

Przerzutowy czerniak skóry, z uwagi na oporność na klasyczną chemioterapię, jest wciąż poważnym wyzwaniem dla współczesnej onkologii. W niniejszej pracy przedstawiono analizę oceny dotychczasowych wyników leczenia tego nowotworu z użyciem skojarzenia typowej chemioterapii z cytokinami (biochemioterapia), zarówno na podstawie doświadczeń własnych, jak i literatury medycznej. Podjęto także próbę oceny rzeczywistych wskazań do zastosowania tej metody leczenia oraz pokazano przykłady nowych kierunków w dziedzinie diagnostyki i skojarzonego leczenia czerniaka.

Pomiędzy grudniem 1996 r. a marcem 2003 r. w Klinice Onkologii CSK WIM w Warszawie u 39 chorych z przerzutowym czerniakiem skóry zastosowano chemioterapię CVD (dakarbazyne 800 mg/m<sup>2</sup> dzień 1., cisplatyna 20 mg/m<sup>2</sup> dzień 1.-4. i winblastyna 1,6 mg/m<sup>2</sup> dzień 4. i 5.) podawaną dożylnie, skojarzoną z interleukiną-2 (9 mln j./m<sup>2</sup> dzień 1.-4.) i interferonem alfa (5 mln j./m<sup>2</sup> dzień 1.-5.) podawanymi podskórnymi (BIO). Zaplanowano podanie 3 kursów chemioterapii CVD (dni 1.-5., 22.-26., 43.-47.) oraz 3 kursów BIO (dni 6.-10., 17.-21., 27.-31.) w schemacie sekwencyjnym. Średni wiek wynosił 44 lata (22-62). U 10 (26 proc.) chorych przed rozpoczęciem leczenia wykonano usunięcie ognisk przerzutowych (NED w chwili rozpoczęcia leczenia), 20 (51 proc.) chorych miało przerzuty wyłącznie w płucach, węzłach chłonnych i tkankach miękkich. Toksyczność wg WHO oceniano u chorych, którzy otrzymali przynajmniej jeden kurs chemioterapii CVD i immunoterapii BIO (39 chorych – 100 proc.), ocenę odpowiedzi u 25 chorych z mierzalną chorobą przed rozpoczęciem leczenia, czas do progresji choroby (TTP), okres wolny od choroby (PFS) oraz czas przeżycia całkowitego (OS) u 34. Toksyczność pozahematologiczna w 3. i 4. stopniu wg WHO wystąpi-

# Biochemioterapia przerzutowego czerniaka skóry

– doświadczenia kliniczne i analiza perspektyw

*Biochemotherapy of metastatic melanoma*

– *clinical experience and perspective analysis*

Przemysław Langiewicz, Joanna Paprocka-Langiewicz,  
Krzysztof Leśniewski-Kmak, Tomasz Sarosiek,  
Jakub Żołnierek, Wojciech Pawlak

Klinika Onkologii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej;  
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

## WSTĘP

Zaawansowany czerniak złośliwy jest nowotworem cechującym się fatalnym przebiegiem klinicznym ze względu na niską wrażliwość na typowe leki cytotoksyczne. Zapadalność na czerniaka skóry zwiększa się o ok. 4 proc. rocznie (w ciągu ostatnich 20 lat). Obecnie najwyższe współczynniki zachorowalności stwierdza się w Australii (Nowa Południowa Walia), gdzie zachorowalność wynosi 25/100 tys. u mężczyzn i 36/100 tys. u kobiet [1] i USA – 12,4/100 tys. [2]. Przewiduje się, że w 2003 r. w USA zostanie rozpoznanych 54 tys. nowych zachorowań, a 7 600 osób umrze z powodu tego nowotworu [2]. W Europie najwyższa zachorowalność jest w Norwegii (10,5/100 tys. u mężczyzn i 13,5/100 tys. u kobiet). W Polsce w 1996 r. zanotowano 605 nowych zachorowań u mężczyzn (2,8/100 tys.) i 620 u kobiet (3,1/100 tys.).

Leczenie operacyjne jest możliwe u chorych w I, II i III stopniu zaawansowania klinicznego, lecz u większości chorych z miejscowo zaawansowanym czerniakiem skóry lub przerzutami do węzłów chłonnych stwierdza się wczesne wznowy miejscowe lub przerzuty odległe. Nie jest określony standard leczenia przerzutowego czerniaka. W leczeniu pierw-

szego rzutu stosuje się dakarbazyne (DTIC), która w monoterapii jest lekiem wykazującym największą aktywność przeciwczeraniakową z odsetkiem obiektywnych odpowiedzi do 15 proc. [3, 4]. Dodanie kolejnych leków cytotoksycznych, takich jak cisplatyna, pochodne nitrozomocznika, taksoidy lub alkaloidy barwinka w nieznacznym stopniu zwiększa odsetek odpowiedzi, znacznie natomiast zwiększa toksyczność terapii [3-5]. Od lat 90. w leczeniu czerniaka skóry zaczęto stosować naturalne, rekombinowane lub syntetyczne cytokiny modyfikujące reakcję immunologiczną organizmu. Cytokiny są rozpuszczalnymi cząsteczkami, pośredniczącymi w wymianie informacji pomiędzy komórkami. Należą do nich interleukiny (cząsteczki wytwarzane przez leukocyty i uczestniczące w przekazywaniu sygnałów pomiędzy komórkami układu odpornościowego), interferony, czynniki stymulujące wzrost kolonii (G-CSF, GM-CSF, Epo), TNF. W praktyce klinicznej w leczeniu czerniaka stosuje się interferon alfa i interleukinę-2 zarówno w monoterapii, jak również w skojarzeniu z cytostatykami (tzw. biochemioterapia). Trwają badania nad wykorzystaniem w praktyce kolejnych immunomodulatorów: cytokin aktywujących makrofagi (interleukiny 12, 15, 18), interferonu gamma, TNF, przeciwciał monoklonalnych, komórek

ła sporadycznie: gorączka u 7 chorych (17,7 proc.), nudności i wymioty u 3 (7,7 proc.), wyniszczenie u 3 (7,7 proc.), flu-like syndrom u 3 (7,7 proc.). Neutropenię w 3. lub 4. stopniu stwierdzono u 9 chorych (23,1 proc.), trombocytopenię u 5 (12,8 proc.), oraz niedokrwistość u 3 (7,7 proc.). Uzyskano całkowitą remisję choroby (CR) u 6 chorych (24 proc.), a częściową (PR) u kolejnych 8 (32 proc.). Mediana TTP wyniosła 6,5 mies. (2-49), PFS 7 mies. (2-49), a mediana OS 11,5 mies. (5-64).

