



Nieuwe aanvullende behandeling voor stadium III-melanoom

B.J. Sikkema¹, P. Gobardhan², D. Kuijpers³, D.M. den Hoed⁴, A.A.M. Van der Veldt⁵, A.J. ten Tije¹

Stadium III-melanoom is een melanoom met betrokkenheid van minstens één regionale lymfeklier of een melanoom met satelliet of in-transitmetastasen, zonder metastasen op afstand (tabel 1,2).

De behandeling voor stadium III-melanoom bestond volgens de Nederlandse richtlijn uit 2012 uit radicale resectie van de primaire tumor gevolgd door periodieke monitoring. Desgewenst werd een schildwachtprocedure verricht indien lichamelijk of afbeeldend onderzoek geen verdachte klieren toonde (bron: www.oncoline.nl/melanoom). Patiënten met stadium III-melanoom hebben risico op een lokaal recidief en metastasen op afstand. Ondanks volledige chirurgische resectie is slechts 40% van de patiënten met stadium III-melanoom ziektevrij na vier jaar. [1] Voor gemetastaseerde ziekte zijn zowel doelgerichte behandeling als immuuntherapie beschikbaar gekomen (tabel 3). De logische vervolgstap is de toepassing van deze middelen als aanvullende behandeling na resectie van het melanoom ter preventie van recidief ziekte.

ONDERZOEKSRESULTATEN

In recente fase III-studies is de effectiviteit en veiligheid van deze adjuvante systemische behandeling onderzocht. In de COMBI-AD-studie, waaraan ook Nederlandse centra hebben deelgenomen, werden 870 patiënten met een BRAF-gemuteerd stadium IIIA-, IIIB-, of IIIC-melanoom na resectie gerandomiseerd tussen orale doelgerichte therapie met de tyrosinekinaseremmers dabrafenib en trametinib of placebo. [2] BRAF-mutaties zijn aanwezig in ongeveer 45% van de melanomen. Na een follow-up van veertig maanden was de recidiefvrije overleving 59% in de groep met combinatiebehandeling en 40% in de placebogroep. [3] De recidiefvrije overleving was statistisch significant langer in de groep met combinatiebehandeling vergeleken met de placebogroep in de subgroep met stadium IIIA-melanoom. [2] Ernstige bijwerkingen (graad 3/4) kwamen voor bij 41% van de patiënten in de groep met combinatiebehandeling vergeleken met 14% in de placebogroep. [3]

Meer recent zijn gelijkwaardige gegevens gepubliceerd voor de PD 1-blokkers pembrolizumab en nivolumab als aanvullende immuuntherapie van het stadium III-melanoom. [4,5] Deze checkpointremmers zijn beide gericht tegen de PD 1-receptor, wat leidt tot een versterkte antitumorrespons.

In de EORTC-1325 (KEYNOTE-054)-studie werden 1019 patiënten met een geresecteerd stadium IIIA-IIIC-melanoom gerandomiseerd tussen pembrolizumab en placebo. [4] Na 18 maanden

follow-up was de recidiefvrije overleving 71,4% in de pembrolizumabgroep en 53,2% in de placebogroep. [4,5] In de subgroep met stadium IIIA-melanoom was de recidiefvrije overleving na 18 maanden niet statistisch significant beter in de pembrolizumabgroep dan in de placebogroep (HR 0,38; 95% BI 0,11-1,31). [4] Ernstige bijwerkingen (graad 3/4) kwamen voor bij 14,7% van de patiënten in de pembrolizumabgroep en 3,4% in de placebogroep. [4,5]

In de CheckMate 238-studie werden 906 patiënten met een geresecteerd stadium IIIB-IV-melanoom gerandomiseerd tussen nivolumab en ipilimumab. [6] Na een follow-up van 24 maanden was de recidiefvrije overleving significant hoger in de groep met adjuvante behandeling met nivolumab (63% vs. 50%). [7,8] Nivolumab werd aanzienlijk beter getolereerd dan ipilimumab, met 14,4% graad 3/4 bijwerkingen en 45,9% in de ipilimumabgroep. [7] Aanvullende behandeling met nivolumab is op basis van deze studie qua effectiviteit en toxiciteit superieur geacht aan ipilimumab, onafhankelijk van het stadium en de PD 1-status.

GEVOLGEN VOOR DE KLINISCHE PRAKTIJK

Op grond van de bovenstaande onderzoeken heeft de NVMO-commissie BOM positief advies gegeven over de effectiviteit van zowel de doelgerichte behandeling met dabrafenib en trametinib als immuuntherapie met PD 1-receptorblokkade (nivolumab en pembrolizumab) bij patiënten met een volledig geresecteerd hoogrisicomelanoom. [3,5,7]

¹ Afdeling Interne Geneeskunde, Amphia Ziekenhuis, Breda

² Afdeling Chirurgie, Amphia Ziekenhuis, Breda

³ Afdeling Dermatologie, Amphia Ziekenhuis, Breda

⁴ Afdeling Chirurgie, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg

⁵ Afdeling Interne Oncologie, Erasmus MC, Rotterdam

Tabel 1. Pathologische TNM-classificatie 8^{ste} editie.

