

Адьювантна системна терапия при кожен меланом – *за и против*

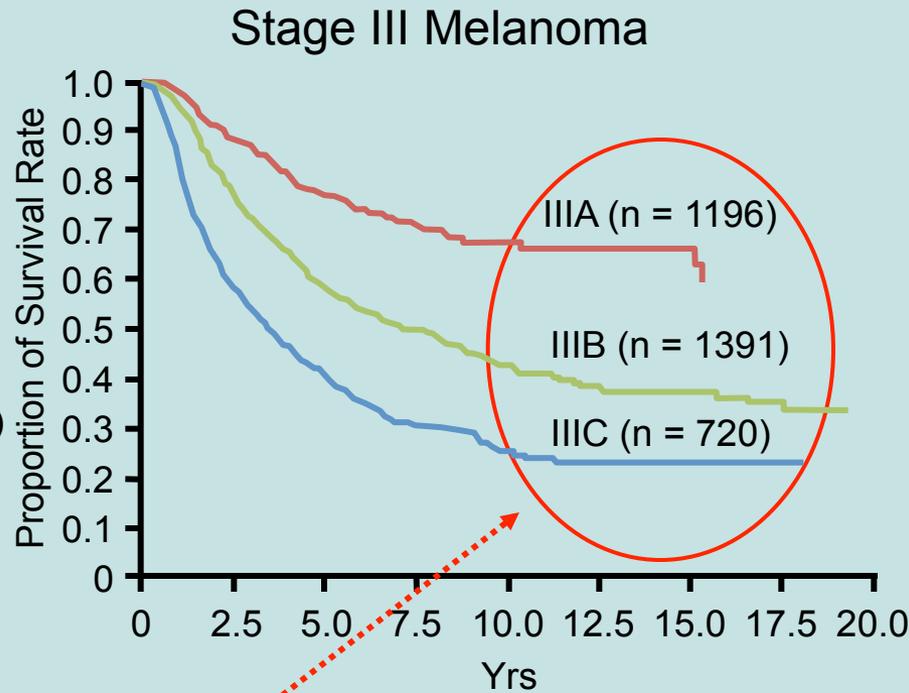
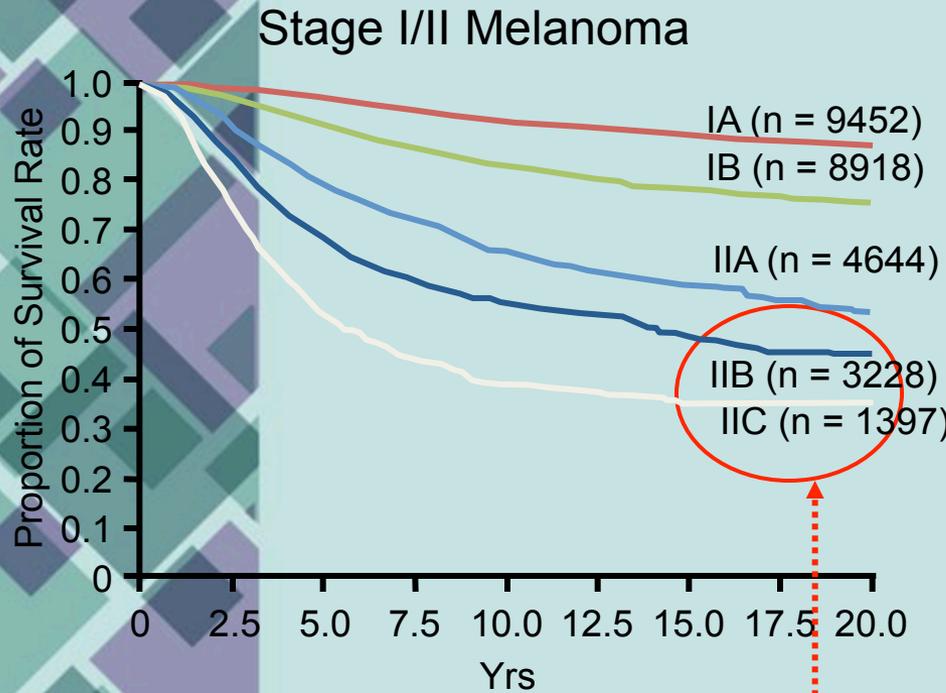
д-р К. Койнов, МБАЛ Сердика, София



Disclosure:

Advisory board and lecture fees from Astra Zeneca, Eli Lilly, Merck Serono, Pfizer, Roche, Actavis, GSK, Amgen, Sanofi Aventis, Boehringer Ingelheim, Astelas, Intellect Pharma, Novartis, Teva

Survival of Patients With High-Risk Melanoma



High-Risk Patients:
Higher recurrence rate and relatively poor survival

Адьювантната терапия

- прилага се след проведено радикално лечение
- показана при пациенти с повишен риск от развитие на рецидив или далечни метастази на заболяването
- цели да предотврати появата на рецидив или далечни метастази на заболяването или ако това не е възможно - да удължи свободния от рецидив интервал
- при пациенти с кожен меланом се препоръчва като терапевтична възможност при пациенти в стадии IIB-IIIС