Słowa kluczowe: czerniak, bioterapia, interleukina-2.

TIL i LAK (hodowanych i stymulowanych *ex vivo*), szczepionek przeciwnowotworowych [3-6].

Interleukina-2 *in vivo* jest wytwarzana przez pobudzone limfocyty T pomocnicze (CD4+) i działając przez związanie receptora IL-2R na błonach komórkowych limfocytów NK stymuluje produkcję TNF-alfa, IFN-gamma, GM-CSF. Ponadto, działając pośrednio i bezpośrednio na makrofagi, pobudza wytwarzanie IL-12 i 15. Uważa się także, że stymuluje limfocyty B do produkcji immunoglobulin oraz zwiększa liczbę krwiotwórczych komórek macierzystych [4-7].

Naturalne interferony stanowią grupę białek wytwarzanych przez komórki w odpowiedzi na zakażenie lub stymulację antygenową. Interferon alfa jest produkowany przez makrofagi, monocyty, limfocyty B i komórki NK; beta – przez komórki nabłonka i fibroblasty; gamma – przez aktywowane limfocyty T. Działają one antyproliferacyjnie, potęgują prezentację antygenów powierzchniowych komórek czerniaka komórkom układu odpornościowego (granulocytom wielojądrowym, makrofagom, limfocytom T i B), zwiększają prezentację receptora MSH (*melanocyte-stimulating hormon*) oraz blokują prezentację EGFR (*epidermal growth factor receptor*) [5, 6].

## PACJENCI I METODY

### Pacjenci

Pomiędzy grudniem 1996 r. a marcem 2003 r., do leczenia schematem CVD + BIO zostało zakwalifikowanych 39 pacjentów, spełniających następujące kryteria: histopatologicznie potwierdzony czerniak skóry lub błon śluzowych, choroba przerzutowa (IV stopień zaawansowania wg AJCC), przed rozpoczęciem możliwe wykonanie metastatektomii (cytoredukcja), stan ogólny wg ECOG 0,1 lub 2, wiek 18-70 lat, przewidywane przeżycie >3 mies., zadowalająca wydolność narządowa: ANC >1 500/mm<sup>3</sup>, HGB >9 g proc., PLT >100 tys./mm<sup>3</sup>, kreatynina <1,5 x N lub klirens kreatyniny > 50 ml/min, bilirubina <1,5 x N, AST <2,5 x N, albumina >2,5 g proc.

Kryteria wyłączenia z leczenia: niewyoperowane przerzuty do OUN, inna niż nowotwór czynna choroba: źle kontrolowana choroba wieńcowa, źle kontrolowana niewydolność układu krążenia, epilepsja (bez względu na przyczynę), przewlekłe zapalenie lub marskość wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, aktywna infekcja, choroby autoimmunologiczne. Ponadto dyskwalifikowane były osoby przyjmujące leki immunosupresyjne, kobiety w okresie ciąży lub karmienia, choroby z innymi nowotworami w wywiadzie oraz pacjenci z przerzutowym czerniakiem gałki ocznej.

Przed kwalifikacją do leczenia przeprowadzono badanie przedmiotowe i fizykalne, z oceną kryteriów włączenia i wyłączenia z badania, ocenę stanu ogólnego, pełne badanie morfologii krwi z rozmazem, badanie biochemii krwi z uwzględnieniem jonogramu, transaminaz, kreatyniny, bilirubiny i stężenia albumin. W przypadku podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy oznaczano klirens kreatyniny. W ramach badań obrazowych w celu ustalenia zaawansowania choroby wykonywano tomografię komputerową OUN, klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz USG obwodowych węzłów chłonnych. W przypadku podejrzenia zmian przerzutowych w układzie kostnym wykonywano badanie scyntygraficzne.

### Schemat leczenia

Chorzy otrzymali schemat bioterapii CVD + BIO w układzie sekwencyjnym.

Chemioterapia CVD (dożylnie): dąkarbazyna – 800 mg/m<sup>2</sup> dzień 1., cisplatylna 20 mg/m<sup>2</sup> dzień 1.-4., vinblastyna – 1,7 mg/m<sup>2</sup> dzień 4. i 5.

Immunoterapia BIO (podskórnie): IFN (alfa 2a – Roferon lub alfa 2b – Intron) – 5 mln jedn./m<sup>2</sup> dzień 1.-5., IL-2 (Proleukin; Chiron B.V. Amsterdam, Holandia) – 9 mln jedn./m<sup>2</sup> dzień 1.-4.

Planowano podanie 3 kursów chemioterapii i 3 kursów immunoterapii. W przypadku odpowiedzi na leczenie (CR, PR) przy dobrej tolerancji terapii do rozważenia podanie II kursu bioterapii CVD + BIO. Immunoterapia BIO była stosowana w trybie ambulatoryjnym (ryc. 1.)

*Metastatic cutaneous melanoma as a chemoresistant neoplasm is a great challenge to the contemporary oncology. In this article we analyze recent results of melanoma treatment with combined chemotherapy and cytokines (biochemotherapy) on basis of both own experience and medical literature. We try to estimate the real indications for biochemotherapy in the treatment of metastatic melanomas and show some of new points of diagnostics and practical use.*

