

Melanom – kan vi påverka överlevnaden hos melanompatienter med adjuvant behandling?

MICAELA HERNBERG

Hudmelanom är en av de snabbast ökande cancerformerna, men prognosen är god eftersom 90 procent av tumörerna upptäcks i ett tidigt skede och patienterna tillfrisknar. Kirurgi är fortfarande den viktigaste behandlingsformen för lokalt melanom, men patienter med lymfkörtelmetastasering har en betydligt sämre prognos, och därmed finns det ett behov att med hjälp av adjuvant behandling försöka förbättra prognosen. Metastaserat melanom har en betydligt sämre prognos. De nya anti-PD-1-antikropparna och BRAF- och MEK-hämmarna som kommit ut på marknaden har avsevärt förbättrat prognosen för metastaserat melanom. Nya resultat med dessa läkemedel som adjuvant behandling visar att framtidsutsikterna ser bättre ut även för patienter med stor recidivrisk.

Hudmelanom är en av de snabbast ökande cancerformerna i västvärlden. Den senaste åldersjusterade incidensen i Finland (2017) för män är 17,7/100 000 och för kvinnor 16,5/100 000. Femårsprognosen för överlevnad är nästan 90 procent. Incidensen är anmärkningsvärt hög redan för unga vuxna och den ökar med stigande ålder (www.cancer.fi). Ultraviolett (UV) strålning är en av de mest kända riskfaktorerna. Exponering för solljus och solbränna i barndomen är associerade med ökad risk för uppkomst av hud-

melanom. Även användning av solarium ökar melanomrisken 1,5–8-faldigt. Det är viktigt att förebygga uppkomsten av hudmelanom genom att använda hattar, annan skyddande klädsel, solglasögon, solskyddskrämer med både UVA- och UVB-skydd samt genom att minska sin exponering i direkt solljus mitt på dagen då UV-indexet är högt (1). Eftersom ungefär 90 procent av alla diagnostiserade melanom kan botas, är det viktigt att både patienter och läkare inser betydelsen av tidig diagnostik.

SKRIBENTEN

Micaela Hernberg är överläkare, specialist i cancersjukdomar och radioterapi samt docent och arbetar på Kliniken för cancersjukdomar vid HUS Cancercentrum i Helsingfors som linjechef för solida tumörer. Hon ansvarar även för den onkologiska behandlingen av hudcancer vid HUS. Doktorsavhandlingen och hennes fortsatta forskningsverksamhet berör främst melanom, tumörimmunologi och immunterapi. Hon har varit huvudansvarig för många av de internationella kliniska studier med kontrollpunktsantikroppar och målinriktad behandling för melanom som bedrivits på kliniken.

Prognos och prognostiska faktorer

För lokalt melanom är tumörens tjocklek (Breslow-klassificeringen) fortfarande den viktigaste prognostiska faktorn. På basis av Breslow kan melanomen indelas i tunna (≤ 1 mm), medeltjocka (1–4 mm) och tjocka melanom (≥ 4 mm). Klassificeringen enligt Clark beskriver tumörens histologiska invasionsdjup, men används inte längre som prognostisk markör. Ulceration av tumören är den näst viktigaste prognostiska faktorn. För medeltjocka och tjocka melanom är portvaktskörtelns status den viktigaste enskilda prognostiska faktorn. Avlägsnandet av portvaktskörteln i ett tidigt skede av sjukdomen förbättrar antagligen prognosen (2). Ett stort

Tabell I: AJCC V8 (3).

