

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (ΣΤΑΔΙΟ IIC-IV) ΣΤΗΝ ΜΕΤΑ-ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗ ΕΠΟΧΗ

ΜΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Konstantinos Christofyllakis¹, Claudia Pföhler², Moritz Bewarder¹, Cornelia S. L. Müller², Lorenz Thurner¹, Torben Rixecker¹, Thomas Vogt², Stephan Stilgenbauer¹, Krista Yordanova² and Dominic Kaddu-Mulindwa¹

¹Department of Hematology, Oncology, Clinical Immunology and Rheumatology, University of Saarland, Medical School, Homburg, Germany

²Department of Dermatology, Venerology and Allergology, University of Saarland, Medical School, Homburg, Germany

ABSTRACT

Εισαγωγή: Για την επικουρική θεραπεία του πλήρως εξαιρεμένου κακοήθους μελανώματος (KM) υψηλού κινδύνου (στάδια IIC-IV) μετά από πλήρη εξαίρεση υπάρχουν διάφορες θεραπευτικές επιλογές. Το θεραπευτικό όφελος μπορεί να είναι διαφορετικό σε κάποιες υποομάδες ανάλογα με τον παράγοντα που χρησιμοποιείται.

Μέθοδοι: Πραγματοποιήσαμε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση στις βάσεις δεδομένων PubMed και Cochrane Library το Σεπτεμβρίου του 2020 σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA. Η ανάλυση έγινε σύμφωνα με το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν το ελεύθερο-υποτροπής διάστημα (recurrence-free survival/RFS).

Αποτελέσματα: Στη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν πέντε προοπτικές τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Τα φαρμακευτικά σχήματα περιλάμβαναν ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, nivolumab/ipilimumab, vemurafenib και dabrafenib/trametinib. Το Nivolumab/ipilimumab στο στάδιο IV του κακοήθους μελανώματος συσχετίστηκε με το υψηλότερο όφελος RFS, ακολουθούμενο από το dabrafenib/trametinib στο στάδιο III του μελανώματος με μετάλλαξη BRAF. Η παρουσία μετάλλαξης BRAF συσχετίστηκε με το υψηλότερο RFS σε σύγκριση με την ομάδα άγριου τύπου. Η ηλικία των ασθενών δεν επηρέασε τα αποτελέσματα. Η μονοθεραπεία με αναστολείς σημείων ελέγχου σχετίστηκε με χαμηλότερο RFS σε μελάνωμα χωρίς εξέγκωση. Οι ασθενείς με στάδιο IIIA επωφελήθηκαν εξίσου από την επικουρική θεραπεία με εκείνους με στάδιο IIIB/C. Η μονοθεραπεία Nivolumab/ipilimumab και η μονοθεραπεία με ipilimumab συσχετίστηκαν με υψηλότερη τοξικότητα.

Συμπέρασμα: Η επικουρική θεραπεία δεν πρέπει να παραλείπεται μόνο λόγω προχωρημένης ηλικίας ή σταδίου IIIA. Η παρουσία μετάλλαξης BRAF είναι προγνωστικά ευνοϊκή όσον αφορά το RFS. Οι αναστολείς BRAF/MEK θα πρέπει να προτιμώνται στην επικουρική θεραπεία του μελανώματος χωρίς εξέγκωση με μετάλλαξη BRAF.

CONTACT

Konstantinos Christofyllakis
Department of Hematology, Oncology, Clinical Immunology and Rheumatology, University of Saarland, Medical School, Homburg, Germany
Email: Konstantinos.christofyllakis@uks.de

