



Systeemtherapie voor melanoom

Snelle, nieuwe ontwikkelingen

R.H.T. Koornstra

In de laatste jaren zijn de ontwikkelingen in de behandeling van melanoom razendsnel gegaan. Minder dan tien jaar geleden was de mediane overleving van een patiënt met gemetastaseerd melanoom acht tot elf maanden, inmiddels wordt er al voorzichtig gesproken over genezing voor een deel van de patiënten na behandeling met immunotherapie. [1] In het afgelopen jaar zijn er ook weer fraaie resultaten bereikt. Er zijn echter veelbelovende nieuwe ontwikkelingen, met de registratie van ten minste acht nieuwe middelen sinds 2011. Daarnaast zijn er belangrijke ontwikkelingen op het vlak van de adjuvante en neo-adjuvante therapie en nieuwe combinaties van doelgerichte therapie met immunotherapie.

Melanoom is een maligniteit met een zeer snelle toename in incidentie. [2] Het aantal nieuwe gevallen van melanoom is sinds 1990 gestegen van 1.554 naar meer dan 5.887 gevallen in 2015.

De behandeling van keuze is chirurgische resectie van lokale ziekte. Voor stadium I- en II-melanoom leidt dit ook tot genezing [3], met langetermijnoverleving rond 90%. [4] Echter, bij aangedane lymfeklieren is er een groot risico op lokaal recidief en/ of metastasen op afstand en de vijfjaarsoverleving daalt tot 39-70%. [4]

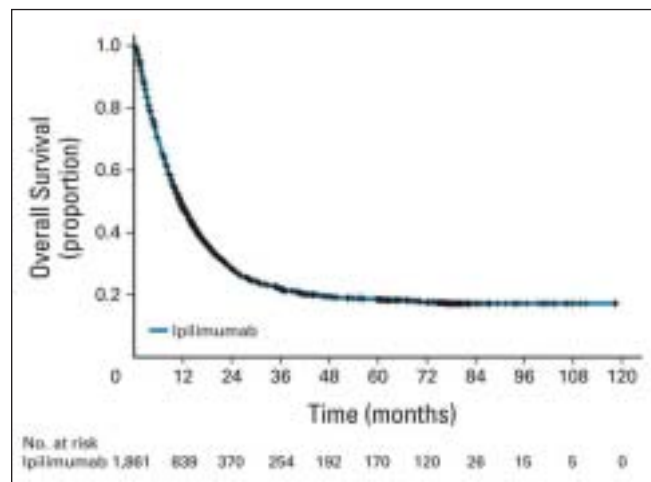
Het blijkt dat de helft van de patiënten een fout heeft in het coderende gen voor BRAF. BRAF is een serine-threonine-kinase-enzym. Het is mogelijk om doelgerichte therapie te geven, als er een activerende mutatie is aangetoond. Zoals de behandeling met een combinatie van een BRAF-remmer en een MEK-remmer.

Op dit moment zijn de BRAF/MEK-remmercombinaties dabrafenib-trametinib en vemurafenib-cobimetinib geregistreerd voor patiënten met een BRAF-V600E- of BRAF-V600K-gemuteerd gemetastaseerd melanoom. Kenmerkend is dat respons over het algemeen snel optreedt en dat in de eerste lijn bij ongeveer zeventig procent van de patiënten een partiële dan wel complete remissie optreedt.

Echter, verreweg de meeste melanomen worden op den duur resistent tegen deze medicijnen, zelfs wanneer deze in combinatie worden voorgeschreven is de mediane duur van progressie vrije overleving circa twaalf maanden. [5,6]

Immunotherapie is sinds 2011 in Nederland geregistreerd voor de behandeling van het gemetastaseerd melanoom. Immunotherapie, als combinatie van ipilimumab met nivolumab, heeft weliswaar een fraaie responskans en heeft aangetoond een langdurige overleving voor gemetastaseerd melanoom te kunnen geven, hoewel het enige tijd duurt alvorens effect

optreedt. [7] En daarbij heeft een belangrijk deel van de patiënten geen baat bij de behandeling, door primaire resistentie of snelle ziekteprogressie.



Figuur 1. Overall survival van gepoolde ipilimumab-behandelde patiënten.

Het doel van de behandeling van patiënten met een gemetastaseerd melanoom is door de snelle nieuwe ontwikkelingen veranderd van 'misschien enig uitstel voor enkele patiënten' naar 'mogelijk een kans op langdurige, dan wel levenslange ziektevrije overleving voor meer dan 20% van de patiënten'.

Met deze belangrijke wijziging in het behandelingsdoel zal de focus steeds meer verschuiven van de 20% langdurige overleving, naar de 80% waar nog veel winst te behalen valt (zie figuur 1 voor overall survival van gepoolde ipilimumab-behandelde patiënten).

