

## Adjuvantno sistemsko zdravljenje kožnega melanoma

### Adjuvant systemic treatment of cutaneous melanoma

Martina Reberšek

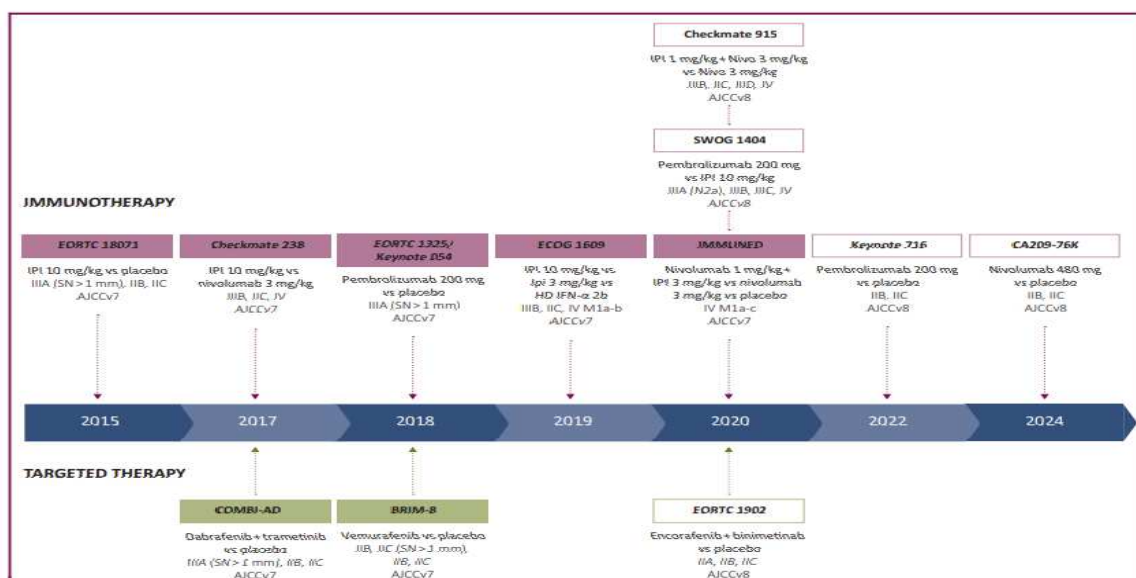
#### Povzetek

Bolniki z operiranim stadijem III in stadijem IV, brez ostanka bolezni, imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni. V zadnjem desetletju se je prognoza bolnikov z metastatskim kožnim melanomom zaradi sistema zdravljenja močno izboljšala z daljšimi preživetji. Tako so se po zaključenih kliničnih raziskavah faze III v zadnjih letih izboljšali tudi rezultati zdravljenja in prognoza z manjšo verjetnostjo ponovitve bolezni tudi pri bolnikih z operiranim kožnim melanomom v stadijih III in IV brez ostanka bolezni z uvedbo imunoterapije z zaviralci imunskih kontrolnih točk in tarčne terapije v primeru prisotne BRAF mutacije v adjuvantnem zdravljenju.

**Ključne besede:** adjuvantno zdravljenje, kožni melanom, imunoterapija, tarčno zdravljenje, BRAF in MEK

#### Uvod

Maligni melanom kože je eden najpogostejših vzrokov smrti zaradi raka in najpogostejši med kožnimi raki. Večina primerov kožnega melanoma je nizkega stadija, stadija I je okoli 80%, in bolniki ne potrebujejo dodatnega zdravljenja po radikalni operaciji. V primeru debelejšega primarnega melanoma, prisotne ulceracije, regionalno napredovale bolezni, pa je večja verjetnost ponovitve bolezni po operaciji s sistemskim razsojem. Do nekaj let nazaj smo imeli na voljo adjuvantno zdravljenje z visokimi odmerki interferona  $\alpha 2b$ , ki je po rezultatih kliničnih randomiziranih raziskav značilno podaljšalo preživetje brez ponovitve bolezni, ne pa tudi celokupnega preživetja. Tarčno sistemsko zdravljenje in imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk, ki je spremenila prognozo bolnikov z metastatskim melanomom, sta sedaj glede na rezultate randomiziranih kliničnih raziskav faze III odobreni tudi v adjuvantnem zdravljenju.



**Figure 1. Timeline of the current and upcoming (grey) clinical trials in adjuvant melanoma treatment.** AJCCv7, American Joint Committee on Cancer staging system version 7; AJCCv8, AJCC staging system version 8; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HD IFN- $\alpha$ , high-dose interferon-alpha; IPI, ipilimumab; Nivo, nivolumab; SN, sentinel node; SWOG, Southwest Oncology Group.