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

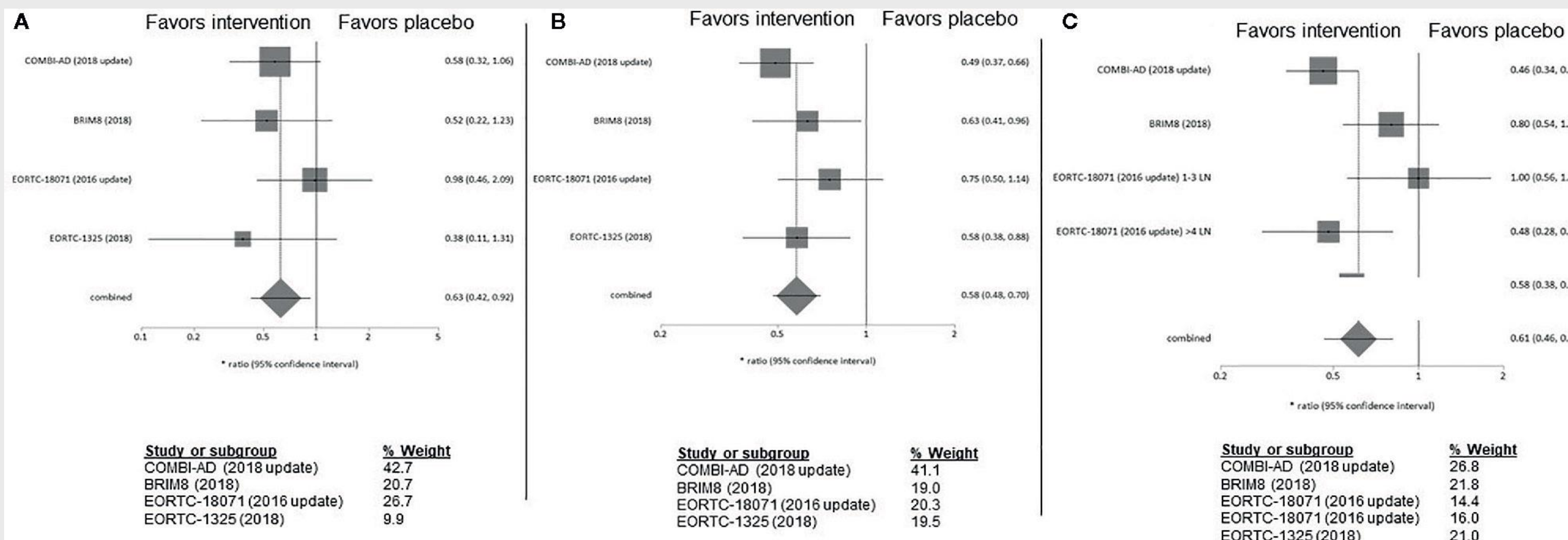
Το KM σταδίου IIC-IV μετά από πλήρη εκτομή σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο υποτροπής και, ως εκ τούτου, απαιτείται μια αποτελεσματική και καλά ανεκτή επικουρική θεραπεία. Η χρήση της ιντερφερόνης άλφα (IFN-α) έχει υποχώρηση στον απόηχο των νέων θεραπευτικών επιλογών. Το ipilimumab ήταν ο πρώτος παράγοντας που εγκρίθηκε για το στάδιο III. Ωστόσο, λόγω του δυσμενούς προφίλ παρενεργειών του, αντικαταστάθηκε σύντομα από το nivolumab και το pembrolizumab. Μια πρόσφατη μελέτη φάσης II κατέδειξε την ανωτερότητα του συνδυασμού nivolumab/ipilimumab έναντι του nivolumab ή του εικονικού φαρμάκου σε KM σταδίου IV χωρίς ενδείξεις νόσου/νο evidence of disease - NED. Όσο αφορά τους ασθενείς με KM με μετάλλαξη BRAF-V600 (BRAFMut), ενώ τα αρχικά αποτελέσματα με τον αναστολέα BRAF (BRAFi) vemurafenib δεν ήταν ενθαρρυντικά, ο συνδυασμός του BRAFi dabrafenib με τον MEKi trametinib κατέδειξε σαφές όφελος έναντι του εικονικού φαρμάκου σε νόσο σταδίου III. Συνολικά, παρά τις σημαντικές αυτές εξελίξεις, δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο ποια είναι η καταλληλότερη θεραπευτική επιλογή για την επικουρική θεραπεία του KM υψηλού κινδύνου, ιδίως σε παρουσία μετάλλαξης BRAF.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΥΛΙΚΑ

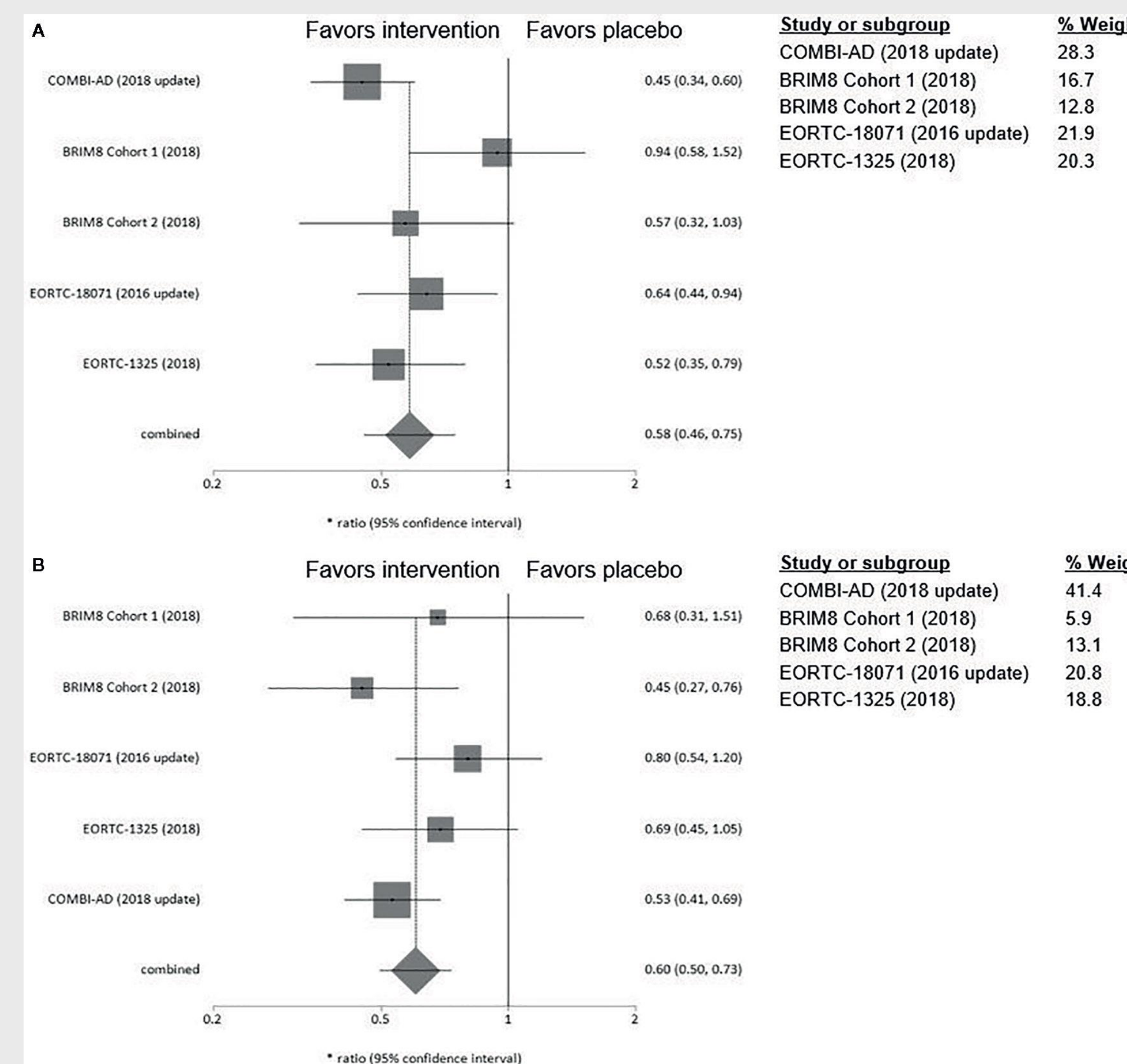
Διενεργήθηκε συστηματική ανασκόπηση στις βάσεων δεδομένων PubMed και Cochrane Library τον Σεπτέμβριο του 2020 σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν το ελεύθερο-υποτροπής διάστημα (recurrence-free survival/RFS). Πραγματοποιήσαμε μετα-ανάλυση του λόγου κινδύνου (HR) με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CI) για κάθε μελέτη για όλους τους ασθενείς και ειδικότερα στις υποομάδες ανάλογα με: ηλικία, στάδιο, παρουσία εξέγκωσης, λεμφαδενικές μεταστάσεις καθώς και παρουσία μετάλλαξης BRAF. Τα δεδομένα από κάθε δοκιμή συγκεντρώθηκαν χρησιμοποιώντας το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (DerSimonian-Laird). Η στατιστική ετερογένεια μεταξύ των δοκιμών αξιολογήθηκε με τη χρήση του τεστ Q του Cochran και του I². Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του StatsDirect έκδοση 3.3.0. Τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν με διαγράμματα δάσους. Το αμφίπλευρο P < 0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μετά την ποιοτική ανάλυση επιλέχθηκαν πέντε προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες οι οποίες ετέθησαν σε μετα-ανάλυση. Τα ακόλουθα φαρμακευτικά σχήματα συγκρίθηκαν με εικονικό φάρμακο: **pembrolizumab (EORTC-1325), ipilimumab (EORTC-18071), vemurafenib (BRIM8), nivolumab/ipilimumab, nivolumab (IMMUNED) και dabrafenib/trametinib (COMBI-AD)**. Η μελέτη BRIM8 ενσωμάτωσε δύο κοόρτες ασθενών με βάση το στάδιο: κοόρτη 1 (IIC-IIIB) και κοόρτη 2 (IIIC). Η επικουρική θεραπεία συνολικά συνοδεύτηκε με υψηλότερο RFS με σχέση με το εικονικό φάρμακο (HR 0.57; 95% CI= 0.45-0.71). Ο συνδυασμός nivolumab/ipilimumab στο μελάνωμα σταδίου IV χωρίς ενδείξεις νόσου συσχετίστηκε με την μεγαλύτερο όφελος (HR για RFS 0.23; 97.5% CI= 0.12-0.45), ακολουθούμενο από τον συνδυασμό dabrafenib/trametinib στο μελάνωμα σταδίου III με μετάλλαξη BRAF (HR 0.49; 95% CI= 0.40-0.59). Το pembrolizumab και το nivolumab επέδειξαν παρόμοια αποτελεσματικότητα (HR 0.57, 95% CI= 0.43-0.74 και HR 0.56, 95% CI= 0.33-0.94 αντίστοιχα). Η επικουρική θεραπεία με ipilimumab ήταν λιγότερο αποτελεσματική (HR 0.76; 95% CI= 0.64-0.89). Το vemurafenib πέτυχε το πρωταρχικό τελικό του σημείο μόνο στην κοόρτη 1 (στάδια IIC-IIIA, HR 0.55; 95% CI= 0.38-0.80) και όχι στη κοόρτη 2 (στάδιο IIIC, HR 0.81; 95%CI= 0.55-1.19). Η παρουσία μετάλλαξης BRAF συσχετίστηκε με υψηλότερο RFS σε σχέση με BRAF wild-type (BRAFMut: HR 0.30; 95% CI= 0.11–0.78 vs BRAF wild type: HR 0.60; 95% CI= 0.44–0.81). Η ηλικία των ασθενών δεν επηρεάζει το αποτέλεσμα της θεραπείας (≥65: HR 0.50; 95% CI= 0.36-0.70, <65: HR 0.58; 95% CI= 0.46-0.75). Η μονοθεραπεία με αναστολείς σημείων ελέγχου (ICI) στο μελάνωμα χωρίς εξέγκωση συσχετίστηκε με χαμηλό, μη στατιστικά σημαντικό όφελος RFS (pembrolizumab: με εξέγκωση: HR 0.52; 95% CI 0.35–0.79 vs χωρίς εξέγκωση: 0.68; 95% CI= 0.45–1.05, ipilimumab: με εξέγκωση: HR 0.64, 95% CI= 0.44–0.94, vs χωρίς εξέγκωση: 0.80, 95%CI= 0.54–1.20). Το όφελος από την επικουρική θεραπεία ήταν παρόμοιο για ασθενείς σταδίου IIIA και σταδίου IIIB/C. (στάδιο IIIA: HR 0.63, 95% CI= 0.42-0.92, στάδιο IIIB: HR 0.58, 95% CI= 0.48-0.70, στάδιο IIIC: HR 0.61, 95%CI 0.61-0.81).



