podobnimi simptomi – s slabim počutjem, glavobolom, bolečinami v mišicah, artralgijski, povišano telesno temperaturo, lahko tudi mrzlico. Po nekaj tednih praviloma izginejo. Omilimo jih, če bolniki IFN aplicirajo zvečer in prej vzamejo paracetamol (1, 3).

Kronični sopojavi so lahko številni in odvisni od odmerka (1). Pojavijo se lahko slabost, anoreksija, izguba telesne teže, motnje razpoloženja, depresija, pešanje kognitivnih funkcij in spomina. Pri večjih odmerkih se lahko pojavijo psihomotorična retardacija, zmedenost, psihoza, slabša motorična gibljivost in slabša ročna spretnost, periferna nevropatija in zmanjšan libido (1). Hematološki neželeni učinki so pogosti, vendar redko klinično pomembni. Po nekaj tednih se lahko pojavi levkopenija, najpogosteje le zaradi redistribucije v krvnem obtoku. Možna je normocitna anemija, redko se zaradi supresije kostnega mozga pojavi trombocitopenija (1, 2). Reverzibilno povečane vrednosti jetrnih testov se lahko pojavijo pri 73 % bolnikov, redkeje pa slabost, bruhanje, diareja in medikamentozni hepatitis. Poročajo tudi o tahikardiji, aritmiji

in proteinuriji. Med kožnimi sopojavi se pogosto pojavita blag telogeni efluvij in fotosenzitivnost, redkeje prehodni izpuščaji. Pri približno 20 % bolnikov se lahko pojavijo motnje v delovanju ščitnice, tako hipertiroidizem kot hipotiroidizem. Redkeje se pojavijo kroničen kašelj, kovinski okus v ustih in simptomi sistemskega lupusa. Zaradi supresije citokroma P450 so možne interakcije z zdravili, podatki o njih pa so v literaturi skromni (2).

Zdravljenje z IFN je treba skrbno pretehtati pri bolnikih z depresijo, psihozo, nevrološkimi, srčnimi in krvnimi boleznimi. IFN težje prenašajo tudi starejši bolniki (8). Med zdravljenjem so potrebne redne laboratorijske preiskave krvi in skrbno klinično spremljanje nastanka morebitnih sopojavov ter temu ustrezno prilagajanje odmerka.

Učinkovitost IFN alfa lahko sčasoma upade. Pri 3 do 25 % se pojavijo protitelesa. Pogosteje jih opažajo ob zdravljenju z večjimi odmerki, pogostejših aplikacijah in daljšem času zdravljenja. Njihov klinični pomen ni jasen, ker njihova prisotnost ne pomeni nujno tudi slabše učinkovitosti IFN. Odpornost proti zdravljenju verjetno povzročijo tudi drugi, še nepojasneni dejavniki (1, 2).

### Viri

1. Olsen EA. Interferons in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatologic Therapy* 2003; 16: 311–21.
2. Murren JR, Buzaid AC. The Role of Interferons in the Treatment of Malignant Neoplasms. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 1989; 62: 271–90.
3. Knobler E. Current Management Strategies for Cutaneous T-cell Lymphoma. *Clinics in Dermatology* 2004; 22: 197–208.
4. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M et al. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1095–107.
5. Trautinger F, Knobler R, Willemze R et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1014–30.
6. Kempf W, Burg G. Cutaneous Lymphomas. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M et al, eds. *Braun-Falco's Dermatology*. 3th ed. Heidelberg: Springer; 2009; 1478–502.
7. Dummer R, Assaf C, Bagot M et al. Maintenance therapy in cutaneous T-cell lymphoma: Who, when, what? *Eur J Cancer* 2007; 43: 2321–29.
8. Vonderheid EC. Treatment planning in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatologic Therapy* 2003; 16: 276–82.