

# MELANOMA FÓRUM

Tomáš Šálek

Národný onkologický ústav, Bratislava

17. a 18. októbra 2008 sa uskutočnilo v Žiline sympóziu venované téme *Diagnostika a liečba malígneho melanómu*. Koordinátorom podujatia bol MUDr. Tomáš Šálek, riaditeľ Národného onkologického ústavu (NOÚ) v Bratislave. Sympóziu sa uskutočnilo pod odbornou záštitou NOÚ.

Onkológia (Bratisl.), 2008, roč. 3 (6): 407–410

Program pozostával z dvoch prednáškových blokov a následne pokračoval prácou v skupinách. **V časti venovanej diagnostike a operačnej liečbe** odzneli štyri prednášky s témou malígneho melanómu z pohľadu dermatológa, PET diagnostika, patológia a plastického chirurga. **V časti venovanej onkologickej terapii** odznelo päť prednášok s tematikou adjuvantnej terapie malígneho melanómu, manažmentu toxicity liečby vysokodávkovaným interferénom, liečby metastatického melanómu, rádioterapie malígneho melanómu a použitia pegylovaného interferónu alfa-2b v liečbe malígneho melanómu.

Aktivita v skupinách bola rozdelená na 3 zóny – západné Slovensko (koordinátori MUDr. Havránková a MUDr. Borecká) stredné Slovensko (koordinátori MUDr. Hrubý a MUDr. Mazalová) a východné Slovensko (koordinátori MUDr. Pihúriková a MUDr. Beniak), kde sa riešili aktuálne otázky a problémy v regiónoch.

Sympóziu otvoril prim MUDr. T. Šálek úvodným konštatovaním, že malígný melanóm sa stáva stále závažnejším problémom onkologickej praxe. Závažnosť vyplýva z neustále narastajúcej incidence ochorenia (ročne cca 5 %), ktorá sa dáva do súvisu so životným štýlom obyvateľstva (opaľovanie sa v letných mesiacoch, dovolenky v južných krajinách) ako i so stenšujúcou sa ozónovou vrstvou. Závažnosť tohto ochorenia je aj v súvislosti s neúspešným vývojom nových efektívnych liekov na liečbu tohto ochorenia.

**Malígný melanóm z pohľadu dermatológa** hodnotila prim. MUDr. E. Mináriková, PhD. z FNŠP Martin, ktorá uviedla, že malígný melanóm získal väčšiu pozornosť až v 2. polovici 20. storočia. V roku 2002 bolo v SR zaznamenaných 231 nových prípadov u mužov a 279 nových prípadov u žien, vyskyt je u mužov 8,8 na 100 000 obyvateľov a u žien 10,1 na 100 000 obyvateľov. Primárka Mináriková porovnala incidenciu malígneho melanómu v SR s ostatnými štátmi sveta, ktorá bola v SR bola v roku 2002 na 26. mieste na svete (zdroj Globocan 2002). Následne menovala štyri najčastejšie typy malígneho melanómu: lentigo maligna melanóm (LMM); povrchovo sa šíriaci malígný melanóm (SSM); nodulárny malígný melanóm (NMM); akralný lentiginózný melanóm (ALM). Ďalšími typmi sú dezmoplastický, amelanotický, mi-

nimal deviation melanoma, névoidný, neurotropný, podnechtové, sliznicové a očné melanómy. Malígne melanómy typu SSM tvoria 65 – 75 % prípadov. Ich histologický obraz je charakteristický pagetoidným šírením melanómových buniek. Malígne melanómy typu LMM tvoria 4 – 10 % prípadov s histologickým obrazom s charakteristickými nepravidelne splývajúcimi hniezdami melanómových buniek šíriacich sa v epiderme. Malígne melanómy typu NMM tvoria 15 – 30 % prípadov (histologický obraz je charakteristický vertikálnou fázou rastu). Malígne melanómy typu ALM tvoria 2 – 10 % prípadov. Diferenciálna diagnostika medzi pigmentovým névom a malígnym melanómom používa schému ABCDE (A – asymetrický tvar), B – borders (okraje), C – color (farba), D – diameter (rozmer), E – evolution (vývoj zmien) a dermatoskopiu. Histologická diagnostika malígnych melanómov sa opiera o imunohistochemický dôkaz HMB-45, Melan-A a S-100 proteínu. Hrúbka melanómov podľa Breslawa vyjadruje vzdialenosť od *stratum granulosum* po najhlbšiu časť tumoru. Na predoperačné vyšetrenie melanómov sa používa vysokofrekvenčný 20 MHz ultrasonograf, ktorý má rozlíšenie 72  $\mu$ m a preniká do hĺbky 8 – 10 mm.

