

Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma – imunoterapija

Systemic treatment of advanced melanoma - immunotherapy

Janja Ocvirk

Povzetek

Melanom je eno najbolj imunoloških malignih obolenj. Omenjeno temelji na podatkih o večji razširjenosti pri imunsko oslabljenih bolnikih, dokazih živahnih limfocitnih infiltratov tako pri primarnih tumorjih kot metastazah, dokumentiranem prepoznavanju antigenov melanoma s tumorsko infiltriranimi limfociti T in, kar je najpomembnejše, dokazih da se melanom odziva na imunoterapijo. Uporaba imunoterapije pri zdravljenju metastatskega melanoma je relativno pozno odkritje za to malignost. Nedavne študije so pokazale učinkovitost imunoterapije v monoterapiji, bistveno višjo stopnjo uspešnosti s kombinacijo imunoterapije, radioterapije ali tarčne terapije. Ob zdravljenju z imunoterapijo nastajajo imunsko pogojeni neželeni učinki, ki lahko prizadenejo enega ali več organov in lahko vodijo tudi v ukinitvev imunoterapije. Običajno pa so nizkih stopenj in dobro obvladljivi.

Ključne besede: melanoma, napredovali melanoma, imunoterapija, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab

Uvod

Imunoterapija je zaradi visoke imunogenosti tega tumorja ena najučinkovitejših terapevtskih strategij pri melanomu. Mehanizmi delovanja imunoterapije so osredotočeni na specifične tarče protiregulacijskih mehanizmov imunskega odziva. Vendar pa je imunoterapija povezana tudi z imunsko povezanimi neželenimi učinki, ki predstavljajo tkivno specifične disimunske vnetne odzive

Incidenca kožnega melanoma se je v zadnjih desetletjih hitro povečala. Melanom je v razvitem svetu deveta najpogostejša malignost in druga po umrljivosti. Vsako leto je v Sloveniji okoli 600 novih primerov melanoma in približno 130 bolnikov umre zaradi tega raka. Kljub preventivnim kampanjam se je pojavnost melanoma povečevala hitreje v primerjavi z večino drugih rakov. Bolniki z melanomom z oddaljenimi zasevki imajo 5-letno preživetje okoli 23 %, zaradi česar so metastaze glavni vzrok smrti zaradi melanoma.

V patogenezo melanoma je vključenih več dejavnikov, vključno z okoljskimi, genetskimi in imunološkimi. Visoka imunogenost melanoma je osnova razmerja med tem rakom in imunskim sistemom. Glavna značilnost imunskega sistema je prepoznavanje antigena. Znano je, da napredovanje melanoma temelji na pomanjkanju aktivacije imunskega sistema in sposobnosti tumorja, da naredi tako imenovani »imunski pobeg«. Značilnosti učinkovitega imunskega sistema vključujejo hitro, nespecifično fazo, ki aktivira prirojeni odziv, in drugi specifični prilagodljivi odziv. Odziv se začne s sproščanjem tumorskih antigenov, ki jih celice, ki predstavljajo antigen (APC), predstavljajo celicam T v bezgavkah. APC so predvsem dendritične celice (DC). Nato celice T, vključno s citotoksičnimi limfociti CD8+ (CTL), dosežejo tumor, kjer prepoznajo in ubijejo maligne celice ter prispevajo k realizaciji več antigenov raka. S tumorjem povezani antigeni, ki jih prepoznajo avtologna protitelesa in T celice, so bili identificirani in razvrščeni v melanom. Lahko jih označimo kot diferenciacijske antigene, kot so glikoprotein 100 (gp100), tirozinaza in Melan-A. Ključno vlogo pri aktivaciji imunskega sistema imajo kostimulatorne molekule. Te molekule delujejo tako, da aktivirajo odziv celic T, ojačajo signale ali preprečijo signale kompleksa T celic. Predstavljajo enega od ciljev imunoterapije pri zdravljenju metastatskega melanoma. Imunski sistem je sposoben obvladovati bolezen le v začetnih fazah, ko je tumor še v zgodnji fazi in so obrambni mehanizmi še učinkoviti; poleg tega rak povzroča izčrpanost imunskega sistema s stalno antigensko stimulacijo. Izčrpanost imunskega sistema in imunski pobeg omogočata, da melanom raste in postane metastatski. Na kratko, celice melanoma se lahko izognejo imunskemu odkrivanju z zmanjšanjem izražanja imunogenih tumorskih antigenov, zmanjšanjem kompleksa histokompatibilnosti razreda I (MHC I), spremembo procesa antigena, pridobivanjem imunosupresivnih celic, kot so T reg in supresorske celice,