Slika 1: Časovnica poteka prospektivnih randomiziranih kliničnih raziskav adjuvantnega sistema zdravljenja kožnega melanoma

### Adjuvantno sistemsko zdravljenje *BRAF* mutiranega kožnega melanoma z *BRAF* in *MEK* zaviralcema

V randomizirani klinični raziskavi faze III (COMBI-AD) so bolniki z operiranim kožnim melanomom stadija III (TNM klasifikacija, AJCC verzija 7) z *BRAF* mutacijo V600E ali V600K, prejeli ali *BRAF* zaviralec

dabrafenib v kombinaciji z MEK zaviralcem trametinibom ali placebo 12 mesecev. Kombinirano tarčno zdravljenje je bilo učinkovitejše napram placebo, z daljšim preživetjem brez ponovitve bolezni. Tudi iz te raziskave so bili izključeni bolniki s stadijem IIIA mikrometastazami < 1 mm v varovalni bezgavki. V začetni analizi po srednjem času sledenja 2.8 let, je kombinirano tarčno zdravljenje v primerjavi s placebo značilno izboljšal 3-letno preživetje brez ponovitve bolezni v 58 % proti 39 % (HR 0.47, P < 0.001). Profil toksičnosti je bil podoben kot pri tarčnem zdravljenju metastatske bolezni, z višjim deležem prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov (v 26%) kot v zdravljenju metastatske bolezni. Glede na rezultate podaljšanega 5-letnega sledenja se še vedno kaže dobrobit daljšega preživetja brez ponovitve bolezni pri bolnikih po 1-letnem tarčnem zdravljenju napram placebo, saj je 52 % bolnikov po tarčnem zdravljenju po 5 letih brez ponovitve bolezni napram 36% bolnikov po placebo (HR 0.51, 95 % CI 0.42-0.61) in 65% bolnikov po tarčnem zdravljenju brez oddaljenih metastaz napram 54% bolnikov po placebo (HR 0.55, 95 % CI 0.44-0.70). Post hoc analiza v skladu s TNM klasifikacijo, AJCC verzija 8, je pokazala podobno korist pri vseh stadijih z najnižjo dobrobitjo za stadij IIIA (4-letno preživetje brez ponovitve bolezni v populaciji z namenom zdravljenja 78 % v primerjavi z 71 % na placebo (HR 0.83, 95 % CI 0.38- 1.91). Bolniki s stadijem IIID (4-letno preživetje brez ponovitve bolezni v populaciji z namenom zdravljenja v 43% primerjavi z 18 % na placebo, HR 0.34, 95 % CI 0.14-0.79) so imeli še vedno slabšo prognozo, zaradi česar je smiselno razmisliti o novejših terapijah in neoadjuvantnem zdravljenju pri teh bolnikih.

### **Adjuvantno zdravljenje kožnega melanoma z zaviralci imunskih kontrolnih točk**

#### Protitelo proti citotoksični T limfocitni antigen- proteinu (anti-CTLA-4): Ipilimumab

Leta 2015 so bili objavljeni rezultati prve randomizirane klinične raziskave faze III (EORTC 18071), v adjuvantnem zdravljenju bolnikov z operiranim kožnim melanomom v stadiju III (TNM klasifikacija, AJCC verzija 7). Bolniki z metastazami v bezgavkah <1 mm ali in-tranzit metastazami so bili izključeni iz raziskave. Bolniki so bili randomizirani 1 : 1 v skupino, ki je prejela ipilimumab v odmerku 10 mg/kg vsak dan po 3 tedne za štiri odmerke, ki jim je sledil odmerek vsake 3 mesece za obdobje do 3 let, ali v skupino, ki je prejela placebo. Klinična raziskava je dosegla primarni končni cilj, z izboljšanjem preživetja brez ponovitve bolezni v korist ipilimumaba (HR 0.75, P =0.0013). Profil toksičnosti je bil podoben kot pri kot pri bolnikih z metastatsko boleznijo.

#### Protitelesa proti beljakovini 1 programirane celične smrti (anti-PD1): nivolumab in pembrolizumab

Nivolumab in pembrolizumab sta glede na rezultate randomiziranih kliničnih raziskav v primerjavi z ipilimumabom učinkovitejša z ugodnejšim profilom toksičnosti. Pri bolnikih z operiranim kožnim melanomom stadija III sta nivolumab in pembrolizumab značilno izboljšala preživetje bolnikov brez ponovitve bolezni v primerjavi z ipilimumabom.

