

Susanne Suckow¹
M. Suckow²
T. Waldmann¹
J. M. Pönnighaus¹
L. Kowalzik¹

Erfahrungen mit der adjuvanten Intron-A-Hochdosistherapie nach Kirkwood bei Hochrisikomelanomen der Stadien IIIa, IIIb und IV

Experience with Adjuvant High Dose Interferon Alpha Therapy According to Kirkwood in Patients with High Risk Melanoma with Locoregional or Distant Metastasis

Zusammenfassung

Tritt bei Patienten mit einem malignen Melanom eine lokale, regionale oder Fernmetastasierung auf, so stellt sich nach Erreichung klinischer Tumorfreiheit z. B. durch eine Operation wegen des hohen Rezidivrisikos die Frage nach einer adjuvanten Therapiemaßnahme. Wir berichten über die Erfahrungen und die Ergebnisse bei der Durchführung der Interferon-alpha-2b (Intron A[®])-Hochdosistherapie nach Kirkwood bei 22 Patienten über einen Zeitraum von 4 Jahren. Bei 4 Patienten (18%) wurde die Therapie wegen Nebenwirkungen frühzeitig in der i. v.-Therapiephase abgebrochen. Bei 11 Patienten (50%) musste die Interferondosis in der i. v.-Therapiephase, bei 4 Patienten (22%) in der s. c.-Therapiephase reduziert werden. Bei 5 Patienten (36%) kam es noch während der s. c.-Therapiephase zum Tumorrezidiv. Vier Patienten sind noch in der s. c.-Therapiephase. Bei den 14 protokollgerecht therapierten Patienten beträgt das mediane rezidivfreie Überleben gegenwärtig 19 Monate (1,58 Jahre), das Gesamtüberleben mindestens 27 Monate (2,25 Jahre).

Abstract

In patients with malignant melanoma suffering from local, regional or distant metastasis the question of an adjuvant treatment modality arises following surgical removal of detectable tumor because of the high risk of tumor relapse. We report on our experiences with interferon alpha 2b (Intron A[®])-high dose therapy according to Kirkwood in 22 patients over a time period of 4 years. In 4 patients (18%) therapy was discontinued on early during the i. v.-treatment phase because of side effects. In 11 patients (50%) the interferon dose had to be reduced during the i. v.-therapy phase, and in 4 patients (22%) during the s. c.-therapy phase. In 5 patients (36%) a tumor relapse occurred during the s. c.-therapy phase. Four relapse free patients are still within the s. c.-therapy phase. In the 14 patients whose treatment is finished or terminated according to protocol the median relapse free survival time is now 19 months (1.58 years), and their overall survival now at least 27 months (2.25 years).

Einleitung

Maligne Melanome nehmen jährlich einen Anteil von 2% aller bösartigen Krebserkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland ein. Derzeit liegt die Erkrankungsrate bei 10–15 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner. Es wird eine Verdopplungszeit der Inzidenz alle 12–15 Jahre angegeben [1].

Entscheidend für die Prognose ist die vertikale Tumordicke (nach Breslow), der histologische Typ sowie der Befallsstatus der regio-

nären Lymphknoten. Aber auch Alter, Geschlecht, Rasse und Hautfarbe scheinen eine Rolle zu spielen [2]. Ziel aller Therapien ist die Erhöhung der Chance auf eine vollständige und bleibende Heilung. Dazu trägt besonders die Abnahme der durchschnittlichen Tumordicke bei Erstdiagnose bei. Patienten mit einer Tumordicke von bis zu 1,5 mm besitzen durchschnittlich die gleiche Lebenserwartung wie die Allgemeinbevölkerung [3]. Bei dicken Primärtumoren, Satelliten-, In-transit-, Lymphknoten- oder Fernmetastasen sind nach Erreichung klinischer Tumorfreiheit z. B. durch eine Operation adjuvante Therapiemöglichkeiten

Institutsangaben

¹Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie des Vogtlandklinikums Plauen GmbH
(Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. habil. L. Kowalzik)
²Hautarzt-Praxis Bayreuth

Korrespondenzadresse

Dr. med. Susanne Suckow · Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie · Vogtlandklinikum Plauen GmbH · Maximilian-Kolbe-Weg 1a · 08529 Plauen

Bibliografie

Akt Dermatol 2002; 28: 21–24 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

wünschenswert. Mit der Entwicklung gentechnisch hergestellter Zytokine ergaben sich hierzu neue Ansätze in der adjuvanten Therapie. Ein signifikanter Überlebensvorteil von mit Interferon alpha 2b behandelten Patienten gegenüber unbehandelten Kontrollen wurde erstmals von Kirkwood u. Mitarb. beschrieben [4]. Diese Studie führte 1996 in den USA und 1997 in Deutschland zur Zulassung von IFN alpha 2b (Intron A®) auf dem Arzneimittelmarkt in der Indikation der adjuvanten Therapie des Melanoms bei Hochrisiko-Melanompatienten.