TNM-klass och stadium:					
T-klass	Breslow	N-klass	M-klass	Stadium	5-års-prognos (%)
Tis	-	N0	M0	0	Inte definierat
T1a	< 0,8 mm	N0	M0	IA	99
T1b	< 0,8 mm + ulceration 0,8–1,0 mm +/- ulceration	N0	M0	IA	99
T2a	> 1,0–2,0 mm, ingen ulceration	N0	M0	IB	97
T2b	> 1,0–2,0 mm + ulceration	N0	M0	IIA	94
T3a	> 2,0–4,0 mm, ingen ulceration	N0	M0	IIA	94
T3b	> 2,0–4,0 mm + ulceration	N0	M0	IIB	87
T4a	> 4,0 mm, ingen ulceration	N0	M0	IIB	87
T4b	> 4,0 mm + ulceration	N0	M0	IIC	82
T0	Okänd	N1b, N1c	M0	IIIB	83
T0	Okänd	N2b, N2c, N3b eller N3c	M0	IIIC	69
T1a/b-T2a		N1a eller N2a	M0	IIIA	93
T1a/b-T2a		N1b/c eller N2b	M0	IIIB	83
T2b/T3a		N1a-N2b	M0	IIIB	83
T1a-T3a		N2c eller N3a/b/c	M0	IIIC	69
T3b/T4a		Vilken som helst N ≥ N1	M0	IIIC	69
T4b		N1a-N2c	M0	IIIC	69
T4b		N3a/b/c	M0	IIID	32
Any T, Tis		Vilken som helst N	M1	IV	Odefinierat
N-klass	Antal lymfkörtlar	In-transit/ mikrosatellit/ satellit	M-klass	Metastasering	
N1	N1a: mikroskopisk N1b: en klinisk N1c: ingen lokal lymfkörtelmetastasering	Nej Nej Ja	M1a	Hud, subcutis, muskler, icke-lokala lymfkörtlar	
N2	N2a: 2–3 mikroskopiska N2b: 2–3, varav 1 ≥ klinisk N2c: 1 mikro- eller makroskopisk	Nej Nej Ja	M1b	Lungor +/- M1a	
N3	N3a: 4 ≥ mikroskopiska N3b: 4 ≥, varav 1 ≥ klinisk N3c: 2 ≥ mikro eller makro	Nej Nej Ja	M1c	Viscerala metastaser +/- M1a och/eller M1b	
NX	Lymfkörtlarna har inte undersökts		M1d	Hjärnmetastaser +/- M1a, M1b och/eller M1c	
M-klassens LD-beteckning: (0) LD normal, t.ex. M1a (0), (1) LD förhöjt, t.ex. M1a (1). Om LD inte bestämts använder man inte beteckningen					

antal lymfkörtelmetastaser samt makroskopisk metastasering försämrar däremot prognosen. Femårsöverlevnaden för patienter med tjocka ulcererade melanom (stadium IIC) och ulcererade melanom som spritt sig till lokala lymfkörtlar (stadium IIIB-D) är endast 24–69 procent. Med hjälp av den nya melanomklassificeringen (AJCC8) som American Joint Committee on Cancer (AJCC) publicerat är det lättare att bedöma patienternas prognos och därmed indela dem i olika riskgrupper. Vid bedömning av recidivrisken har man i denna klassificering använt sig av lymfkörtelstatus samt primärtumörens ulceration och Breslow-klassificering för indelning av sjukdomen i olika stadier (tabell 1) (3).

Primär behandling

Kirurgi är fortfarande den viktigaste behandlingsformen för lokalt melanom. I studien MSLT-I randomiserades patienter med medeltjocka eller tjocka melanom till observation eller biopsi av portvaktsskörteln. Patienter som genomgick biopsi av portvaktsskörteln hade en bättre prognos (2). I studien MSLT-II randomiserades patienter med positivt fynd i portvaktsskörteln till lymfkörtelelvakuering eller ultraljudsuppföljning. Patienterna i uppföljningsgruppen genomgick en ultraljudsundersökning var fjärde månad under de två första åren efter operationen, därefter var sjätte månad upp till fem år, och de sista fem åren gjordes ultraljud en gång per år. Tre år efter randomisering har ingen skillnad i prognos kunnat påvisas mellan grupperna (4). Detta har lett till att man i de flesta fall upphört att göra lymfkörtelelvakueringar. Därmed bör dessa patienter erbjudas uppföljning som även innehåller regelbundna radiologiska undersökningar. Eftersom datortomografi möjliggör upptäckt av visceral metastasering i ett tidigt skede och det är lättare att objektivt jämföra på varandra följande undersökningar, är datortomografi mångsidigare som uppföljningsmetod jämfört med ultraljud.

Adjuvant läkemedelsbehandling

Immunoterapi

I Finland har interferon-alfa (IFN-alfa) använts som adjuvant behandling för melanompatienter med hög recidivrisk sedan början av 2000-talet. Trots att vissa studier visat att den sjukdomsfria tiden kan förlängas, har man hittills inte kunnat påvisa någon betydande total överlevnadsvinst genom användning

av adjuvant behandling med IFN-alfa (5). I och med att effektivare behandlingar numera finns till hands bör man inte längre använda IFN-alfa.