Адьювантна химиотерапия

- Общо 8 рандомизирани клинични проучвания (dacarbazin, methyl-CCNU, vindesin) - без ползи за адьювантната химиотерапия¹⁻³
- Мета-анализ, (CCOPGI - 7 рандомизирани проучвания) - без значима разлика по отношение на честотата на смъртността след 3 години наблюдение (HR 0.94; 95 % CI 0.84–1.06; p = 0.3).²⁻⁸
- Следователно, нито една адьювантната химиотерапия досега не е доказала ползи от приложението ѝ при пациенти с кожен меланом

Адьювантна химиотерапия не трябва да се прилага при високорискови пациенти с кожен меланом

1)Hill GJ. Cancer 1981; 47: 2556–62. 2)Veronesi U. N Engl J Med 1982; 307: 913–6. 3)Lejeune F. Eur J Cancer Clin Oncol 1988; 24: 81–90. 4)Quirt IC. Can Med Assoc J 1983; 128: 929–33. 5)Fisher RI. Surg Clin North Am 1981; 61: 1267–77. 6)Hansson J. Am J Clin Oncol 1985; 8: 47–50. 7)Karakousis C. Eur J Cancer 1993; 29A: 1831–5. 8)Karakousis CP. J Surg Oncol 1987; 36: 235–8.

Адювантна терапия с levamisol

Общо 4 рандомизирани клинични проучвания:

- Три плацебо-контролирани - без клинични ползи по отношение на свободната от заболяване и обща преживяемост^{1,2}
- Едно неплацебо-контролирано (levamisol vs. levamisol +BCG vs. BCG vs. наблюдение) - След 5 годишно проследяване на пациентите е била установена сигнификантна полза за 135 пациенти в рамото с levamisole по отношение на общата преживяемост (74 % vs. 62 %; $p = 0.0268$).³
- Мета-анализът на 5-годишните данни за преживяемостта от 4-те проучвания не показват значима полза за levamisole по отношение на риска от смърт (RR 0.94 [95 % CI 0.75–1.20; $p = 0.6$]).⁴

Адювантна терапия с levamisol не се препоръчва при високорискови пациенти с кожен меланом

Адьювантна терапия с ваксини

Общо 4 рандомизирани клинични проучвания:

- изследвани BCG-ваксина, алогенни меланомни ваксини, ваксина с ganglioside GM2-KLH21 и др.
- в нито едно от проучванията не се установяват значими ползи по отношение на свободната от заболяване и обща преживяемост

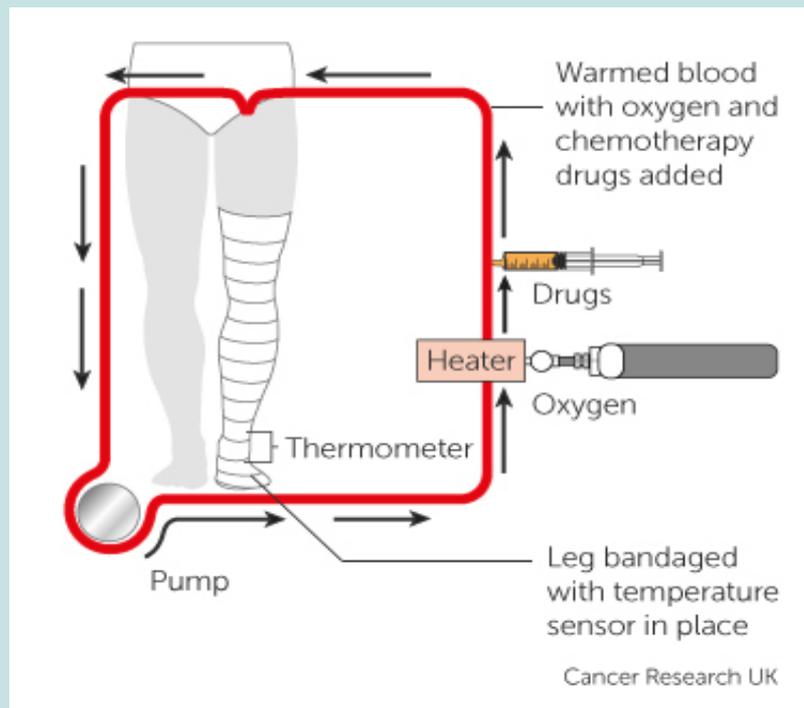
Адьювантна терапия с ваксини не е показана при високорискови пациенти с кожен меланом

1)Hersey P. J Clin Oncol 2002; 20: 4181–90. 2)Sosman JA. J Clin Oncol 2002; 20: 2067–75. 3)Morton DL. ASCO Meeting 2007; (Abstract) 25: 8508. 4)Kirkwood JM. J Clin Oncol 2001; 19: 2370–80. 5)Eggermont AM. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2008; 26: 9004. 6)Bystryn JC. Clin Cancer Res 2001; 7: 1882–7. 7)Wallack MK. Ann Surg Oncol 1996; 3: 110–7. 8)Wallack MK. Ann Surg 1997; 226: 198–206. 9)Morton DL. ASCO Meeting 2007; (Abstract) 25: 8508. 10)Kirkwood JM. J Clin Oncol 2001; 19: 2370–80. 11)Eggermont AM. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2008; 26: 9004.

