



**Universiteit  
Leiden**  
The Netherlands

## **Improving outcome of melanoma patients upon immunotherapy**

Rozeman, E.A.

### **Citation**

Rozeman, E. A. (2025, January 7). *Improving outcome of melanoma patients upon immunotherapy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4173092>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4173092>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

De vooruitzichten van patiënten met uitzaaiingen van een melanoom zijn de afgelopen jaren enorm verbeterd. Dit komt met name door het beschikbaar komen van behandeling met immuun checkpointremmers, een vorm van immuuntherapie. Checkpointremmers beïnvloeden de interactie tussen de tumor en het immuunsysteem door eiwitten te blokkeren (zoals PD-1, PD-L1 of CTLA-4) die normaal gesproken fungeren als "rem" op het immuunsysteem. Door deze rem te blokkeren worden immuun cellen, met name de T-cellen, gereactiveerd om de tumorcellen effectiever kunnen herkennen en aanvallen. Dit proefschrift richt zich op het verbeteren van de uitkomsten voor melanoompatiënten die worden behandeld met immuuntherapie.

In **hoofdstuk 2** worden alle beschikbare behandelingen voor patiënten met gemetastaseerd melanoom besproken. We beschrijven de resultaten van studies naar immuuntherapie met checkpointremmers (anti-CTLA-4 en anti-PD-1) en van doelgerichte therapieën met BRAF- en MEK-remmers waarmee patiënten met een BRAFV600-gemuteerd melanoom ook behandeld kunnen worden. Door het beschikbaar komen van deze behandeling is de overleving voor patiënten met gemetastaseerd melanoom enorm verbeterd. Na behandeling met chemotherapie was na 3 jaar nog maar 10% van de patiënten in leven, terwijl na een combinatie van BRAF- en MEK-remmers 45% van de patiënten nog in leven was. Bij een combinatie van immuuntherapie met anti-PD-1 en anti-CTLA-4 was dat zelfs bijna 60% na 3 jaar. Daarnaast beschrijven we dat vele studies aantonen dat patiënten met een laag LDH-gehalte, beperkte tumormassa en een goede performance status vóór aanvang van de therapie de grootste kans hebben op langdurige respons en overleving na behandeling met immuuntherapie of doelgerichte therapie.

### Neoadjuvante therapie voor patiënten met stadium III melanoom

Nadat bleek dat checkpointremmers effectief waren voor patiënten met uitzaaiingen van het melanoom in een gevorderd stadium (stadium IV), is het effect van deze behandeling ook getest in patiënten met minder uitgebreide ziekte. Patiënten met stadium III melanoom hebben alleen uitzaaiingen in de lymfeklieren van één lymfeklierstation. Behandeling met anti-CTLA-4 of anti-PD-1 gedurende een jaar na de lymfeklierdissectie, zorgt voor een betere recidief vrije overleving (RFS). Het geven van deze behandeling voorafgaand aan een operatie zou voordelen kunnen hebben. Doordat de tumor nog aanwezig is, kun je de respons op behandeling evalueren, zou je het immuunsysteem wellicht beter kunnen activeren, en indien de tumor kleiner wordt, zou een operatie minder morbiditeit kunnen geven. Het eerste deel van het proefschrift gaat over de resultaten van ons onderzoek naar neoadjuvante behandeling met checkpointremmers voor patiënten met een stadium III melanoom.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we de resultaten van de OpACIN studie. In deze fase 1b studie zijn 20 patiënten met stadium III melanoom met voelbare lymfekliermetastasen gerandomiseerd tussen ofwel twee kuren ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg vóór de lymfeklierdissectie en twee kuren daarna (neoadjuvante arm), of vier kuren na de operatie (adjuvante arm). De studie toonde aan dat behandeling met neoadjuvante therapie haalbaar was omdat alle patiënten de operatie op tijd konden ondergaan. Echter, in beide behandelarmen ontwikkelde 90% van de patiënten ernstige (graad 3-4) bijwerkingen. Het aantal patiënten met een pathologische respons was met 77% veelbelovend. Ook de RFS was beter dan wat we van deze patiëntenpopulatie gewend zijn als ze alleen met een operatie worden behandeld.

Daarnaast werd na behandeling met neoadjuvante therapie een grotere toename van tumor-specifieke T-celklonen waargenomen in het bloed dan na behandeling met adjuvante therapie.

Aangezien het geteste behandelingschema uit de OpACIN studie te toxisch was, werd de OpACIN-neo studie opgezet. In deze studie werden 3 verschillende doseringsschema's van ipilimumab en nivolumab als neoadjuvante therapie vergeleken. Geen van de patiënten kreeg aanvullende adjuvante immuuntherapie. In **hoofdstuk 4** worden de eerste resultaten van de studie beschreven, waarbij het schema getest in arm B, bestaande uit twee kuren ipilimumab 1 mg/kg + nivolumab 3 mg/kg - het gunstigste profiel vertoonde. Slechts 20% van de patiënten kreeg graad 3-4 bijwerkingen en 77% bereikte een pathologische respons. In arm A, waarin patiënten werden behandeld met twee kuren ipilimumab 3 mg/kg en nivolumab 1 mg/kg, dezelfde dosering als in de OpACIN-studie, ontwikkelde 40% van de patiënten graad 3-4 bijwerkingen, terwijl het percentage patiënten met een pathologische respons 80% was. In arm C kreeg 50% van de patiënten graad 3-4 bijwerkingen, en werd een pathologische respons gezien bij 65% van de patiënten na behandeling met een sequentieel schema van twee kuren ipilimumab 3 mg/kg direct gevolgd door twee kuren nivolumab 3 mg/kg.

