

9. Adjuverende medicinsk behandling

Lars Bastholt, Inge Marie Svane, Henrik Schmidt.

Ansvarlig: Lars Bastholt. Opdateret: 06-10-2013

Patienter der er opereret for stadium III melanom har en høj risiko for at få recidiv af deres melanom sygdom efter operation.

En meta-analyse inkluderede 14 randomiserede kliniske studier (RCT), publiceret mellem 1990 og 2008, involverende 8122 patienter.(1) 4362 af disse patienter blev randomiseret til behandling med Interferon (IFN). I 12 af de 14 trials blev IFN sammenlignet med observation. Behandling med IFN var forbundet med en statistisk signifikant forlængelse af recidivfri overlevelse (HR for recidiv = 0.82, 95% CI = 0.77 - 0.87; $P < .001$) og forbedret overlevelse (HR for død = 0.89, 95% CI = 0.83 - 0.96; $P = .002$). En optimal dosis og behandlingsvarighed kunne ikke identificeres ved subgruppe analyse.(1) Fundene i denne meta-analyse bekræfter en analyse baseret på individuelle patientdata, præsenteret på ASCO i 2007.(2)

I 2011 publicerede den Nordiske Melanomgruppe et randomiseret kliniske studie, der ligeledes påviser den signifikant forlængede recidivfri overlevelse, men uden signifikant forlænget overlevelse. I det nordiske studie blev den mediane recidivfri overlevelse forlænget fra 23,2 mdr. i kontrolgruppen til 28,6 mdr. i 2 års behandlingsarmen og til 37,8 mdr. i 1 års behandlingsarmen.(3) FDA har med udgangspunkt i EORTCs undersøgelse 18991 i marts 2011 godkendt PEG-Introna (interferon-alfa) til adjuverende behandling af melanom med lymfeknudemetastaser.(4) Ved den nyligt offentliggjorte FDA godkendelse af PEG-Introna anføres en forlængelse fra 25,5 mdr. til 34,8 mdr.(4)

I de Nordiske lande har der hidtil været konsensus om at en forlængelse af den recidivfri overlevelse uden overlevelsesevinst ikke alene skulle medføre at en relativ bivirkningstung behandling blev tilbudt som standard. En post-hoc analyse fra 2 store EORTC protokoller, har imidlertid nu identificeret en subgruppe af patienter, der har overlevelsesevinst af adjuverende interferon. Det drejer om patienter med ulcererede melanomer som har mikroskopisk spredning til de regionale lymfeknuder.(5) På baggrund af disse resultater er det besluttet og godkendt at tilbyde patienter med ulcererede melanomer med samtidig mikroskopisk metastasering til de sentinelle lymfeknude adjuverende interferon i 2 år.

Der er derudover igangværende videnskabelige undersøgelser, der vurderer værdien af adjuverende medicinsk behandling til følgende patientgrupper:

- Patienter med lymfeknudemetastaser, enten primært eller ved follow-up, som er BRAF positive
- Patienter med ulcererede melanomer uden metastaser til de sentinelle lymfeknuder

Table 9a. Evidens for adjuverende behandling	Evidensniveau	Referencer
Interferon-alfa er det eneste medikament med aktivitet som adjuverende systemisk behandling til patienter opereret for melanom med høj risiko for recidiv. Det forbedrer den recidivfri overlevelse med ca. 10% efter 5 år	I	1-4

Adjuverende systemisk behandling med interferon til patienter med ulcereret melanom og mikrometastaser i regionale lymfeknuder, forbedrer overlevelsen (HR 0.58, p=0.0003)	II	5
--	----	---

Table 9b. Anbefaling for adjuverende behandling	Anbefalingsgrad
Patienter med ulcerede melanomer som har mikroskopisk spredning til de sentinelle lymfeknuder tilbydes adjuverende behandling med Interferon i 2 år	A

Reference List

- (1) Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010 Apr 7;102(7):493-501.
 - (2) Wheatley K, Ives N, Eggermont A, et al. Interferon- α as adjuvant therapy for melanoma: An individual patient data meta-analysis of randomised trials. 25, 8526. 2007. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts).
- Ref Type: Generic
- (3) Hansson J, Aamdal S, Bastholt L, Brandberg Y, Hernberg M, Nilsson B, et al. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011 Feb;12(2):144-52.
 - (4) Eggermont AM, Suci S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008 Jul 12;372(9633):117-26.
 - (5) Eggermont AM, Suci S, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer* 2012 Jan;48(2):218-25.