Адьювантна изолирана перфузия на крайник

Изолирана перфузия на крайник с цитостатици, най-често провеждана с хипертермия има две различни индикации:

- ✓ в адьювантен аспект след ексцизия на умерено до високорисков кожен меланом
- ✓ при нерезектабилни сателитни или in-transit метастази



Адювантна изолирана перфузия на крайник

Проведени 2 рандомизирани клинични проучвания:

Първо проучване

- пациенти, получаващи регионална лимфна дисекция в комбинация с хипертермична (провеждана при 42°C) изолирана перфузия на крайника с melphalan, спрямо пациенти с широка ексцизия на първичния тумор, последвана от регионална лимфна дисекция
- набрани 107 пациента
- среден период на наблюдение от 5 години и 11 месеца
- проучването е било преустановено, поради наличието на 26 рецидива в контролното рамо, но само 6 в рамото с перфузия на крайника ($p < 0.001$)
- ретроспективен подгрупов анализ е показал значими разлики по отношение на свободната от рецидив преживяемост, особено при първични тумори с дебелина над 3 мм [4/28 рецидива (14.3 %) в групата с перфузии спрямо 16/29 (55.2 %) в контролната група]
- авторите отчитат полза от адювантната хипертермична изолирана перфузия на крайника с melphalan в сравнение със стандартното оперативно лечение. ^{1,2}

Адьювантна изолирана перфузия на крайник

Второ проучване

- пациенти с широка ексцизия на първичния тумор, спрямо пациенти с широка ексцизия на тумора в комбинация с адьювантна хипертермична перфузия на крайника с melphalan
- средна възраст на пациентите - 50 години, 68% жени и 79% от кожните меланоми са били локализирани на долните крайници
- тумор с дълбочина ≥ 3 ММ - при 47% от пациентите
- среден период на наблюдение - 6.4 години
- анализ на резултатите - тенденция (статистически незначима) към удължаване на свободната от заболяване преживяемост, с по-малък брой in-transit метастази (3.3 спрямо 6.6 %), и метастази в регионалните лимфни възли (12.6 спрямо 16.7 %)
- без разлики в интервала до развитие на далечни метастази и по отношение на общата преживяемост
- страничните явления - по-изразени при пациентите с адьювантна перфузия на крайника спрямо тези само с хирургично лечение
- авторите заключават, че профилактичната изолирана перфузия на крайника с melphalan не трябва да се препоръчва като стандартна терапия на пациенти с високо-рискъв първичен кожен меланом на крайниците. В най-добрия случай, провеждането на това лечение може да доведе до по-добър локален туморен контрол, но липсват ползи по отношение удължаване на свободната от заболяване и обща преживяемост

Адьювантна изолирана перфузия на крайник не се препоръчва като стандартно лечение



LDI alfa for High-Risk Melanoma

Randomized Trial	Stage	N	Dose	Duration, Yrs	Outcome vs Observation
WHO-16 ^[1]	III	444	3 MU SC TIW	3	OS, RFS (<i>P</i> = NS)
UKCCCR ^[2]	IIB, III	674	3 MU SCTIW	2	OS, RFS (<i>P</i> = NS)
ECOG-1690 ^[3] (HDI vs LDI vs observation)	IIB, III	642	3 MU SC TIW	2	OS, RFS (<i>P</i> = NS)

1. Cascinelli N, et al. Lancet. 2001;358:866-869. 2. Hancock BW, et al. J Clin Oncol. 2004;22:53-61. 3. Kirkwood JM, et al. Clin Cancer Res. 2004;10:1670-1677.



HDI alfa-2b Trials for AJCC Stage IIB/ III Melanoma

Study	Eligibility	N	Treatment Agent/Dosage/ Duration	Effect on	
				RFS	OS
ECOG 1684 ^[1]	T4, N1	28 7	IFN alfa-2b 20 MU/m ² /day IV x 1 mo 10 MU/m ² SC TIW x 11 mos	+	+
ECOG 1690 ^[2]	T4, N1	64 2	IFN alfa-2b 20 MU/m ² /day IV x 1 mo 10 MU/m ² SC TIW x 11 mos vs 3 MU/day SC TIW x 2 yrs	+	-
ECOG 1694 ^[3]	T4, N1	88 0	IFN alfa-2b 20 MU/m ² /day IV x 1 mo 10 MU/m ² SC TIW x 11 mos vs GMK vaccine x 96 wks	+	+
NCCTG 837052 ^[4]	T3, T4, N1	262	IFN alfa-2a 20 MU/m ² /day IM TIW x 3 mos	-	-

1. Kirkwood JM, et al. J Clin Oncol. 1996;14:7-17. 2. Kirkwood JM, et al. J Clin Oncol. 2000;18:2444-2458. 3. Kirkwood JM, et al. J Clin Oncol. 2001;19:1430-1436. 4. Creagan ET, et al. J Clin Oncol. 1996;13:2776-2783.



