

Wstęp: Czerniak złośliwy z przerzutami odległymi uznawany jest za nowotwór wysoce oporny na leczenie. W prezentowanym badaniu autorzy podjęli próbę oceny skuteczności leczenia czerniaka złośliwego w IV stopniu zaawansowania, stosując połączenie wielolekowej chemioterapii z immunoterapią i hormonoterapią. Oceniano efekty kliniczne i toksyczność leczenia.

Materiał i metody: W pilotażowym badaniu brało udział 12 chorych: 8 mężczyzn i 4 kobiety w wieku 23–61 lat. Okres obserwacji wynosił 4–11 mies.

Stosowano schemat leczenia zawierający: CCNU, dakarbazyne, cisplatynę, interferon-alfa, interleukinę-2 oraz tamoksyfen. Cykl leczenia powtarzano co 21 dni. Zakładano podanie 3–6 kursów.

Wyniki: U 3 pacjentów stwierdzono całkowitą remisję ocenianą wg standardowych kryteriów, trwającą ok. 6 mies., u 5 chorych brak odpowiedzi na stosowane leczenie, u 3 progresję choroby, 1 osoba nie zgłosiła się po pierwszym kursie. U 8 chorych stwierdzono III i IV stopień toksyczności hematologicznej wg WHO, u 4 chorych II stopień. Ze względu na objawy uboczne towarzyszące terapii 6 chorych samodzielnie podjęło decyzję o przerwaniu leczenia. U większości chorych leczenie przerwano z powodu nasilonej toksyczności. Mediana czasu przeżycia wynosiła 5 mies.

Wnioski: Biorąc pod uwagę toksyczność terapii oraz niewielki odsetek pozytywnych odpowiedzi, stosowanie intensywnej chemioimmunoterapii skojarzonej z hormonoterapią wg przedstawionego schematu nie znajduje uzasadnienia w praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: przerzuty czerniaka złośliwego, chemioimmunoterapia, toksyczność.

Wyniki leczenia skojarzonego chemioimmunoterapią czerniaka złośliwego w IV stopniu zaawansowania klinicznego

Effectiveness and toxicity of complex chemoimmunotherapy for treatment of patients with metastatic melanoma

Jerzy Tujakowski, Krzysztof Roszkowski, Bogdan Żurawski

Centrum Onkologii w Bydgoszczy

Wstęp

Czerniak złośliwy z przerzutami uznawany jest za nowotwór wysoce oporny na leczenie. Dotychczasowe próby leczenia chemioterapią dawały odpowiedzi rzędu 10–15 proc. z medianą przeżycia 4–5 mies. [1].

Podjęte próby kojarzenia kilku leków przyniosły nieco wyższe odsetki odpowiedzi, do 20 proc. [2, 3]. Kilka badań klinicznych nie zdołało wykazać znaczących korzyści leczenia wielolekowego [4–6]. Terapia odpornościowa z zastosowaniem interleukiny-2 i/lub interferonu-alfa również wykazała skuteczność w leczeniu czerniaka przerzutowego [7, 8]. Wysokie dawki interleukiny dały odpowiedzi 5–10 proc. trwałych kompletnych remisji [9]. W próbie połączenia wielolekowej chemioterapii z terapią odpornościową kilku badaczy uzyskało zadowalające wyniki rzędu 50 proc. odpowiedzi z ok. 10-proc. remisją całkowitą [10–12]. Niestety, toksyczność takiego leczenia była zbyt duża.

Autorzy niniejszej pracy podjęli próbę leczenia pacjentów z czerniakiem w IV stopniu zaawansowania klinicznego chemioimmunoterapią, oceniając korzyści i toksyczność takiego postępowania.

Pacjenci i metoda badania

U wszystkich pacjentów rozpoznano czerniaka złośliwego z przerzutami, potwierdzonego badaniem histologicznym. Do leczenia kwalifikowano pacjentów w dobrym stanie wydolności organizmu, wg skali Karnowsky'ego 100–80 pkt, z odpowiednimi parametrami biochemicznymi krwi: WBC >4 000/ μ l, poziom płytek krwi >100 000/ μ l, kreatyniny w surowicy <1,5 mg/dl, bilirubiny w surowicy <1,5 mg/dl, z prawidłową diurezą >1 500 ml/24 godz., wywiad chorobowy nie obciążony chorobami serca.

