

Obecna klasyfikacja UICC/AJCC z 2001 r. dla oceny zaawansowania czerniaka skóry odzwierciedla postęp wiedzy na temat biologii tego nowotworu. Rokowanie w czerniaku skóry może być dość dobrze określone na podstawie wskaźników patologicznych i klinicznych. Naturalny przebieg czerniaka charakteryzuje się wysoką agresywnością, czego wyrazem jest skłonność do występowania przerzutów nawet w przypadku zmian pierwotnych o niewielkim zaawansowaniu klinicznym. Leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę postępowania terapeutycznego. Rola leczenia systemowego w czerniaku jest nadal przedmiotem badań klinicznych. Obecne metody leczenia systemowego obejmują stosowanie czynników biologicznych (np. interferon  $\alpha$  i interleukina 2) oraz leków cytotoksycznych (np. dakarbazyna, winblastyna, cisplatyna, karmustyna, temozolomid). W zakresie zagadnień związanych z leczeniem systemowym czerniaka najczęściej kontrowersji budzi wykorzystanie interferonu  $\alpha$ , podawanego w wysokich dawkach w ramach leczenia adjuwantowego chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu oraz wykorzystanie czynników biologicznych w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu chorych w stadium uogólnienia. Oba wymienione zagadnienia powinny być nadal przedmiotem kontrolowanych badań klinicznych, które powinny się koncentrować na określeniu optymalnego czasu trwania adjuwantowego leczenia z udziałem interferonu  $\alpha$ , najlepiej tolerowanego schematu leczenia interferonem  $\alpha$ , roli leczenia adjuwantowego interferonem  $\alpha$  i interleukiną 2 w grupie chorych pośredniego ryzyka, a także wartości immunochemioterapii w leczeniu adjuwantowym i paliatywnym. Obecny przegląd jest próbą omówienia stanu wiedzy na temat adjuwantowego i paliatywnego leczenia systemowego w czerniaku.

**Słowa kluczowe:** czerniak skóry, leczenie systemowe, chemioterapia, immunoterapia.

# Leczenie systemowe czerniaka skóry

## *Systemic therapy of cutaneous melanoma*

Maciej Krzakowski

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

### WSTĘP

Czerniak skóry (*melanoma cutis*) stanowi wciąż jedno z najpoważniejszych wyzwań w onkologii, zwłaszcza z uwagi na młody wiek wielu chorych (średni wiek w chwili rozpoznania wynosi ok. 50 lat) i związane z tym faktem konsekwencje społeczne [1]. Niewątpliwym jest postęp wiedzy na temat molekularnych podstaw tego nowotworu, stopniowo rozpowszechniane są zasady profilaktyki pierwotnej (poprawa nawyków zdrowotnych), podejmowane są próby wprowadzenia profilaktyki wtórnej (badania przesiewowe), faktem jest ewolucja metod rozpoznawania i określania stopnia zaawansowania, a także powiększył się zakres wiedzy na temat czynników rokowniczych i zwiększyła się wydolność leczenia chirurgicznego (m.in. dzięki wprowadzeniu elektrycznych i selektywnych limfadenektomii oraz biopsji węzła chłonno-wartowniczego). Wszystkie wymienione elementy składają się na zauważalną poprawę wyników leczenia czerniaka w ostatnich kilku dekadach. Wciąż jednak wyniki leczenia chorych z rozpoznaniem czerniaka są niezadowolające, co szczególnie dotyczy chorych w stadium nawrotu i/lub uogólnienia. W tym drugim przypadku mediana przeżycia wynosi 6–9 mies., a wskaźnik przeżycia 5-letniego nie przekracza 1–2 proc. [1, 2]. Sytuacja ta jest niewątpliwie w znacznym stopniu związana z brakiem odpowiednio skutecznego leczenia systemowego.

Przedmiotem poniższego omówienia jest przedstawienie obecnych możliwości leczenia systemowego czerniaka z uwzględnieniem chemioterapii (CTH), immunoterapii (ITH) oraz immunochemioterapii (ICTH) w postępowaniu paliatywnym i adjuwantowym.