De systeemtherapie wordt naar voren gehaald in de behandeling van melanoom. De hoogrisicomelanoompatiënten

(stadium III b en c) zullen in aanmerking komen voor adjuvante behandeling.

Resultaten van adjuvante behandeling met dabrafenib en trametinib (combi-AD-studie) zullen besproken worden, evenals de gegevens van nivolumab versus ipilimumab adjuvant (Checkmate-238).

Nieuwe studieprotocollen en voorlopige eerste resultaten van nieuwe combinaties van behandelingen worden toegelicht. Dit kunnen nieuwe sequenties van bekende middelen zijn (COWBOY-studie), dan wel nieuwe middelen die het immuunmodulerende effect van immuuncheckpointremmers versterken (anti-LAG3, IDO1-remmers).

De timing van immunotherapie kan nog eerder in de behandeling komen, als neoadjuvante therapie met inherent een ander bijwerkingenpatroon.

SAMENVATTING

In de laatste jaren zijn de ontwikkelingen in de behandeling van melanoom razendsnel gegaan. Melanoom is een maligniteit met een zeer snelle toename in incidentie. De behandeling van keuze is chirurgische resectie van lokale ziekte. Echter bij aangedane lymfeklieren is er een groot risico op lokaal recidief en/ of metastasen op afstand. De prognose van het gemetastaseerd melanoom was tot voor kort somber. Er zijn echter veelbelovende nieuwe ontwikkelingen, met de registratie van ten minste acht nieuwe middelen sinds 2011.

De helft van de melanoompatiënten heeft een activerende BRAF-mutatie. Hierdoor is een doelgerichte behandeling met een combinatie van een BRAF-remmer en een MEK-remmer mogelijk.

Op dit moment zijn de BRAF/MEK-remmercombinaties dabrafenib-trametinib en vemurafenib-cobimetinib geregistreerd voor patiënten met een BRAF-V600E- of BRAF-V600K-gemuteerd gemetastaseerd melanoom.

Immunotherapie heeft weliswaar een fraaie responskans en heeft aangetoond een langdurige overleving voor gemetastaseerd melanoom te kunnen geven, echter het duurt enige tijd alvorens effect optreedt. Echter een belangrijk deel van de patiënten heeft geen baat bij de behandeling.

Door de snelle ontwikkelingen is het mogelijk geworden om het doel van behandelen steeds meer te richten op het overwinnen van resistentie of snelle klinische progressie. Hiervoor wordt gepoogd de inzet van geregistreerde middelen naar voor te halen in het behandeltraject, er worden studies gedaan met nieuwe combinaties van medicatie en er is aandacht voor de sequentie van alle bekende en nieuwe therapieën.

LITERATUUR

1. Schadendorf D, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase ii and phase iii trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1889-94.
2. <https://www.iknl.nl/over-iknl/nieuws/nieuws-detail/2017/05/19/huidkankerdag-20-mei-incidentie-agressieve-melanomen-blijft-stijgen> - Geraadpleegd 17 januari 2018.
3. <http://www.cijfersoverkanker.nl> - Geraadpleegd 17 januari 2018.
4. Balch CM, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6199-206.
5. Larkin J, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in braf-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1867-76.
6. Long GV, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1877-88.
7. Larkin J, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23-34.

SUMMARY

In recent years, new developments in the treatment of melanoma have progressed rapidly. Melanoma is a malignancy with a very rapid increase in incidence. The treatment of choice is surgical resection of local disease. However, in the case of affected lymph nodes, there is a high risk of local recurrence and / or distant metastases. The prognosis of the metastatic melanoma was, until recently, very poor. However, there are promising new developments, with the registration of at least 8 treatment modalities since 2011.

Half of the melanoma patients have an activating BRAF mutation. This makes it possible to treat these patients with a targeted therapy comprising a combination of a BRAF inhibitor and a MEK inhibitor.

At present, the BRAF / MEK inhibitor combinations dabrafenib-trametinib and vemurafenib-cobimetinib are registered for patients with BRAF-V600E or BRAF-V600K-mutated metastatic melanoma.

Immunotherapy has a high response rate and can prolong life expectancy in patients with metastatic melanoma. However it takes some time before the treatment takes effect and a percentage of the patients do not benefit from the treatment.

In recent years, the goal of treatment is increasingly focused on overcoming resistance or rapid clinical progression. Subsequently, the timing of systemic treatment is being studied in many clinical trials. Also new combinations of registered drugs and the sequence of all treatment modalities are important questions that hopefully will be answered by these clinical trials.

CORRESPONDENTIEADRES

Rutger Koornstra

E-mail: RKoornstra@rijnstate.nl