

NAŠE IZKUŠNJE: MELANOM, IMUNOTERAPIJA IN OBSEVANJE – PRELIMINARNI PODATKI

Miha Oražem, Primož Strojan

Maligni melanom je prvi rak, pri katerem je pred sedaj že skoraj desetimi leti v redno klinično uporabo prišla imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Najprej je bilo odobreno zdravljenje z ipilimumabom, kasneje še z nivolumabom in pembrolizumabom. Izkazalo se je, da lahko, zaradi narave delovanja zaviralcev imunskih kontrolnih točk v kombinaciji z obsevanjem, vsaj v teoriji upamo na izboljšane odgovore pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z obema modalitetama. Prvi abskopalni učinek obsevanja ob imunoterapiji je bil namreč opisan prav pri bolniku z metastatskim melanomom, rezultati kliničnih raziskav pa so glede sinergističnih učinkov kombinacije obsevanja in imunoterapije zaenkrat nekonkluzivni.

Da bi natančneje opredelili domače izkušnje s tovrstnim zdravljenjem, smo opravili retrospektivno analizo bolnikov, ki so se v letih 2012–2019 zdravili na Onkološkem inštitutu Ljubljana zaradi malignega melanoma in prejeli imunoterapijo. V tem prispevku predstavljamo preliminarne rezultate za 124 od celokupno 263 bolnikov. Vključili smo vse bolnike z malignim melanomom, ki so kadarkoli med svojim zdravljenjem prejeli imunoterapijo, ne glede na izhodiščni stadij. Primarno metastatskih bolnikov je bilo 18 %, skupno pa je sicer metastatsko bolezen razvilo 95 % bolnikov. Povprečna starost ob diagnozi je bila 55,7 (19,9–82) let, razmerje moški-ženske pa 1,4:1 s povprečnim BMI 27. BRAF mutacija je bila prisotna v 39 %. Stanje zmogljivosti (PS po WHO) 0 ob uvedbi imunoterapije je imelo 36 % bolnikov, PS 1 48 %, PS 2 14 % in PS 3 2 %. Največ bolnikov je prejelo pembrolizumab (80 %), ostali pa ipilimumab (13 %) in nivolumab (7 %). Kombinacijo nivolumab-ipilimumab je prejel en bolnik. Povprečno število prejetih krogov zdravljenja je bilo 11 (1–54).

Obsevanih je bilo 63 (51 %) bolnikov, od tega 50 % pred uvedbo imunoterapije. Dobra petina (22 %) vseh obsevanih bolnikov je z radioterapijo pričela znotraj enega meseca pred uvedbo imunoterapije, preostali pa kasneje, sočasno z imunoterapijo. Večina bolnikov (85 %), pri katerih je bilo indicirano obsevanje, je imela veliko breme bolezni, opredeljeno z zasevki v najmanj treh organskih sistemih, en bolnik pa je imel opravljeno radiokirurgijo solitarnega možganskega zasevka. Najpogostejši režimi frakcionacije so bili 5x4 Gy, 5x6 Gy in 10x3 Gy. Razen občasnega radiodermatitisa drugih stranskih učinkov radioterapije nismo zaznali, imunsko pogojeni neželeni učinki pa so bili enakomerno porazdeljeni med obe skupini bolnikov (z radioterapijo ali brez nje). Med tistimi z izhodiščno razsejano boleznijo, ki so bili v prvi liniji zdravljeni s pembrolizumabom (69 bolnikov; 55 %), jih je bilo obsevanih 39 (56 %), od tega 12 (31 %) znotraj enega meseca pred ali po uvedbi imunoterapije.

V prihodnje bo opravljena še analiza preživetja in primerjava z rezultati nedavne nemške retrospektivne raziskave na kohorti 835 bolnikov z metastatskim malignim melanomom iz 16 centrov, v kateri vpliva predhodne radioterapije na preživetje niso dokazali.

Literatura

Knispel S, Stang A, Zimmer L, et al. Impact of a preceding radiotherapy on the outcome of immune checkpoint inhibition in metastatic melanoma: a multicenter retrospective cohort study of the DeCOG. *J Immunother Cancer*. 2020 May;8(1):e000395. doi: 10.1136/jitc-2019-000395.

Eggermont AMM, Crittenden M, Wargo J. Combination Immunotherapy Development in Melanoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018 May 23;38:197-207. doi: 10.1200/EDBK_201131.

Hribernik N, Boc M, Ocvirk J, et al. Retrospective analysis of treatment-naive Slovenian patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab - real-world experience. *Radiol Oncol*. 2020 Jan 19;54(1):119-127. doi: 10.2478/raon-2020-0003.

Petrelli F, De Stefani A, Trevisan F, et al. Combination of radiotherapy and immunotherapy for brain metastases: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Dec;144:102830. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.102830.

Pregled obravnave bolnikov s kožnim melanomom v Sloveniji za incidenčna leta 2013 — 2017, Poročilo Kliničnega registra kožnega melanoma, Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2019.