### SYSTEMOWE LECZENIE PALIATYWNE

#### Chemioterapia

Lekiem cytotoksycznym o największej aktywności w monoterapii czerniaka jest dakarbazyna (DTIC) [3]. Poza DTIC pewną aktywność w czerniaku wykazuje temozolomid, karmustyna, belustyna, fotemustyna, cisplatyna, karboplatyna, winblastyna, winkrystyna, pakliatksel i docetaksel [1, 3]. Aktywność DTIC wyraża się możliwością uzyskania obiektywnych odpowiedzi u ok. 20 proc. chorych, ale z medianą czasu trwania odpowiedzi wynoszącą zaledwie 4 mies. i wskaźnikiem przeżycia 5-letniego poniżej 2 proc. Nie przeprowadzono jednak żadnego badania randomizowanego z porównaniem czasu przeżycia chorych leczonych DTIC i kontrolnej populacji chorych leczonych objawowo. Lek jest dość dobrze tolerowany – najważniejszymi działaniami niepożądanymi są nudności i wymioty. DTIC jest stosowany w różnych schematach, ale nie ma dowodów na istnienie zależności między schematem podawania leku i wskaźnikami skuteczności.

Obiecującym lekiem jest temozolomid (analog DTIC), którego zaletami są dość dobra biodostępność po podaniu doustnym i stosunkowo wysoka penetracja do ośrodkowego układu nerwowego. W badaniu III fazy wykazano porównywalną do DTIC skuteczność temozolomidu, aczkolwiek w obu ocenianych grupach odpowiedzi odnotowano u mniej niż 15 proc. chorych. Temozolomid (200 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni co 28 dni) otrzymało 156 chorych,

*Current UICC/AJCC classification for the staging of cutaneous melanoma reflects the progress in the knowledge on the biology of this neoplasm. The prognosis of cutaneous melanoma may be well established based on pathological and clinical parameters. The natural course of melanoma is highly aggressive, which is expressed by the potential for even small primary lesions to metastasize. Surgical treatment is an essential therapeutic modality in patients with melanoma. The role of systemic therapy is still a matter of clinical trials. Today's systemic therapy modalities include the use of biological agents (e.g. interferon  $\alpha$  and interleukin 2), and cytotoxic agents (e.g. dacarbazine, vinblastine, cisplatin, carmustine, temozolomide). As regards the systemic therapy for melanoma, most controversies surround the use of high-dose interferon  $\alpha$  as adjuvant therapy for high-risk patients, and the use of biological agents in combination with chemotherapy as first-line treatment for the metastatic disease. Both issues should be still tested within clinical trials. Further studies should evaluate the duration of adjuvant therapy with interferon  $\alpha$ , best-tolerated schedule of interferon  $\alpha$  administration, the role of adjuvant interferon  $\alpha$  and interleukin 2 in intermediate-risk patients, and the value of biochemotherapy in adjuvant and palliative settings. This review represents an attempt to discuss current evidence on the place of adjuvant and palliative systemic therapy in melanoma.*

*Key words: cutaneous melanoma, systemic therapy, chemotherapy, immunotherapy*

a DTIC (250 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni co 21 dni) 149 chorych (łącznie 305 chorych). Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 7,7 i 6,4 mies. (różnica nieznamienna), a czas wolny od progresji 1,9 i 1,5 mies. ( $p=0,012$ ). Zasadniczych różnic w zakresie tolerancji leczenia nie obserwowano. Elementem oceny były wskaźniki jakości życia – u większej liczby chorych leczonych temozolomidem stwierdzono poprawę lub przynajmniej stabilizację wskaźników aktywności fizycznej po 12 tyg. [4]. Poza tym u mniejszej liczby chorych z grupy leczonych temozolomidem stwierdzano w czasie dalszej obserwacji występowanie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego [5]. Przedstawione powyżej wyniki badań nie stały się jednak podstawą rejestracji leku w czerniaku, ponieważ wartość temozolomidu jest porównywalna do DTIC.

