

## Adjuvantno zdravljenje malignega melanoma Adjuvant treatment of malignant melanoma

Zvonimir Rudolf

Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

---

**Izoleček:** Zaradi naraščajoče incidence malignega melanoma potekajo številne raziskave o pomenu dodatnega zdravljenja po odstranitvi primarnega tumorja, ker je zdravljenje napredovale bolezni žal še vedno neučinkovito. Največ raziskav v zadnjih letih je na področju uporabe interferona-alfa. Rezultati nekaterih raziskav skupin bolnikov z visokim tveganjem so ohrabrujoči. Čeprav poteka veliko randomiziranih multicentričnih raziskav standardni odmerek in optimalna shema zdravljenja še nista ugotovljeni. Predstavljeni so tudi nekateri novi pristopi, predvsem na področju tumorskih vakcin.

**Ključne besede:** melanom - zdravljenje z zdravili; interferon - alfa; adjuvanti imunološki

**Abstract:** Considering rapidly increasing incidence and the high mortality rates observed in advanced melanoma numerous studies of adjuvant treatment are investigating the possible benefit of various approaches. During the past years some progress has been made in treatment of cutaneous melanoma. Recent studies mostly involve the use of interferon-alfa. Promising results have been reported in high risk patients with high dose IFN-alfa, though a standard regimen has not been established yet. The results of ongoing studies are presented and discussed and some new possible approaches with vaccines are mentioned.

**Key words:** melanom - drug therapy; interferon - alpha; adjuvants, immunologic

---

### Uvod

Maligni melanom v Sloveniji je sicer še vedno relativno redka maligna bolezen, vendar njegova incidenca narašča kot v mnogih drugih deželah v smislu podvojitve na 15 let. Zdravljenje primarnega tumorja je kirurško, prognoza pa je odvisna od globine invazije primarnega tumorja. Za merilo invazije se uporabljajo Clarkovi nivoji invazije in debelina tumorja po Breslowu.<sup>1</sup> Žal je zdravljenje metastaz oz. diseminiranega melanoma več ali

manj neučinkovito. Odgovor na sistemsko zdravljenje (kemoterapijo) je v območju 10 - 20 %, trajanje odgovora pa je običajno kratko. Maligni melanom spada tudi med tako imenovane imunogene tumorje. Občasno pride do pojava »spontanih« umikov tumorja, v histološki sliki opazamo regresivne spremembe. Odkrili so tuji tumorsko pridružene antigene. Vse to govori, da so obrambne celice organizma reagirale na tumorske antigene oz. jih prepoznale kot tuje.

Kirurgija je edina uveljavljena metoda zdravljenja primarnega tumorja. Pri plitkih melanomih je kirurgija zadostno zdravljenje in je prognoza ugodna. Nasprotno je pri globokih melanomih kirurško zdravljenje neza-

dostno. Žal je tudi sistemsko zdravljenje malignega melanoma običajno neučinkovito.

### Stadiji in prognoza

Najbolj razširjen sistem klasifikacije je leta 1992 sprejel American Joint Committee on Cancer in vključuje kot bistveni element globino invazije primarnega tumorja (Tabela 1).<sup>2</sup>

**Tabela 1.** Stadiji malignega melanoma po AJCC 1992  
*Table 1. Melanoma staging system according to AJCC 1992*

IA	Lokalizirani melanom, debelina do 0.75 mm T1N0M0	> 95%
	Minimalno tveganje	
IB	Lokalizirani melanom, debelina 0.76 - 1.5 mm T2N0M0	> 85 %
	Nizko tveganje	
IIA	Lokalizirani melanom, debelina 1.5 - 4.0 mm T3N0M0	> 70 %
	Srednje tveganje	
IIB	Lokalizirani melanom, debelina > 4.0 mm T4N0M0	50 %
	Visoko tveganje	
IIIA	Omejena bolezen, bezgavke < 3 cm, ena drenažna regija N1M0	< 40 %
IIIB	Napredovala bolezen, bezgavke >3 cm in /ali intrasit zasevki N2M0	< 30 %
IV	S/C zasevki ali bezgavke izven drenažne regije N2M1A	< 5-10 %
	Visceralni zasevki	
	M1B	< 5%

Preživetje bolnikov pade od 90% pri bolnikih z debelino manj kot 1.5 mm (stadij I) na 70% pri bolnikih z debelino več kot 1.5 mm (stadij IIA). Preživetje pade pri bolnikih v stadiju IIB (debelina več kot 4 mm) že pod 50%, čeprav še ni klinične prizadetosti bezgavk. V III. in IV. stadiju pa gre seveda že za diseminirano bolezen z odgovarjajočo slabo prognozo. Raziskave adjuvantnega zdravljenja so se osredotočile predvsem na skupine bolnikov z visokim in srednjim tveganjem. Ker ima razsaj v bezgavke pomembno vlogo na preživetje, so že pred časom po analogiji z nekateri-

mi drugimi vrstami malignih bolezni preverjali vlogo izbirne odstranitve bezgavk (ELND). Izkazalo se je, da ELND ni prinesla izboljšanja preživetja.<sup>3</sup> Ena od razlag je tudi v tem, da so mikrometastaze v regionalnih bezgavkah samo indikacija sistemskih mikrometastaz, ki jih lahko zdravimo samo s sistemsko terapijo.