*Between December 1996 and March 2003 in the Oncology Department of the Central Clinical Hospital of the Military Medical Institute 39 patients with metastatic melanomas received CVD chemotherapy (dacarbazine 800 mg/m<sup>2</sup> d. 1, cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> d. 1-4 and vinblastine 1.6 mg/m<sup>2</sup> d. 4 and 5) intravenously combined with interleukin-2 (9 mlnU/m<sup>2</sup> d. 1-4) and interferon alpha (5 mlnU/m<sup>2</sup> d. 1-5) administered subcutaneously (BIO). We planned sequential treatment schedule of three cycles of CVD (d. 1-5, 22-26, 43-47) and three cycles of BIO (d. 6-10, 17-21, 27-31). Median age was 44 (22-62). Before biochemotherapy ten patients (26%) had metastasectomy (NED before treatment), twenty (51%) had metastases only in lymph nodes, soft tissue and lungs. Toxicities were recorded according WHO criteria for all patients receiving at least one cycle of CVD chemotherapy and one immunotherapy (BIO), that is 39 (100%), responses were recorded for 25 patients (64%) with measurable disease, and time to progression (TTP), progression free survival (PFS) and overall survival (OS) for 34 patients (87%). Non-hematological grade 3 or 4 toxicity was moderate: fever - 7 pts (17.7%), nausea and vomiting - 3 pts (7.7%), anorexia - 3 pts (7.7%), flu-like syndrome - 3 pts (7.7%). Grade 3 or 4 neutropenia was confirmed in 9 pts (23.1%), thrombocytopenia in 5 pts (12.8%) and anemia in 3 pts (7.7%). We obtained 6 CR (24%) and 8 PR (32%). Median TTP (month) was 6.5 (2-49), PFS of 7 (2-49) and OS of 11.5 (5-64).*

*Key words: melanoma, biochemotherapy, interleukin-2.*



**Ryc. 1.**

W leczeniu wspomagającym planowano podawanie leków przeciwgorączkowych, przeciwwymiotnych, uzupełnianie niedoborów elektrolitowych i albumin oraz w przypadku neutropenii III i IV stopnia G-CSF, antybiotyków i leków przeciwwrzybicznych.

## Ocena odpowiedzi

Ocenę odpowiedzi na leczenie oraz analizę toksyczności oparto na kryteriach WHO. Całkowita odpowiedź (CR) była definiowana jako zniknięcie wszystkich znanych mierzalnych i niemierzalnych objawów choroby w badaniu kontrolnym wykonanym 6 tyg. po zakończeniu leczenia; częściową odpowiedź (PR) definiowano jako zmniejszenie się o powyżej 50 proc. sumy największych wymiarów zmian mierzalnych; stabilizację choroby (SD) jako zmniejszenie się o mniej niż 50 proc. lub wzrost o mniej niż 25 proc. sumy największych wymiarów zmian mierzalnych z brakiem nowych ognisk przerzutowych oraz progresję choroby (PD) jako powiększenie się zmian mierzalnych powyżej 25 proc. lub pojawienie się nowych zmian ogniskowych.

Toksyczność leczenia była oceniana po podaniu każdego kursu chemio- lub immunoterapii.

Badania obrazowe oceniające odpowiedź na leczenie (tomografia komputerowa OUN, klatki piersiowej i jamy brzusznej, USG obwodowych węzłów chłonnych) były wykonywane po 3 mies. od badania wyjściowego (6 tyg. od zakończenia leczenia). Następne badanie kontrolne potwierdzające uzyskaną odpowiedź było wykonywane po kolejnych 4 tyg. oraz co 3 mies. W sytuacji stwierdzenia klinicznych cech progresji choroby ocenę stanu chorego wykonywano wg bieżących wskazań.

## Ocena statystyczna

Zbieranie danych o pacjentach zakończono 30 września 2003 r. Chorzy,

którzy otrzymali przynajmniej jeden kurs chemioterapii i jeden kurs immunoterapii byli oceniani pod kątem toksyczności wg WHO. Rodzaj odpowiedzi (CR, PR, SD, PD), czas do progresji, okres wolny od progresji choroby oraz przeżycie całkowite oceniono u chorych, którzy otrzymali pełne leczenie (3 kursy chemioterapii CVD i 3 kursy immunoterapii BIO). Całkowite przeżycie (OS) definiowano jako czas od momentu rozpoczęcia leczenia do zgonu chorego lub ostatniej wizyty kontrolnej, czas do progresji (TTP) jako okres od rozpoczęcia leczenia do chwili stwierdzenia w badaniu kontrolnym progresji choroby wg skali WHO, oraz okres wolny od progresji choroby (PFS) jako okres od rozpoczęcia leczenia do stwierdzenia progresji choroby lub daty ostatnich badań kontrolnych dla chorych, u których nie stwierdzono progresji. Ocenę TTP, PFS i OS wykonano dla całej grupy chorych oraz wybranych podgrup za pomocą analizy Kaplana-Meyera. W analizie mediany czasów uwzględniono następujące grupy pacjentów: chorzy po usunięciu przerzutów odległych, bez objawów choroby w wyjściowych badaniach obrazowych (NED), chorzy z mierzalną chorobą, chorzy ze zmianami przerzutowymi umiejscowionymi wyłącznie w węzłach chłonnych, tkankach miękkich i płucach oraz chorzy z przerzutami do 1 lub 2 narządów.

## WYNIKI

### Charakterystyka pacjentów

Od grudnia 1996 r. do marca 2003 r. do leczenia zakwalifikowano 39 chorych z przerzutowym czerniakiem skóry - 12 (31 proc.) kobiet i 27 (69 proc.) mężczyzn. Średni wiek wynosił 44 lata. Dla 22 chorych było to leczenie I rzutu, dla 14 II rzutu. U 10 pacjentów przed rozpoczęciem biochemioterapii wykonano usunięcie zmian przerzutowych zlokalizowanych w OUN, wątrobie, śledzionie, tkan-



**Tab. 1. Charakterystyka chorych (proc.)**  
**Table 1. Patient characteristics**

Liczba chorych	39
Płeć	
Kobiety	12 (31)
Mężczyźni	27 (69)
Wiek	44 (22–62)
Stan ogólny	
ECOG 0	17 (44)
ECOG 1	15 (38)
ECOG 2	7 (18)
Stopień zaawansowania ogniska pierwotnego (wg Clarka)	
II	2 (5)
III	10 (26)
IV	10 (26)
V	8 (20)
Brak danych	9 (23)
Lokalizacja ogniska pierwotnego	
Kończyny	10 (26)
Tułów	18 (46)
Skóra głowy	5 (13)
Brak ogniska pierwotnego	6 (15)
Przerzuty narządowe	
Węzły chłonne	30 (77)
Tkanki miękkie	20 (51)
Płuca	17 (44)
Wątroba	13 (33)
OUN	3 (8)
Kości	3 (8)
Inne	3 (8)
Liczba ognisk przerzutowych	
1	8 (20)
2	20 (51)
3	7 (18)
4	3 (8)
5	1 (3)
Przerzuty wyłącznie do węzłów chłonnych, tkanek miękkich i płuc	20 (51)
Zaawansowanie kliniczne przed leczeniem	
NED	10 (26)
Choroba mierzalna	29 (74)
Rzut leczenia	
I	22 (56)
II	14 (36)
III	3 (8)

kach miękkich i pozaregionalnych węzłach chłonnych. 28 chorych miało zmiany przerzutowe w jednym lub dwóch narządach. Charakterystykę chorych przedstawiono w tab. 1.

