

Novosti na področju imunoterapije kožnih rakov News in immunotherapy of skin cancer

prof .dr. Janja Ocvirk, dr.med. ^{1,2,3}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

²Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Livade 6, 6310 Izola

³Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Karcinom merklovih celic (MCC) je redek, imunogen, pa tudi agresiven kožni rak. Tudi po popolni resekciji in obsevanju so stopnje ponovitve visoke. Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ICI) PD-1/PD-L1 so pokazali klinično korist pri lokalno napredovalem in metastatskem MCC. Novost v letu 2022 je učinkovitost nivolumaba v adjuvantnem zdravljenju. Monoterapija z avelumabom pa je pri bolnikih z metastatskim MCC, vodila v pomembno podaljšanje OS kar nadalje podpira vlogo avelumaba v zdravljenju bolnikov z napredovalim MCC.

Neoadjuvantno zdravljenje s cemiplimabom je bilo povezano s patološkim popolnim odzivom pri visokem odstotku bolnikov z resektabilnim kožnim skvamoznoceličnim karcinomom.

Tudi pri melanomu se je adjuvantno zdravljenje z imunoterapijo izkazalo za zelo učinkovito. Z uporabo pembrolizumaba v neoadjuvantnem zdravljenju izboljšmo EFS v primerjavi z adjuvantnim zdravljenjem z istim zdravilom pri resektabilnem melanomu z visokim tveganjem. Torej samo zamenjava dela zaporedja zdravljenja, lahko izboljša izhode. Neoadjuvantno zdravljenje melanoma resektabilnega stadija IIIB in IV naj bi postalo nov standard. V stadiju IIB in IIC melanoma pa imunoterapija tako s pembrolizumabom kot nivolumabom statistično značilno izboljša čas do pojava oddaljenih zasevkov oziroma preživetja brez ponovitve, kar so prinesli rezultati raziskav KEYNOTE 716 in CheckMate 76K.

Ključne besede: kožni raki, melanoma, imunoterapija, ploščatocelični karcinom kože, karcinom merklovih celic

Abstract

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare, immunogenic, but also aggressive skin cancer. Even after complete resection and radiation, recurrence rates are high. PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors (ICIs) have shown clinical benefit in locally advanced and metastatic MCC. New in 2022 is the effectiveness of nivolumab in adjuvant treatment. Monotherapy with avelumab in patients with metastatic MCC led to a significant prolongation of OS, which further supports the role of avelumab in the treatment of patients with advanced MCC.

Neoadjuvant treatment with cemiplimab was associated with a pathologic complete response in a high percentage of patients with resectable cutaneous squamous cell carcinoma.

Even in melanoma, adjuvant treatment with immunotherapy has proven to be very effective.). Using pembrolizumab in neoadjuvant therapy improves EFS compared with adjuvant treatment with the same agent in high-risk resectable melanoma. So just changing part of the treatment sequence can improve outcomes. Neoadjuvant treatment of resectable stage IIIB and IV melanoma should become the new standard. In stage IIB and IIC melanoma, immunotherapy with both pembrolizumab and nivolumab statistically significantly improves the time to the appearance of distant metastases or survival without recurrence, which was the result of the KEYNOTE 716 and CheckMate 76K studies.

Keywords: skin cancers, melanoma, immunotherapy, squamous cell carcinoma of the skin. Merkel cell carcinoma

1. Uvod

V prispevku predstavimo raziskave z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT), ki so potekale na področju zdravljenja zgodnjega raka, radikalnega zdravljenja in ponovljenega/metastatskega raka kože. Predstavljeni bodo tudi raziskave z ZIKT na področju karcinoma nosnega žrela.

2. Novosti na področju zdravljenja raka Merklvih celic

MCC je redek, imunogen, a agresiven kožni rak. Tudi po popolni resekciji in obsevanju so stopnje ponovitve visoke. Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ICI) PD-1/PD-L1 so pokazali klinično korist pri lokalno napredovalim in metastatske MCC. Raziskava *ADMEC-O* je prva, ki je preskušala, učinkovitost in varnostvarnost adjuvantnega zdravljenja z imunoterapijo pri bolnikih s popolnoma reseciranim MCC, v primerjavi s sledenjem. Primarni končni cilj je bil DFS, sekundarna končna cilja pa celotno preživetje (OS) in neželeni dogodki (AE). Od 03/2017 do 08/2020 je bilo vključenih 179 bolnikov (NIVO, n=118; opazovanje, n=61) iz 20 centrov (populacija ITT; 62 % moških, 68 % ≥ 65 let, 67 % stadij III/IV), z osnovnimi značilnostmi, ki so bile dobro uravnotežene na obeh rokah. Pri tej vmesni analizi z mediano spremljanja 24,3 meseca (IQR 19,2–33,4) so vsi bolniki končali zdravljenje. Stopnje DFS pri 12 in 24 mesecih so bile naklonjene NIVO s 87,9 % proti 78,5 % oziroma 86,9 % proti 74,3 %. Srednji OS še ni bil dosežen. Zdravljenje so bolniki dobro prenašali, pri 41 % bolnikov z NIVO in 31 % bolnikov v opazovani skupini so se pojavili neželeni učinki stopnje 3/4; le 5 % zdravljenj je bilo prekinjeno zaradi neželenih dogodkov. O smrtnih primerih, povezanih z zdravljenjem, niso poročali.

