
Sistemsko dopolnilno zdravljenje kožnega melanoma-immunoterapija in tarčna terapija

Systemic adjuvant therapy for cutaneous melanoma-immunotherapy and targeted therapy

Mirjana Amon^{1,2}, Martina Reberšek^{1,2}

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

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

Povzetek

Melanom je maligni tumor melanocitov. Melanociti so celice, ki proizvajajo pigment melanin in izhajajo iz celic nevralnega grebena. Večina melanomov nastane v koži, sicer lahko nastanejo na vseh lokalizacijah, kjer migrirajo celice nevralnega grebena, kot so na primer sluznice, okularni uvealni trakt ali CŽS.

Manj kot 5% kožnih rakov so maligni melanomi, ki sodijo v skupino kožnih rakov z najslabšo prognozo. Zaradi svoje agresivne narave ima najvišjo stopnjo smrtnosti med vsemi kožnimi raki (80%). Zgodnje odkritje melanoma in njegovo pravočasno zdravljenje pomembno vplivata na prognozo same bolezni.

Ključne besede: maligni melanom, adjuvantno sistemsko zdravljenje, imunoterapija, tarčna terapija

Abstract

Melanoma is a malignant tumour of melanocytes, which are the cells that make the pigment melanin. These cells are derived from the neural crest. Although most melanomas arise in the skin, but they may also arise at other sites to which neural crest cells migrate, including the uveal tract, mucosal surfaces or CNS. Although melanoma account for less than 5% skin cancer cases, it is deadliest form of skin cancer due to its aggressive nature and high mortality rate. It is responsible for 80% of all skin cancer deaths. Early diagnosis and effective treatment are the most important success factors.

Keywords: malignant melanoma, adjuvant systemic treatment, immunotherapy, targeted therapy

1. Uvod

Incidenca kožnega malignega melanoma še naprej dramatično narašča, pri moških se povečuje hitreje kot pri kateri koli drugi malignosti, prav tako pri ženskah, kjer razen porasta incidence melanoma, beležimo tudi večjo pojavnost raka pljuč.

V svetu je največja incidenca v Avstraliji, najnižja v Aziji. V Evropi največjo incidenco beležimo v severno-zahodnih državah kot so: Anglija, Irska in Nizozemska.

Kožni melanom pri ženskah je pogosteje lokaliziran na okončinah, pri moških na prsnem košu, glavi in vratu.

Povprečna starost ob diagnozi je 59 let. V povprečju posameznik, ki zboli z malignim melanomom izgubi 20,4 let potencialnega življenja zaradi umrljivosti ob tovrstni maligni bolezni v primerjavi s 16,6 leta življenja za vse druge maligne bolezni. Petletno preživetje pri stadiju I. in II. je 65-100%, pri stadiju III. 41-71% in pri bolnikih s stadijem IV. 9-28%.

Dejavniki tveganja za razvoj kožnega melanoma so: tip kože (predvsem svetli tip kože, ki ga zlahka opeče sonce – Fitzpatrick tip I), prekomerno izpostavljanje UV - žarkom (izpostavljanje soncu ali v solarijih), osebna anamneza predhodne kirurške odstranitve kožnega melanoma, več atipičnih madežev ali displastičnih nevusov na koži, pozitivna družinska anamneza melanoma, in redko podedovane genetske mutacije. Genetsko svetovanje bi lahko prišlo v poštev za posameznike z družinsko anamnezo invazivnega melanoma z ali brez raka trebušne slinavke.

Obstajajo različni tipi kožnega melanoma, najpogostejša sta površinsko rastoči in nodularni tip.

Maligni melanom ima štiri klinična stadija, ki so določeni glede na velikost primarnega tumorja (T), prizadetost bezgavk (N) ter pojav oddaljenih zasevkov (M). Prognostični faktorji so: debelina primarnega tumorja, mitotski indeks in prisotnost ulceracije. Večja debelina tumorja poveča tveganje za razvoj metastatske bolezni. V primeru pozitivne varovalne bezgavke se pomembno zmanjša 5-letno preživetje iz 80-95% na 35-75%. Bolniki v IV. stadiju bolezni z metastazami v mehkih tkivih imajo boljše preživetje v primerjavi z bolniki, ki imajo metastaze v pljučih ali v visceralnih organih.