### Ocena toksyczności

Toksyczność wg WHO oceniano u chorych, którzy otrzymali przynajmniej jeden kurs chemioterapii CVD i immunoterapii BIO (39 chorych – 100 proc.). Toksyczność pozahematologiczna w 3. i 4. stopniu wg WHO wystąpiła sporadycznie: gorączka u 7 chorych (17,7 proc.), nudności i wymioty

u 3 (7,7 proc.), wyniszczenie u 3 (7,7 proc.), *flu-like* syndrom u 3 (7,7 proc.). Neutropenię w 3. lub 4. stopniu stwierdzono u 9 chorych (23,1 proc.), trombocytopenię u 5 (12,8 proc.) oraz niedokrwistość u 3 (7,7 proc.). W trakcie terapii nie stwierdzono żadnego zgonu pacjenta (związanego lub niezwiązanego ze stosowanym leczeniem). Analizę toksyczności przedstawiono w tab. 2.

### Komplikacje związane z leczeniem

Pełne zaplanowane leczenie otrzymało 35 chorych. U 1 pacjenta leczenie wstrzymano po podaniu pierwsze-

go kursu chemioterapii i 3 dawkach IFN i IL-2 (I kurs BIO) z powodu hipotonii i laboratoryjnych wykładników niewydolności nerek (wzrost kreatyniny). U kolejnego pacjenta po 2 kursach CVD i 3 kursach BIO leczenia nie kontynuowano z powodu przedłużającej się niedokrwistości i małopłytkowości, powodujących brak możliwości utrzymania reżimu leczenia. 2 chorych odmówiło kontynuacji leczenia po pierwszym kursie CVD i dwóch kursach BIO z powodu złej tolerancji leczenia (ocena subiektywna) bez stwierdzonej toksyczności powyżej 2. stopnia wg WHO.

### Ocena odpowiedzi i analiza przeżywalności

35 chorych otrzymało pełne leczenie (3 kursy CVD i 3 kursy BIO), 3 pacjentów z częściową remisją po pierwszym cyklu oraz bardzo dobrą tolerancją kliniczną i hematologiczną otrzymało 2 pełne cykle leczenia (6 kursów CVD i 6 kursów BIO). W trakcie terapii nie stwierdzono żadnego zgonu pacjenta (związanego lub niezwiązanego ze stosowanym leczeniem). Łącznie podano 119 5-dniowych kursów CVD i 121 5-dniowych kursów BIO.

Odpowiedź na leczenie oceniono po 3 mies. od rozpoczęcia terapii u 34 chorych, którzy otrzymali pełne 3 kursy CVD i BIO. Jedna osoba po zakończeniu leczenia (NED) nie zgłosiła się na zaplanowane badania kontrolne (brak danych). Spośród 25 pacjentów z mierzalną chorobą uzyskano 6 całkowitych remisji (CR) i 8 remisji częściowych (PR). Łącznie odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 56 proc. Nie stwierdzono wznowy choroby u żadnego z chorych NED w badaniu wyjściowym. Analizę odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tab. 3.

Mediana TPP i PFS wynosiła odpowiednio 6,5 (2–49) i 7 (2–49) mies. oraz 11,5 mies. (5–64) dla OS na podstawie analizy 34 chorych, którzy otrzymali pełne leczenie (ryc. 2.). W grupie chorych leczonych po usunięciu ognisk przerzutowych (oceniono 9 z 10 chorych) uzyskano medianę TTP-9 (6–49), PFS-10 (6–49), a OS-21 mies. (9–64) (ryc. 3.). Chorzy z mierzalnymi zmianami przerzutowymi (25) uzyskali odpowiednio TTP-5 (2–22), PFS-6 (2–22) i OS-10 mies. (5–55). W przypadku

chorych z przerzutami do jednego lub 2 narządów (16 na 20 ocenionych) TTP-6 (3–49), PFS-6 (3–49), a OS-12 mies. (5–64). Ostatnia porównywana grupa – chorzy ze zmianami przerzutowymi do tkanek miękkich, węzłów chłonnych i płuc (18) uzyskała TTP – 7 (3–22), PFS-8 (3–22), a OS – 14 mies. (5–57) (ryc. 4.). Pełną analizę TTP, PFS i OS przedstawia tab. 4.

Z 28 (82 proc.) chorych ze stwierdzoną w kolejnych badaniach kontrolnych progresją choroby, u 15 (34 proc.) w badaniu tomografii OUN stwierdzono obecność zmian przerzutowych w obrębie mózgu lub mózdzku.

Do czasu zakończenia obserwacji (wrzesień 2003 r.) zmarło 22 (65 proc.) pacjentów. Żyje 12 (35 proc.): 2 chorych NED (57+, 22+), 2 CR (5+, 15+), 1 PR (19+), 1 SD (15+), 6 PD (9+, 15+, 21+, 24+, 27+, 64+).

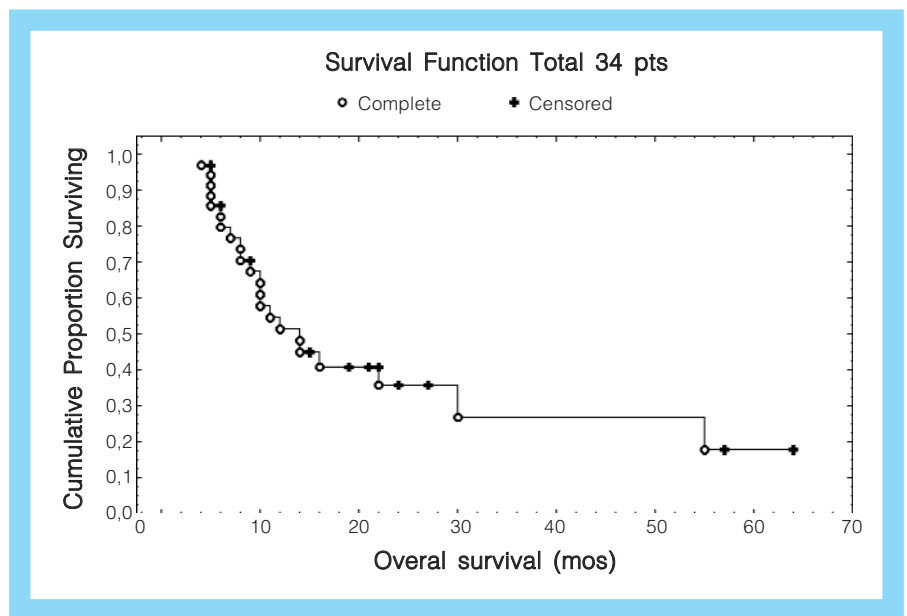
### Dyskusja – perspektywy biochemioterapii w leczeniu przerzutowego czerniaka skóry