Letos so poročali tudi o rezultatih 5 spremljanja bolnikov z napredovalim Merklvim karcinomom zdravljenimi z avelumabom – raziskava *JAVELIN Merkel 200*. Mediana preživetja je bila 12,6 meseca [95-odstotni interval zaupanja (CI) 7,5-17,1 meseca], s 5-letno stopnjo preživetja 26 % (95-odstotni IZ 17 % do 36 %). Pri bolnikih s tumorji PD-L1 + v primerjavi s tumorji PD-L1 je bila mediana OS 12,9 meseca (95 % IZ 8,7–29,6 meseca) v primerjavi s 7,3 meseci (95 % IZ 3,4–14,0 meseca), 5-letna stopnja OS je bila 28 % (95 % IZ 17 % do 40 %) v primerjavi z 19 % (95 % IZ 5 % do 40 %) (HR 0,67; 95 % IZ 0,36–1,25). Monoterapija z avelumabom je pri bolnikih z mMCC, pri katerih je bolezen napredovala po kemoterapiji, vodila v pomembno podaljšanje OS. Ti rezultati nadalje podpirajo vlogo avelumaba kot standardnega zdravljenja bolnikov z napredovalim MCC.

3. Novosti na področju zdravljenja ploščatoceličnega kožnega raka

Večina bolnikov s kožnim ploščatoceličnim karcinomom ima zgodnjoobliko bolezni, ki jo je mogoče uspešno zdraviti že samo s kirurškim posegom. Majhen odstotek bolnikov ima lokoregionalno napredovalo bolezen ali bolezen z neugodnimi histopatološkimi značilnostmi, ki jo je mogoče zdraviti z adjuvantno radioterapijo in tudi sistemsko terapijo po sami operaciji. So pa operativni posegi pri napredovali obliki bolezni večkrat mutilantni in obsežni. Opravili so multicentrično nerandomizirano raziskavo faze 2 za oceno cemiplimaba kot neoadjuvantne terapije pri bolnikih z resektabilnim kožnim ploščatoceličnim karcinomom stadija II, III ali IV (M0). Bolniki so prejeli cemiplimab v odmerku 350 mg vsake 3 tedne do štiri odmerke pred operacijo z namenom zdravljenja. Primarni cilj je bil patološki popoln odziv (odsotnost preživetja sposobnih tumorskih celic v kirurškem vzorcu) pri neodvisnem pregledu v centralnem laboratoriju z ničelno hipotezo, da bi patološki popoln odziv opazili pri 25 % bolnikov. Ključni sekundarni končne cilji so bili: patološki večji odziv (prisotnost živih tumorskih celic, ki predstavljajo ≤ 10 % kirurškega vzorca) pri neodvisnem pregledu, patološki popolni odziv in patološki večji odziv po oceni raziskovalca v lokalnem laboratoriju, objektivni odziv glede na CT in neželeni dogodki. Skupno je bilo vključenih 79 bolnikov, ki so prejeli neoadjuvantno zdravljenje s cemiplimabom. Pri neodvisnem pregledu so opazili patološki popolni odziv pri 40 bolnikih (51 %; 95 % interval zaupanja [CI], 39 do 62) in patološki večji odziv pri 10 bolnikih (13 %; 95 % IZ, 6 do 22). Ti rezultati so bili skladni s patološkimi odzivi, določenimi po oceni raziskovalca. Objektivni odziv na slikanje so opazili pri 54 bolnikih (68 %; 95 % IZ, 57 do 78). Neželene dogodke katere koli stopnje, ki so se pojavili med obdobjem študije, ne glede na to, ali so bili pripisani zdravljenju v študiji, so opazili pri 69 bolnikih (87 %). Neželene učinke stopnje 3 ali višje, ki so se pojavili v obdobju študije, so opazili pri 14 bolnikih (18 %). Neoadjuvantno zdravljenje s cemiplimabom je bilo povezano s patološkim popolnim odzivom pri visokem odstotku bolnikov z resektabilnim kožnim skvamozoceličnim karcinomom.