Szereg programów wielolekowej CTH zostało poddanych ocenie w badaniach II fazy u chorych z uogólnionym czerniakiem – wskaźniki obiektywnych odpowiedzi mieściły się w granicach 30–50 proc. [1, 2]. Najbardziej obiecujące były próby łączenia w programach DTIC z cisplatiną i winblastyną (program CVD) [6] lub z karmustyną, cisplatiną i tamoksyfenem (program Dartmouth) [7]. Pomimo wyższego odsetka odpowiedzi w porównaniu do monoterapii DTIC w badaniach III fazy nie udało się wykazać znamiennego statystycznie wydłużenia przeżycia (mediana wyniosła ok. 8 mies. dla monoterapii i CTH wielolekowej), a jednocześnie toksyczność CTH wielolekowej była większa. Przykładowo, w jednym z badań III fazy u 240 chorych stosowano DTIC (121 chorych) lub CTH wg programu Dartmouth (119 chorych) [7]. Uzyskano więcej odpowiedzi w grupie z CTH wielolekową (18,5 proc. *versus* 10,2 proc.;  $p=0,09$ ), co nie znalazło odbicia w wydłużeniu przeżycia (w obu grupach podobne przeżycie – ok. 8 mies.) oraz wskaźnika przeżycia 1-rocznego (w obu grupach podobny wskaźnik – ok. 25 proc.). W grupie chorych otrzymujących CTH wielolekową obserwowano natomiast znamienne częściej działania niepożądane.

Wykazanie ekspresji receptorów steroidowych w komórkach czerniaka było bodźcem do podjęcia prób kojarzenia DTIC z tamoksyfenem. W badaniu

grupy włoskiej [8] 55 chorych otrzymało DTIC, natomiast 62 chorych DTIC i tamoksyfen. Odpowiedzi stwierdzono odpowiednio u 12 i 28 proc. chorych ( $p=0,03$ ), mediana przeżycia wyniosła 29 i 48 tyg. ( $p=0,02$ ). Różnice między DTIC w monoterapii lub w skojarzeniu z tamoksyfenem były bardziej wyraźne u kobiet – odpowiedzi: 10 i 38 proc. ( $p=0,04$ ), przeżycie: 30 i 69 tyg. ( $p=0,008$ ). Różnic takich nie obserwowano u mężczyzn. Niestety, wyników tych nie potwierdziły dalsze badania.

Kolejnym etapem badań były próby zwiększenia skuteczności leczenia przez dodanie interferonu alfa-2b (IFN $\alpha$ ) do DTIC, co uzasadniał jego złożony mechanizm działania (bepośredni efekt cytotoksyczny i cytostaticzny, działanie antyangiogenne, aktywacja układu dopełniacza i zwiększenie ekspresji cząsteczek adhezji oraz swoistych antygenów, stymulacja komórek T oraz naturalnych komórek niszczących) [9]. We wczesnych badaniach klinicznych udokumentowano poprawę wskaźników odpowiedzi i przeżycia u chorych leczonych IFN $\alpha$ , ale późniejsze badanie III fazy grupy ECOG (ECOG 3690) nie potwierdziło tych obserwacji [10]. W tym czteroramiennym badaniu (DTIC, DTIC + IFN $\alpha$ , DTIC + tamoksyfen, DTIC + IFN $\alpha$  + tamoksyfen) wskaźniki odpowiedzi mieściły się w przedziale 12–21 proc., a mediany czasu do progresji wyniosły ok. 2,5 mies. i czasu przeżycia ok. 9 mies. (nie stwierdzono różnic znamiennych między poszczególnymi grupami chorych).

Powyzsze obserwacje nie uzasadniają wyższości CTH wielolekowej, DTIC w skojarzeniu z IFN $\alpha$  lub tamoksyfenem nad monoterapią DTIC. Z tego powodu chorzy leczeni poza badaniami klinicznymi powinni otrzymywać DTIC w monoterapii (2–3 kursy z następową oceną odpowiedzi i kontynuacją w razie obiektywnej odpowiedzi).