Zdravljenje kožnega malignega melanoma je multidisciplinarno. Potek samega zdravljenja je odvisen od stadija bolezni. Lokalizirana ali lokalno napredovala bolezen s prizadetostjo področnih bezgavk se zdravi kirurško s široko ekscizijo primarnega tumorja ter disekcijo področnih bezgavk.

Bolniki z nizko rizičnim melanomom (pT1a), po široki eksciziji ne potrebujejo dodatne diagnostike, priporočajo se redne kontrole pri kirurgu operaterju in dermatologu. Večji stadiji kožnega melanoma pT1b-pT4b zahtevajo dodatno diagnostiko (UZ, CT, MRI ali PET-CT) pred biopsijo varovalne bezgavke.

Po zaključenem kirurškem zdravljenju ter odvisno od stadija bolezni se priporoča dopolnilno zdravljenje z obsevanjem ter sistemsko terapijo. Številne študije so pokazale dobro učinkovitost adjuvantne sistemske terapije s tarčnimi zdravili ali z imunoterapijo, ki podaljšajo preživetje bolnikov s kožnim malignim melanomom, oz. zmanjšajo možnost ponovitve bolezni po zaključenem lokalnem zdravljenju.

STADIJ BOLEZNI	ADJUVANTNA SISTEMSKA TERAPIJA
Stadij 0 in situ	/
Stadij I. A in I. B	/
Stadij II	- PEMBROLIZUMAB za patološki stadij IIB in IIC
Stadij III	- NIVOLUMAB / PEMBROLIZUMAB pri bolnikih z BRAF WT ali z BRAF V600 mutacijo - DABRAFENIB/TRAMETINIB pri bolnikih z BRAF V600 mutacijo
Stadij IV	- NIVOLUMAB pri operiranem stadiju IV brez ostanka bolezni (»NED«)

Tabela 1: Adjuvantno sistemsko zdravljenje kožnega melanoma glede na stadij bolezni, povzeto po NCCN smernic za kožni melanom (National Comprehensive Cancer Network), leto 2023

V preteklosti smo imeli na voljo sistemsko terapijo z interferonom (IFN), ki ni v uporabi že vrsto let. Zmanjšala je možnost relapsa bolezni, vendar ni pomembno vplivala na preživetje bolnikov z malignim melanomom.

Glede na NCCN (National Comprehensive Cancer Network) smernice iz leta 2023, pri stadiju II (T2b), po zaključenem kirurškem zdravljenju se priporoča uvedba dopolnilne sistemske terapije s pembrolizumabom ali dopolnilno zdravljenje z obsevanjem. V primeru patološkega stadija III., pri bolnikih z nemutiranim BRAF genom je indicirana uvedba dopolnilnega sistemskega zdravljenja z imunoterapijo (anti-PD-1) z nivolumabom ali pembrolizumabom, oz. v primeru potrjene BRAF V600-mutacije pa uvedba imunoterapije ali tarčne terapije z B-RAF in MEK inhibitorjem, dabrafenibom in trametinibom.

Nivolumab v monoterapiji kot dopolnilno sistemsko zdravljenje se je izkazal za boljšega v primerjanju z ipilimumabom zaradi manj stranskih učinkov, vendar oba imata enako učinkovitost v smislu podaljšanja časa brez ponovitve bolezni.

Adjuvantna terapija s pembrolizumabom v fiksnih dozah 200mg/ 3 tedne je podaljšala čas do relapsa bolezni v primerjanju s placebom (HR 0,57).

Prav tako, pri bolnikih z BRAF V600 mutacijo, adjuvantna tarčna terapija z BRAF inhibitorjem dabrafenibom (150 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z MEK inhibitorjem trametinibom (2 mg enkrat na dan) podaljša čas do ponovitve bolezni v primerjanju s placebom. Kot je razvidno iz tabele, dopolnilno zdravljenje z dabrafenibom in trametinibom je opcija samo v primeru malignega melanoma s potrjeno BRAF mutacijo, stadija III.

Pred uvedbo dopolnilnega zdravljenja je treba pretehtati absolutno in relativno korist za bolnika ter možne potencialne toksičnosti sistemske terapije.

Huda toksičnost sistemskega zdravljenja (gradus 3 In 4) je višja pri zdravljenju s tarčno terapijo z BRAF in MEK inhibitorjem (31%) v primerjanju sistemske terapijo z anti-PD-1 (15%).