3 Meta-analyses of All Trials of IFN-alfa Confirm RFS, OS Impact

Meta-analysis	RCT, n	RFS	OS	Comment
Ives ^[1]	18	+	-/+	Did not include E1694 ↑ benefit with ↑ IFN dose
Wheatley ^[2]	13	+ OR: 0.87 (95% CI: 0.81-0.93; <i>P</i> = . 00006)	+ OR: 0.9 (95% CI: 0.84-0.97; <i>P</i> = . 008)	OS translates into absolute benefit of 3% (CI: 1% to 5%) at 5 yrs
Mocellin ^[3]	14	+ HR: 0.82 (95% CI: 0.77-0.87; <i>P</i> < . 001)	+ HR: 0.89 (95% CI: 0.83-0.96; <i>P</i> = .002)	18% risk reduction in DFS 11% risk reduction in OS

1. Ives NJ, et al. J Clin Oncol. 2007;25:5426-5434. 2. Wheatley K, et al. ASCO 2007. Abstract 8526. 3. Mocellin S, et al. J Natl Cancer Inst. 2010;102:493-501.

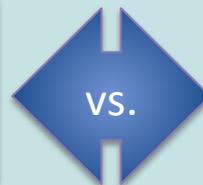


- ✓ Interferon alfa-2b е единствения терапевтичен агент, одобрен за адювантно приложение при пациенти с кожен меланом с висок риск от рецидив и далечни метастази
- ✓ Препоръчва се приложение на високи дози Interferon alfa-2b в продължение на 1 година или пегилиран interferon в продължение на 5 години

Адьювантна биохимиотерапия

Проучване S0008(SWOG):

3 курса cisplatin, vinblastine, dacarbazine, в комбинация с ниски дози интерлевкин-2 и интерферон алфа



52-седмичен режим на високи дози интерферон алфа

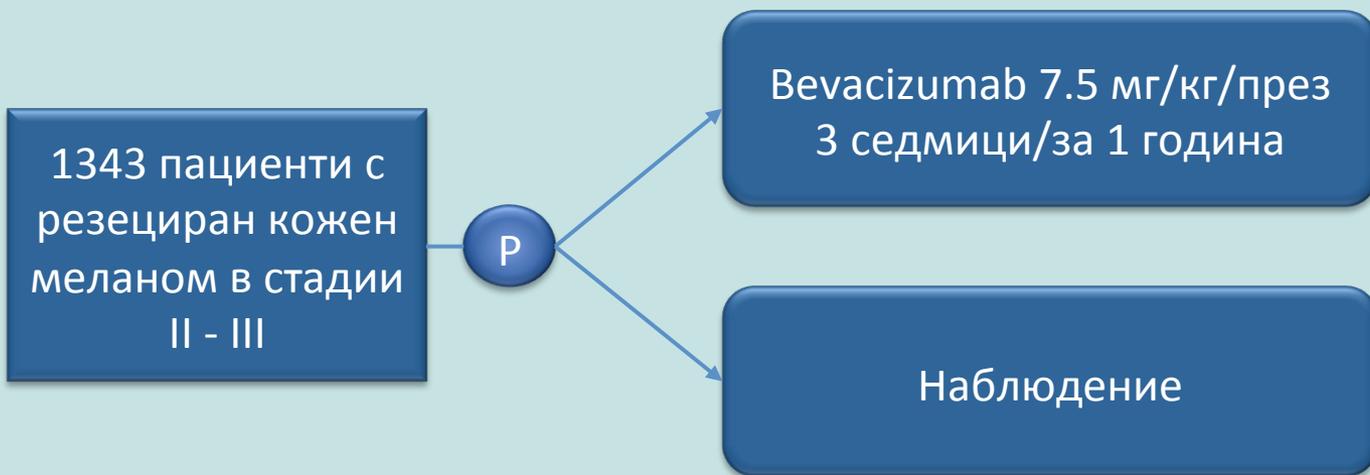
- ✓ среден период на наблюдение – 6 години
- ✓ сигнификантно подобрене на свободната от рецидив преживяемост за биохимиотерапията в сравнение с високодозовия режим (средно, 4 години спрямо 1.9 години),
- ✓ липса на подобрене по отношение на общата преживяемост
- ✓ по-висока токсичност III и IV степен в рамото с биохимиотерапия, спрямо това с високи дози (76% спрямо 64%).

Адьювантната биохимиотерапия не е стандартно лечение при високо-рискови пациенти с кожен меланом

Адьювантна терапия с Bevacizumab



Мултицентрично, отворено, рандомизирано, контролирано, фаза III клинично проучване (48 центъра – UK)



Адьювантна терапия с Bevacizumab

Междинни резултати:

- ✓ среден период на наблюдение - 25 месеца
- ✓ значимо удължаване на свободния от заболяване интервал (HR = 0.83; 95% CI, 0.70–0.98; P = .03)
- ✓ сравними резултати по отношение на обща преживяемост (HR = 0.97, 95% CI, 0.78-1.22; P = .76)
- ✓ резултатите на междинния анализ изискват по-продължително наблюдение на пациентите, за оценка на минималната полза по отношение на свободната от заболяване преживяемост, както и оценка на основната цел на проучването – общата преживяемост



Адьювантна терапия след радикално отстранен рецидив или метастази в регионални лимфни възли