4. Novosti na področju zdravljenja malignega melanoma

Tudi pri melanoma se je adjuvantno zdravljenje z imunoterapijo izkazalo za zelo učinkovito. Adjuvantno zdravljenje trenutno velja za resecirani melanom stadija IIB-III in izbrane bolnike z reseciranim melanomom

stadija IV. Adjuvantno zdravljenje za melanom je anti-PD-1 ali tarčna terapija v prisotnosti mutacije BRAF. Neoadjuvantna terapija z anti-PD-1 terapijo naj bi ustvarila močnejši imunski odziv z aktivacijo rezidenčnih limfocitov, ki infiltrirajo tumor, proti in vivo tumorskim antigenom, vendar pa je to bilo potrebno potrditi tudi v prospektivnem randomiziranem preskušanju, za kar je poskrbela raziskava SWOG S1801. *SWOG S1801* je randomizirana študija II. faze adjuvantnega zdravljenja v primerjavi z neoadjuvantnim zdravljenjem s pembrolizumabom (PEM, NCT03698019). Bolniki s histološko potrjenimi, merljivimi, klinično zaznavnimi in resektabilnimi kožnimi, akralnimi in mukoznimi melanomi stadija IIIB-IV brez metastaz v možganih so bili randomizirani 1:1 na adjuvantno zdravljenje (predhodna operacija, ki ji je sledilo 18 odmerkov PEM 200 mg IV q3w) ali neoadjuvantno zdravljenje (3 odmerki predoperativnega PEM, operacije in 15 odmerkov adjuvantnega PEM q3w). Po operaciji je bila dovoljena tudi radioterapija. Primarni končni cilj je bilo preživetje brez dogodkov (EFS), merjeno od datuma randomizacije do datuma prvega dogodka. Skupaj je bilo vključenih 313 bolnikov. Pri medianem spremljanju 14,7 meseca je bil EFS bistveno višji pri neoadjuvantnem zdravljenju (NAT) v primerjavi z adjuvantnim (AT) (enostranski log-rank $p=0,0015$, Cox HR 0,59, 95-odstotni interval zaupanja (CI) 0,40–0,86). Pri 36 opaženih smrtih (NAT=14, AT=22) je bilo HR celokupnega preživetja 0,63 (95 % IZ 0,32–1,24, enostranski $p=0,091$). Korist neoadjuvantnega zdravljenja pred adjuvantnim je bila dosledna glede na starost, spol, status zmogljivosti, stadij, LDH, razjede in status BRAF. Enak delež bolnikov je z operacijo prešel na adjuvantno zdravljenje s pembrolizumabom v obeh rokah. Stopnje neželenih učinkov, pripisanih pembrolizumabu ali operaciji, so bile podobne v obeh rokah. V skupini z neoadjuvantnim zdravljenjem je bilo pri lokalnem pregledu ugotovljeno, da ima 28 od 132 bolnikov (21 %) s predloženimi poročili o patologiji popoln patološki odziv (0 % preživetnega tumorja). Z uporabo pembrolizumaba v neoadjuvantnem zdravljenju izboljšamo EFS v primerjavi z adjuvantnim zdravljenjem z istim zdravilom pri resektabilnem melanomu z visokim tveganjem. Torej samo zamenjava dela zaporedja zdravljenja, lahko izboljša izhode. Neoadjuvantno zdravljenje melanoma resektabilnega stadija IIIB in IV naj bi postalo nov standard.

V stadiju IIB in IIC melanoma pa imunoterapija tako s pembrolizumabom kot nivolumabom statistično značilno izboljša čas do pojava oddaljenih zasevkov oziroma preživetja brez ponovitve, kar so prinesli rezultati raziskav KEYNOTE 716 in *CheckMate 76K*. Nivolumab kot adjuvantno zdravljenje bolnikov s popolnoma reseciranim melanomom stadija IIB ali IIC v primerjavi s placebo je povzročil 58-odstotno zmanjšanje tveganja smrti ali ponovitve bolezni v primerjavi s placebom (HR, 0,42; 95-% IZ, 0,30-0,59; $P <,0001$). 12-mesečne stopnje RFS so bile 89 % (95 % IZ, 86 %–92 %) pri tistih, ki so prejeli nivolumab, in 79 % (95 % IZ, 74 %–84 %) med tistimi, ki so prejeli placebo. Korist nivolumaba pri RFS so opazili pri vnaprej določenih podskupinah bolnikov, pri čemer se je stanje bolnikov izboljšalo ne glede na stopnjo bolezni in kategorijo T. 12-mesečna stopnja RFS v skupini stopnje IIB je bila 93 % pri nivolumabu v primerjavi s 84 % pri placebo. V skupini stopnje IIC je nivolumab povzročil stopnjo RFS 84 % v primerjavi s 72 % pri placebo.