Tudi tehnika biopsije stražarske bezgavke (Sentinel node biopsy) najbrž glede na iz-

kušnje z ELND ne bo sama zase prinesla izboljšanja preživetja, pač pa bomo z njo lahko identificirali bolnike za agresivnejšo sistemsko adjuvantno zdravljenje. Tako bo mogoče tudi planirati klinične študije z bolj definiranimi skupinami bolnikov, kot so zdaj v stadiju II, kjer je lahko velikanska razlika v preživetju med »zgodnjim« II.stadijem (>70 % preživetje) in poznim II.(mikroskopsko III.) stadijem (< 40%).

## Adjuvantno zdravljenje melanoma z interferonom

Pri bolnikih s prognostično neugodnimi primarnimi tumorji že desetletja potekajo raziskave najrazličnejših adjuvantnih načinov zdravljenja, saj je zdravljenje diseminiranega melanoma še vedno v največji meri neuspešno. Ker še ne poznamo učinkovitejših kemoterapevtikov in ker spada melanom med tako imenovane imunogene tumorje, so se raziskave usmerile najprej na področje nespecifične imunoterapije, kasneje na področje citokinov in interferonov, v sedanjem času pa z razvojem genskih tehnologij na tumorske vaccine.

Najbolj obetavni rezultati so v zadnjem desetletju na področju adjuvantnega zdravljenja z interferonom-alfa2a. Interferoni so glikoproteini z različnimi imunomodulatornimi učinki na tumorske celice. Mehanizmi vključujejo tako direktno antiproliferativno delovanje in imunsko mediirano delovanje s pomočjo zvišane aktivnosti naravnih ubijalk ali regulacijo tumorskih antigenov oziroma levkocitnih HLA antigenov vrste I ali II.<sup>4</sup>

Za interferon velja, da je njegovo delovanje kombinacija imunomodulacije in antiproliferativnega ter antiangiogenega učinka, čeprav še vedno ne poznamo vseh procesov.

## Stadij II

Raziskav na področju adjuvantnega zdravljenja je v zadnjem desetletju veliko, čeprav je mnoge med njimi težko primerjati zaradi različne kombinacije bolnikov (IIa in IIb stadij, celo mešanice II in III stadija), prav tako pa se razlikujejo režimi dajanja interferona.

V zadnjih letih so objavljeni preliminarni rezultati dveh večjih raziskav, ki kažejo na izboljšanje preživetja, kot je prikazano v Tabeli 3.<sup>5,6</sup>

Kot je razvidno iz Tabele 3, je v francoski študiji število ponovitev bolezni pri bolnikih, ki so prejeli adjuvantni interferon, nižje. Tudi 5-letno preživetje je pri bolnikih z interferonom boljše kot pri kontrolni skupini. Pri avstrijski študiji je v tretirani skupini število bolnikov s ponovitvijo bolezni nižje, kot tudi število smrti, vendar sta število bolnikov v študiji in čas opazovanja prekratka za definitivno oceno učinka.

## III stadij

Bolniki v III. stadiju so seveda še bolj ogroženi, zato potekajo številne raziskave o vlogi adjuvantnega zdravljenja z interferonom. V zadnjih letih je bilo objavljenih nekaj večjih raziskav, kot je prikazano v Tabeli 4.<sup>7-11</sup>

Kot je razvidno iz Tabele 4, so rezultati raziskav različni, statistične razlike tudi pri uporabi visokih doz interferona niso ugotovili, ra-

**Tabela 2.** Možni mehanizmi delovanja interferona-alfa pri malignem melanomu

*Table 2. Possible mechanisms of action of interferon-alfa in malignant melanoma*

Imunomodulatorno delovanje
Povečana aktivnost makrofagov, citotoksičnih limfocitov in naravnih ubijalk
Povečano izražanje antigenov
Antiproliferativni učinek:
- zavora izražanja onkogenov
- zavora sinteze DNA
Direktni protitumorski učinek
Antiangiogeni učinek

**Tabela 3.** Preliminarni rezultati adjuvantnega zdravljenja z interferonom raziskave French Cooperative Group on Melanoma (Grob et al. 1998) in raziskave Austrian Melanoma Cooperative Group (Pehamberger et al. 1998)*Table 3. Summary of preliminary data of the French Cooperative Group on Melanoma study (Grob et al. 1998) and the Austrian Melanoma Cooperative Group study (Pehamberger et al. 1998)*

	French Cooperative Group on Melanoma	Austrian Melanoma Cooperative Group
Bolniki	II stadij	II stadij
Število	489 (244 vs 245)	311 (154 vs 157)
Terapija	3x 106 enot, 3 x tedensko, 18 mesecev	3x106 enot, 3 tedne dnevno, nakar 49 tednov 3 x tedensko
Število relapsov	100 vs 119	37 vs 57
5-letni DFI	51% vs 43%	NA
Število smrti	59 vs 76	17 vs 21
5-letno preživetje	32% vs 24%	NA
Toksičnost (Gradus 3-4)	10 %	