Wir wollen unsere Ergebnisse und Erfahrungen bei 22 Patienten, die im Zeitraum von Mai 1997 bis September 2001 mittels der adjuvanten Intron-A-Hochdosistherapie nach Kirkwood therapiert wurden, vorstellen.

Patienten

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 57,5 Jahre, wobei der jüngste Patient 33 Jahre und der älteste 72 Jahre alt war. Wir behandelten 7 Frauen und 15 Männer. Bei Therapiebeginn befanden sich 9 Patienten im Stadium IIIa und 12 Patienten im Stadium IIIb. Bei Therapiebeginn waren die Patienten klinisch tumorfrei. Bei Patienten im Stadium IIIa wurden die Satelliten- bzw. Intransit-Metastasen lokal vollständig exzidiert, Patienten im Stadium IIIb wurden mit einer radikalen Lymphknotenausträumung der befallenen Station behandelt. Ein Patient wurde nach Resektion von Lymphknotenmetastasen und Resektion einer solitären Lungenmetastase nach diesem Schema behandelt, da er noch keinerlei immunologisch wirksame Vorbehandlungen hatte und in eine andere adjuvante Therapiestudie nicht einwilligte.

Bei den Patienten wurde vierteljährlich eine körperliche Kontrolluntersuchung durchgeführt und alle 6 Monate ein apparatives Staging eingeleitet. Dies umfasste standardmäßig ein Röntgen-Thorax, eine Oberbauchsonographie bzw. einmal jährlich ein CT-Abdomen und eine Lymphknotenultraschalluntersuchung. Als Ausgangsbefunde wurden zusätzlich ein CT-Schädel und eine Skelettszintigraphie erhoben. Ergaben sich im Verlauf besondere Beschwerdepunkte, wurde das diagnostische Verfahren der Wahl eingesetzt.

Therapie und Verlauf

i. v.-Phase

Nach dem Therapieschema ist die Gabe von 20 Mio./m² IFN alpha 2b (Intron A®) i. v. über 4 Wochen für jeweils 5 Tage vorgesehen. IFN alpha 2b wurde dabei in unserer Klinik als Kurzinfusion über ca. 15 min verabreicht, in der Woche 1 erhielten die Patienten anschließend eine Infusion mit 500 ml 5%iger Glukose und 500 ml Elektrolytlösung, in der zweiten Woche 500 ml Elektrolytlösung. Als Begleitmedikation verabreichten wir an den Infusionstagen jeweils Paracetamol 1000 mg 3 × 1 Tablette. Zur Therapieüberwachung wurde 3 × täglich eine Temperaturkontrolle durchgeführt und alle zwei Tage Laborkontrollen veranlasst. Dieses Behandlungsschema konnte mit der vollen IFN-alpha-2b-Dosis bei 7 Patienten verabreicht werden. Bei 11 Patienten musste die Dosis meist nach 5–10 Infusionen auf 10 Mio. IE/m² reduziert werden. Gründe hierfür bestanden weniger in der subjektiven Verträglichkeit als in laborchemischen Auffälligkeiten. So fanden

sich bei 6 Patienten Erhöhungen der Leberfunktionsparameter ALAT und ASAT auf > 5fache der Norm, bei 4 Patienten wurde eine Dosisreduktion wegen einer Granulozytopenie vorgenommen. Bei einem Patienten musste wegen einer Erhöhung der Muskelenzyme (Kreatinkinase und Myoglobin) eine Dosisreduktion erfolgen. Bei 3 Patienten konnte trotz Therapiefortsetzung wieder eine Normalisierung der Blutwerte verzeichnet werden, so dass zum Ende der Behandlung (letzte 3–5 Infusionen) wieder die volle Dosis gegeben werden konnte.