## Immunoterapia

Spośród wielu prób ITH najbardziej obiecujące były doświadczenia z IFN $\alpha$  oraz IL-2. W badaniach II fazy z IFN $\alpha$  odpowiedzi uzyskiwano średnio u ok. 15 proc. chorych (1/3 stanowiły odpowiedzi całkowite), przy czym dotyczyły one niemal wyłącznie chorych ze zmianami skórnymi lub w tkankach miękkich [11]. Stwierdzona charaktery-

styka odpowiedzi stanowi ograniczenie użyteczności IFN $\alpha$  w praktyce codziennej u chorych na czerniaka, u których w wielu przypadkach stwierdzone są przerzuty do narządów mięszzowych lub mózgu (powyższe zastrzeżenie nie odnosi się do zastosowania IFN $\alpha$  w leczeniu uzupełniającym). Nie stwierdzono zależności między efektem leczenia i wysokością dawki IFN $\alpha$ .

W badaniach na zwierzętach wykazano immunomodulujące działanie interleukiny 2 (IL-2) oraz aktywność zależną od wysokości dawki, co doprowadziło do podjęcia klinicznych prób z IL-2 podawaną w wysokich dawkach [12]. Analiza odległych wyników stosowania IL-2 u 270 chorych, która została przedstawiona w 2000 roku potwierdziła możliwość uzyskania długotrwałej odpowiedzi (mediana czasu trwania powyżej 59 mies.), aczkolwiek ich odsetek był dość niski (16 proc. odpowiedzi ogółem i 6 proc. odpowiedzi całkowitych). U żadnego chorego nie obserwowano progresji w przynajmniej 30-miesięcznej obserwacji po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi. Odpowiedzi częściej występowały u chorych bez objawów i z bardzo dobrym stanem sprawności. W odróżnieniu od IFN $\alpha$  nie stwierdzono zależności między odpowiedzią i masą nowotworu lub umiejscowieniem przerzutów. W ciągu przynajmniej 5-letniej obserwacji żyło 28 (10 proc.) z 270 chorych, a w tej liczbie 12 chorych wolnych od progresji [13].

Leczenie IL-2 w wysokich dawkach, niestety, jest związane z występowaniem szeregu działań niepożądanych (hipotonia, zespół zwiększonego przepięcia kapilarnego, zapalenie mięśnia serca, przejściowa niewydolność nerek). Większość chorych leczonych w ten sposób wymaga instalacji centralnego cewnika naczyniowego, co dodatkowo utrudnia leczenie ze względu na ryzyko zakażeń.

Próby poprawy wskaźnika terapeutycznego IL-2 obejmowały modyfikacje dawkowania i schematu oraz stosowanie swoistych metod cytotoprotekcyjnych i łączenia IL-2 z innymi lekami (IFN $\alpha$  lub leki cytotoksyczne). W przypadku stosowania IL-2 w niższych dawkach wyniki (odsetek, jakość i czas trwania odpowiedzi) były gorsze, aczkolwiek nie przeprowadzono badań III fazy z porównaniem do leczenia wysokimi dawkami. Wlewy przedłużone prowa-

dziły do uzyskania odpowiedzi u podobnej liczby chorych, ale trwały one krócej w porównaniu do stosowania IL-2 w wysokich dawkach. W przypadku podawania IL-2 podskórnie odpowiedzi uzyskiwano u mniej niż 5 proc. chorych. Dodanie histaminy do IL-2 w niskich dawkach nie poprawiło zasadniczo wyników. Podobnie nie stwierdzono przewagi skojarzenia IL-2 z IFN $\alpha$  w porównaniu do wyłącznego leczenia IL-2 [14]. Obecnie prowadzone są badania, które koncentrują się na możliwości ograniczenia działań niepożądanych IL-2 poprzez skojarzenie leku z różnymi cytotoprotekcyjnymi czynnikami o działaniu biologicznym. Inne badania podejmują próbę zwiększenia skuteczności IL-2 przy pomocy skojarzenia z czynnikami martwicy guza oraz czynnikami blokującymi interleukinę 1 (IL-1), jak również wykorzystania nowych postaci IL-2 o zdolności wybiórczego aktywowania komórek T dzięki bardziej efektywnemu wiązaniu z receptorami dla IL-2.