pridobljene iz mieloidnih celic, in zmanjšanje imunosupresivnih molekul, kot so TGF β , vaskularno-
endotelijski rastni faktor (VEGF), adenozin ali encim indoleamin 2,3-dioksigenaze (IDO) .

Imunoterapija je učinkovit sodoben pristop zdravljenja metastatskega melanoma

Nova imunoterapija je zdravljenje, ki je bilo najbolj raziskano pri metastatskem melanomu. Imunoterapijo lahko razdelimo v štiri glavne skupine. Prvi vključujejo biološka zdravila, kot so citokini, interferoni in faktorji, ki stimulirajo kolonije granulocitov in monocitov. Druga je strategija cepljenja, ki temelji na peptidu, na celotnem proteinu, na virusu, na DNK ali na DC. Tretja skupina temelji na posvojitveni celični terapiji, ki je sestavljena iz uporabe tako imenovanih celic ubijalk, aktiviranih z limfokinom (LAK), tumorsko infiltrirajočih limfocitov (TIL) in drugih specifičnih limfocitov. Četrto skupino sestavljajo zaviralci imunskih nadzornih točk. V zadnjem desetletju je imunološki izvor melanoma pripeljal do odkritja protiteles, usmerjenih proti specifičnim tarčam, kot sta programirana celična smrt 1 (PD-1) in anticitotoksični protein 4, povezan s T-limfociti (CTLA-4). Ta zadnja skupina zdravil, protitelasa proti PD-1 in CTLA-4 so zelo povečala odgovor na zdravljenje in podaljšali celotno preživetje (OS) bolnikov z napredovalim melanomom.

CTLA-4, ki je član naddružine CD28, se inducira po vezavi in aktivaciji CD28. B7-1 in B7-2 sta specifična liganda CTLA-4. Interakcije med CTLA-4 in aktiviranimi T celicami vodijo do drugega signala navzdol, ki blokira transkripcijo IL-2 in tako napredovanje skozi celični cikel. Najpomembnejša molekula, ki blokira CTLA-4, je ipilimumab. Študije so pokazale obetavne rezultate s to molekulo in trajnost odziva, tudi ko je bilo zdravljenje prekinjeno. Ipilimumab, človeško monoklonsko protitelo IgG1 proti CTLA-4, predstavlja prvi zaviralec imunskih nadzornih točk, ki smo ga uporabili pri zdravljenju metastatskega melanoma. Ena od novih meja zaviranja imunskih kontrolnih točk je možnost doseganja dolgoročnega preživetja zahvaljujoč spominu imunskega sistema. Dejstvo je, da imunoterapija tumor spremeni v kronično bolezen v odstotku blizu 20 %; v nedavni metaanalizi na skoraj 5000 bolnikih z napredovalim melanomom, zdravljenih z ipilimumabom, so avtorji pokazali, da je bilo skoraj 20 % bolnikov živih po 10 letih.