V nadaljevanju je prikazan primer 35-letnega bolnika z malignim melanomom kože na nosu, pri katerem je po kirurškem zdravljenju sledilo dopolnilno zdravljenje s tarčnimi zdravili, oz. ob lokalni ponovitvi bolezni ponovna ekscizija ter dopolnilno zdravljenje z obsevanjem in imunoterapijo.

2. Prikaz primera

35-letni bolnik, z znano arterijsko hipertenzijo v odličnem splošnem stanju (PS po WHO 0) je bil obravnavan v kirurški ambulanti na Onkološkem inštitutu Ljubljana avgusta 2019 zaradi malignega melanoma kože na nosu (desnega nosnega krila), Breslow 1,6 mm. Pred obravnavo je opravil limfoscintigrafijo, ki je pokazala dve suspektni bezgavki submandibularno levo in tri bezgavke submandibularno desno. Druge slikovne preiskave niso pokazale razsoja bolezni.

Avgusta 2019 je sledila ekscizija ter na podlagi patohistološkega izvida tudi re- ekscizija malignega melanoma na nosu, z varnostnim robom 1cm, s kritjem kožnega defekta z Wolfvim presadkom. Sočasno je bila opravljena ekscizija radioaktivnih bezgavk levo in desno submandibularno. Patohistološki izvid je pokazal, da pri bolniku gre za maligni melanom -T2a, brez ulceracije, z dve pozitivni varovalni bezgavki desno submandibularno, brez zasevkov v bezgavkah levo submandibularno. V bezgavkah submandibularno desno sta bila dva zasevka, v eni bezgavki velikosti 2 x 1,5mm, v drugi 1,8 x 0,7 mm, ki ne preraščata kapsule bezgavke. Septembra 2019 je bila narejena vratna disekcija desno, od I. do V. vratnega nivoja. Odstranjeno je bilo 57 bezgavk, ki so bile patohistološko negativne. Patohistološki preparati so bili pregledani tudi s strani patologa v tujini, ocenjen je bil stadij bolezni: pT2aN1aM0, oz. stadij III. A.

Oktobra 2019 je bila bolnikova dokumentacija predstavljena konziliju za maligne melanome, ki je predlagal dopolnilno sistemske zdravljenje z imunoterapijo, oz. v primeru BRAF mutacije pa tarčno zdravljenje z BRAF inhibitorjem dabrafenibom v kombinaciji z MEK inhibitorjem trametinibom.

Novembra 2019 je bil bolnik obravnavan v ambulanti za internistično onkologijo. Ob prvem pregledu smo v laboratorijskih izvidih beležili normalne vrednosti LDH in tumorskega markerja S-100. Zaradi potrjene BRAF mutacije je bila uvedena tarčna terapija z BRAF inhibitorjem dabrafenibom v kombinaciji z MEK inhibitorjem trametinibom. Januarja 2020, po dveh ciklih tovrstne terapije, smo beležili patološki hepatogram, predvsem porast vrednosti aminotransferaz (AST 4 x povišan, ALT pa 10 x). Zaradi stranskih učinkov gradusa 3., smo začasno prekinili zdravljenje z dabrafenibom in trametinibom. Kljub temu, da je bilo prekinjeno sistemske zdravljenje, smo beležili nadaljnji porast aminotransferaz ob kontrolnih pregledih. UZ trebuha ni pokazal posebnosti, prav tako ni bilo videti progressa bolezni v jetra. Februarja 2020, ob nadaljnjem slabšanju hepatograma je bil bolnik obravnavan pri gastroenterologu. Izključena je bila hemokromatoza tip I (analize treh mutacij v genu HFE so bile negativne), vsa odvzeta virusna serologija je bila negativna. S strani gastroenterologa je bilo podano mnenje, da gre pri bolniku za hepatotoksičnost ob tarčni terapiji, zaradi česar smo zaključili tovrstno zdravljenje. Takrat se nismo odločili za nadaljevanje zdravljenja z imunoterapijo. Sledile so redne kontrole pri kirurgu operaterju in dermatologu.