Ipilimumab är den första adjuvanta behandlingen som i randomiserade studier visat sig kunna förbättra prognosen för högriskmelanom. Det doseras intravenöst 10 mg/kg var tredje vecka fyra gånger, och därefter med tre månaders mellanrum upp till ett år. I en randomiserad studie som ledde till att FDA godkände ipilimumab i USA, visade sig medlet förbättra patienternas prognos jämfört med placebo (6). I Europa har man inte ansökt om försäljningstillstånd eftersom behandlingen är förknippad med mycket biverkningar och jämfört med ipilimumab har anti-PD-1-antikroppen nivolumab visat sig vara ännu effektivare som adjuvant behandling för högriskmelanom (7). Adjuvant behandling med både nivolumab och pembrolizumab pågår ett år och de doseras intravenöst varannan (nivolumab) respektive var tredje vecka (pembrolizumab) (7, 8). Efter ett års behandling och uppföljning var 75,4 procent av de patienter som behandlats med pembrolizumab recidivfria jämfört med 61,0 procent av patienterna i placebogruppen (8). Med nivolumab var 70 procent av patienterna recidivfria ett år efter behandlingsstart jämfört med 60 procent i ipilimumabgruppen (tabell 2) (7). Patienter med autoimmuna sjukdomar har hittills uteslutits från alla kliniska studier, och autoimmuna sjukdomar anses åtminstone än så länge vara en kontraindikation för immunterapi.

Eftersom de immunterapeutiska läkemedlens verkningsmekanismer och biverkningsprofil avviker från övriga onkologiska behandlingar är behandlingen krävande. Biverkningarna uppkommer eftersom kroppens aktiverade immunologiska försvar också går åt kroppens vävnader och kan förorsaka inflammationstillstånd i olika organ (myokarditer, koliter, tyreoiditer, hypofysiter, hepatiter, pneumoniter, pankreatiter osv). Uppkomsten av biverkningar kan ske med fördröjning och därför är det nödvändigt att följa upp patienten också efter avslutad behandling. Biverkningarna kan vara långvariga och de kan kräva lång kortisonbehandling. De endokrinologiska biverkningarna ger mer diffusa symtom och kan ge sig till känna först flera veckor efter avslutad behandling. Biverkningarnas spektrum är mycket brett och kräver förutom sakkunskap hos den behandlande enheten även noggrann uppföljning och in-

Tabell 2: Effekt av adjuvant terapi som behandling för melanom.

Studie (referens)	Fas	n	Stadium (AJCC7)	Behandling	HR RFS1	2 års RFS1 (%)	OS2 (mån) (median)
Checkmate 238 (7)	III	906	IIIB-IV	Ipilimumab 10 mg/kg vs nivolumab	0.66	62.6 vs 50.2	Ej rapporterat
EORTC (8)	III	1019	IIIA-C	Pembrolizumab vs placebo	0.57	71.4 vs 53.2	Ej rapporterat
Combi AD* (9)	III	870	IIIA-C	Dabrafenib + trametinib vs placebo	0.49	67 vs 44	59 vs 40

HR = Hazard Ratio, 1) RFS = Recurrence-free survival (Recidivfri överlevnad), 2) OS = Overall survival (Total överlevnad). *Denna studie inkluderade enbart patienter, vars melanom hade en BRAFV600-mutation.

formering av patienten samt förutsätter att patienterna har samarbetsförmåga och att de lär sig att kontakta sin vårdenhet i god tid. Sköldkörtelstörningar är de vanligaste endokrinologiska störningarna och de kan ge sig till känna både som hyper- och hypotyreoos. Funktionsstörningarna kan uppkomma redan i början av behandlingen och är en följd av tyreoidit som uppkommer av det aktiverade immunförsvaret. På senare tid har ett ökande antal myokarditer rapporterats. De kan vara svåra att upptäcka och uppkommer ofta i början av behandling med anti-PD-1. På lång sikt kan de ovannämnda biverkningarna påverka patienternas livskvalitet och ge upphov till livslång hormonsubstitution (tyroxin, insulin och hydrokortison) (tabell 3) (7, 8).

Målinriktad behandling

Hos cirka 50 procent av melanomtumörerna kan man finna en så kallad BRAFV600-mutation. Endast patienter, vars melanom bär på denna mutation har nytta av de nya, målinriktade BRAF- + MEK-hämmarna. Dessa läkemedel har gjort att framtidsutsikterna för melanompatienterna ser betydligt ljusare ut och de har redan etablerat sig som behandling av disseminerat melanom. I en randomiserad studie har kombinationsbehandling med dabrafenib och trametinib visat sig förbättra överlevnaden för patienter med melanom i stadium III jämfört med placebo. Även denna kombinationsbehandling har blivit godkänd som adjuvant behandling för melanompatienter med hög recidivrisk (9). Dabrafenib och trametinib är läkemedel i tablettform och de ersätts än så länge inte av Folkpensionsanstalten. Därmed begränsas