PD-1 je molekula na celični površini z zaviralnimi lastnostmi, izraženimi z aktiviranimi T in B celicami ter naravnimi limfociti ubijalci, ki uravnava efektorsko funkcijo. Študije so dokazale povečanje PD-1 pri melanomu, kar pomeni močno znižanje regulacije aktiviranih T celic, ki pomaga vzdrževati tumorske celice. Nivolumab in pembrolizumab ciljata na interakcijo med PD-1 in njegovima ligandoma PDL-1 in PDL-2; pri melanomu je ekspresija PDL-1 povečana s prisotnostjo limfocitov, ki izločajo interferon-gama iz mikrookolja. Številna preskušanja so preučevala učinkovitost nivolumaba in pembrolizumaba pri melanomu, zlasti v primerjavi z ipilimumabom, in so pokazala pomembno klinično učinkovitost. Ugotovili so tudi pomen ocene krožečih regulatornih T celic PD-1+ za napovedovanje odziva na zdravljenje na zaviralce PD-1, kot sta nivolumab in pembrolizumab. Obtočni PD-1+ Tregs se hitro zmanjšajo po začetku zdravljenja s protitelesi, ki blokirajo PD-1, z zmanjšanim tveganjem za napredovanje bolezni in metastatsko bolezen.

Ena od novih meja zaviranja imunskih kontrolnih točk je možnost doseganja dolgoročnega preživetja zahvaljujoč spominu imunskega sistema. Dejstvo je, da imunoterapija tumor spremeni v kronično bolezen v odstotku blizu 20 %; v nedavni metaanalizi na skoraj 5000 bolnikih z napredovalim melanomom, zdravljenih z ipilimumabom, so avtorji pokazali, da je bilo skoraj 20 % bolnikov živih po 10 letih.

Kombinirana imunoterapija in monoterapija

Študije so pokazale, da je učinkovitost zdravljenja raka v kombinaciji zdravil. Kljub uspehu zaviralcev imunskih nadzornih točk je le nekaj bolnikov doseglo trajne klinične odzive z monoterapijo. Pravzaprav je najuspešnejši rezultat teh zdravil možnost njihove uporabe v kombinaciji z drugimi blokatorji imunskih nadzornih točk, kemoterapijo, radioterapijo ali ciljno molekularno terapijo.

V preskušanju so bili bolniki naključno razporejeni tako, da so prejeli nivolumab in ipilimumab v kombinaciji, nivolumab in placebo ali samo ipilimumab. Šest let in pol po zdravljenju je bila pri udeležencih, ki so prejeli kombinacijo nivolumab-ipilimumab, večja verjetnost, da so živi in da niso imeli napredka v primerjavi s tistimi, ki so prejeli katero koli zdravilo samostojno. Ob izteku šestih let in pol je bilo 49 %

udeležencev, zdravljenih s kombinirano terapijo, živih v primerjavi z 42 % tistih, ki so se zdravili samo z nivolumabom, in 23 % tistih, ki so se zdravili samo z ipilimumabom. Preživetje brez napredovanja bolezni – odstotek živih bolnikov in pri katerih se rak ni poslabšal – je bilo 34 % v skupini s kombinirano terapijo, 29 % v skupini, ki je prejela samo nivolumab, in 7 % v skupini, ki je prejela samo ipilimumab. Mediana preživetja – čas, ko je bila vsaj polovica bolnikov še živa – je sledila istemu vzorcu. Pri bolnikih, zdravljenih z nivolumabom in ipilimumabom, je bila mediana preživetja 72,1 meseca ali nekaj več kot šest let. Pri tistih, ki so se zdravili samo z nivolumabom, je bila mediana preživetja 36,9 meseca, pri tistih, ki so se zdravili samo z ipilimumabom, pa 19,9 meseca.