Januarja 2021 je prišlo do ponovitve bolezni in sicer lokalno, na nosu, tik ob kožnem transplantatu. Opravljena je bila ekscizija tumorske spremembe velikosti 1-2mm. Patohistološki izvid je pokazal zasevek melanoma v povrhnjem dermisu z ekscizijo v zdravo, stranski in globoki rob sta bila oddaljena 1 mm.

Marca 2021 je bila bolnikova dokumentacija predstavljena melanomskem konziliju, ki je glede na R1 operirane »in tranzit« metastaz svetoval dopolnilno zdravljenje z obsevanjem ter sistemsko terapijo z imunoterapijo s pembrolizumabom.

Bolnik je bil lokalno obsevan, s TD 40 Gy v desetih frakcijah na ortovoltne aparat. Takoj po zaključenem obsevanju je bil obravnavan v ambulanti za internistično onkologijo za uvedbo dopolnilnega sistema zdravljenja z imunoterapijo. Vrednosti LDH in tumorskega markerja S-100 sta bila v mejah normale. Po aplikaciji 1. ciklusa pembrolizumaba je bil obravnavan pri dermatologu, ki je opravil ekscizijo melanoma in situ na koži hrbta.

V času od marca 2021 do januarja 2022 je prejel celokupno 15 aplikacij pembrolizumaba, stranskih učinkov nismo beležili. Po zaključenem dopolnilnem sistemskem zdravljenju je bolnik na rednih kontrolah pri kirurgu operaterju, je brez ponovitve bolezni.

3. Zaključek

Incidenca malignega melanoma narašča. Zgodnje odkritje melanoma in njegovo pravočasno zdravljenje pomembno vplivata na prognozo bolezni.

Temelj zdravljenja lokalizirane ali lokalno napredovale bolezni je kirurško zdravljenje. Priporoča se kirurška ekscizija primarnega tumorja, in biopsija varovalnih bezgavk oziroma z disekcijo področnih bezgavk, nato pa odvisno od stadija bolezni dopolnilno zdravljenje z obsevanjem in sistemsko terapijo.

Po novih smernicah se priporoča uvedba dopolnilne sistema terapije z imunoterapijo pri bolnikih s patološkim stadijem bolezni II. B in II. C.. V primeru patološkega stadija III., pri bolnikih z nemutiranim BRAF genom je indicirana uvedba dopolnilnega sistema zdravljenja z imunoterapijo, oz. v primeru potrjene BRAF V600- mutacije pa uvedba imunoterapije ali tarčne terapije z B-RAF in MEK inhibitorjem dabrafenibom in trametinibom.

Neželeni učinki višjega gradusa sistema zdravljenja (gradus 3 in 4) je višja pri zdravljenju s tarčno terapijo z BRAF in MEK inhibitorjem v primerjanju z imunoterapijo. Mehanizem nastanka neželenih učinkov je drugačen pri tarčni terapiji v primerjavi z imunoterapijo, tako da v primeru neželenih učinkov lahko varno zamenjamo vrsto sistema zdravljenja, kar je tudi pokazal naš primer bolnika na adjuvantnem zdravljenju.

Viri

- Gerami P, Cook RW, Wilkinson J, et al. Development of a prognostic genetic signature to predict the metastatic risk associated with cutaneous melanoma. *Clin Cancer Res* 2015; 21:175-183.
- Cirenajwis H, Ekedahl H, Lauss M, et al. Molecular stratification of metastatic melanoma using gene expression profiling: Prediction of survival outcome and benefit from molecular targeted therapy. *Oncotarget* 2015; 6:12297-12309.
- Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL, et al. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol* 2007; 25:1129-1134.
- Gordon D, Gillgren P, Eloranta S, et al. Time trends in incidence of cutaneous melanoma by detailed anatomical location and patterns of ultraviolet radiation exposure: a retrospective population-based study. *Melanoma Res* 2015; 25:348-356
- Ji AL, Bichakjian CK, Swetter SM. Molecular Profiling in Cutaneous Melanoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14:475-480.
- REFERENCES 1. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1884-1901.
- Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined dabrafenib and trametinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2017;371(20): 1867-1876. 5. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition with PD-1 blockade immunotherapy in BRAF-mutant melanoma. *Nat Med*. 2019;25(6):936-940.

- Ascierto PA, Ferrucci PF, Fisher R, et al. Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in BRAF-mutant melanoma. *Nat Med.* 2019;25(6):941-946.