Stosowany przez nas schemat leczenia został zmodyfikowany w porównaniu ze schematem oryginalnym [8]. W celu zmniejszenia toksyczności zmieniono formę podawania interleukiny-2 z dożylną na podskórną, zredukowano także dawkę winblastyny z 4–5 x 1,6 mg/m<sup>2</sup>/kurs do 2 x 1,6 mg/m<sup>2</sup>/kurs. Uzyskane wyniki zarówno RR, OS, TTP i PFS są porównywalne, a w niektórych przypadkach lepsze niż u innych badaczy. W wybranych badaniach fazy II, gdzie stosowano biochemioterapię z użyciem interleukiny-2 podawanej w ciągłym 96-godzinnym wlewie dożylnym RR wynosił 48–69 proc., OS od 7,5 do 13 mies., PFS 5–7 mies. Leczenie wymagało wydłużonej hospitalizacji, a toksyczność pozahematologiczna i hematologiczna w 3. i 4. stopniu wg WHO sięgała 45 proc. Około 15 proc. chorych wymagało ścisłego monitorowania podstawowych funkcji życiowych na oddziałach intensywnej opieki medycznej [10–13, 15–17]. W badaniu, w którym stosowano interleukinę-2 podskórną uzyskano RR 37 proc., OS-10,6 TTP 5,5 mies. [14].

Niska toksyczność biochemioterapii z podawaniem interleukiny-2 podskór-

**Tab. 2. Ocena toksyczności**  
**Table 2. Toxicity**

Stopnie wg WHO (39) proc.	0	1–2	3–4
Gorączka	0 (0)	32 (82,1)	7 (17,9)
Flu-like syndrom	0 (0)	36 (92,3)	3 (7,7)
Odczyn miejscowy	22 (56,4)	16 (41)	1 (2,6)
Nudności i wymioty	8 (20,5)	28 (71,7)	3 (7,7)
Anoreksja	5 (12,8)	31 (79,5)	3 (7,7)
Kreatynina	38 (97,4)	0 (0)	1 (2,6)
Hipotonia	33 (84,6)	5 (12,8)	1 (2,6)
Trombocytopenia	15 (38,5)	19 (48,7)	5 (12,8)
Neutropenia	8 (20,5)	22 (56,4)	9 (23,1)
Niedokrwistość	18 (46,2)	18 (46,2)	3 (7,7)



**Ryc. 2. Całkowite przeżycie w analizie Kaplana-Meiera dla wszystkich 34 chorych**  
**Fig. 2. Kaplan-Meier cumulative survival plot for overall survival for all 34 pts**

**Tab. 3. Ocena odpowiedzi na leczenie (25 pacjentów z chorobą mierzalną)**  
**Table 3. Treatment response 25 pts**

Liczba chorych	CR	PR	SD	PD	OR
25	6	8	8	3	14
proc.	24	32	32	12	56

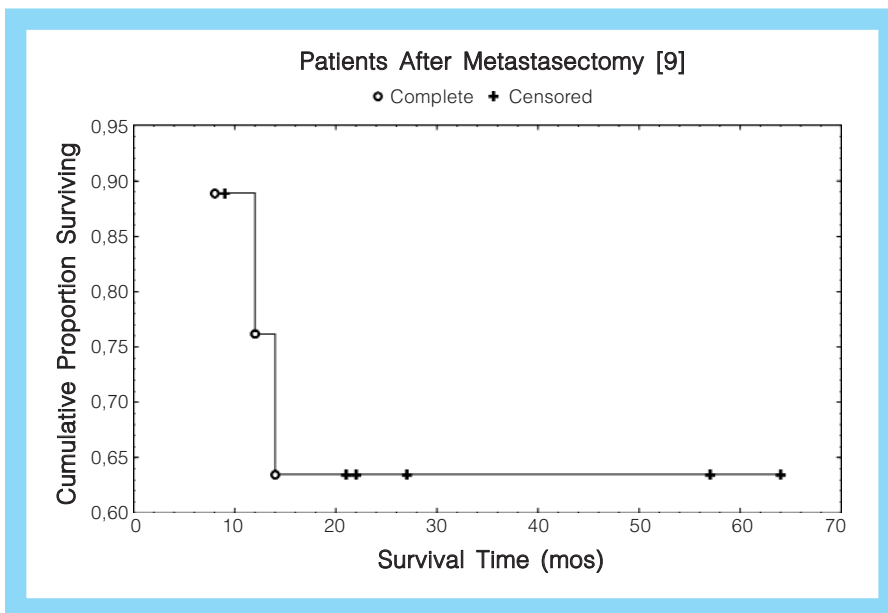
nie czyni ją bezpieczną, wygodną i tańszą metodą leczenia.