Pacjenci z wcześniej leczonym nowotworem innym niż czerniak zostali wyłączeni z badania. Wiek chorych wahał się od 23 do 61 lat (mediana 43 lata).

W tab. 1. przedstawiono charakterystykę pacjentów odnośnie płci, wieku, lokalizacji pierwotnej guza i umiejscowienia przerzutów w chwili włączenia chorych do badania.

Wszyscy pacjenci wyrazili świadomą zgodę na proponowane leczenie.

Plan leczenia

Dawki leków i plan stosowanego reżimu chemioimmunoterapii opisano w tab. 2.

Cykl leczenia powtarzano co 21 dni. Zakładano podanie 3–6 kursów. Standardowo wszystkim pacjentom podawano leki wspomagające: Zofran 8 mg *i.v.* co 8 godz. w dniu chemioterapii; Paracetamol 500 mg *p.o.* co 6 godz. w dniu po-

Background and purpose: Metastatic melanoma is considered to be highly resistant to treatment. Authors of this work attempted to treat patients suffering from melanoma metastases using chemoimmunotherapy and evaluate the benefit and the toxicity of such treatment. The clinical effects and toxicity of treatment were estimated.

Material and methods: 12 patients aged from 23 to 61 years took part in the research. The period of observation lasted from 4 to 11 months. The schedule of treatment included CCNU, Dacarbazine, Cisplatin, Interferon-alfa, Interleukine-2 and Tamoxifen. The cycle of treatment was repeated every 21 days. 3 to 6 courses were assumed to be administered.

Results: In 3 patients the PD answer was determined, in 5 patients the ND answer, in 3 the PD answer, 1 person did not report after the first course. In 8 patients the third and fourth degree of hematological toxicity according to WHO was identified while in 4 patients the second degree was identified. In the majority of patients the treatment was stopped because of increasing toxicity. The average time of survival was 5 months.

Conclusion: Taking into consideration the toxicity of the therapy and small percentage of positive answers, according to this schedule chemoimmunotherapy connected with hormonotherapy is not justified in clinical practice.

Key words: melanoma metastases, chemoimmunotherapy, toxicity of therapy.

Tabela 1. Zestawienie płci, wieku, lokalizacji pierwotnej i rozsiewu choroby
Table 1. Information on the gender, age, primary localization and disease dissemination

Płeć	Wiek	Lokalizacja pierwotna choroby	Lokalizacja przerzutów
M	23	skóra głowy	węzły chłonne
M	30	skóra głowy	węzły chłonne, skóra, pęcherz moczowy, wątroba
M	31	skóra – kończyna dolna	skóra
K	33	skóra – kończyna dolna	węzły chłonne
M	42	skóra głowy	CUN
K	44	skóra – kończyna dolna	węzły chłonne, wątroba
M	44	skóra – kończyna dolna	płuco, CUN
K	45	skóra – tułów	węzły chłonne
K	48	gałka oczna	wątroba
M	49	ognisko pierwotne nieznane	węzły chłonne, płuco
M	54	skóra – tułów	skóra, płuco, wątroba
M	61	skóra – tułów	węzły chłonne

daniami interferonu; Indometacynę czopki 500 mg co 6 godz. w dniu podania interferonu.

Wyniki

Kryteria oceny odpowiedzi

Zastosowano standardowe kryteria odpowiedzi. CR (kompletną remisję) zdefiniowano jako całkowite zniknięcie cech guza w co najmniej 2 kolejnych badaniach klinicznych i radiologicznych w odstępie 4 tyg.; PR (częściową remisję) zdefiniowano jako zmniejszenie się powyżej 50 proc. 2 prostopadłych wymiarów guza w co najmniej 2 kolejnych badaniach w odstępie 4 tyg., bez żadnych nowych ognisk choroby; odpowiedź typu NC (stabilizacja choroby) została zdefiniowana jako zmniejszenie zmian o mniej niż 50 lub ich powiększenie się o nie więcej niż 25 proc. (przy zastosowaniu ww. kryteriów); PD (progresja choroby) – powiększenie się jednej lub więcej zmian o więcej niż 25 proc. lub pojawienie się nowych zmian.

W tab. 3. przedstawiono charakterystykę wyników leczenia dla każdego z pacjentów.

Mediana całkowitego czasu przeżycia od włączenia do programu wynosiła 5 mies. (4–11 mies.). Jedna pacjentka po pierwszym kursie nie zgłosiła się na dalsze leczenie.