Bei fast allen Patienten trat als Nebenwirkung, trotz der Gabe von Paracetamol, zumindest an den ersten 2 Behandlungstagen erhöhte Temperatur (von 37,2 bis 39,4 °C) auf. Zusätzlich klagten 18 Patienten über Schüttelfrost. Im Verlauf der Therapie nahm diese Nebenwirkung vollständig ab. Während der 4-wöchigen i. v.-Therapie, bei der meist die Woche 1 unter stationären Bedingungen und die Wochen 2–4 in unserer Tumorumambulanz durchgeführt werden konnten, gaben 70% der Patienten als Nebenwirkungen Müdigkeit, Schläppheitsgefühl und Appetitlosigkeit an.

Bei 4 Patienten musste die Therapie wegen zu starker Nebenwirkungen bereits in der i. v.-Phase abgebrochen werden. Hierbei standen in 2 Fällen vorwiegend gastrointestinale Probleme sowie starke Kopfschmerzen im Vordergrund, ein Patient erlitt orthostatische Dysregulationen bis hin zum Kreislaufkollaps. Bei einer Patientin trat eine starke Erhöhung der Muskelenzyme auf. Nach einer Therapiepause wurde ein neuer Behandlungsversuch unternommen, leider trat bei allen Patienten jeweils die gleiche Beschwerdesymptomatik wieder auf, so dass eine weitere Therapie abgelehnt wurde. Im weiteren Verlauf verstarben zwei dieser Patienten an einer Metastasierung, die anderen 2 Patienten sind in der Nachbeobachtungszeit von 15 bzw. 12 Monaten tumorfrei.

Eine schematische Darstellung der i. v.-Phase folgt in Abb. 1.

s. c.-Phase

Das Behandlungsschema sieht die Gabe von 10 Mio. IE/m² jeweils 3 × wöchentlich s. c. für 48 Wochen vor. Diese Dosis erhielten 5 Patienten bis zum Therapieende. Bei 4 Patienten wurde im Behandlungsverlauf die Dosis wegen subjektiver Nebenwirkungen oder laborchemischer Auffälligkeiten auf zuletzt 3–6 Mio. IE/m² reduziert. Dabei standen laborchemisch bei 3 Patienten eine Erhöhung der Leberwerte und bei einem Patienten die Erhöhung der Muskelenzyme im Vordergrund. In keinem Behandlungsfall musste die s. c.-Phase wegen subjektiver Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Leider kam es bei 5 Patienten unter laufender adjuvanter Therapie zu einem Progress der Erkrankung mit Organmetastasierung, so dass die Therapie abgebrochen und entsprechend dem fortgeschrittenen Tumorstadium eine mögliche operative Metastasenentfernung bzw. eine Chemotherapie eingeleitet wurde (siehe Abb. 2 u. 3).

4 Patienten werden zur Zeit noch in der s. c.-Phase von uns behandelt.

Während der 11-monatigen Behandlungsphase klagten alle Patienten über eine Müdigkeit und Schwächegefühl. 50% gaben gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Völlegefühl, bitteren

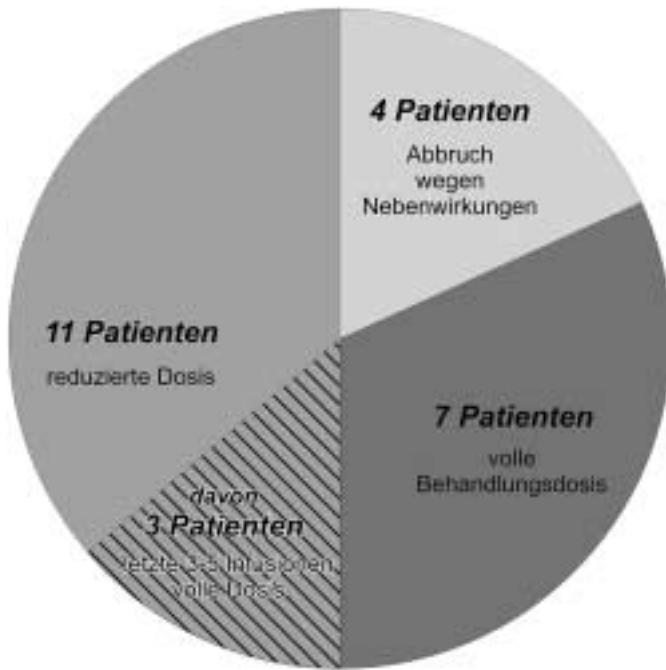


Abb. 1 Behandelte Patienten in der i.v.-Phase (n = 22 Patienten).