T	Tumordikte (mm)	Onderverdeling
T1	≤ 0,8 0,8-1,0	a: zonder ulceratie b: < 0,8mm met ulceratie of 0,8-1,0 mm met of zonder ulceratie
T2	>1,0-2,0	a: zonder ulceratie b: met ulceratie
T3	2,0-4,0	a: zonder ulceratie b: met ulceratie
T4	≥4,0	a: zonder ulceratie b: met ulceratie
N	Aantal kliermetastasen	Mate van aantasting lymfeklier
N0	0	NVT
N1	1	a: micrometastase b: macrometastase
N2	2-3	a: micrometastase b: macrometastase c: in-transitmetastasen of satellieten zonder aangedane lymfeklieren
N3	4 of meer aangedane klieren of conglomeraat van aangedane klieren of in-transitmetastasen en/of satellieten met aangedane klieren	

Tabel 2. Pathologische stadiëring* volgens AJCC 7^e editie stadium III-melanoom van de huid.

AJCC	T	N	M
IIIA	T1 – 4a	N1a	MO
	T1 – 4a	N2a	MO
IIIB	T1 – 4b	N1a	MO
	T1 – 4b	N2a	MO
	T1 – 4a	N1b	MO
	T1 – 4a	N2b	MO
	T1 – 4a	N2c	MO
IIIC	T1 – 4b	N1b	MO
	T1 – 4b	N2b	MO
	T1 – 4b	N2c	MO
	Any T	N3	MO

* Pathologische stadiëring: histologie van de primaire tumor en histologie van de regionale lymfeklieren na schildwachtklierprocedure en eventueel completerende lymfadenectomie.

Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-206.

De keuze voor doelgerichte behandeling of immuuntherapie bij patiënten met stadium III-melanoom is afhankelijk van het tumorstadium (IIIA, B of C) en de BRAF-mutatiestatus. [9]

Aanvullende systemische behandeling voor stadium III-melanoom met pembrolizumab of nivolumab is beschikbaar

Tabel 3. Overzicht adjuvante behandeling stadium III-melanoom.

Middel	Substraat	Werking	Terminologie
Ipilimumab	Cytotoxische T-lymfocytantigeen (CTLA-4)	Antilichaam, blokkade van het antigeen, leidend tot versterkte antitumorrespons	Immunotherapie Checkpointremmer
Nivolumab Pembrolizumab	Receptorgeprogrammeerde dood (PD 1-receptor)	Antilichaam, binding aan PD 1-receptor, leidend tot versterkte antitumorrespons	Immunotherapie Checkpointremmer
Dabrafenib Trametinib	BRAF-remming MEK-remming	Doelgerichte remming van de overactivatie van het MAPK* pathway, veroorzaakt door oncogene BRAF-mutatie	Doelgerichte behandeling Combinatie-behandeling

*MAPK: Mitogenegeactiveerde proteïne kinase pathway.

gesteld in Nederland. Patiënten met een stadium IIIA-C-melanoom (metastase in schildwachtklier ≥ 1 mm) komen in aanmerking voor aanvullende behandeling met pembrolizumab. Nivolumab is een aanvullende behandeloptie voor patiënten met stadium IIIB- of IIIC-melanoom. Patiënten met een stadium IIIA-C-melanoom en een BRAF-V600-mutatie komen eveneens in aanmerking voor doelgerichte therapie met dabrafenib en trametinib. Echter, voornamelijk is aanvullende behandeling met dabrafenib en trametinib door de minister voor Medische Zorg in de 'sluis voor dure geneesmiddelen' geplaatst met een uitblijvende vergoeding.

Om de indicatie voor aanvullende behandeling te stellen, is het van belang dat patiënten goed gestadiëerd worden en dienen de behandelaars geïnformeerd te zijn over de lymfeklierstatus. De Nederlandse richtlijn uit 2012 adviseerde alleen een schildwachtklierprocedure te verrichten bij patiënten met een melanoom vanaf stadium 1B (breslowdikte > 0,8mm of ulcererend melanoom) die beter geïnformeerd willen zijn over de prognose van hun ziekte (bron: www.oncoline.nl/melanoom). Dit heeft ertoe geleid dat in de praktijk maar een minderheid van de Nederlandse melanoompatiënten een schildwachtklierprocedure ondergaat. [10] Echter, vanwege de beschikbaarheid van aanvullende behandelopties voor stadium III-melanoom komen patiënten met een melanoom met stadium 1B of hoger in aanmerking voor een schildwachtklierprocedure indien zij aanvullende behandeling wensen. Patiënten met histologisch bewezen lymfeklierbetrokkenheid naar aanleiding van lichamelijk of beeldvormend onderzoek komen onafhankelijk van de status van de schildwachtklier in aanmerking voor aanvullende behandeling (tabel 2). Derhalve is een schildwachtklierprocedure niet geïndiceerd bij deze patiëntencategorie. Dit geldt eveneens voor patiënten die geen aanvullende systemische behandeling wensen of kunnen krijgen.