**Tabela 4.** Raziskave adjuvantne terapije z interferonom-alfa pri bolnikih z malignim melanomom v III. Stadiju*Table 4. Studies of IFN-alfa adjuvant therapy in patients with stage III malignant melanoma*

Raziskava	Terapija	Rezultati
ECOG EST 1684 št. bolnikov = 280	20 x 106 enot i/v 5dni v tednu, 4 tedne nato 10x 106 enot sc, 3 x tedensko, 48 tednov	Signifikantna razlika v prostem intervalu (37% proti 26%) in preživetju (46% proti 37%)
NCCTG 83-7052	20 x 106 enot sc, 3x tedensko, 3 mesece	NS
WHO-16 št. bolnikov = 444	3x106 enot sc 3x tedensko, 3 leta	NS
EORTC 18871 št. bolnikov = 850	106 enot sc, vsak drugi dan	NS
ECOG EST 1690 št. bolnikov = 642	20x106 enot iv 5 dni na teden 4 tedne, nato 10x106 enot sc 3x tedensko 48 tednov ali 3x106 enot sc 3x tedensko 104 tedne	Razlika v prostem intervalu pri visokih dozah IFN, sicer NS

zen pri ECOG 1684, vendar je število bolnikov v tej raziskavi relativno majhno.

### Tumorske vakcine

Čprav lahko uvrstimo melanom med tumorje, ki so rezistentni na konvencionalne načine zdravljenja (kemoterapija, radioterapija), obstaja kar nekaj podatkov o imunskem odgovoru organizma na celice melanoma. V začetku tega desetletja so uspeli izolirati citotoksične T limfocite iz periferne krvi bolnikov z melanomom kot tudi tumor-infiltrirajoče limfocite (TIL). Pri njih so ugotovili

številne gene, ki kodirajo melanomske antigene kot so gp100, MART-1, tirozinaza, Mage-1 in Mage-3 antigeni.<sup>12</sup> Odkrili so tudi njihove imunodominantne peptidne epitope, ki se vežejo na določeno vrsto HLA struktur in inducirajo odgovor citotoksičnih T limfocitov(CTL). S temi peptidi poskušajo izdelati tumorske vakcine, potekajo pa že tudi klinične študije s peptidnimi vakcinami<sup>13</sup> kot tudi s kombinacijo avtolognih dendritskih celic in peptidov.<sup>14</sup> Seveda potekajo klinične raziskave trenutno pri bolnikih z metastatsko boleznijo, pričele pa so tudi že klinične raziskave zdravljenja bolnikov v stadiju IIA z gangliozid GM2 vakcino.<sup>15</sup>

### Zaključek

Čeprav smo v zadnjem obdobju priča številnim kliničnim raziskavam adjuvantnega zdravljenja malignega melanoma, še vedno ni splošnega dogovora, kakšen odmerek in shema zdravljenja je priporočljiva za bolnike z visokim rizikom za ponovitev oziroma razsoj bolezni.

### Literatura

1. Rudolf Z. Maligni melanom kože. *Onkologija* 1997; **1**: 19-23.
2. American Joint Committee on Cancer. Manual for Staging of Cancer. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1992.
3. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomized trial. *Lancet* 1998; **351**: 793-6.
4. Frank SJ, Meyers M. Interferon as adjuvant therapy for high risk melanoma. *Melanoma Let* 1995; **13**: 1-4.
5. Grob JJ et al. Randomised trial of interferon alfa-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *Lancet* 1998; **351**: 1905-10.
6. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, Pachinger W, Aubeck J, Fritsch P, Kerl H, Wolff K. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1425-9.
7. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 7-17.
8. Creagan ET, Dalton RJ, Ahman DL et al. Randomized surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 2776-83.
9. Cascinelli N. Evaluation of efficacy of adjuvant rIFN-alfa2a in melanoma patients with regional node metastases. *Proc ASCO* 1995; **14**: 410.
10. Eggermont AM. The current EORTC Melanoma Cooperative Group adjuvant trial programme on malignant melanoma. *Melanoma Res* 1998; **7**: 127-31.
11. Kirkwood JM. Systemic adjuvant treatment of high-risk melanoma: the role of interferon alfa-2b and other immunotherapies. *Eur J Cancer* 1998; **34(Suppl3)**: S12-7.
12. Rosenberg SA. Cancer vaccines based on the identification of genes encoding cancer regression antigens. *Immunol Today* 1997; **18**: 175-82.
13. Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Marincola FM, Topalian SL, et al. Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nature Medicine* 1998; **4**: 321-7.
14. Nestle FO, Alijagic S, Gilliet M, Sun Y, Grabbe S, Dummer R, Burg G, Schadendorf D. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nature Medicine* 1998; **4**: 328-33.
15. Eggermont AM. The current EORTC Melanoma Cooperative Group adjuvant trial programme on malignant melanoma: prognosis versus efficacy, toxicity and costs. *Melanoma Res* 1997; **7(Suppl2)**: S127-3.