Пациенти с отстранен локален рецидив или рецидив в регионални лимфни възли подлежат на:

- включване в клинично проучване
- наблюдение
- адьювантно лечение с IFN α -2b или пегилиран IFN α -2b, ако не са били третирани предварително



EORTC 18071: Adjuvant Ipilimumab vs Placebo for Resected Stage III Disease

Stratified by stage (IIIa vs IIIb vs IIIc with 1-3 positive LN vs IIIc with ≥ 4 positive LN), region (North America, Europe, Australia)

Patients with high-risk, completely resected stage III melanoma and ECOG PS 0/1 (N = 951)

Ipilimumab 10 mg/kg q3w x 4 then q12w for up to 3 yrs (n = 475)

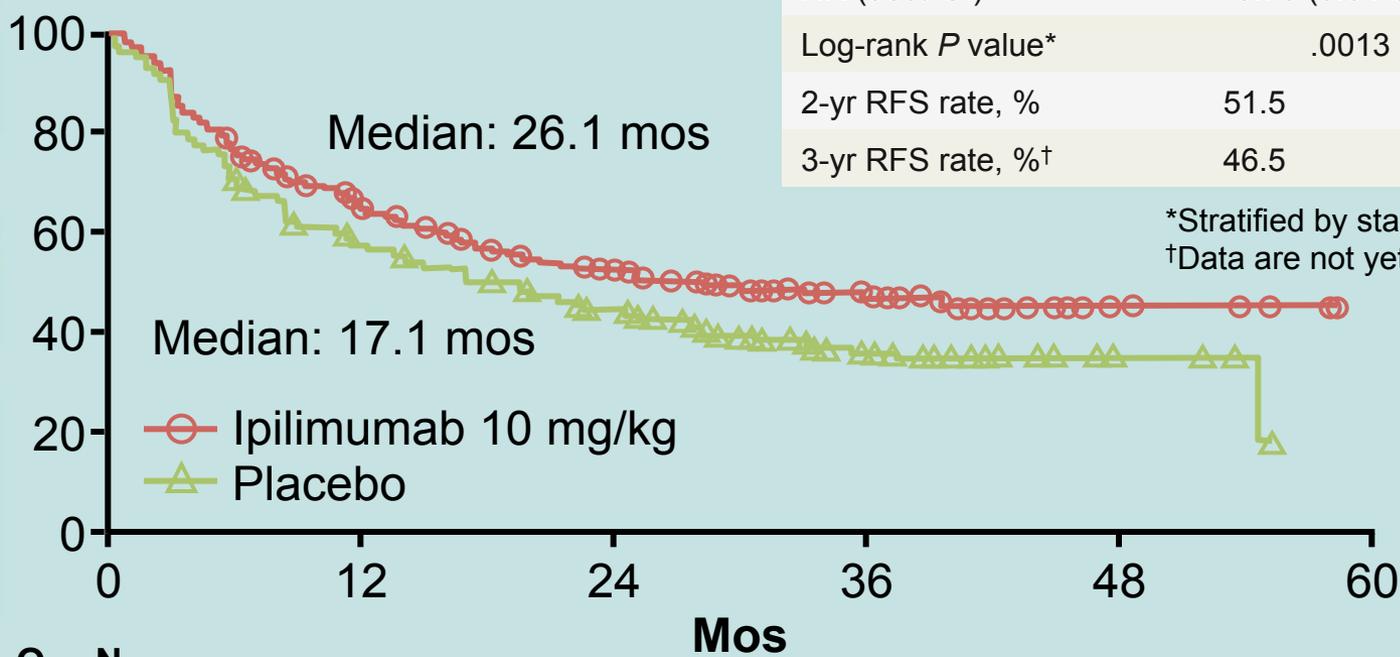
Placebo q3w x 4 then q12w for up to 3 yrs (n = 476)

Primary endpoint: RFS per IRC (time to local, regional, distant metastasis, or death)
Secondary endpoints: OS, DMFS, AE profile, health-related QoL