Διάγραμμα 2. Διάγραμμα δάσους για το ελεύθερο υποτροπής διάστημα (A) για ασθενείς σταδίου IIIA. (B) για ασθενείς σταδίου IIIB. (C) για ασθενείς σταδίου IIIC.



Διάγραμμα 1. Διάγραμμα δάσους για το ελεύθερο υποτροπής διάστημα (A) για ασθενείς με εξελκωμένο πρωτοπαθή όγκο. (B) για ασθενείς με μη-εξελκωμένο πρωτοπαθή όγκο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το υψηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) βαθμού 3-4 παρατηρήθηκε με το συνδυασμό nivolumab/ipilimumab (82%) με ποσοστό διακοπής της θεραπείας έως και 62%. Η μονοθεραπεία με ipilimumab και η vemurafenib συσχετίστηκαν επίσης με υψηλά ποσοστά ΑΕ βαθμού 3-4 (54% και 59%, αντίστοιχα) και ποσοστά διακοπής της θεραπείας 52% και 20%, αντίστοιχα. Πέντε θάνατοι αποδόθηκαν στη μονοθεραπεία με ipilimumab. Το 26% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με dabrafenib/trametinib εγκατέλειψαν την μελέτη λόγω ΑΕ, ενώ αναφέρθηκε μία θανατηφόρα ΑΕ (πνευμονία). Στη μελέτη EORTC-1325, το 13,8% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία με pembrolizumab λόγω ΑΕ, οι οποίες ήταν βαθμού 3 και πάνω στο 31,6% των περιπτώσεων. Υπήρξε ένας θάνατος σχετιζόμενος με το pembrolizumab λόγω μυοσίτιδας. Παρόμοια ποσοστά ΑΕ παρατηρήθηκαν με τη μονοθεραπεία με nivolumab, με ΑΕ βαθμού 3-4 έως 41% και ποσοστό διακοπής της θεραπείας 13%.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η απουσία εξέγκωσης του πρωτοπαθούς όγκου φαίνεται να έχει προγνωστική αξία για την απουσία οφέλους από την χρήση αναστολέων σημείων ελέγχου. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα μελανώματα με εξέγκωση έχουν διακριτά βιολογικά χαρακτηριστικά. Μια post hoc μετα-ανάλυση των μελετών EORTC-18952 (IFN α-2b έναντι παρακολούθησης στα στάδια IIB-III) και EORTC-18991 (πεγκυλιωμένη-IFN έναντι παρακολούθησης στο στάδιο III) έδειξε επίσης ότι η απουσία εξέγκωσης ήταν προγνωστική για την αναποτελεσματικότητα της επικουρικής θεραπείας με IFN-α.

Τέλος, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι ο σημερινός ορισμός της νόσου σταδίου III σύμφωνα με την 8^η έκδοση του AJCC είναι διαφορετικός από αυτόν που χρησιμοποιήθηκε στις παραπάνω RCT (7^η έκδοση). Το στάδιο IIIA όπως ορίζεται στην 8η έκδοση, φέρει καλύτερη πρόγνωση και ενδεχομένως να επωφελείται λιγότερο από την επικουρική θεραπεία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σύγχρονη επικουρική θεραπεία για ασθενείς με πλήρως εξαιρεμένο KM υψηλού κινδύνου είναι αποτελεσματική και ανεκτή και θα πρέπει να συνιστάται σε όλους τους ασθενείς ελλείψει αντενδείξεων. Το KM με μετάλλαξη BRAF συσχετίστηκε με υψηλότερο RFS. Η προχωρημένη ηλικία και το στάδιο IIIA δεν θα πρέπει να αποθαρρύνουν την επικουρική θεραπεία. Οι επιλογές στο μελάνωμα άγριου τύπου BRAF περιορίζονται στους αναστολείς σημείων ελέγχου. Στο MM με BRAFMut ιδίως σε περίπτωση απουσίας έλκους και σταδίου IIIA θα πρέπει να προτιμώνται οι BRAF/MEKi. Η επικουρική θεραπεία θα πρέπει να προσαρμόζεται στις προτιμήσεις του ασθενούς, όπως η οδός χορήγησης και στις προϋπάρχουσες συννοσηρότητες.