Dôvody použitia **PET a PET/CT v manažmente malígneho melanómu** vo svojej prednáške objasnil MUDr. Pavol Povinec PhD., z PET Centra Biont, Bratislava a uviedol aj vlastné skúsenosti získané na pracovisku. PET je založená na identickom princípe ako ostatné vyšetrovacie metódy v nukleárnej medicíne, t. j. značkovacej metóde. Použitie je založené na rozdielnom metabolizme glukózy normálnou a nádorovou bunkou. Stupeň malignity zodpovedá stupňu vychytávania  $^{18}$ F-FDG. Nová generácia tomografů využíva kombináciu morfológického vyšetrenia s funkčným. Výhodou fúzie obrazov je vyššia senzitivita a špecifita oproti PET a skrátenie doby vyšetrenia. PET je často používaná na staging a follow-up pri viacerých malignitách. Pri monitorovaní efektu liečby je indikátorom poklesu metabolickej aktivity lézie (SUV). PET umožňuje potvrdenie dosiahnutia remisie. Následne primár Povinec prezentoval vlastné skúsenosti. Od 25. 10. 2005 do septembra 2008 vykonali 3 080 vyšetrení, z toho 398 (približne 13 %) s diagnózou malígný melanóm.

Primár Povinec konštatoval, že 18F-FDG-PET/CT má obmedzené použitie v štádiách I, II a nenahradí biopsiu sentinelovej lymfatickej uzliny. Je metódou voľby pre diagnostiku vzdialených metastáz a pred rozhodnutím o metastazektómii. Hranica detekcie je približne 7 mm (pľúca, hepar), problémy sú v oblastiach s fyziologicky vyššou metabolickou aktivitou alebo v dôsledku exkrécie (mozog, obličky, močový mechúr). Pre riziko falošnej pozitivity je potrebné histologizovať nové lézie. V približne v 5 % vedie k odhaleniu neočakávaných sekundárnych patológií.

**Diagnostika malígneho melanómu z pohľadu patológa** bola témou prednášky MUDr. P. Bohuša z Oddelenia patológie FNLP Košice, ktorý uviedol klasifikáciu melanómu podľa typu buniek, ktorá je nasledovná: epiteloidný malígný melanóm, ktorého variantou je névoidný malígný melanóm; vretenobunkový malígný melanóm (*lentigo maligna melanoma*, *acral melanoma*, *mucosal melanoma*), ktorého variantou je dezmoplastický malígný melanóm. Hrúbka podľa Breslawa je hrúbka od povrchu epidermy (ulcerácie). Pri hrúbke podľa Breslawa 0,76 mm je 10-ročné prežítie 90 – 92 %, pri hrúbke podľa Breslawa 1,0 mm je 10-ročné prežítie 80 % a pri hrúbke podľa Breslawa 4,0 mm je 10-ročné prežítie 50 %. Je to najdôležitejší parameter mukozálnych malígnych melanómov. Hladina podľa Clarka je menej dôležitá ako hrúbka a ulcerácia. Je dôležitá najmä pri tenkých malígnych melanómoch (hrúbka < 1 mm). Mitotický index na  $\text{mm}^2$  sa stanovuje pri každom melanóme. Identifikujú sa horúce miesta (hot spots). Ki67 proliferačný index je diagnostickým markerom a podľa viacerých štúdií aj prognostickým markerom. Podľa zápalovej odpovede sa rozoznáva: briskná zápalová odpoveď (difúzný zápal v tumore alebo viac ako 90 % obvodu) so 77 % 8-ročným prežítím; non-briskná zápalová odpoveď (iba fokálne) s 53 % 8-ročným prežítím; žiadna zápalová odpoveď s 37 % 8-ročným prežítím. Dôležitá je diferenciálna diagnostika medzi benígnymi névovými bunkami a metastázami/mikrometastázami. Diagnostika melanómu môže byť komplikovaná. Kompletná zhoda expertov pri diagnosticky obtiažnych léziách je iba v 50 – 60 %. Patológ si môže pomôcť konzultáciou s klinikom alebo s expertom (najlepšie viacerými na inom oddelení), proliferač-