Adjuvant Ipilimumab vs Placebo for Resected Stage III Disease: RFS

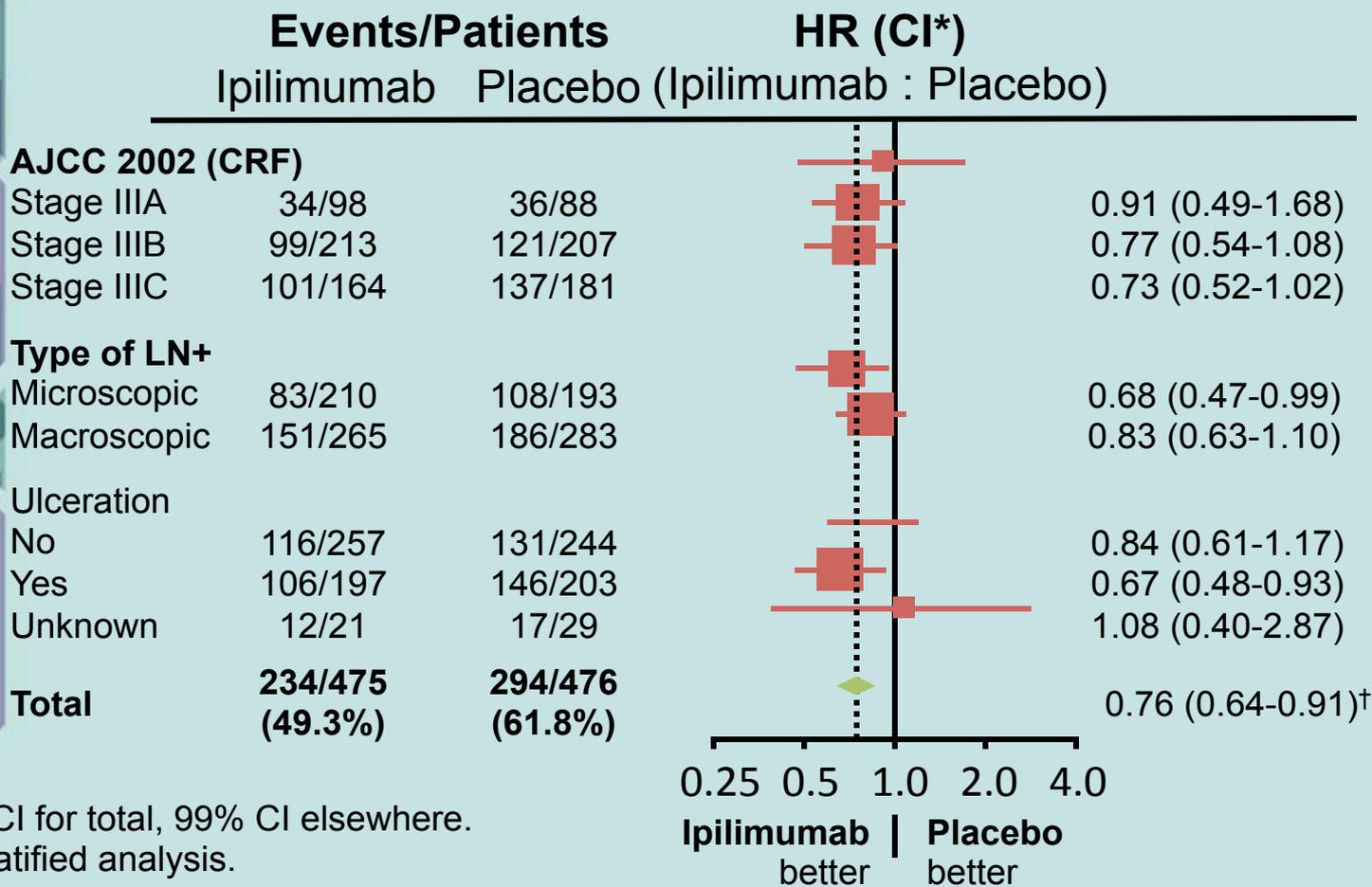
	Ipilimumab	Placebo
Events/patients	234/475	294/476
HR (95% CI)*	0.75 (0.64-0.90)	
Log-rank <i>P</i> value*	.0013	
2-yr RFS rate, %	51.5	43.8
3-yr RFS rate, %†	46.5	34.8



*Stratified by stage.
 †Data are not yet mature.

Patients at Risk, n	O	N	12	24	36	48	60
Ipilimumab	234	475	276	205	67	5	0
Placebo	294	476	260	193	62	4	0

Adj. Ipilimumab vs Placebo for Resected Stage III Disease: RFS by Subgroup



*95% CI for total, 99% CI elsewhere.

[†]Unstratified analysis.

Treatment effect $P < .01$



Adjuvant Ipilimumab vs Placebo for Resected Stage III Disease: irAEs

	Patients, %					
	Ipilimumab (n = 471)			Placebo (n = 474)		
	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
Any irAE	90.4	36.5	5.5	38.6	2.3	0.2
Dermatologic	63.3	4.5	0	20.9	0	0
Rash	34.4	1.3	0	11.0	0	0
Gastrointestinal	46.3	14.9	1.1	17.7	0.6	0.2
Diarrhea	41.4	9.6	0	16.7	0.4	0
Colitis*	15.9	6.8	0.8	1.3	0.2	0
Endocrine	37.6	7.9	0.6	6.5	0	0
Hypophysitis	18.3	4.7	0.4	0.4	0	0
Hypothyroidism	8.9	0.2	0	0.8	0	0
Hepatic	25.1	7.9	2.8	4.4	0.2	0
LFT increase	19.7	3.8	1.5	4.0	0	0
Neurologic	4.5	1.1	0.8	1.9	0	0
Other	23.6	7.4	0.4	4.4	1.7	0



Adjuvant Ipilimumab in Stage III Melanoma: Expert Perspective

- Median RFS in resected stage IIIa-c melanoma: 17 mos with placebo to 26 mos with ipilimumab (HR: 0.75; $P = .0013$)
- Improvement seen for all stages, ulcerated primary or not, microscopic or macroscopic LN burden
- Grade 3/4 irAE rate: 42%
- Is the benefit worth the toxicity?