### Immunochemioterapia

Spośród wielu badanych schematów ICTH najbardziej zachęcające wyniki przyniosły próby stosowania CTH z udziałem cisplatyny w połączeniu z IL-2 w wysokich dawkach lub IL-2 w niskich dawkach i IFN $\alpha$ . Analiza wyników tych badań wykazała możliwość uzyskania średnio ok. 50 proc. odpowiedzi (w tym, 10–20 proc. odpowiedzi całkowitych) z medianą przeżycia ok. 11–12 mies. Odpowiedzi częściowe zwykle trwały krócej (4–6 mies.) i nie wydłużały przeżycia. Ogółem, po 2 latach ok. 10 proc. chorych pozostawało wolnych od nowotworu, a po przeżyciu 2 lat bez objawów nowotworu nawroty były stwierdzane rzadko. Nie wykazano zależności między występowaniem odpowiedzi i umiejscowieniem przerzutów oraz wysokością dawki, co stwierdzono w przypadku IL-2 [15]. Toksyczność tego leczenia oraz jego wysokie koszty związane również z koniecznością hospitalizacji wielu chorych i podejmowania leczenia wspomagającego niewątpliwie wpływają negatywnie na możliwość stosowania tego podejścia w praktyce.

Badania III fazy, które porównywały ICTH z CTH (MD Anderson) [16], z IL-2 i IFN $\alpha$  (EORTC) [17] lub z CTH i tamoksyfenem (NCI) [18] przyniosły

sprzeczne wyniki. W badaniu MD Anderson ramieniu z ICTH uzyskano 2-krotnie więcej odpowiedzi (48 i 25 proc.) oraz niespełna 3-miesięczne wydłużenie mediany przeżycia (11,8 i 9,5 mies.), co było na granicy znaczenia statystycznego. Nie stwierdzono różnic w zakresie czasu do progresji, a ICTH wiązała się z występowaniem poważnych powikłaniami (przykładowo, konieczność przetaczania krwi u 90 proc. chorych i występowanie poważnych powikłań oddechowo-kръżeniowych oraz neurologicznych u 25 proc. chorych). Pozostałe badania nie uwiarygodniły korzyści w przeżyciu, mimo większego odsetka odpowiedzi w grupie ICTH. Być może odpowiedzi na temat wartości ICTH udzielią wyniki prowadzonego obecnie badania INT 3695 (porównanie CTH wg programu CVD z ICTH z udziałem CTH (program CVD), IL-2 i IFN $\alpha$ ).

Wśród wielu klinicznych badań prowadzonych w celu optymalizacji ICTH podejmowane są próby zastąpienia DTIC temozolomidem w programie CTH, stosowania podtrzymującego podawania IL-2 lub innych cytokin (IL-12, IL-18), inhibitorów przekazu sygnału lub inhibitorów angiogenezy. Osobne miejsce zajmują próby stosowania w czerniaku szczepionek przeciwnowotworowych lub metod terapii genetycznej.

### SYSTEMOWE LECZENIE ADJUVANTOWE

Leczenie adjuwantowe w czerniaku jest wciąż zagadnieniem kontrowersyjnym. Nadzieje oparte na wynikach pierwszych badań z IFN $\alpha$  w zestawieniu z wcześniejszym nihilizmem terapeutycznym były przyczyną niewątpliwego nadmiernego entuzjazmu części badaczy. Doprowadziło to do różnicowania stanowiska ekspertów z USA i Europy w kwestii roli immunoterapii adjuwantowej u chorych na czerniaka.