ným indexom Ki67 a expresiou p53. Neexistuje spofahlivý imunohistochemický marker malígneho melanómu. HMB45 a Melan A sú bez jednoznačného diferenciuálneho diagnostického významu. Veľká časť melanocytárnych lézií je morfológicky hraničná (*borderline*). Diagnostické rozpaky by mali byť jasne vyjadrené v bioptickom závere. Pacient by mal byť plne informovaný a mala by mu byť ponúknutá optimálna liečba.

**Adjuvantnej liečbe vysokorizikového malígneho melanómu** bola venovaná prednáška **MUDr. J. Dolinského z Internej kliniky NOÚ Bratislava**. Za vysokorizikový melanóm z dôvodu novej rekurencie ochorenia sa podľa autora považuje: primárny melanóm s hrúbkou podľa Breslowa > 4 mm, T4a – T4b, N0, M0, štádium IIB, IIC (relaps vzniká u 50 % pacientov); primárny melanóm novej hrúbky s postihnutím regionálnych lymfatických uzlín, N1 – N3, štádium IIIA – IIIC (relaps vzniká u 50 – 85 % pacientov); lokoregionálna rekurencia.

**Rozoznávajú sa nasledovné dávkovacie režimy interferónu alfa-2b:** veľmi nízka dávka (*very low dose*, VLD) – 0,5 – 1 MU; nízka dávka (*low dose*, LD) – 3 MU; stredná dávka (*intermediate dose*, ID) – 5 – 10 MU; vysoká dávka (*high dose*, HD) > 10 MU.

Rozdiel medzi USA a Európou v adjuvantnej liečbe vysokorizikového melanómu spočíva v tom, že v USA sa používa HD IFN alfa-2b a v Európe sa používajú VLD, LD, ID IFN alfa-2b a observácia. HD IFN alfa-2b v adjuvantnej liečbe hodnotili 4 štúdie. V štúdiu **NCCTG** v ramene s liečbou HD IFN alfa-2b došlo k štatisticky významnému predĺženiu bezchorobného prežívania (*disease free survival*, DFS) a štatisticky významnému predĺženiu celkového prežívania (*overall survival*, OS). V štúdiu **ECOG E 1684** v ramene s liečbou HD IFN alfa-2b došlo k štatisticky významnému predĺženiu DFS a OS. V ďalšej štúdiu **ECOG E 1690** v ramene s liečbou HD IFN alfa-2b došlo k štatisticky významnému predĺženiu DFS bez štatisticky významného predĺženia OS. Do štúdie **ECOG E 1694** bolo zahrnutých 880 pacientov v štádiu T4 a N1, ktorí boli randomizovaní na HD IFN alfa-2b versus GMK vakcináciu. V ramene s liečbou HD IFN alfa-2b došlo k štatisticky významnému predĺženiu DFS a OS.

LD IFN alfa-2b v adjuvantnej terapii nepredlžuje prežitie pri vysokorizikovom melanóme. Svedčí o tom celkovo 7 negatívnych randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií. Posledná a najväčšia z týchto štúdií bola štúdia AIM HIGH s mediánom sledovania 6,8 roka, v ktorej boli pacienti randomizovaní na IFN alfa 2a 3 MU 3-krát týždenne počas 2 rokov verzus observáciu. Nepotvrdil sa významný rozdiel v bezrelapsovom a celkovom prežití. V súčasnosti sú študované vakcíny v adjuvantnej liečbe.

Z vakcinácie zrejme profitujú pacienti, u ktorých sa dosiahla imunitná odpoveď na antigény melanómu. Zatiaľ sa nepotvrdil ich vplyv na významné predĺženie celkového prežívania liečených pacientov.