KEYNOTE 716 -V tej dvojno slepi, randomizirani, s placebo kontrolirani študiji 3. faze, ki je vključevala bolnike s popolnoma reseciranim melanom stopnje IIB ali IIC (TNM stopnja T3b ali T4 z negativno biopsijo kontrolne bezgavke), ki so bili zdravljeni s pembrolizumabom ali placebo je bil primarni opazovani dogodek preživetje brez ponovitve po oceni raziskovalca. Vključenih je bilo 976 naključno razporejenih bolnikov v skupino zdravljenih s pembrolizumabom ali placebo. Pri 72 (15 %) bolnikih v skupini s pembrolizumabom in pri 115 (24 %) v skupini s placebo se je bolezen prvič ponovila ali so umrli (HR 0,61 [95 % IZ 0,45–0,82]). Mediana preživetja brez ponovitve ni bila dosežena v nobeni skupini na nobeni časovni točki ocenjevanja. Pembrolizumab kot adjuvantno zdravljenje do približno 1 leta za melanom stopnje IIB ali IIC povzročil znatno zmanjšanje tveganja ponovitve bolezni ali smrti v primerjavi s placebo, z obvladljivo varnostjo profil.

5. Zaključek

Karcinom merklovih celic (MCC) je redek, imunogen, pa tudi agresiven kožni rak. Tudi po popolni resekciji in obsevanju so stopnje ponovitve visoke. Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ICI) PD-1/PD-L1 so pokazali klinično korist pri lokalno napredovalem in metastatskem MCC. Novost v letu 2022 je učinkovitost nivolumaba v adjuvantnem zdravljenju. Monoterapija z avelumabom pa je pri bolnikih z

metastatskim MCC, vodila v pomembno podaljšanje OS kar nadalje podpira vlogo avelumaba v zdravljenju bolnikov z napredovalim MCC.

Neoadjuvantno zdravljenje s cemiplimabom je bilo povezano s patološkim popolnim odzivom pri visokem odstotku bolnikov z resektabilnim kožnim skvamoznoceličnim karcinomom.

Tudi pri melanoma se je adjuvantno zdravljenje z imunoterapijo izkazalo za zelo učinkovito. Z uporabo pembrolizumaba v neoadjuvantnem zdravljenju izboljšmo EFS v primerjavi z adjuvantnim zdravljenjem z istim zdravilom pri resektabilnem melanomu z visokim tveganjem. Torej samo zamenjava dela zaporedja zdravljenja, lahko izboljša izhode. Neoadjuvantno zdravljenje melanoma resektabilnega stadija IIIB in IV naj bi postalo nov standard. V stadiju IIB in IIC melanoma pa imunoterapija tako s pembrolizumabom kot nivolumabom statistično značilno izboljša čas do pojava oddaljenih zasevkov oziroma preživetja brez ponovitve, kar so prinesli rezultati raziskav KEYNOTE 716 in CheckMate 76K.

Literatura

- Becker JC, Ugure S, Leiter-Stoppe U, Meier F, Gutzmer R, Haferkamp S et al, Adjuvant immunotherapy with nivolumab (NIVO) versus observation in completely resected Merkel cell carcinoma (MCC): Disease-free survival (DFS) results from ADMEC-O, a randomized, open-label phase II trial. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S356-S409. [10.1016/annonc/annonc1059](https://doi.org/10.1016/annonc/annonc1059)
- D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, Hamid O, Mehnert JM, Terheyden P, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): updated overall survival data after >5 years of follow-up. *ESMO Open*. 2021 Dec;6(6):100290. doi: [10.1016/j.esmoop.2021.100290](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100290)
- D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, Hamid O, Mehnert JM, Terheyden P et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer*. 2020 May;8(1):e000674. doi: [10.1136/jitc-2020-000674](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000674).
- Gross N, Miller DM, Khushanlani N, Divi V, Ruiz ES, Lipson EJ et al. Neoadjuvant cemiplimab in patients (pts) with stage II–IV (M0) cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Primary analysis of a phase II. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S356-S409. [10.1016/annonc/annonc1059](https://doi.org/10.1016/annonc/annonc1059)
- Patel S, Othus M, Prieto V, Lowe M, Buchbinder E, Chen Y et al. Neoadjuvant versus adjuvant pembrolizumab for resected stage III-IV melanoma (SWOG S1801). *Annals of Oncology* 2022. Volume 33, Supplement 7, Page S1408, ISSN 0923-7534. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.039>.
- Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V et al. KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729. doi: [10.1016/S0140-6736\(22\)00562-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00562-1).
- Bristol Myers Squibb presents data from CheckMate -76k showing Opdivo (nivolumab) reduced the risk of recurrence or death by 58% versus placebo in patients with completely resected stage IIB or IIC melanoma. News release. Bristol Myers Squibb. October 19, 2022. Accessed October 21, 2022. <https://bit.ly/3VKfLMH>