Pri bolnikih z mutacijo BRAF je bilo idealno zaporedje zdravljenja ali izbira zaporedja kombinacije dolgo odprto vprašanje. Rezultati dveh velikih raziskav SECOMBIT - randomizirana primerjalna študija s tremi kraki, ki raziskuje kombinirano imunoterapijo (Ipilimumab plus Nivolumab), ki ji sledi ciljno kombinirano zdravljenje (Encorafenib plus Binimetinib) ali obratno pri bolnikih z metastatskim mutiranim melanomom z BRAF; njegova zasnova vključuje 8-tedensko indukcijo s ciljno kombinirano terapijo, ki ji sledi kombinirana imunoterapija in nato ciljna kombinacija do napredovanja in ECOG 6134 - randomizirano preskušanje faze III, v katerem so pri bolnikih z napredovalim melanomom primerjali ipilimumab in nivolumab, ki mu sledita dabrafenib plus trametinib v primerjavi z dabrafenibom plus trametinibom, ki jima sledita ipilimumab in nivolumab kažejo povečanje PFS in OS če pri BRAF mutiranih bolnikih najprej uporabimo kombinirano imunoterapijo- ipilimumab + nivolumab in šele na to kombinirano tarčno terapijo z BRAF+MEK inhibitorji. Pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim melanomom, ki se še niso zdravili (ne glede na status BRAF), je v primerjavi z nivolumabom z enim samim zdravilom kombinacija nivolumaba in ipilimumaba izboljšala PFS in interval brez zdravljenja ter imela trend k izboljšanju OS in preživetju, specifičnemu za melanom (MSS). Večina koristi kombinacije v primerjavi z monoterapijo z nivolumabom je bila omejena na bolnike z mutantno boleznijo BRAF. Pri bolnikih z melanomom divjega tipa BRAF je glede na nivolumab opaziti nestatistično pomemben trend za PFS in OS za nivolumab in ipilimumab. Vendar pa sta tako nivolumab plus ipilimumab kot nivolumab z enim zdravilom izboljšala PFS, OS in MSS v primerjavi z ipilimumabom z enim zdravilom. Splošni podatki za nivolumab in ipilimumab so prav tako pokazali močno prednost pred imunoterapijo z enim zdravilom (bodisi nivolumabom ali ipilimumabom) pri podaljšanju prekinitve zdravljenja. Ti podatki kažejo, da lahko nivolumab in ipilimumab mnogim bolnikom ponudita možnost za zdravljenje z namenom zdravljenj. Kraki, ki so vsebovali nivolumab, v primerjavi s samim ipilimumabom – Glede na sam ipilimumab so bili rezultati za dve kraki, ki sta vsebovali nivolumab, za celotno študijsko populacijo naslednji: Preživetje brez napredovanja bolezni – 6,5-letne stopnje PFS za kombinacijo in samo nivolumab so bile boljše (za nivolumab plus ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom, 34 proti 7 odstotkom, HR 0,42, 95 % IZ 0,35-0,51; za nivolumab v primerjavi z ipilimumabom versus 7 odstotkov, HR 0,53, 95% IZ 0,44-0,64). Splošno preživetje – 6,5-letne stopnje OS za kombinacijo in samo nivolumab so bile prav tako boljše (za nivolumab plus ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom, 49 proti 23 odstotkom, HR 0,52, 95-odstotni IZ 0,43-0,64; za nivolumab proti ipilimumabu versus 2 odstotkov, HR 0,63, 95 % IZ 0,52-0,76). Preživetje, specifično za melanom – V post-hoc analizi so bile tudi 6,5-letne stopnje MSS za kombinacijo in nivolumab boljše (za nivolumab plus ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom, 56 proti 27 odstotkom, HR 0,48, 95 % IZ 0,39-0,60). ; za nivolumab v primerjavi z ipilimumabom, 48 proti 27 odstotkom, HR 0,59, 95 % IZ 0,48-0,73). Nivolumab plus ipilimumab v primerjavi s samim nivolumabom – Glede na sam nivolumab so bili rezultati za kombinacijo za celotno študijsko populacijo naslednji: Preživetje brez napredovanja bolezni – 6,5-letna PFS se je povečala z nivolumabom in ipilimumabom v primerjavi s samim nivolumabom (34 proti 29 odstotkom, HR 0,79, 95 % IZ 0,65–0,97). Splošno preživetje – 6,5-letna OS za nivolumab in ipilimumab je bila 49 odstotkov v primerjavi z 42 odstotki pri nivolumabu (HR 0,84, 95-odstotni IZ 0,67-1,04). Preživetje, specifično za melanom – V post-hoc analizi je bil 6,5-letni MSS za nivolumab in ipilimumab 56 odstotkov v primerjavi z 48 odstotki za nivolumab (HR 0,81, 95-odstotni IZ 0,64-1,03).