Wyodrębniono grupy chorych, u których leczenie daje wymierny zysk pod postacią wydłużenia przeżycia całkowitego. Są to pacjenci z minimalną chorobą resztkową, u których wykonano zabiegi maksymalnej cytoredukcji przed rozpoczęciem biochemioterapii (OS 21 mies.), oraz chorzy z nieoperacyjnymi

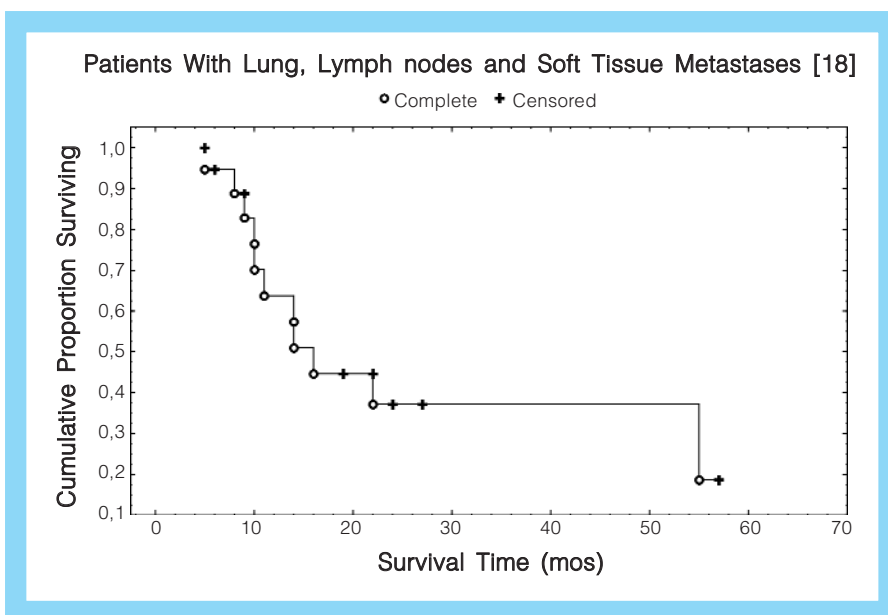
przerzutami do węzłów chłonnych, tkanek miękkich i płuc (OS – 14 mies.).

Przed ewentualną kwalifikacją do tej metody leczenia należy wykluczyć w badaniu radiologicznym, a nie tylko na podstawie badania neurologicznego, przerzuty do OUN.

Przedstawione na ASCO 2002 i 2003 wyniki randomizowanych badań



Ryc. 3. Całkowite przeżycie w analizie Kaplana-Meiera dla chorych po metastatektomii [9]  
 Fig. 3. Kaplan-Meier cumulative survival plot for overall survival 9 pts after metastasectomy



Ryc. 4. Całkowite przeżycie w analizie Kaplana-Meiera dla chorych z przerzutami do płuc, tkanek miękkich i węzłów chłonnych [18]  
 Fig. 4. Kaplan-Meier cumulative survival plot for overall survival 18 pts with lung, soft tissue or lymph nodes metastases

Tab. 4. Mediana TTP, PFS i OS w miesiącach  
 Table 4. Median TTP, PFS and OS in mos

	TTP	PFS	OS
Wszyscy (34)	6,5 (2–49)	7 (2–49)	11,5 (5–64)
NED (9)	9 (6–49)	10 (6–49)	21 (9–64)
choroba mierzalna (25)	5 (2–22)	6 (2–22)	10 (5–55)
1 lub 2 ogniska przerzutowe (16)	6 (3–49)	6 (3–49)	12 (5–64)
przerzuty węzłowe, tkanki miękkie lub płuca (18)	7 (3–22)	8 (3–22)	14 (5–57)

III fazy w większości przypadków nie wykazują wyższości biochemioterapii nad chemioterapią wielolekową [18–21] (tab. 5.). Można jednak wysnuć śmiały wniosek, iż istnieje grupa chorych, u których dodanie cytokin do klasycznej chemioterapii w znaczący sposób poprawia komfort i długość życia. Są to pacjenci w dobrym stanie ogólnym, z przerzutami ograniczonymi do płuc, węzłów chłonnych i tkanek miękkich, u których biochemioterapia jest leczeniem pierwszego rzutu. W badaniach II fazy stwierdzono, że chorzy, u których wykonywano zabiegi usunięcia ognisk przerzutowych z OUN [22], wątroby [23] lub innych narządów [24] uzyskiwali znaczące wydłużenie przeżycia po zastosowaniu leczenia uzupełniającego. Analizowano również zastosowanie biochemioterapii jako leczenia neoadjuwantowego, wraz z oceną odpowiedzi patologicznej [25]. Istotna jest również dawka interleukiny-2, zarówno w aspekcie ilości, jak i częstości podawania [17, 21].

Trwają badania nad biologicznymi i molekularnymi czynnikami wpływającymi na rodzaj i czas trwania odpowiedzi na biochemioterapię w leczeniu czerniaka. Ustalono, że wzrost stężenia interleukiny-6 i -10 w trakcie stosowania interleukiny-2 [26] oraz aneuploidia DNA komórki czerniaka [27] korelują z lepszą odpowiedzią ze strony nowotworu. Analizuje się rolę Bcl-2 (wzrost ekspresji w obrazach histopatologicznych ujemnie koreluje z efektem leczenia) [28], aktywność komórek NK i aktywowanych limfocytów T na czas przeżycia [15], rolę białka p53 [29] oraz stopień uszkodzenia DNA w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej jako czynnika korelującego z odpowiedzią na leczenie [30].

Trwają badania kliniczne oceniające skuteczność leczenia przeciwczeraniakowego nowych zestawień leków o różnym mechanizmie działania z modyfikatorami odpowiedzi immunologicznej. Najczęściej brany jest pod uwagę temozolomid [9, 31–34], talidomid [32–34], Peg-Intron [1, 34], GM-CSF [35–37], tymozyna [38], fotemustyna [39]. Obiecująco w badaniach *in vitro* przedstawiają się efekty stosowania interleukiny-2 z komórkami LAK [40], interleukiny-15 [5, 41], 12 i 18 [5].

Skojarzenie cytokin z klasyczną chemioterapią w przerzutowym czerniaku stosuje się również w terapii lokoregionalnej przy masywnych kończynowych przerzutach *in transit* (ILP), używając najczęściej melfalanu z IFN oraz dodatkowo z TNF-alfa [5, 42].