Rokowanie chorych w I stopniu zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji AJCC jest dobre – ok. 80–90 proc. chorych przeżywa 10 lat po leczeniu chirurgicznym. Natomiast wyniki leczenia chorych z czerniakiem bardziej zaawansowanym (większe naciekanie i/lub zajęcie węzłów chłonnych) są zdecydowanie gorsze (odpowiednio przeżycia 10-letnie w stopniu II – 30–65 proc. i w stopniu III – 15–65 proc.). Pamiętać trzeba, że do stop-

nia II zalicza się oprócz chorych o pośrednim ryzyku nawrotu (IIA i IIB) również chorych w stadium IIC, którzy faktycznie należą do kategorii wysokiego ryzyka nawrotu. Podobnie, w stopniu III występują chorzy z grupy pośredniego (IIIA) oraz wysokiego ryzyka (IIIB i IIIC). Ogółem, przeżycie 10-letnie dla chorych z grup wysokiego ryzyka wynosi poniżej 50 proc., a dla grupy pośredniego ryzyka mieści się w granicach 50–65 proc. Chorzy z grupy ryzyka pośredniego stanowią ok. 30 proc., a z grupy ryzyka wysokiego ok. 10 proc. wszystkich chorych z rozpoznaniem czerniaka [1, 2, 19].

Z powyższych przesłanek wynika konieczność podejmowania prób stosowania leczenia adjuwantowego (szczególnie w grupie chorych zagrożonych większym ryzykiem nawrotu).

Charakterystycznym przykładem kontrowersji wokół leczenia adjuwantowego czerniaka jest historia rejestracji IFN $\alpha$  w USA oraz fakt, że IFN $\alpha$  jest zarejestrowany w leczeniu adjuwantowym w nielicznych krajach poza USA. Kontrowersje związane ze stosowaniem IFN $\alpha$  dotyczą wątpliwości odnośnie wpływu na ogólne przeżycie (korzystny wpływ na czas przeżycia wolny od nawrotu wydaje się udokumentowany), uzasadnienia medycznego i ekonomicznego dla działań niepożądanych związanych z leczeniem, optymalnym dawkowaniem w leczeniu uzupełniającym oraz optymalizacji kwalifikowania chorych do leczenia. Należy podkreślić, że pierwszy z wymienionych dyskusyjnych obszarów (wpływ na ogólne przeżycie) jest szczególnie istotny, ponieważ jest to wskaźnik najbardziej istotny w ocenie leczenia adjuwantowego. Kontrowersje dodatkowo potęguje fenomen poprawy wskaźników przeżycia chorych poddawanych wyłącznie obserwacji w latach 1980–2000 (związany prawdopodobnie z poprawą w zakresie leczenia chirurgicznego oraz zjawiskiem *migracji* stopni zaawansowania w wyniku rewizji klasyfikacji AJCC/UICC) [1].

Tylko w jednym z przeprowadzonych dotychczas badań randomizowanych udokumentowany został znamienne statystycznie korzystny wpływ na przeżycie ogólne (ECOG 1684) [20]. Po 5-letniej obserwacji w tym badaniu przeżycie wynosiło odpowiednio 45 proc. (IFN $\alpha$ ) i 37 proc. (obserwacja). Interpretację badań utrudnia fakt stosowania

w nich kryteriów poprzedniej klasyfikacji zaawansowania z 1997 r. Obecnie obowiązująca klasyfikacja z 2001 r. [19] ograniczyła zjawisko niejednorodności w obrębie poszczególnych stopni zaawansowania oraz wprowadziła nowe elementy charakterystyki węzłów chłonnych związane z biopsją wartowniczego węzła chłonnego.

Wyniki dotychczasowych kontrolowanych badań klinicznych pozwalają na następujące stwierdzenia odnośnie leczenia adjuwantowego chorych na czerniaka:

- ▀ IFN $\alpha$  w wysokich dawkach (10 lub więcej milionów jednostek/m<sup>2</sup> 3 razy w tyg.) znamienne wydłuża czas wolny od nawrotu (aczkolwiek różnica jest niewielka i wynosi ok. 8 mies. – 1 *versus* 1,7 roku),
- ▀ korzystny wpływ IFN $\alpha$  na ogólne przeżycie wykazany w jednym z badań (ECOG 1684) nie został potwierdzony w innych badaniach,
- ▀ toksyczność IFN $\alpha$  w wysokich dawkach jest znaczna i w związku z tym konieczne jest specjalistyczne leczenie wspomagające (aczkolwiek ryzyko poważnych działań niepożądanych obserwowanych często w początkowym okresie stosowania IFN $\alpha$  jest w miarę nabywania doświadczeń obecnie niewątpliwie niższe).