Pembrolizumab — Za bolnike z divjim tipom bolezni BRAF in manj agresivno boleznijo ali tiste, ki ne morejo prenašati možne toksičnosti kombinirane imunoterapije, je zaviralec PD-1 kot monoterapija primerna alternativa. Na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj zgodnje faze in začetnih randomiziranih študij bolnikov z boleznijo, ki je odporna na ipilimumab, je bilapotrjena učinkovitost pembrolizumaba v monoterapiji. V teh študijah je pembrolizumab izboljšal tako PFS kot OS v primerjavi z ipilimumabom pri bolnikih, ki še niso prejeli imunoterapije. V preskušanju faze III (KEYNOTE-006) je bilo 834 bolnikov naključno razporejenih na pembrolizumab v primerjavi z ipilimumabom. Bolnikom je bilo dovoljeno, po

presoji raziskovalca, da prenehajo jemati pembrolizumab po najmanj šestih mesecih ob popolnem odzivu. Približno 35 odstotkov bolnikov je imelo mutacijo BRAF V600 in približno polovica teh je prejela predhodno zdravljenje z zaviralci BRAF ali MEK. Približno 3 odstotki bolnikov je prejelo predhodno imunoterapijo. Pri mediani spremljanja 58 mesecev glede na ipilimumab je pembrolizumab pokazal naslednje: Izboljšana mediana OS (33 v primerjavi s 16 meseci; petletni OS 39 proti 31 odstotkov; razmerje nevarnosti [HR] 0,73, 95 % IZ 0,61-0,88). Izboljšana mediana PFS (8,4 proti 3,4 meseca; štiriletna PFS 23 proti 7 odstotkom; HR 0,57, 95 % IZ 0,48-0,67). Višji cilj (42 proti 17 odstotkom) in stopnja popolnega odziva (14 proti 3 odstotkom). Stopnje toksičnosti stopnje ≥ 3 so bile podobne med pembrolizumabom in ipilimumabom (17 proti 20 odstotkom), prav tako pa so bile stopnje prekinitve zdravljenja, povezane z zdravljenjem (10 proti 9 odstotkov). Pembrolizumab je izboljšal tudi kakovost življenja in globalno zdravstveno stanje v sekundarni analizi na podlagi rezultatov, o katerih so poročali bolniki. V analizi podskupine je med tistimi, ki niso bili naivni na sistemsko zdravljenje (vključno z imunoterapijo, kemoterapijo in/ali zaviralci BRAF/MEK), pembrolizumab izboljšal tudi mediano OS (39 proti 17 mesecih) in PFS (12 proti 4 mesece) v primerjavi z ipilimumabom.

Kakšno je optimalno trajanje imunoterapije?

Za bolnike z metastatskim melanomom divjega tipa BRAF, ki prejemajo imunoterapijo z zaviralcem PD-1 v monoterapiji (tj. pembrolizumab ali nivolumab); ali nivolumab kot vzdrževalno zdravljenje po kombiniranem zdravljenju z nivolumabom in ipilimumabom, z delnim odzivom ali stabilno boleznijo, običajno izvajamo zdravljenje največ dve leti, če ni toksičnosti. Vendar pa se pri tistih s popolnim odzivom lahko monoterapijo prekinemo po vsaj šestih mesecih zdravljenja, če je bil popoln odziv potrjen na vsaj dveh sklopih ponovnih slikanj. Ta pristop temelji na učinkovitosti pembrolizumaba v randomiziranem preskušanju faze III (KEYNOTE-006) in drugih študijah.