ECOG E1609: Phase III Adjuvant Ipilimumab Anti-CTLA4 Therapy vs. High-Dose Interferon alfa-2b for Melanoma

очаквана дата
на приключване
май 2018 год

1545 пациента с
напълно
резециран
кожен меланом
(стадии III-IV)

P

Ipilimumab - висока доза (10 mg/kg)
възраст \geq 18 години

Interferon alfa-2b - висока доза
възраст \geq 18 години

Ipilimumab - ниска доза (3 mg/kg)
възраст \geq 18 години

Ipilimumab - висока доза (10 mg/kg)
възраст 12-17 години

Interferon alfa-2b - висока доза
възраст 12-17 години

Ipilimumab - ниска доза (3 mg/kg)
възраст 12-17 години

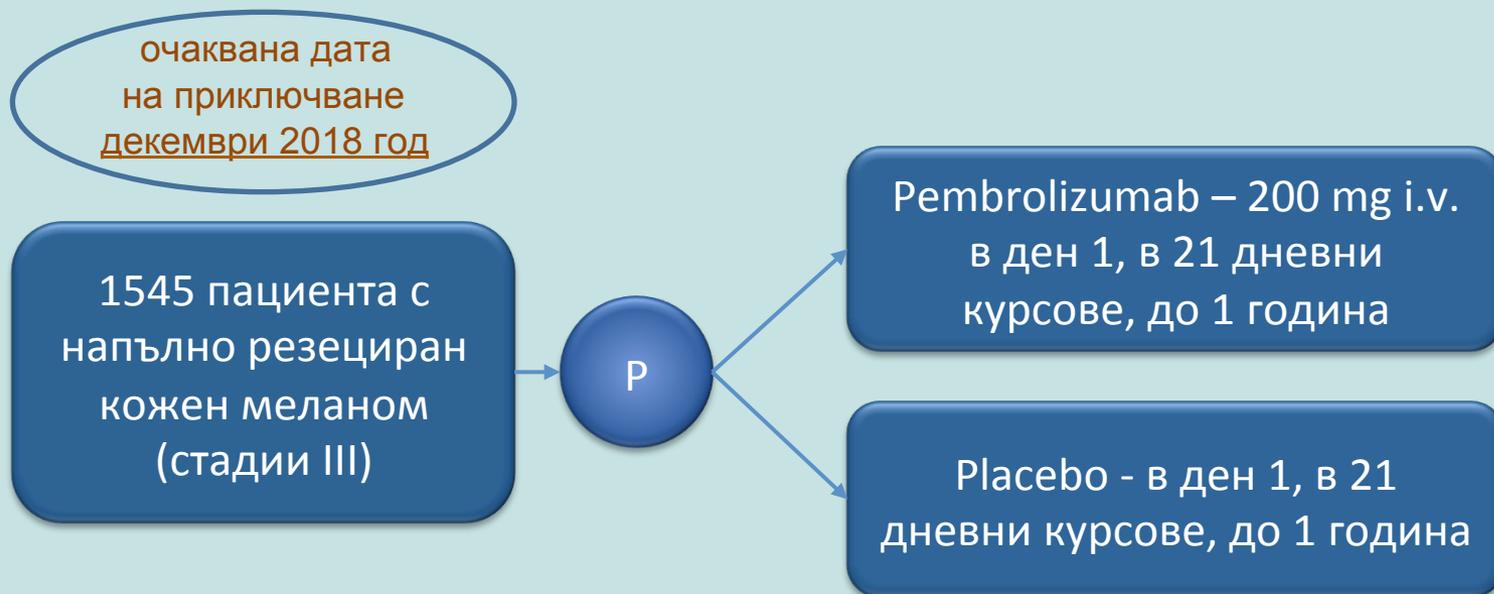
Основни цели:

- обща преживяемост
- преживяемост без рецидив

Вторични цели:

- поносимост
- качество на живот

EORTC 1325: Adjuvant Immunotherapy With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-risk Stage III Melanoma: A Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial of EORTC Melanoma Group



Основни цели:

