

10.4 Onkologisk behandling af metastatisk melanom

Henrik Schmidt , Lars Bastholt, Inge Marie Svane

Ansvarlig: Henrik Schmidt. Opdateret: 11-03-13

Den medicinske behandling af metastatisk sygdom foregår på de onkologiske afdelinger i henholdsvis Århus, Odense og Herlev. Der er særligt de seneste 2 år sket store fremskridt i behandlingen af metastatisk sygdom, som vil komme til at påvirke valget af behandling fremover.

Vi har i Danmark siden 1994 anvendt behandling med cytokinerne interleukin-2 og interferon som basisbehandling i en række protokoller; senest som første linje behandling med intravenøs højdosis interleukin-2 og pegyleret interferon. Denne behandling giver klinisk respons hos 15-20 % af patienterne, med helbredelse mellem 5-7 %.[1-3]

Indenfor de seneste 2 år er der publiceret to Fase III undersøgelser med ipilimumab, et immunmodulerende antistof, som har vist en signifikant effekt på overlevelsen. Der ses langtidsoverlevelse mellem 15-20 % af de behandlede patienter.[4, 5] Denne behandling er nu godkendt til brug i Danmark til 2. linje behandling af metastatisk melanom.

Mutation i BRAF genet forekommer i knap halvdelen af alle hud melanomer.[6] Vemurafenib er en inhibitor af den muterede BRAF-kinase, og har i et nyligt publiceret Fase III studie vist en signifikant effekt på overlevelsen sammenlignet med patienter behandlet med dacarbazine.[6] Omkring 50 % af de behandlede patienter med metastatisk sygdom responderer på vemurafenib behandling, mens effekten på helbredelse endnu ikke er kendt. Denne behandling er godkendt af FDA og afventer godkendelse i Europa og Danmark. Aktuelt tilbydes den i en Fase IV protokol indtil der foreligger en godkendelse eller protokollen lukker.

T-celle terapi

T-celle terapi er en eksperimentel immunterapi, hvor patienten behandles med egne T-celler. I tre fase II studier har omkring 50 % af de behandlede patienter responderet på behandlingen, heraf ca. 20 % med komplet respons. Follow up data har vist en 5-års overlevelse på 29 %, hvor stort set alle patienter med komplet respons var i live.[7] Behandlingen består af lymfocyt-depleterende kemoterapi, infusion med autologe tumorspecifikke T-celler og herefter højdosis interleukin-2. Udvalgte patienter kan tilbydes denne eksperimentelle behandling på Herlev Hospital. Alle patienter i Danmark kan henvises.

Afdelingerne i Danmark deltager i øvrigt løbende i videnskabelige forsøg (se afsnit 17. Kliniske forsøg).

Aktuel behandlingsstrategi hvor 1 og 2 linje indikerer rækkefølgen af behandlinger for metastatisk sygdom.:

1. Linje behandling. Immunterapi med interleukin-2 og pegyleret interferon kan tilbydes patienter i god almentilstand, uden alvorlig autoimmun sygdom, uden komplicerende kardio-pulmonale sygdomme og med en øvre alder omkring 70 år.

Øvrige patienter vurderes med henblik på andre behandlingsmuligheder, eksempelvis vemurafenib eller temozolomid.

2. Linje behandling. Ipilimumab kan tilbydes patienter i god almentilstand, uden alvorlig autoimmun sygdom og uden hastig progredierende sygdom samt patienter med hjernemetastaser uden væsentlige symptomer. Ingen øvre aldersgrænse her.

Øvrige patienter vurderes med henblik på andre behandlingsmuligheder, eksempelvis vemurafenib eller temozolomid.

Efterfølgende kan patienter i god almentilstand vurderes med henblik på muligheden for behandling med T celler eller dendritcelle vaccinationsbehandling.

Tabel 10.4. Evidens og anbefaling for onkologisk behandling af metastatisk melanom	Evidensniveau	Anbefalingsgrad	Referencer
IL2 baseret immunterapi	III	A	1 - 3
Immunterapi med Ipilimumab	II	A	4 - 5
Vemurafenib til patienter med BRAF mutation V600E/K	II	A	6

Reference List

1. Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 2000; **6 Suppl 1**: S11-S14.
2. Keilholz U, Stoter G, Punt CJ, Scheibenbogen C, Lejeune F, Eggermont AM. Recombinant interleukin-2-based treatments for advanced melanoma: the experience of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *Cancer J Sci Am* 1997; **3 Suppl 1**: S22-S28.
3. Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Weber JS, Parkinson DR *et al.* Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA* 1994; **271**(12): 907-913.
4. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; **363**(8): 711-723.

5. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, JW MD, Garbe C *et al.* Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; **364**(26): 2517-2526.
6. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J *et al.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; **364**(26): 2507-2516.
7. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ *et al.* Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011; **17**(13): 4550-4557.