Tabell 3. Anti-PD1-antikropparnas biverkningar med potentiellt långvarig verkan (7, 8)

Biverkning	Förekomst (%)
Tyreoidit	3,1
Hypotyreoos	10,814,3
Hypertyreoos	10,2
Hypofysit	2,2*-2,5
Typ 1-diabetes	1,0
Pneumonit	3,3
Myokardit	0,2

*Hypofysit och hypokortisolism.

användningen av denna behandling till läkemedelsstudier tillsvidare. Biverkningarna kan begränsa möjligheterna att genomföra behandlingen. I studien Combi-AD var 36 procent av patienterna tvungna att avbryta behandlingen på grund av toxicitet. Den vanligaste biverkningen är pyrexia (63 %), men även hudsymtom (49 %), diarré (33 %), illamående (40 %), huvudvärk (39 %) och artralgi (28 %) är vanliga biverkningar (9).

Vem har mer nytta än nackdelar av adjuvant behandling?

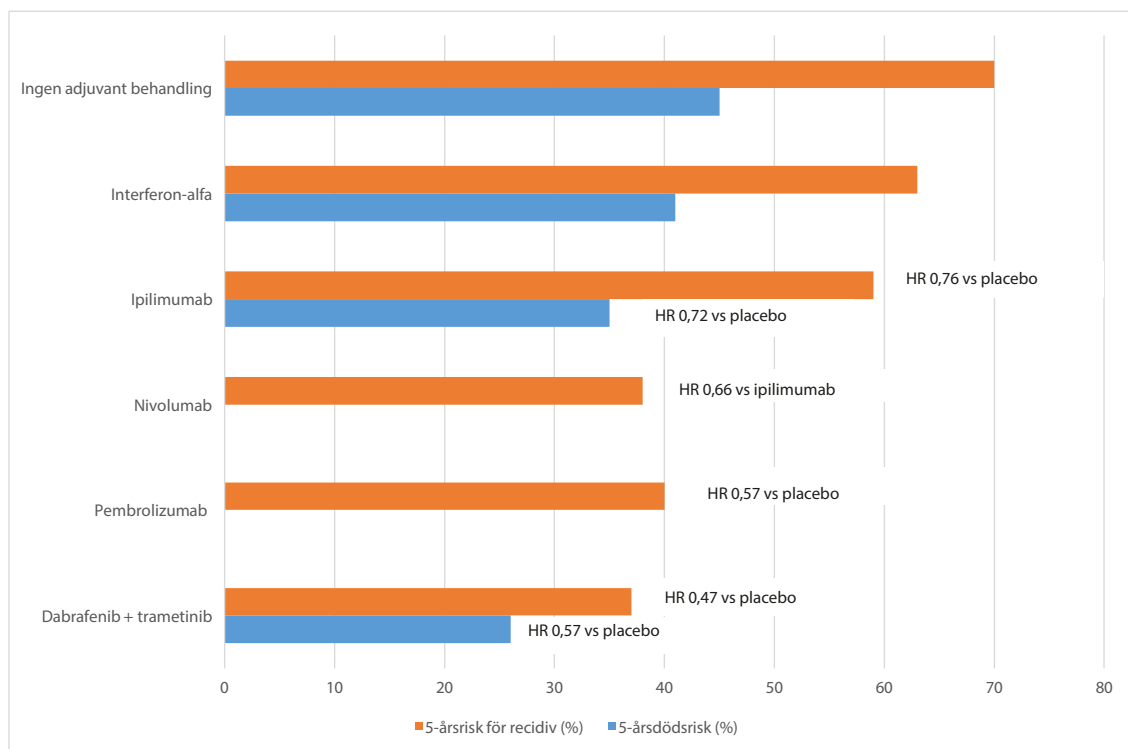
För att kunna bedöma vilka patienter som verkligen har nytta av adjuvant läkemedelsbehandling har man försökt hitta prediktiva och fler prognostiska faktorer för att lättare kunna identifiera de patienter som har mest nytta av en adjuvant behandling. Prediktiva markörer ger möjlighet till mer individualiserad behandling. Med hjälp av en optimal prediktiv markör kan man sälla bort patienter

som inte har nytta av behandlingen redan innan behandlingen påbörjas. Då det gäller den målinriktade behandlingen är naturligtvis BRAFV600-mutationen en avgörande prediktiv faktor. Endast patienter vars tumörer har denna mutation kan ha nytta av behandlingen. Dessvärre finns det ännu inte några markörer som visat sig ha entydigt prediktivt värde för behandling med anti-PD-1-antikroppar.