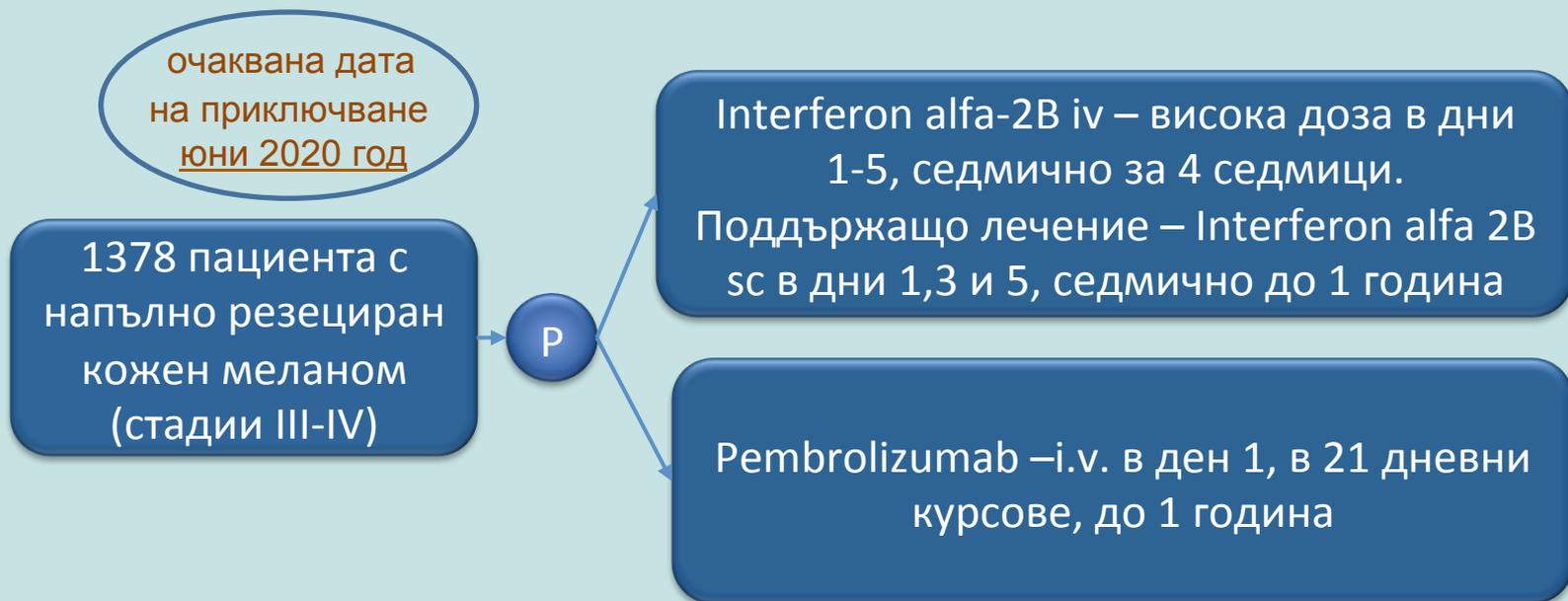
- свободна от рецидив преживяемост за всички пациенти
- свободна от рецидив преживяемост за пациенти с PD-L1-позитивна експресия

Вторични цели:

- свободна от далечни метастази преживяемост за всички пациенти
- свободна от далечни метастази преживяемост за пациенти с PD-L1-позитивна експресия
- обща преживяемост за всички пациенти
- обща преживяемост за пациенти с PD-L1-позитивна експресия



S 1404: High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2B or Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High Risk Melanoma That Has Been Removed by Surgery



Основни цели:

- обща преживяемост за всички пациенти
- обща преживяемост за пациенти с PD-L1-позитивна експресия
- свободна от рецидив преживяемост за всички пациенти
- свободна от рецидив преживяемост за пациенти с PD-L1-позитивна експресия

Вторични цели:

- обща и свободна от рецидив преживяемост за пациенти с PD-L1-негативна или PD-L1-межданни експресия
- обща преживяемост и свободна от рецидив преживяемост между двете рамена в подгрупите пациенти с PD-L1-позитивна и PD-L1-негативна експресия
- безопасност и поносимост на двата режима



COMBI-AD: A Study of the BRAF Inhibitor Dabrafenib in Combination With the MEK Inhibitor Trametinib in the Adjuvant Treatment of the High Risk BRAF V600 Mutation-positive Melanoma After Surgical Resection



Основни цели:

- свободна от рецидив преживяемост

Вторични цели:

- обща преживяемост
- свободна от далечни метастази преживяемост
- безопасност

BRIM8: A Phase III, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study of Vemurafenib (RO5185426 Adjuvant Therapy in Patients With Surgically Resected Cutaneous BRAF Mutant Melanoma at High Risk for Recurrence

очаквана дата
на приключване
юни 2016 год

500 пациента с напълно
резециран кожен
меланом, (положителен
за BRAF мутация)

P

Vemurafenib (960 mg 2 x дневно)
орално в продължение на 12
месеца

Плацебо в съответни таблетки в
продължение на 12 месеца

Основни цели:

- свободна от рецидив преживяемост

Вторични цели:

- обща преживяемост
- свободна от далечни метастази преживяемост
- безопасност
- качества на живот
- фармакокинетика



Practice Considerations

- High-risk melanoma is defined as T4N0 and T (any), N+
- Although OS benefit of adjuvant therapy is not consistent, RFS is a “bridge”
- IFN alfa-2b is the only approved agent (HDI for 1 yr or pegIFN for up to 5 yrs)
- All other adjuvant therapy trials to date with vaccines, chemotherapy, and other immunotherapy agents have been negative
- Certain subsets of patients may benefit more than others, but this needs confirmation in randomized studies



Препоръки:

- При пациенти в стадий IIB-IIIА с негативен нодален статус се препоръчва:
 - ✓ наблюдение
 - ✓ клинично проучване
 - ✓ адювантна терапия с интерферон алфа

- Адювантната терапия с интерферон се провежда с едногодишна продължителност, а с пегилиран интерферон – с петгодишна продължителност

- При отстранен локален рецидив или рецидив в регионалните лимфни възли се препоръчва
 - ✓ наблюдение
 - ✓ клинично проучване
 - ✓ адювантна терапия с интерферон при нелекувани пациенти



БЛАГОДАРЯ