W czasie leczenia wysokimi dawkami IFN $\alpha$  (szczególnie we wstępnym okresie leczenia nasycającego) często dochodzi do występowania działań niepożądanych. Stosowanie dawki 10 milionów jednostek przez 5 dni w tyg. przez 4 kolejne tyg. wiązało się w dotychczasowych badaniach z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych u 20–30 proc. chorych i powodowało konieczność redukcji dawek u 30–60% chorych [2, 21]. Wieloletnie doświadczenia kliniczne doprowadziły do przyjęcia zasad leczenia wspomagającego chorych otrzymujących IFN $\alpha$ , które obecnie prowadzą do jego nieco lepszej tolerancji.

Badania III fazy na temat leczenia adjuwantowego z zastosowaniem IFN $\alpha$  zostały podsumowane w ramach analizy połączonych danych (tzw. analiza Kirkwooda z 2001 roku) [21], w której wykazano znamienne korzyści w zakresie przeżycia wolnego od nawrotu i przeżycia całkowitego. Zastrzeżenia

budzi metodyka takiej oceny (m.in. analiza wyników badań z różnym okresem obserwacji), a zatem bardziej wiarygodne są wyniki metaanalizy Wheatley'a z 2001 r. [22]. Metaanaliza ta potwierdziła znamienne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od nawrotu, ale nie wykazała istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych leczonych IFN $\alpha$ .

Biorąc pod uwagę powyższe fakty naukowe, IFN $\alpha$  w ramach codziennej praktyki klinicznej może być jedynie rozważany w leczeniu adjuwantowym chorych grupy wysokiego ryzyka nawrotu. Chorzy z grupy wysokiego ryzyka powinni być informowani o możliwości zwiększenia wskaźnika przeżycia 5-letniego o ok. 10 proc., przy jednoczesnym narażeniu na 12-miesięczne leczenie związane z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Brak formalnego dowodu znamienych statystycznie korzyści w zakresie całkowitego przeżycia związanych ze stosowaniem IFN $\alpha$  w leczeniu adjuwantowym nadal usprawiedliwia porównywanie w ramach badań klinicznych chorych leczonych adjuwantowo z chorymi jedynie obserwowanymi.

Do problemów badawczych związanych z adjuwantowym stosowaniem IFN $\alpha$  należy ocena wartości leczenia w oparciu o wskaźnik przeżycia bez objawów nowotworu i bez toksyczności (ang. *time without symptoms and toxicity* – TwiST) oraz analiza efektywności kosztowej. Dotychczasowe analizy wskaźnika TwiST dały sprzeczne wyniki [23, 24], natomiast jedyna analiza efektywności kosztowej była oparta na wynikach badania ECOG 1684 (jedynego, które wykazało znamienne wydłużenie całkowitego przeżycia chorych leczonych IFN $\alpha$ ) [25]. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań klinicznych zorientowanych na wykorzystanie alternatywnych schematów stosowania IFN $\alpha$ .

## PODSUMOWANIE

Znaczenie leczenia systemowego w codziennym postępowaniu u chorych na czerniaka jest wciąż przedmiotem kontrowersji. Wątpliwości związane są zarówno z leczeniem adjuwantowym, jak i paliatywnym. Z drugiej strony, całkowicie nihilistyczny pogląd na temat leczenia systemowego w tym nowotworze nie znajduje uzasadnienia

w wynikach dotychczasowych badań. Priorytetem powinien być udział chorych w kontrolowanych badaniach klinicznych, co wydaje się stwarzać im w obecnej chwili największą szansę uzyskania obiektywnych korzyści. Obok wczesnego rozpoznania i leczenia chirurgicznego, udział chorych w dotychczasowych badaniach na temat leczenia systemowego przyczynił się do zauważalnej poprawy wskaźnika 5-letnich przeżyć, pomimo jednoczesnego wzrostu zachorowalności na czerniaka.