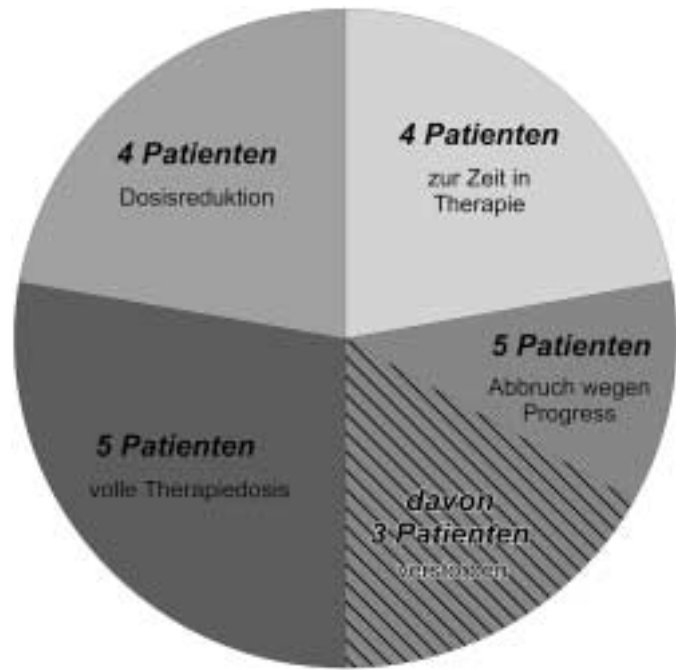


Abb. 2 Behandelte Patienten in der s.c.-Phase (n = 18 Patienten).

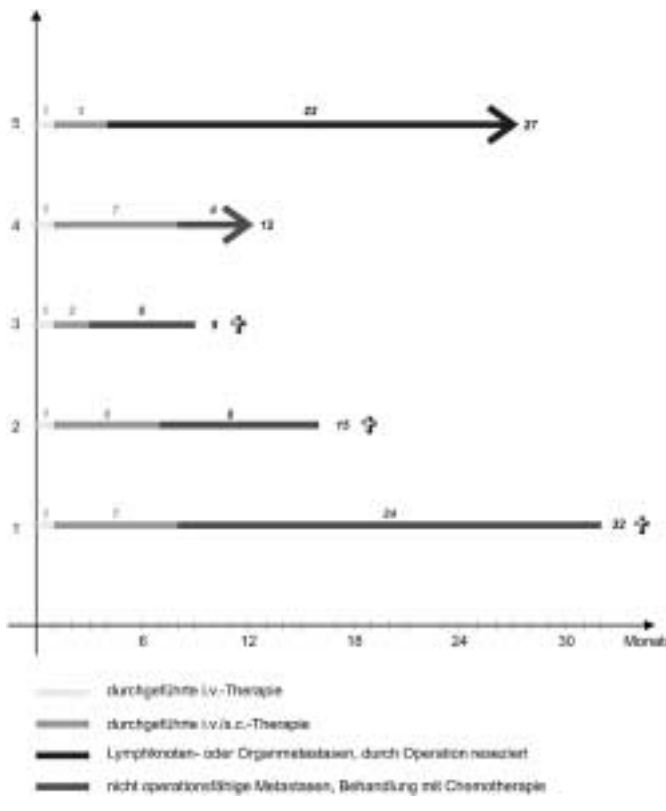


Abb. 3 Abbruch in s.c.-Phase wegen Progress.

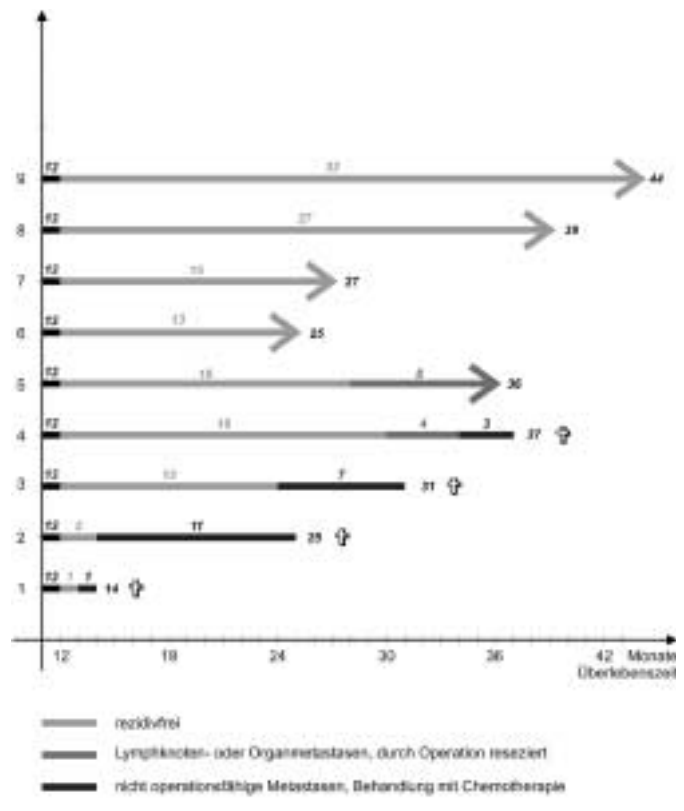


Abb. 4 Nachbeobachtungszeit nach Therapieende.