**Argumenty v prospech adjuvantného HD IFN alfa-2b:**

1. jednoznačné zlepšenie bezrelapsového prežívania (DFS) v 4 zo 4 randomizovaných štúdií a významné predĺženie celkového prežívania (OS) v 2 zo 4 randomizovaných štúdií,
2. porovnateľná cena liečby s inými používanými nákladnými chemoterapiami,
3. významná, avšak akceptovateľná toxicita. V štúdiu ECOG E 1684 pacienti v ramene s HD IFN alfa-2b žili o 8,9 mesiaca dlhšie bez relapsu a prežili o 7 mesiacov dlhšie. Na druhej strane žili s toxicitou liečby 5,8 mesiaca.

**Argumenty proti adjuvantnému HD IFN alfa-2b:**

1. FDA skoro vydal certifikát na adjuvantnú liečbu. V štúdiu ECOG E 1684 neboli pacienti stratifikovaní podľa počtu postihnutých lymfatických uzlín. Chýbala konfirmačná štúdia. Oprávnenie FDA platilo pre štádium IIB a III, v štúdiu ECOG E 1684 však chýbal dostatok pacientov na štatistickú analýzu podskupiny IIB.).
2. Nie je jasne definované, ktorí vysokorizikoví pacienti budú najviac profitovať z adjuvantnej liečby (3 zo 4 štúdií nepotvrdili zlepšenie prežívania u pacientov v štádiu T4, N0, M0).
3. Liečba je príliš toxická.

V prospech adjuvantného HD IFN alfa-2b hovorí skutočnosť, že neexistuje iná efektívna adjuvantná liečba. Observácia však zostáva aj v roku 2008 alternatívou pre informovaného pacienta, ktorý odmieta liečbu.

**Manažmentom toxicity liečby vysokodávkovaným IFN alfa u pacientov s malígnym melanómom** sa zaoberala **MUDr. Z. Hlavatá z Internej kliniky NOÚ Bratislava**. Uviedla, že mechanizmus vzniku toxicity asociovanej s IFN alfa je nasledovný: Podanie exogénneho IFN alfa vedie ku kaskáde cytokínov TNF alfa, IL-1, IL-2, IL-6 a IFN gama. Tieto sa uplatňujú ako mediátory bunkovej zápalovej imunitnej odpovede na vírusovú infekciu, z čoho vyplýva podobnosť symptómov (únava, depresia, kognitívne zmeny, anorexia). Táto signálna cesta je spoločná aj pre neuroendokrinný systém. Neuromediátory sú príčinou neurotoxicity (cez hypotalamus, dopamín a serotonín). TNF alfa, IL-1 a IL-6 pôsobia ako endogénne pyrogény. IFN alfa a IL-1 vyvolávajú nauzeu a zvracanie (cez serotonín). IL-1, IL-2, IL-6 a TNF alfa vyvolávajú únavu (cez ACTH, nadobličky a štítnu žľazu). **Akútna toxicita** sa prejavuje syndrómom podobným chrípke (*flu-like syndrome*), kožnými reakciami a laboratornými abnormalitami (hematologické a ne-

hematologické – hepatálne enzýmy, triacylglyceroly). **Chronická toxicita** sa prejavuje únavou, anorexiou, stratou hmotnosti, depresiou a laboratornými zmenami. Podiel ukončených terapií interferónom alfa-2b vo vysokej dávke (HDI) bol štatisticky významne vyšší u pacientov s príjmom tekutín > 1,5 l/deň ako u pacientov s príjmom tekutín < 1,5 l/deň (64 % vs 32 %; p < 0,0001). **Postup pri manažmente toxicity:** Pri flu-like syndróme sa uplatňuje podanie večer a profylaktické podávanie antipyretík. Pri nevoľnosti a zvracaní sa podávajú metoklopramid, chlórpromazín a setróny. Pri tekutinovej nerovnováhe hydratačný režim s príjmom 500 – 1000 ml tekutín/deň i. v., sledovanie bilancie tekutín, hmotnosti, tlaku krvi a pulzu. Z laboratorných parametrov sa sledujú krvný obraz a biochémia (hepatálne testy). Pri únave je nutné diferenciuálne-diagnosticky vylúčiť súvislosť s anorexiou, hypotyreózou, anémiou, depresiou a dehydratáciou. Pri depresii je nutné konzultovať psychiatra a podávať antidepresíva. Pri anorexii sa podávajú prokinetika (pri poruche črevnej motility), antiemetiká (pri nevoľnosti), podporná výživa a megestrol acetát. Dávku limitujúca toxicita pre IFN alfa-2b je počet granulocytov menej ako 500 a vzostup hepatálnych testov (AST, ALT) na viac ako 5-násobok normy. Odporúčaná modifikácia dávky pri prvej udalosti je 33 % redukcia dávky, pri 2. udalosti 66 % redukcia dávky a pri 3. udalosti prerušenie liečby.