## PIŚMIENNICTWO

- Ruka W. *Czerniak skóry*. W: *Onkologia kliniczna*. Krzakowski M (red.). Borgis-Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001; 1: 290-338.
- Rigel DS, Carucci JA. *Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century*. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 215-36.
- Hill GJ, Kremenz ET, Hill HZ, et al. *DTIC and combination therapy for melanoma*. *Cancer* 1984; 53: 1229-305.
- Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. *Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic melanoma*. *J Clin Oncol* 2000; 18: 158-66.
- Summers Y, Middleton MR, Calvert H, et al. *Effects of temozolomide on central nervous system relapse in patients with advanced melanoma*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 531a.
- Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, et al. *A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine, and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma*. *Cancer* 1989; 64: 2024-9.
- Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. *Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma*. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2745-51.
- Cocconi G, Bella H, Calabresi F, et al. *Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen*. *N Engl J Med* 1992; 327: 516-23.
- Pfeffer LM, Dinarello CA, Herbermann RB, et al. *Biological properties of recombinant  $\alpha$ -interferons: 40<sup>th</sup> anniversary of the discovery of interferons*. *Cancer Res* 1998; 58: 2489-99.
- Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood J, et al. *Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: An Eastern Cooperative Oncology Group Study*. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1743-51.
- Agarwala SS, Kirkwood JM. *Interferons in melanoma*. *Curr Opin Oncol* 1996; 8: 167-174.
- Rosenberg SA, Mule JJ, Speiss PJ, et al. *Regression of established pulmonary metastases and subcutaneous tumor mediated by the systemic administration of high-dose recombinant interleukin 2*. *J Exp Med* 1985; 161: 1169-88.
- Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, et al. *High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update*. *Cancer J Sci Am* 2000; 6: 11-4.
- Atkins MB, Shet A, Sosman JA. *IL-2 clinical applications: melanoma*. In: *Cancer-Principles&Practice of Oncology*. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (red.). Lippincott, Philadelphia 2000; 50-73.
- Legha SS, Sigrid R, Eton O, et al. *Development and results of biochemotherapy in metastatic melanoma*. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 9-15.
- Eton O, Legha SS, Bedikian A, et al. *Phase III randomized trial of cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) plus interleukin-2 (IL2) and interferon-alpha-2b (INF) versus CVD in patients with metastatic melanoma*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 552a.
- Keilholz U, Punt CJ, Gore M, et al. *Dacarbazine, cisplatin and IFN- $\alpha$  with or without IL-2 in advanced melanoma*. *Ann Oncol* 2000; 114 (supl. 4).
- O'Day SJ, Boasberg PD, Kristedja TS, et al. *Updated results of maintenance biotherapy with interleukin-2 (IL-2) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for patients with metastatic melanoma*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 352a.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. *Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma*. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635-48.
- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. *Interferon alpha-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684*. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17.
- Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. *Pooled-analysis of four ECOG/Intergroup trials of high-dose interferon alfa-2b (HDI) in 1916 patients with high-risk resected cutaneous melanoma*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 350a.
- Wheatley K, Hancock B, Gore M, et al. *Interferon- $\alpha$  as adjuvant therapy for melanoma: a meta-analysis of the randomized trials*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 1394a.
- Cole BF, Gelber RD, Kirkwood JM, et al. *Quality-of-life-adjusted survival analysis of interferon alfa-2b adjuvant treatment of high-risk resected cutaneous melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study*. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2666-73.
- Trask PC, Esper P, Riba M, et al. *Psychiatric side effects of interferon therapy: prevalence, proposed mechanisms, and future directions*. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2316-26.
- Hillner BE, Kirkwood JM, Atkins MB, et al. *Economic analysis of adjuvant interferon alfa-2b in high-risk melanoma based on projections from Eastern Cooperative Oncology Group 1684*. *J Clin Oncol* 1998; 15: 2351-8.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

doc. dr hab. med. **Maciej Krzakowski**  
 Centrum Onkologii – Instytut  
 im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie  
 ul. W.K. Roentgena 5  
 02-781 Warszawa  
 tel. 0 (prefiks) 22 546 21 69  
 faks. 0 (prefiks) 22 644 76 25  
 e-mail: maciekk@coi.waw.pl