#### Rozpoczęte badania nad zastosowaniem cytokin w leczeniu czerniaka [2]:

- ▶ NCI – G02-2068. Badanie pilotażowe oceniające skuteczność szczepionki peptydowej (Melan-A ELA + MAGE 10. A2) w skojarzeniu z GM-CSF u chorych z przerzutowym czerniakiem – rozpoczęte w maju 2002 r.;
- ▶ NCI-V00-1591. Badanie fazy II oceniające skuteczność skojarzenia Temozolomidu z GM-CSF, IL-2 i IFN-alfa u chorych z nieoperacyjnym czerniakiem w 4. stopniu zaawansowania – rozpoczęte w kwietniu 2001 r.;
- ▶ NCI-G01-2031. Badanie fazy II oceniające skuteczność skojarzenia Temozolomidu z pegylovanym IFN-alfa u chorych z zaawansowanym czerniakiem (Sloan – Kettering Cancer Center) – rozpoczęte w grudniu 2001 r.;
- ▶ NCI 2669. Badanie fazy II z zastosowaniem Bevacizumabu z lub bez IFN-alfa u chorych z przerzutowym czerniakiem (rozpoczęte w listopadzie 2001 r.);
- ▶ NCI 5855. Badanie fazy I/II oceniające skuteczność zastosowania komórek TIL ze zmodyfikowanym genem kodującym IL-2 wraz z IL-2 po chemioterapii z użyciem cyklofosfamidu i fludarabiny u chorych z przerzutowym czerniakiem – rozpoczęte w maju 2003 r.;
- ▶ NCI-V01-1657. Badanie fazy I oceniające skuteczność skojarzenia Temodalu z podawaniem aktywowanych IL-12 limfocytów T u chorych z przerzutowym czerniakiem – rozpoczęte w maju 2001 r.;
- ▶ badanie fazy I oceniające skuteczność stosowania aerozolu z GM-CSF u chorych z przerzutami czerniaka do płuc – rozpoczęte w czerwcu 2001 r.

#### WNIOSKI

Biochemioterapia przerzutowego czerniaka skóry wg zastosowanego przez nas schematu jest nadspodziewanie, jak na tę grupę chorych, efektywną metodą leczenia, przy akceptowalnej toksyczności. Może ona być

**Tab. 5. Badania III fazy z zastosowaniem biochemioterapii w leczeniu czerniaka w IV stopniu zaawansowania**

**Table 5. Phase III trials of biochemotherapy for stage IV Melanoma**

	Schemat	RR proc.	TTP (msc)	PFS (msc)	OS (msc)
MD Anderson	CVD	25	2,4		9,5
	CVD BIO	45	4,9		11,8
Atkins	CVD	11,4		3,6	8,7
	CVD BIO	17,1		5,3	8,4
Keilholz	DTIC+ DDP+ IFN	22,8		3	9
	jw + IL-2	20,8		3,9	9
Del Vecchio	CVD	21	6		12
	CVD + IFN+IL-2	27	7		11
<b>CSK WIM (wyniki własne)</b>	<b>CVD BIO</b>	<b>56</b>	<b>6,5</b>	<b>7</b>	<b>11,5</b>
<b>NED</b>			<b>9</b>	<b>10</b>	<b>21</b>

rekomendowana do stosowania na ściśle wyselekcjonowanej grupie chorych wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach.

#### PIŚMIENICTWO

1. Kefford RF. *Adjuvant therapy of cutaneous melanoma: the interferon debate*. Ann of Oncol 2003; 14: 358-65.
2. <http://www.nci.nih.gov/>
3. Ruka W. *Czerniak skóry*. W: Krzakowski M. i wsp. *Onkologia kliniczna*. T. I i II. Borgis, Warszawa 2001; 290-338.
4. Herlyn M, Satyamoorthy K. Chapter 42; 2003-2090. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Principles and Practice of Oncology*. 6<sup>th</sup> Edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 2001.
5. Rosenberg SA. *Principles and Practice of Biologic Therapy of Cancer*. 3<sup>rd</sup> Edition; Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000.
6. Jędrzejczak WW, Podolak-Dawidziak M i wsp. *Cytokiny. Zastosowanie kliniczne*. Volumes, Wrocław 1997.
7. Flaherty LE. *Rationale for intergroup trial E-3695 comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, and DTIC alone in patients with metastatic melanoma*. Cancer J Sci Am 2000 Feb; 6 Suppl 1; 15-20.
8. Buzaid AC, Legha SS. *Combination of chemotherapy with interleukin-2 and interferon-alfa for the treatment of advanced melanoma*. Seminars in Oncology 1994; Vol. 21; No 6; Suppl 14; 23-8.
9. Atkins MB, Gollob JA, Sosman JA, et al. *A phase II pilot trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, temozolomide, interleukin-2, and IFN $\alpha$ 2B in patients with metastatic melanoma*. Clin Cancer Res 2002; Vol. 8, 3075-81.
10. Atkins MB, Gollob JA, Mier JW, et al. *Phase II pilot trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, temozolomide (CVT), Interleukin 2 (IL-2), and Interferon $\alpha$ -2b (IFN) in patients with metastatic melanoma*. Proceedings of ASCO 2001; Abstrakt 1391.
11. McDermott DF, Mier JW, Lawrence DP, et al. *A phase II pilot trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon  $\alpha$ -2B in patients with metastatic melanoma*. Clin Cancer Res 2000; Vol. 6: 2201-8.
12. Legha SS, Ring S, Eton O, et al. *Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma*. J Clin Oncol 1998; Vol. 16, Issue 5; 1752-9.
13. Legha SS, Ring S, Bedikian A, et al. *Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) and biotherapy using interleukin-2 and interferon alpha*. Ann of Oncol 1996; Vol. 7; Issue 8; 827-35.
14. Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Collins HE, et al. *Outpatient combination chemoimmunotherapy for patients with metastatic melanoma. Results of phase I/II trial*. Cancer 1999; Vol. 86, Issue 10: 2160-5.
15. Johnson SR, Constenla DO, Moore J, et al. *Randomized phase II trial of BCDT [Carmustine (BCNU), cisplatin, dacarbazine, and tamoxifen] with or without interferon alpha (IFN-alpha) and Interleukin (IL-2) in patients with metastatic*