Prednáška **MUDr. T. Šáleka z Internej kliniky NOÚ Bratislava** bola venovaná **terapii metastatického melanómu**. Ako uviedol v úvode, celkové prežitie pri metastatickom melanóme sa pohybuje od 4,7 do 11 mesiacov s mediánom 8,5 mesiaca. Systémová chemoterapia má nízku efektivitu a štandardná terapia nie je jednoznačne definovaná. Dakarbazín (DTIC) viedol u 1 936 pacientov k liečebnej odpovedi 20 %, temozolomid u 200 pacientov k liečebnej odpovedi 17 %, karmustin (BCNU) u 122 pacientov k liečebnej odpovedi 18 %, lomustin (CCNU) u 270 pacientov k liečebnej odpovedi 13 %, fotemustín u 153 pacientov k liečebnej odpovedi 24 %, cisplatina u 188 pacientov k liečebnej odpovedi 23 %, karboplatina u 43 pacientov k liečebnej odpovedi 16 %, paklitaxel u 53 pacientov k liečebnej odpovedi 13 % a vinblastín u 62 pacientov k liečebnej odpovedi 13 %.

**Dakarbazín** je alkylačná látka. Jej efektivita je 10 – 20 %. Je súčasťou štandardnej, resp. najpoužívanejšej terapie. Dakarbazín sa konvertuje v pečeni na metabolit mitozolomid. Medián trvania odpovede je 4 mesiace. **Temozolomid** sa konvertuje na mitozolomid. Prestupuje slizničnou membránou a hematoencefalickou bariérou. **Fotemustín** je trefogeneračný metabolit nitrozourey. V porovnaní s dakarbazínom viedol k vyššej miere odpovede (response rate, RR) (15 % pri fotemustíne vs 7,2 %

pri dakarbazíne) a dlhšiemu celkovému prežívaniu o 1,6 mesiaca. **Z kombinácií** viedol **Dartmouth režim** (dakarbazín + karmustin + cisplatina + tamoxifén) k RR 18,5 % v porovnaní s 10,2 % pri samotnom dakarbazíne. Rozdiel v celkovom prežívaní nebol štatisticky signifikantný. **CVD režim** (dakarbazín + vinblastín + cisplatina) viedol k RR 30 – 40 %. Kombinácie teda viedli k vyššej efektívnosti v liečebných odpovediach bez prínosu pre celkové prežívanie. Ako uviedol MUDr. Šálek, zatiaľ čo o liečbe v 1. línii prebiehajú diskusie, liečba v 2. línii je otázna. V praxi interného oddelenia E NOÚ používajú buď kombinácie derivátov platiny alebo kombinácie taxánu s vinorelbínom. **Z biologických terapií** vedie **interferón alfa-2b** k RR 15 %. Jeho účinnosť je najvyššia pri malej chorobe, neviscerálnom postihnutí a dobrom výkonnostnom stave. **IL-2** sa používa vo vysokej dávke (*high dose*, HD) 600 000 – 720 000 IU/kg každých 8 hodín v 14 dávkach. Vedie k liečebným odpovediam v 15 % (z nich 55 – 60 % trvá viac ako 2 roky), kompletným remisiám v 6 % a mediánu prežívania 12 mesiacov. Pri chirurgickej liečbe rekurencií je opäť dlhodobé prežívanie. Toxicita terapie IL-2 sa prejavuje hypotenziou, retenciou tekutín, acidózou, renálnou insuficienciou, neurotoxicitou a kardiovaskulárnou toxicitou. **Z kombinácií bioterapie** sú výhodné kombinácie IFN alfa-2b + IL-2 pre synergiu účinku a iný toxický profil, ovšem táto terapia sa neodporúča ako štandardná terapia a terapia v ambulantnej praxi. **Biochemoterapia** v štúdiách fázy II viedla k liečebným odpovediam približne 50 %. Kombinácie ovšem nevedli k zlepšeniu celkového prežívania. Z hormonoterapie sú uvádzané anekdotické odpovede v štúdiách fázy I – II s antiestrogénom tamoxifénom. Negatívne boli výsledky štúdie s „antisense“ molekulovo cieľným Bcl2 inhibítorom mitochondriálnej apoptózy oblimersenom. Nepotvrdilo sa predĺženie prežívania pri kombinácii histamínu s IL-2. „Riešenie prinesú pravdepodobne nové cieľné terapie.“