Toksyczność leczenia

U 7 chorych przyczyną przerwania leczenia była zła tolerancja. Ze względu na objawy towarzyszące terapii 6 chorych samodzielnie podjęto decyzję o przerwaniu leczenia. Dominującymi objawami niepożądanymi były: podwyższona temperatura ciała, którą obserwowano u 11 pacjentów, w tym u 10 chorych obserwowano zwyczajki temperatury do 38–40°C (II stopień toksyczności wg WHO) oraz nudności i wymioty, które obserwowano u 11 chorych, w tym u 10 chorych w II i III stopniu toksyczności wg WHO. Innymi objawami ubocznymi były: toksyczność hematologiczna u 3 pacjentów, w tym u 2 chorych w IV stopniu toksyczności wg WHO, biegunka u 2 chorych, hipotonia u 3 chorych, osłabienie, senność u 1 chorego, zaczerwienienie twarzy u 1 chorego. U wszystkich pacjentów istotne było występowanie kilku objawów niepożądanych jednocześnie. Objawy uboczne, z wyjątkiem podwyższonej temperatury ciała, narastały wraz z przyjmowaniem kolejnych

Tabela 2. Schemat leczenia
Table 2. Treatment schedule

Dzień/Lek	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9–21
tamoksyfen <i>p.o.</i>	2x40mg	⇒	⇒	2 razy 10 mg	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒
CCNU <i>p.o.</i> co 6 tyg.				150 mg/m ²									
dakarbazyna <i>i.v.</i>				660 mg/m ²									
cisplatyna <i>i.v.</i>				75 mg/m ²									
interleukina-2 <i>s.c.</i>						3 mln/m ²	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	
interferon 2-alfa <i>s.c.</i>						3 mln j.		9 mlnj.		9 mln j.		9 mln j.	

kursów leczenia. Podwyższona temperatura ciała występowała w dniach immunoterapii i tylko w niewielkim stopniu udawało się ją opanować za pomocą leków objawowych. Obserwowano również narastające zmęczenie pacjentów leczeniem i objawami ubocznymi terapii. Każdy kurs leczenia wymagał od pacjenta 9-dniowego pobytu w szpitalu, co niewątpliwie było dodatkowym stresem.

Omówienie

W prezentowanym badaniu autorzy podjęli próbę zwiększenia skuteczności leczenia czerniaka złośliwego w IV stopniu zaawansowania, stosując połączenie wielolekowej chemioterapii z immunoterapią interleukiną-2 i interferonem-alfa oraz hormonoterapii tamoksyfenem.

Biologia czerniaka daje przesłanki do stwierdzenia, że przebieg kliniczny tego nowotworu często zależy od wpływu układu odpornościowego [7]. W leczeniu czerniaka w IV stopniu zaawansowania klinicznego duże nadzieje wiążą z terapią wpływającą na układ immunologiczny.

Terapia interleukiną-2 charakteryzuje się podobną skutecznością, jak interferonem-alfa i pozwala na uzyskanie 10–20-proc. remisji [8, 9, 13]. Wlewy komórek LAK są bardzo toksyczne i nie wywierają dodatkowego, istotnego klinicznie efektu przeciwnowotworowego [14].

European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group w badaniu klinicznym III fazy porównywało bioterapię jedynie interleukiną i interferonem-alfa z bioterapią i chemioterapią cisplatiną w przerzutowym czerniaku. Nie zanotowano żadnej różnicy w całkowitym przeżyciu albo procencie pacjentów pozostających w remisji choroby [15].

Wyniki uzyskane przez autorów nie odbiegają w istotny sposób od wyników opisywanych w innych publikacjach dotyczących leczenia czerniaka w IV stopniu zaawansowania, poddając ocenie przeżycia całkowite i stopień remisji choroby [10–12, 16].

W prezentowanym badaniu objawy uboczne stosowanego leczenia były silnie wyrażone i u większości chorych spowodowały przerwanie stosowanego schematu.

U wszystkich pacjentów istotne było występowanie kilku objawów niepożądanych jednocześnie, co jest zbieżne z opiniami innych autorów [17, 18].

Podwyższona temperatura ciała występowała w dniach immunoterapii i tylko w niewielkim stopniu udawało się ją opanować za pomocą leków objawowych.