#### *Nivolumab*

V randomizirani klinični raziskavi CheckMate-238 so bolniki z operiranim melanomom stadija IIIB, IIIC ali IV brez ostanka bolezni melanoma (TNM klasifikacija, AJCC verzija 7) prejeli bodisi nivolumab 3 mg/kg na 2 tedna ali ipilimumab 10 mg/kg na 3 tedne v štirih odmerkih, ki jim je sledilo zdravljenje vsakih 12 tednov, do skupnega števila odmerkov v trajanju 1 leto. Posodobljena analiza 4-letnega sledenja je pokazala superiorno učinkovitost nivolumaba nad ipilimumabom glede preživetja brez ponovitve bolezni (HR 0.71 (95 % CI 0,60-0,86, P < 0,0003) in preživetja brez oddaljenih metastaz (HR 0.79, 95 % CI 0.63-0,99, P =0.045). Najnovejša analiza je poročala o podobnem celokupnem preživetju v obeh skupinah (78 % oziroma 77 %, HR 0.87, 95 % CI 0.66-1.14, P=0.31), manj bolnikov z nivolumabom je potrebovalo nadaljnje sistemsko zdravljenje, vključno z imunoterapijo (49 % z nivolumabom v primerjavi s 57 % z ipilimumabom). Bolniki v skupini z nivolumabom so imeli daljše preživetje brez ponovitve bolezni in sistemskega razsoja, ne glede na mutacijski status v BRAF genu, izraženosti PD-L1 in stadija bolezni.

#### *Pembrolizumab*

V randomizirani klinični raziskavi faze III (EORTC 1325/KEYNOTE-054) so bolniki z operiranim kožnim melanomom stadija IIII (TNM klasifikacija, AJCC verzija 7; vključen stadij IIIA z mikrometastazami > 1 mm v varovalni bezgavki in brez in-tranzit metastaz) prejeli bodisi pembrolizumab 200 mg v fiksnem odmerku na 3 tedne bodisi placebo 1 leto. Bolniki, ki so prejeli pembrolizumab, so imeli značilno daljše preživetje

brez ponovitve bolezni v primerjavi z bolniki na placebo (1-letno preživetje brez ponovitve bolezni 75.4 % napram 60.2 %, HR 0.57,  $P < 0.001$ ) s podobnimi rezultati pri PD-L1-pozitivnih in PD-L1-negativnih tumorjih in profilom toksičnosti, kot pri napredovali bolezni (14.7 % bolnikov s stopnjo 3 do 5 z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov). Posodobljeni rezultati so pokazali trajno (HR 0.56 in 0.59 za 3 in 3.5 leta, ) značilno izboljšanje v vseh podskupinah, zlasti glede na izraženost PD-L1, TNM klasifikacijo AJCC verzija 7 in AJCC verzija 8 ter status mutacij v BRAF genu. Prav tako je bilo tudi preživetje brez oddaljenih metastaz značilno daljše v korist pembrolizumaba (HR 0.55 in 0.60 za 3- in 3.5 letno sledenje). Podatki o celokupnem preživetju še niso bili objavljeni.

### Kombinacija anti-CTLA-4 in anti-PD 1imunoterapije

V randomizirani klinični raziskavi kombinirane imunoterapije faze II (IMMUNED) se je ocenjevalo varnost in učinkovitost standardnega odmerka adjuvantnega nivolumaba 1 mg/kg in ipilimumaba 3 mg/kg ali samo nivolumaba v primerjavi s placebo pri bolnikih z operiranim stadijem IV brez ostanka bolezni. V populaciji z namenom zdravljenja je bilo 2-letno preživetje brez ponovitve bolezni 70 % (95 % CI 55.1-81.0) za nivolumab+ ipilimumab, 42 % (28.6-54.5) za nivolumab in 14 % (5.9- 25.7) za placebo, čeprav je bil v skupini s kombinirano imunoterapijo večji delež bolnikov z dobrim ECOG splošnim stanjem. Kot je bilo pričakovano, se je povečalo število z zdravljenjem povezanih toksičnosti stopnje 3 in 4 v skupini s kombinirano imunoterapijo v primerjavi z nivolumabom v monoterapiji (71 % v primerjavi s 27 %), s prekinitvijo zdravljenja pri 62 % bolnikov in srednjim časom zdravljenja le 6.5 tedna s kombiniranim zdravljenjem (po dveh ciklih). Bolniki z BRAF mutacijo so imeli večjo korist od zdravljenja z ipilimumabom in nivolumabom, kar je v skladu s podatki pri zdravljenju metastatske bolezni, ki kažejo na daljše celokupno preživetje pri kombinirani imunoterapiji. v tej podskupini 60 % v primerjavi z 48 % pri nivolumabu.