De systemische behandeling van het vergevorderde melanoom is in Nederland momenteel gecentraliseerd in veertien ziekenhuizen (zeven academische centra en zeven STZ-ziekenhuizen) verspreid over Nederland. De keuze, timing en duur van de behandeling en de tijdige diagnostiek en behandeling van bijwerkingen vereisen specifieke kennis van de relatief zeldzame ziekte van het melanoom. Patiënten dienen binnen twaalf weken na (re-)resectie te starten met aanvullende behandeling. [9] De beschikbaarheid van aanvullende systemische behandeling voor stadium III-melanoom maakt het noodzakelijk om iedere patiënt met stadium III-melanoom tijdig te bespreken met een melanoomcentrum. Daarnaast zal in 2020 in een beperkt aantal melanoomcentra adjuvante behandeling voor stadium II in studieverband mogelijk zijn.

CONCLUSIE

Aanvullende systemische behandelopties zijn beschikbaar gekomen voor het stadium III-melanoom na volledige resectie. Om te bepalen of patiënten hiervoor in aanmerking komen, is het van belang om adequaat te stadiëren en dient de lymfeklierstatus bekend te zijn. Iedere patiënt met een stadium T1B-melanoom of hoger met een wens tot aanvullende behandeling dient derhalve te worden gestadiëerd met een schildwacht-klierprocedure, mits er geen vergrote klieren gevonden zijn.

LITERATUUR

1. Eggermont AM, Suci S, Rutkowski P, et al. Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIb-III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon-alpha-2b (IFN) with observation: ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. *Eur J Cancer* 2016;55:111-21.
2. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Eng J Med* 2017;377:1813-23.
3. NVMO-commissie BOM. Adjuvant dabrafenib in combinatie met trametinib bij stadium III melanoom. *Med Oncol* 2018;21:47-50.
4. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Eng J Med* 2018;378:1789-801.
5. NVMO-commissie BOM. Adjuvant pembrolizumab bij stadium III melanoom. *Med Oncol* 2019;21:41-4.
6. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Eng J Med* 2017;377:1824-35.
7. NVMO-commissie BOM. Adjuvant nivolumab bij stadium IIb, IIc of IV melanoom na volledige chirurgische resectie. *Med Oncol* 2018;21:53-6.
8. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: updated results from a phase III trial (CheckMate 238). *J Clin Oncol* 2018;36:9502.
9. WIN-O Werkgroep Melanoom. Adjuvante behandeling van het hoog-risicomelanoom. *Med Oncol* 2018;21:57.
10. Verstijnen J, Damude S, Hoekstra HJ, et al. Practice variation in sentinel lymph node biopsy for melanoma patients in different geographical region in the Netherlands. *Surg Oncol* 2017;26:431-37.

SAMENVATTING

Patiënten met stadium III-melanoom hebben risico op een lokaal recidief en metastasen op afstand. In fase III-studies is de effectiviteit en veiligheid van aanvullende behandeling voor stadium III-melanoom na volledige resectie onderzocht. Op grond van deze onderzoeken is aanvullende behandeling voor stadium III-melanoom beschikbaar gesteld in Nederland. Om de indicatie voor aanvullende behandeling voor stadium III-melanoom te stellen, is het van belang dat melanoompatiënten adequaat gestadiëerd zijn. Behandelaars dienen met name geïnformeerd te zijn over de lymfeklierstatus. Een schildwacht-klierprocedure werd ten tijde van de Nederlandse richtlijn *Melanoom* uit 2012 bij een minderheid van de melanoompatiënten verricht. Echter, vanwege de beschikbaarheid van aanvullende behandelopties dient iedere patiënt met een stadium T1b-melanoom of hoger met een wens tot aanvullende behandeling gestadiëerd te worden met een schildwacht-klierprocedure, mits er geen vergrote klieren gevonden zijn.

SUMMARY

Patients with stadium III melanoma have a risk of local recurrence and distant metastases. In phase III studies, the effectiveness and safety of adjuvant therapies in patients with a resected stage III melanoma is analysed. Based on these studies, adjuvant therapies for stage III melanoma have become available in the Netherlands. To determine the appropriate indication for adjuvant therapy the melanoma must be adequately staged. Clinicians should be informed about the lymph node status in particular. A sentinel node procedure was performed in a minority of melanoma patients at time of the 2012 Dutch melanoma guideline. Now that adjuvant therapies are approved and available, every patient with stage T1b melanoma or higher and with the desire for adjuvant therapy should be staged with a sentinel node procedure, provided that no enlarged lymph nodes have been found.

CORRESPONDENTIEADRES

Barend Sikkema

E-mail: bsikkema@amphia.nl