I de studier som gjorts med pembrolizumab, nivolumab och ipilimumab samt kombinationsbehandlingen dabrafenib–trametinib har patienternas sjukdomsstadium klassificerats enligt AJCC7 (tabell 2) (10). Då man evaluerat patientmaterialet i de nya adjuvantstudierna utifrån den nya AJCC-klassificeringen har det visat sig att det endast finns ett fåtal patienter med stadium IIIA i dessa studier. Enligt AJCC8 har patienter med stadium IIIA en betydligt bättre prognos än motsvarande patientgrupp i den gamla klassificeringen (3). Därför är nyttan jämfört med nackdelarna av adjuvant behandling inte så entydig för denna patientgrupp. Däremot är adjuvant behandling klart indicerad för patienter med melanom i stadium IIIC, IIID eller IV som har en betydligt högre recidivrisk.

De patienter som får adjuvant behandling har en stor recidivrisk, men närapå alla patienter får ändå aldrig ett recidiv. Eftersom adjuvantstudiernas uppföljningstid är kort och hittills endast recidivfri överlevnad rapporterats i studierna med anti-PD-1-antikroppar är det ännu för tidigt att bedöma i hur hög grad behandlingarna är kurativa (figur 1). I studien EORTC ingår en andra fas, där patienter som behandlats med placebo kan fortsätta inom studien och behandlas med pembrolizumab när ett recidiv påvisas. Även patienter som får ett recidiv sex månader efter avslutad pembrolizumabbehandling kan behandlas på nytt. Det är i detta skede fortfarande oklart hur patienter som får recidiv ska behandlas och om de i en sådan situation har nytta av en reinduktion (8).

När man vill förbättra patienternas prognos med hjälp av adjuvant behandling är det ytterst viktigt att behandlingen har effekt och inte ger upphov till svåra bestående biverkningar med hänsyn till den nytta man kan uppnå med behandlingen (tabell 3). Därmed spelar behandlingseffekten och recidivrisken, men även livskvalitetsaspekter och fortsatt arbetsförmåga en viktig roll när behandlingen utvärderas i detta skede, eftersom vi än så



Figur 1: Femårsrisk för recidiv och död för patienter med melanom i stadium III (5–9). Kombinationsbehandling med dabrafenib och trametinib är endast effektiv för patienter, vars melanom har en BRAFV600-mutation.

länge saknar en längre uppföljning och inte har överlevnadsdata från studierna med anti-PD1-antikroppar. Förutsättningarna för en lyckad behandling är att personalen är utbildad och insatt samt att patienterna har en god samarbetsförmåga och förstår att ta kontakt med vårdenheten i god tid om biverkningar uppstår. Eftersom modern melanombehandling ur många synvinklar är krävande, bör behandlingsbesluten tillsvidare fattas på en enhet som är insatt i både behandling av melanom och de nya behandlingsformerna. Därför är det att rekommendera att planering och uppföljning av adjuvant behandling än så länge centraliseras till universitetsklinikerna.

Micaela Hernberg
micaela.hernberg@hus.fi

Bindningar:

Föreläsnings- och konsultationsarvodet (Pierre Fabre, Novartis, BMS, MSD, Roche, Amgen, Sanofi, Incyte), Kongressresor (MSD, Amgen, Roche, Novartis, Sanofi).

Referenser

1. Koulou L. UV radiation, tanning and DNA damage. *Duodecim* 2014;130(6):637-641.
2. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014 Feb 13;370(7):599-609.
3. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017 Nov;67(6):472-492.
4. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017 Jun 8;376(23):2211-22.
5. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P et al. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. 2013;6:CD008955.
6. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. 2015;16(5):522-530.
7. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017 Nov 9;377(19):1824-35.
8. Eggermont AM, Robert C, Suci S. Adjuvant Pembrolizumab in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018 Aug 9;379(6):595-595.
9. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017 Nov 9;377(19):1813-23.
10. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. 2009;27(36):6199-6206.

Summary

Melanoma – can we improve survival of patients with melanoma with adjuvant treatment?

Cutaneous melanoma is one of the fastest increasing cancers, but the prognosis at a whole is good, since most melanomas are diagnosed at an early stage and the patients are cured. Surgery is still the most important treatment, but patients with local lymph node metastases have a clearly poorer prognosis. The new anti-PD1 antibodies, as well as the targeted treatment with BRAF and MEK inhibitors, have remarkably improved the prognosis of metastatic melanoma. New results with these treatments in the adjuvant setting show that the prognosis for patients with high-risk melanoma has clearly improved.