	EORTC 18071	COMBI-AD	CheckMate-238	EORTC 1325	IMMUNED
Drug	Ipilimumab	Dabrafenib + trametinib	Nivolumab	Pembrolizumab	Ipilimumab/nivolumab (A), nivolumab (B)
Comparator	Placebo	Placebo	Ipilimumab	Placebo	Placebo
Follow-up (F/U)					
Latest update	Aug 2019	Sept 2020	Sept 2020	Sept 2020	May 2020
Median F/U, months	84	59	48	42	28.4
RFS					
Median	27.6 months	NR	NR	NR	NR
1 year	—	88%	70%	75%	(A) 75%, (B) 52%
2 years	—	67%	63%	68%	(A) 70%, (B) 42%
3 years	—	58%	58%	63.7%	—
4 years	—	55%	52%	—	—
5 years	41%	52%	—	—	—
HR	0.76 (0.74-0.89)	0.51 (0.42-0.61)	0.71 (0.60-0.86)	0.59 (0.49-0.70)	(A) 0.23 (0.12-0.45), (B) 0.56 (0.33-0.94)
DMFS					
Median	48.3 months	NR	NR	NR	—
6 months	—	—	—	—	—
1 year	—	91%	80%	82.8%	—
2 years	—	77%	71%	73.5%	—
3 years	—	71%	65%	68.2%	—
4 years	—	67%	59%	—	—
5 years	—	65%	—	—	—
HR	0.76 (0.64-0.90)	0.55 (0.44-0.70)	0.96 (0.63-0.99)	0.60 (0.49-0.73)	—
OS					
Median	NR	NR	NR	NR	—
HR	0.72 (0.58-0.88)	0.57 (0.42-0.79)	—	—	—
Site of relapse					
Local	36%	32%	39%	41%	(A) 8.9%, (B) 11.9%
Distant	59%	59%	57%	51%	(A) 14.3%, (B) 39%
Both	—	5%	—	7%	(A) 1.8%, (B) 3.4%
Toxicity (treatment related)					
Any AE	94%	91%	96.9%	78%	(A) 96%, (B) 84%
Any AE G3/4	45%	41%	25.4%	15%	(A) 71%, (B) 27%
irAE	90%	—	85%	37%	—
irAE G3/4	42%	—	14%	7%	—
Discontinuation due to AE	48%	26%	8%	14%	(A) 62%, (B) 13%
Median exposure	4 doses	11.0 months	24 doses, 61% completed 1 year	18 doses	(A) 8 doses (6.5 weeks), (B) 18 doses (21.9 weeks)

AE, adverse event; DMFS, distant metastasis-free survival; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; G3/4, grade 3/4; HR, hazard ratio; irAE, immune-related adverse events; NR, not reported; OS, overall survival; RFS, relapse-free survival.

Slika 2: Rezultati prospektivnih randomiziranih kliničnih raziskav adjuvantnega sistemskega zdravljenja kožnega melanoma

## Zaključek

Bolniki z operiranim stadijem III in IV brez ostanka bolezni imajo sedaj na voljo učinkovito adjuvantno sistemsko zdravljenje za zmanjšanje verjetnosti ponovitve bolezni in s tem daljšega preživetja. Pomembna je multidisciplinarna obravnava teh bolnikov in translacijo rezultatov kliničnih raziskav v vsakodnevno klinično prakso. Poleg splošnega stanja bolnika in sočasnih bolezni je potrebno tudi opredeliti absolutno tveganje za ponovitev bolezni pri vsakem bolniku in pretehtati dobrobiti zdravljenja napram zapletom in neželenim učinkom sistemskega zdravljenja. V prihodnosti si obetamo več od poznavanja prognostičnih in prediktivnih

biomarkerjev za sistemsko zdravljenje in vzrokov za rezistenco na zdravila ter tudi uspešnejšega obvladovanje neželenih učinkov sistemskega zdravljenja.

## Literatura

1. Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2021.
2. Dimitriou F, Long GV, Menzies AM. Novel adjuvant options for cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 2021 Jul; 32(7):854-865.
3. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2020 Sep 17; 383(12):1139-1148.
4. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Nov; 21(11):1465-1477.
5. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, and et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Nov 20; 38(33):3925-3936.
6. Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020 May 16;395(10236):1558-1568.
7. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf)
8. [www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna\\_knjiznica/smernice/Priporocila\\_za\\_obravnavo\\_bolnikov\\_z\\_melanomom\\_2020.pdf](http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_za_obravnavo_bolnikov_z_melanomom_2020.pdf)