**MUDr. Z. Dolinská z Rádioterapeutického oddelenia NOÚ Bratislava** sa zaoberala rádioterapiou malígneho melanómu. Konštatovala, že primárnu liečbu malígneho melanómu je a stále ostáva radikálny chirurgický zákrok. Rádioterapia sa v kuratívnej indikácii nepoužíva, pretože sa jedná o rádiorezistentné ochorenie. **Rádioterapia ako primárna liečba je indikovaná pri:** *lentigo maligna (melanoma in situ, melanosis circumscripta preblastomatosa Dubreuilh)*; u starších pacientov, pri lokalizácii na tvári a kontraindikácii chirurgického zákroku; kontaktnej rtg terapii. **Adjuvantná rádioterapia** je zvažovaná individuálne. Elektívne ožiarenie spádových lymfatických uzlín nie je jednoznačne definované. Adjuvantná rádioterapia

znižuje výskyt lokálnej rekurencie pri pozitívite lymfatických uzlín. Rádioterapia neznižuje riziko vzdialených metastáz. **Reakcie po externej rádioterapii** sa rozdeľujú na akútne zmeny (vznikajú počas liečby alebo tesne po jej ukončení) a neskoré zmeny (vznikajú po 6 mesiacoch). **Paliatívna rádioterapia** umožňuje zmiernenie symptómov i napriek relatívnej rádiorezistencii. Je indikovaná pri mozgových metastázach, inoperabilných uzlinových metastázach, kompresii miechy, skeletálnych metastázach a endobronchiálnych metastázach. **Paliatívna, analgická rádioterapia** využíva elektróny, kontaktnú röntgenovú terapiu a 6 – 18 MVX lúče, vyššie jednotlivé dávky na frakciu a jednoduché techniky 1 PP alebo 2 PP. Pri endobronchiálnych a endotracheálnych metastázach sa aplikuje intraluminálna *brachyterapia* v dávke 3-krát 7,5 Gy 1-krát týždenne alebo 2-krát 10 Gy 1-krát týždenne. Ďalšími možnosťami sú intersticiálna, intrakavitárna a muláž brachyterapia. Rádioterapia metastáz v CNS je indikovaná pri neresekabilných aj resekabilných metastázach v CNS. Odpoveď je u menej ako 25 % pacientov. Skorá toxicita po rádioterapii sa prejavuje alopeciou (po 2 týždňoch), dermatitídou, *otitis media*, bolesťami hlavy, syndrómom intrakraniálnej hypertenzie, syndrómom somnolencie (prejavuje sa letargiou a chudnutím, vzniká 1 – 4 mesiace po rádioterapii a spontánne ustupuje) a myelosupresiou. Neskorá toxicita sa prejavuje atrofiou mozgu, nekrozou, leukoencefalopatiou s poruchou neurologických a psychických funkcií a demenciou (jej incidencia je 3 %, vzniká pri frakcionácii viac ako 3 Gy na frakciu 14 mesiacov po liečbe). Na záver MUDr. Dolinská uviedla, že adjuvantná rádioterapia má byť aplikovaná individuálne pri extrakapsulárnom šírení, pri pozitívite lymfatických uzlín, R1 a R2. Neznižuje riziko vzniku vzdialených metastáz. Používa sa hypofrakcionácia s vyššími dávkami na frakciu. Paliatívna rádioterapia zmiernuje symptómy i napriek relatívnej rádiorezistencii. Používajú sa jednoduché ožarovacie techniky.