Tabela 3. Zestawienie płci, wieku, liczby kursów, odpowiedzi na leczenie oraz czasu przeżycia pacjentów

Table 3. Information on the gender, age, number of courses, answer to treatment and time of survival of patients

Płeć	Wiek	Liczba kursów	Odpowiedź	Okres obserwacji (w mies.)
M	23	3	NC	5
M	30	2	NC	4
M	31	5	NC	6
K	33	3	NC	7
M	42	2	PD	4
K	44	5	PD	6
M	44	2	PR	5
K	45	6	PR	8
K	48	1	brak danych	
M	49	3	NC	5
M	54	8	PR	4
M	61	3	PD	11

Niezadowolające wyniki leczenia przerzutowego czerniaka skłaniają do poszukiwania nowych metod terapii, dających wyższy odsetek wyleczeń, z możliwą do zaakceptowania przez pacjentów toksycznością stosowanego leczenia.

Wnioski

Biorąc pod uwagę wysokie nasilenie toksyczności przy niskim procencie całkowitych wyleczeń, prezentowany przez autorów schemat leczenia pacjentów z czerniakiem w IV stopniu zaawansowania nie wnosi do praktyki klinicznej nowych możliwości postępowania.

Piśmiennictwo

- Atkins MB. The role of cytotoxic chemotherapeutic agents either alone or in combination with biological response modifiers. In: JM Kirkwood (ed.) *Molecular Diagnosis, Prevention and Therapy of Melanoma*. New York, Marcel Dekker, Inc, 1998: 219-51.
- Albino AP, Redd JA, McNutt NS. Malignant Melanoma. In: VT DeVita Jr, S Hellman, SA Rosenberg (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Lippincott and Raven Publishers, 1997: 1935-94.

3. Houghton AN, Legha S, Bajorin DF. Chemotherapy for Metastatic Melanoma. In: CM Balch, AN Houghton, SG Milton, et al. (eds). *Cutaneous Melanoma*. Philadelphia, J. B. Lippincott Company, 1992: 498-508.
4. 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; 6 (suppl 1): 15-20.
5. Kim KB, Eton O, East MJ, et al. Pilot study of high-dose, concurrent biochemotherapy for advanced melanoma. *Cancer* 2004; 101(3): 596-603.
6. Rhusthoven JJ, Quirt IC, Iscoe IA, et al. Randomized, double-blind placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine, and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1986; 14: 2083-90.
7. Keilholz U, Conradt C, Legha SS, et al. Results of interleukin-2-based treatment in advanced melanoma: a case record-based analysis of 631 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2921-9.
8. Sparano JA, Dutcher JP. Interleukin-2 for the treatment of advanced melanoma. *Hematol Oncol Ann* 1993; 1: 279-85.
9. Atkins MB, Lotze M, Dutcher JP. High dose recombinant interleukin-2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated from 1985-1993. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2105-16.
10. Legha SS, Buzaid AC. Role of recombinant interleukin-2 in combination with interferon- α and chemotherapy in the treatment of advanced melanoma. *Semin Oncol* 1993; 2 (suppl. 9): 27-32.
11. Atkins MB, O'Boyle KR, Sosman JA, et al. Multi-institutional phase II trial of intensive combination chemoimmunotherapy for metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1553-60.
12. Legha SS, Ring S, Eton O, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon- α and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1752-9.
13. Kirkwood JM. Studies of interferon in the therapy of melanoma. *Semin Oncol* 1991; 18 (suppl. 7): 83-9.
14. Grant AJ, Merchant RE, Hall RE. Interleukin-2 modulates the expression of lymphocyte function-associated antigen-one (LFA-1) and p150,95 during the generation of lymphokine-activated killer (LAK) cells. *Immunology* 1989; 66 (1): 117-24.
15. Keilholz U, Goey SH, Punt CJ, et al. Interferon α -2a and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma: a randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2579-88.
16. 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; 6: 2201-8.
17. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20 (8): 2045-52.
18. Eton O, Buzaid AC, Bedikian AY, et al. A phase II study of "decreasing" interleukin-2 plus interferon-alpha-2a in patients with progressive metastatic melanoma after chemotherapy. *Cancer* 2000; 88 (7): 1703-9.

Adres do korespondencji

dr med. **Krzysztof Roszkowski**
Centrum Onkologii
ul. Romanowskiej 2
85-796 Bydgoszcz
tel. +48 52 374 33 74
faks +48 52 374 33 01
e-mail: roszkowskik@co.bydgoszcz.pl