Imunsko povezani neželeni učinki imunoterapije

Čeprav je imunoterapija tarčno zdravljenje in se zato bolje prenaša v primerjavi z običajno kemoterapijo, je bila povezana s pojavom novega panela disimunskih toksičnosti, imenovanega imunsko pogojeni neželeni učinki (NU). Poročali so o različnih NU po zdravljenju z zaviralci imunskih nadzornih točk. Le ti vključujejo dermatološke, gastrointestinalne, pljučne, endokrine, ledvične, oftalmološke, revmatične, srčno-žilne in hematološke neželene učinke, čeprav lahko potencialno prizadenejo katero koli tkivo. Dermatološki NU so najpogostejši in prizadenejo do 50 % zdravljenih bolnikov. Vključujejo izpuščaj, pruritus, dermatitis, vitiligo in bulozni dermatitis. Zanimivo je, da je razvoj vitiliga povezan z izboljšano prognozo tako pri zgodnji kot pri napredovali bolezni. Zlasti je bil razvoj vitiliga pri bolnikih z melanomom stadija III ali IV povezan z regresijo tumorja in podaljšanim preživetjem. Gastrointestinalni NU vključujejo kolitis, hepatitis in pankreatitis. Najpogostejši je kolitis, ki se običajno kaže kot driska in lahko prizadene do 40 % bolnikov. Hepatitis se lahko pojavi v do 30 % primerov in se kaže s povečanjem transaminaz. Pankreatitis, ki je manj pogost, se kaže s povečano amilazo/lipazo in značilnimi kliničnimi simptomi. O razvoju motenj ščitnice, kot sta hipertiroidizem in hipotiroidizem, so poročali pri 6–20 % bolnikov, zdravljenih z zaviralci nadzornih točk. Incidenca teh stanj je bila različna med bolniki, ki so prejeli posamezne vrste imunoterapije ali kombinacijo; študije so pokazale, da je pri bolnikih, zdravljenih s kombiniranim režimom, večja verjetnost za razvoj sprememb ščitnice, čeprav njihova patogeneza še vedno ni znana. Pljučni NU vključujejo pnevmonitis in sarkoidozo. V primeru razvoja pnevmonitisa med zdravljenjem je treba imunoterapijo prekiniti. Sarkoidoza je redka pljučna toksičnost pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce imunskih nadzornih točk. Mišično-skeletni in revmatološki neželeni učinki se pojavijo pri 2–12 % bolnikov in se lahko kažejo kot vnetni artritis, mialgije, miozitis in polimialgiji podobni sindromi. Neželeni učinki na ledvicah so bili opisani pri 2–5 % bolnikov in se običajno pojavijo v prvih 3–10 mesecih zdravljenja z anti-PD1 in v 2–3 mesecih zdravljenja z anti-CTLA-4. Ledvična toksičnost se lahko pojavi z oligurijo, hematurijo in perifernim edemom. Očesni NU se lahko kažejo s spremembo vida, otekanjem vidnega živca, uveitisom, episkleritisom in blefaritisom; so redki in imajo incidenco < 1 % pri bolnikih, ki prejemajo imunoterapijo. Nevrološki NU vključujejo miastenijo gravis, periferno nevropatijo, Guillain-Barrejev sindrom, encefalitis, aseptični meningitis, hipofizitis in transverzalni mielitis. Podobno kot očesni neželeni učinki so ti NU redki in prizadenejo manj kot 1 % bolnikov. NU, ki

prizadenejo srčno-žilni sistem, imajo incidenco < 1 %, se običajno pojavijo v prvem mesecu zdravljenja in vključujejo miokarditis, aritmije, perikarditis in okvarjeno ventrikularno funkcijo. Hematološki NU vključujejo avtoimunske hemolitične anemije, hemolitično uremični sindrom, limfopenijo, trombocitopenijo, plastično anemijo in pridobljeno hemofilijo. Ti neželeni učinki so redki.

Mehanizmi, ki so odgovorni za neuspeh zdravljenja, so različni in niso v celoti opredeljeni; izražanje nadomestnih imunskih nadzornih točk, kot je gen 3 za aktivacijo limfocitov (LAG-3), je posebna možnost. LAG-3 je receptor na celični površini, ki ga najdemo na aktiviranih CD4⁺ T celicah.³ LAG-3 vsebuje specifična vezavna mesta z visoko afiniteto za glavni kompleks histokompatibilnosti razreda II in deluje tako, da neposredno zavira aktivacijo T-celic ali pa uporaba tumorsko infiltrirajočih limfocitov TIL, kar že preizkušajo v kliničnih raziskavah.

Literatura

1. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:908.
2. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2022; 40:127.
3. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol* 2019; 30:582.
4. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med* 2022;386:24-34.
5. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20:1239.