- melanoma. *Br J Cancer* 1998 Apr; 77 (8); 1280-6.
16. Eton O, Legha SS, Agop Y, et al. *Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial.* *J Clin Oncol* 2002; Issue 8; 2045-52.
  17. Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M, et al. *Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon 2b in advanced melanoma outpatients; results from Italian multicenter phase II randomized clinical trial.* *J Clin Oncol* 2002 Mar 15; 20 (6): 1600-7.
  18. Atkins MB, Lee S, Flaherty LE, et al. *A prospective randomized phase III trial of concurrent biochemotherapy (BCT) with cisplatin, vinblastine, dacarbazine (CVD), IL-2 and interferon alfa-2b (IFN) versus CVD alone in patients with metastatic melanoma (E3695).* *Proceedings of ASCO* Vol. 22; 2003 (Abstract 2847).
  19. Keilholz U, Punt CJ, Gore M, et al. *Dacarbazine, cisplatin and IFN- $\alpha$ 2b with or without IL-2 in advanced melanoma: Final analysis of EORTC randomized phase III trial 18951.* *Proceedings of ASCO* Vol. 22; 2003 (Abstract 2848).
  20. Del Vecchio M, Bajetta M, Vitali L, et al. *Multicenter phase III randomized trial of cisplatin, vindesine and dacarbazine (CVD) versus CVD plus subcutaneous (sc) interleukin2 (IL-2) and interferon alfa-2b (IFN) in metastatic melanoma patients (pts).* *Proceedings of ASCO* Vol 22; 2003 (Abstract 2849).
  21. O'Day SJ, Kim CJ, Reintgen DS. *Metastatic melanoma: chemotherapy to biochemotherapy.* *Cancer Control* 2002; Vol. 9, No 1; 31-8.
  22. Boasberg PD, O'Day SJ, Kristedja, et al. *Biochemotherapy for metastatic melanoma with limited central nervous system involvement.* *Oncology* 2003; 64 (4); 328-35.
  23. Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, et al. *Prolonged survival after complete resection of disseminated melanoma and active immunotherapy with a therapeutic cancer vaccine.* *J Clin Oncol* 2002; Vol 20, No 23; 4549-54.
  24. Leyvraz S, Spataro V, Bauer J, et al. *Treatment of ocular melanoma metastatic to the liver by hepatic arterial chemotherapy.* *J Clin Oncol* 1997; Vol. 15, No 7; 2589-95.
  25. Gibbs P, Anderson C, Pearlman N, et al. *A phase II study of neoadjuvant biochemotherapy for stage III melanoma.* *Cancer* 2002; Vol. 94, Issue 2; 470-6.
  26. Grimm EA, Smid CM, Lee JJ, et al. *Unexpected cytokines in serum of malignant melanoma patients during sequential biochemotherapy.* *Clin Cancer Research* 2000; Vol. 6, 3895-903.
  27. Hahka-Kemppinen M, Muhonen T, Nording S, et al. *DNA flow cytometry and the outcome of chemoimmunotherapy in metastatic melanoma.* *Melanoma Res* 1997 Vol. 7; No4; 329-34.
  28. Hakansson A, Gustafsson B, Abdiu A, et al. *Bcl-2 expression in metastatic malignant melanoma. Importance for therapeutic efficacy of biochemotherapy.* *Cancer Immunol Immunother* 2003; 52 (4): 249-54.
  29. Li G, Tang L, Zhou X, et al. *Chemotherapy – induced apoptosis in melanoma cells is p53 dependent.* *Melanoma Res* 1998 Vol. 8; No 1; 17-23.
  30. Buzaid AC, Ali-Osman F, Akande N, et al. *DNA damage in peripheral blood mononuclear cells correlates with response to biochemotherapy in melanoma.* *Melanoma Res* 1998 Apr; 8 (2): 145-8.
  31. Agarwala SS, Kirkwood JM. *Temozolomide in combination with interferon- $\alpha$ -2b in patients with metastatic melanoma.* *Cancer* 2003; Vol. 97; No. 1; 121-7.
  32. Wen-Jen HWJ. *New approaches in the treatment of metastatic melanoma: thalidomide and temozolomide.* *Oncology* 2000; Vol. 14; No 12; Suppl 13; 25-8.
  33. Eisen T, Boshoff C, Mak I, et al. *Continuous low dose Thalidomide; a phase II study in advanced melanoma, renal cell, ovarian and breast cancer.* *Br J Cancer* 2000; Feb; 82 (4): 812-17.
  34. Atkins MB. *Management of stage IV melanoma.* 2002 Educational Book ASCO; 175-83.
  35. O'Day SJ, Gammon G, Boasberg PD, et al. *Advantages of concurrent biochemotherapy modified by decrescendo Interleukin-2, Granulocyte Colony-Stimulating Factor, and Tamoxifen for patients with metastatic melanoma.* *J Clin Oncol* 1999; Vol. 17 Issue 9 (September) Abstrakt 2752.
  36. O'Day SJ, Boasberg PD, Kristedja, et al. *Updated results of maintenance biochemotherapy with IL-2 and Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) for patients with metastatic melanoma.* *Proceedings of ASCO* 2001. Abstrakt 1405.
  37. Vaughan MM, Moore J, Riches PG, et al. *GM-CSF with biochemotherapy (cisplatin, DTIC, tamoxifen, IL-2 and interferon-alfa): a phase I trial in melanoma.* *Ann of Oncol* 2000; Vol. 11; Issue 9; 1183-9.
  38. Lopez M, Carpano S, Cavaliere R, et al. *Biochemotherapy with thymosin alpha 1, interleukin-2 and dacarbazine in patients with metastatic melanoma: clinical and immunological effects.* *Ann of Oncol* 1994; Vol. 5; Issue 8; 741-6.
  39. Daponte A, Ascierto PA, Gravina A, et al. *Cisplatin, dacarbazine, and fotemustine plus interferon alpha in patients with advanced malignant melanoma. A multicenter phase II study of the Italian Cooperative Oncology Group.* *Cancer* 2000; 89 (12); 2630-6.
  40. Reali UM, Martini L, Borgognoni L, et al. *Infusion of in vitro expanded tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2 in patients with surgical resected lymph node metastases of malignant melanoma: a pilot study.* *Melanoma Res* 1998; Vol. 8; No 1; 77-82.
  41. Mackiewicz J, Kasperkiewicz M. *Interleukina 15 – właściwości biologiczne i aktywność przeciwnowotworowa.* *Wsp Onkol* 2002; Vol. 6; 10 (37): 632-6.
  42. Lens MB, Dawes M. *Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomised controlled trials.* *Lancet Oncol* 2003; 4: 359-64.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. **Przemysław Langiewicz**  
 Oddział Męski Kliniki Onkologii CSK WIM  
 ul. Szaserów 128  
 00-909 Warszawa  
 tel. 0 (prefiks) 22 681 71 06  
 faks 0 (prefiks) 22 610 30 98  
 e-mail: plangiewicz@poczta.onet.pl