**Prednáška MUDr. S. Urbančeka, PhD. z Dermatovenerologickej kliniky SZU a FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica** bola venovaná **pegylovanému interferónu alfa-2b v liečbe malígneho melanómu**. Štúdia EORTC 18991 bola najväčšou štúdiou s adjuvantnou terapiou malígneho melanómu. 1256 pacientov s resekovaným melanómom v štádiu III bolo randomizovaných na observáciu (n = 629) verus PEG-IFNalfa-2b (n = 627) 6 ug/kg za týždeň počas 8 týždňov a potom 3 ug/kg za týždeň (udržiavacia liečba) počas trvania 5 rokov. Všetci randomizovaní pacienti boli zahrnutí do primárnej analýzy efektivity. 608 pacientov v skupine s interferónom a 613 pacientov v skupine s observáciou bolo zahrnutých do analýz bezpečnosti. Medián

dĺžky liečby PEG-IFNalfa-2b bol 12 mesiacov. Pri mediáne sledovania 3,8 roka zaznamenali 328 príhod rekurencie v skupine s PEG-IFNalfa-2b v porovnaní s 368 v skupine s observáciou. 4-ročný RFS bol 34,8 % v skupine s PEG-IFNalfa-2b a 25,5 % v skupine s observáciou. Nebol však rozdiel v celkovom prežívaní medzi skupinami (p = 0,78). Medián DMFS bol 45,6 mesiaca v skupine s PEG-IFNalfa-2b a 36,1 mesiaca v skupine s observáciou (p = 0,11).

Záverom primár Urbanček uviedol, že PEG-IFNalfa-2b má signifikantný, relevantný a prolongovaný účinok na RFS, nie na DMFS a OS. Pacienti s pozitívnymi N1 (mikroskopicky) majú vyšší benefit z terapie z hľadiska RFS a DMFS. PEG-IFNalfa-2b je spojený s výskytom obvyklých „interferónových“ nežiaducich účinkov. Ukazuje sa lepšia tolerancia ako HD IFN. Temozolomid plus PEG-IFNalfa-2b ako prvolíniovú liečbu pre pokročilý melanóm hodnotila multicentrická štúdia fázy II Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Z desiatich centier bolo vybraných 116 pacientov kde sa podával temozolomid 200 mg/m<sup>2</sup> v deň 1 – 5 každých 28 dní + PEG-IFNalfa-2b 100 ug/týždeň. Komplexná remisia sa zaznamenala u 2 pacientov (1,7 %), parciálna remisia u 19 pacientov (16,4 %), k celkovej odpovedi došlo u 21 pacientov (18,1 %), k stabilizácii ochorenia u 29 pacientov (25 %) a k progresii u 66 pacientov (56,9 %). A. M. Eggermont konštatoval: „Nikdy predtým sme neboli svedkami tak intenzívneho obdobia výskumu melanómu. Ak máte pacienta s pokročilým melanómom, odošlite ho do klinickej štúdie. Všetky štúdie sú kontrolované kompetitívnym štandardným liekom. Zostáva nám veriť, že takto objavíme liek dosť účinný na to, aby sme ho mohli nazvať štandardným, pretože aktuálne zostáva štandardnou starostlivosťou zaradenie pacienta do klinickej štúdie.“ Predposledná časť podujatia patrila kľúčovým praktickým a organizačným otázkam z regiónov, ktoré diskutovali jednotliví koordinátori.

Záverom MUDr. T. Šálek zhrnul diskutované otázky v diagnostike a liečbe malígneho melanómu. Poukázal na dôležitosť komunikácie medzi jednotlivými špecialistami (dermatológom, patológom, rádiodiagnostikom, chirurgom, onkológom, rádioterapeutom) a potrebu vytvárania melanómových komisií. Workshop bol ohodnotený 5 kreditmi SACCME.



**MUDr. Tomáš Šálek**

Národný onkologický ústav  
Klenova 1, 833 01 Bratislava  
e-mail: salek@nou.sk