Geschmack und teilweise Erbrechen) an. 90% der Patienten verloren an Körpergewicht (bis zu 10 kg). 4 Patienten berichteten über Depressionen, litten unter Antriebslosigkeit sowie Mutlosigkeit. 10 Patienten erlitten einen Haarausfall. Bei einem Patienten wurde wegen des Auftretens eines metabolischen Syndroms (Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie sowie der Manifestation eines Diabetes mellitus) die Meldung über ein uner-

wünschtes Ereignis veranlasst. Allerdings konnte nach medikamentöser Einstellung die Interferontherapie fortgesetzt werden.

Nachbeobachtungsphase

9 Patienten wurden über die vorgesehenen 12 Monate mit der adjuvanten Therapie mit IFN-alpha-2b nach Kirkwood behandelt.

In Abb. 4 ist der weitere Krankheitsverlauf dieser Patienten dargestellt.

Betrachtet man die Gesamtüberlebenszeit von den protokollgerecht behandelten 14 Patienten, die in den Abb. 3 u. 4 dargestellt sind, so beträgt der Zeitraum zwischen 9 und mindestens 44 Monaten. Hierbei blieben die 4 Patienten, die in der i.v.-Phase wegen Nebenwirkungen die Therapie frühzeitig abbrachen, sowie die 4 Patienten, die zur Zeit noch in der s.c.-Therapiephase sind, unberücksichtigt. Die mediane Überlebenszeit beträgt derzeit 27 Monate. Für die rezidivfreie Überlebenszeit können wir Zeiträume zwischen 3 und mindestens 44 Monaten angeben, die mediane rezidivfreie Überlebenszeit beträgt derzeit 19 Monate. Bei einem Patienten wurde nach 28 Monaten Rezidivfreiheit eine solitäre Milzmetastase exstirpiert. Im Staging 6 Monate später bestand Tumorfreiheit. 7 Patienten sind in der Nachbeobachtungszeit an einem Progress verstorben, wobei Metastasen nach 3–30 Monaten (Median 13 Monate) aufgetreten sind.

Diskussion

Patienten im Stadium IIIa und IIIb erreichen dieses Stadium nach durchschnittlich 32 Monaten nach Operation des Primärtumors und 38% dieses Patientenkollektivs überleben weitere 5 Jahre [5]. Deshalb wird seit Jahrzehnten nach adjuvanten Therapiekonzepten gesucht. Mit der Substanz Interferon alpha wurden erstmals in prospektiv randomisierten Studien signifikante Prognosevorteile für die Behandelten im Vergleich zu Unbehandelten nachgewiesen. Die erste Studie (EST 1684) stellte die Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) vor [4]. Hierbei behandelten Kirkwood u. Mitarb. mit maximal tolerablen Interferon-Dosierungen. Seit 1984 wurden 287 Patienten im Stadium IIIb und Primärtumoren größer als 4 mm therapiert. Dabei wurde das von uns verwendete Therapieschema mit Interferon alpha 2b verabreicht. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 6,9 Jahren zeigte sich im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpatienten nicht nur eine verbesserte rezidivfreie Überlebenszeit (1,72 Jahre vs. 0,98 Jahre, Fünfjahresrezidivfreiheit 37% vs. 26%) sondern auch eine verlängerte Gesamtüberlebenszeit von 3,8 Jahren versus 2,8 Jahren und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 46% versus 37%. In diesem Patientenkollektiv wurde bei 60% eine Dosisreduktion vorgenommen. 25% der Patienten brachen die Therapie wegen Nebenwirkungen ab. 1990 wurde durch die ECOG eine Nachfolgestudie (EST 1690) eingeleitet, bei der 3 Patientengruppen (Hochdosistherapie – Niedrigdosistherapie – unbehandelte Kontrolle) verglichen wurden [6]. In der Gruppe der Hochdosistherapie ergab sich eine Überlebensrate für 5 Jahre von 44% im Vergleich zu 35% bei unbehandelten Melanom-Kontrollpatienten. In der statistischen Auswertung zeigte sich lediglich eine Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit für Patienten, die mittels Hochdosistherapie behandelt wurden, aber keine Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit. Als Grund wurde ein verlängertes Überleben der Kontrollpatienten im Vergleich zu vorhergehender Studie angeführt. Eine weitere Studie von Kirkwood u. Mitarb. überprüfte die Wirksamkeit einer Gangliosidvaccine im Vergleich zur Intron-A-Hochdosistherapie an 774 Patienten mit malignen Melanomen der Stadien IIb–III [7]. Diese Studie musste vor Ende der Rekrutierungszeit wegen des hochsignifikanten Vorteils hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens als auch der Gesamtüberlebenszeit in der Gruppe der mit Interfe-

ron-alpha 2b-behandelten Patienten abgebrochen werden. Diese Studien unterstützen den Einsatz der Interferontherapie bei Patienten mit Hochrisikomelanomen.

In unserer Klinik wurden 22 Patienten mit der Hochdosis-Interferon-alpha-Therapie behandelt. In der i.v.-Phase wurde bei 50% der Patienten die Dosis reduziert, 18% der Patienten brachen die Behandlung ab. In der s.c.-Phase, die bei 18 Patienten begonnen und bei 9 Patienten für 11 Monate verabreicht wurde, musste in 33,3% (3 von 9 Patienten) die Dosis verringert werden. Bei 4 Patienten läuft derzeit noch die s.c.-Phase. In der Gruppe mit rezidivfreiem Überleben nach voller Therapiezeit reduzierten wir bei 2 von 4 Patienten die s.c.-Dosis. Von 22 Patienten, die von uns behandelt wurden, sind zum jetzigen Zeitpunkt 9 Todesfälle zu beklagen, wobei 2 nach Abbruch der i.v.-Phase, 3 nach Progression in der s.c.-Phase und 4 nach vollständig durchgeführter Therapie auftraten. Eine Aussage zu einer längeren Nachbeobachtungszeit ist derzeit noch nicht möglich, die mediane rezidivfreie Überlebenszeit der protokollgerecht therapierten 14 Patienten beträgt zur Zeit 19 Monate.

Zusammenfassend rechtfertigen die vorgelegten Studien eine adjuvante Therapie mit Interferon alpha 2b, zumal uns derzeit keine Alternative zu dieser Behandlung und Medikamentengruppe zur Verfügung steht. Ziel der Therapie ist die bereits nachgewiesene Verlängerung der Rezidivfreiheit sowie die Erhöhung der Gesamtüberlebenszeit [4, 7].

Das Nebenwirkungsspektrum ist dabei jedoch zu beachten. Nach unserer Erfahrung ist die i.v.-Phase besonders von laborchemischen Auffälligkeiten geprägt, während es in der s.c.-Phase mehr zu subjektiven Beschwerden kommt. Zur Durchführung ist eine gute Patienten-Compliance sowie eine straffe Therapieüberwachung mit Nebenwirkungsmanagement erforderlich. Sind diese beiden Komponenten vorhanden, lässt sich diese Therapie nach unseren Erfahrungen gut durchführen.

Literatur

- 1 Tilgen W, Uhl K. Zytokine in der Therapie des malignen Melanoms. *Onkologie Service* aktuell 1997; 2: 3–7
- 2 Garrison M, Nathanson L. Prognosis and Staging in Melanoma. *Semin Oncol* 1996; 6: 725–733
- 3 Volkenandt M, Schmidt M, Konz B, Gummer M, Hein R, Plewig G, Hölzel D. Klinisch-epidemiologische Daten von Patienten mit malignen Melanomen aus dem Bereich des Tumorzentrums München von 1977 bis 1997. *Hautarzt* 1999; 50: 470–478
- 4 Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alpha 2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *Clin Oncol* 1996; 14: 7–17
- 5 Schmidt M, Hölzel D. Klinisch-epidemiologische Daten zum Melanom aus dem Bereich des Tumorzentrums München. *Manual Maligne Melanome*. München: W. Zuckschwerdt, 2000: 2–6
- 6 Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, Smith TJ, Rao U, Steele M, Blum RH. High- and low-dose interferon alpha 2b in high risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444–2458
- 7 Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, Rao U. High-dose interferon alpha-2b significantly prolongs relaps-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIb–III melanoma: Results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2370–2380