In **hoofdstuk 5** presenteren we een update van de OpACIN-neo studie, waarin we laten zien dat 2 jaar na de operatie, 84% van de patiënten nog geen recidief ontwikkeld had. Patiënten met een pathologische respons hadden een zeer goede 2-jaars RFS van 97%, in vergelijking met slechts 36% voor de patiënten zonder pathologische respons. Daarnaast ontdekten we via analyses van de bipten die vóór de start van de therapie waren genomen, dat patiënten met een hoge interferon-gamma gerelateerde gen signatuur score (IFN- $\gamma$  score) in de tumor, meer kans hadden op een pathologische respons en een betere overleving zonder terugkeer van de ziekte. Ook patiënten met een hoog aantal mutaties in de tumor hadden een hoge kans op respons en een lagere kans op terugkeer van de ziekte. Wanneer we deze biomarkers combineerden, vonden we dat de groepen met een hoge IFN- $\gamma$  score en/of een hoog aantal mutaties een aanzienlijk hogere kans hadden op een pathologische respons variërend tussen 88% en 100%, terwijl de groep die laag scoorde op beide biomarkers slechts 39% kans had op een pathologische respons.

De eerste studies naar neoadjuvante therapie bij patiënten met stadium III melanoom includeerden slechts kleine aantallen deelnemers. In **hoofdstuk 6** bespreken we een analyse van gepoolde data uit zes studies, waarin in totaal 192 patiënten met stadium III melanoom behandeld werden met neoadjuvante immuuntherapie of doelgerichte therapie. Pathologische respons bleek de belangrijkste voorspeller voor RFS. Patiënten met een pathologische complete, bijna complete of partiële respons na immuuntherapie hadden een zeer lage kans op recidief, met een 2-jaars RFS van 96%. Bij patiënten behandeld met doelgerichte therapie hadden diegenen met een pathologische complete respons ook de beste uitkomst, hoewel een deel toch een recidief ontwikkelde met een 2-jaars RFS van 79%.

### Optimaliseren van uitkomsten voor patiënten met stadium IV melanoom

#### Optimale behandelstrategie in patiënten met BRAF-gemuteerd melanoom

Zowel doelgerichte therapie met BRAF/MEK-inhibitoren als immuuntherapie met checkpointremmers zijn beide goede behandelopties voor melanoompatiënten met een BRAFV600 mutatie in de tumor. Vanwege de verschillen in responspatronen en de observatie dat behandeling met doelgerichte therapie

kan leiden tot een toename van de infiltratie van immuuncellen in de tumor, lijkt het een logische vervolgstap om deze twee therapieën te combineren.

In **hoofdstuk 7** worden de resultaten van de IMPemBra-studie gepresenteerd. Deze studie omvatte 32 patiënten met stadium IV BRAFV600-gemuteerd melanoom, die na twee kuren pembrolizumab werden gerandomiseerd tussen vier verschillende behandelingschema's: voortzetting van alleen pembrolizumab (anti-PD-1), of kortdurende toevoeging van dabrafenib (BRAF-remmer) en trametinib (MEK-remmer) gedurende twee keer één week, twee keer twee weken of zes weken achter elkaar. Kortdurende toevoeging van BRAF- en MEK-remming was zoals verwacht minder toxisch en resulteerde in een hogere kans op respons. Kortdurende toevoeging van BRAF/MEK-remming lijkt ook te resulteren in verbetering van de progressievrije overleving (PFS), al dient dit uiteraard nog uitgezocht te worden in een grotere patiëntenpopulatie.

Naast gelijktijdige combinatie is sequentiële behandeling met doelgerichte therapie en checkpointinhibitie ook een optie. In **hoofdstuk 8** beschrijven we de resultaten van een retrospectieve analyse waarbij we twee groepen patiënten vergeleken: patiënten die zijn gestart met doelgerichte therapie en bij progressie zijn overgestapt naar immuuntherapie met checkpointinhibitie, en een groep die al is overgestapt op immuuntherapie terwijl ze nog reageerden op doelgerichte therapie. We vonden geen verschil in progressievrije overleving en respons op immuuntherapie, maar wel een betere totale overleving in de groep die al was overgestapt op immuuntherapie op het moment dat ze nog reageerden op doelgerichte therapie.

In **hoofdstuk 9** worden de resultaten van drie verschillende studies die allemaal de combinatie van een BRAF-remmer, MEK-remmer en anti-PD-(L)1 hebben onderzocht, besproken en bediscussieerd. Het gaat om twee kleine fase 1 studies die de toxiciteit van triple therapie evalueerden en de gerandomiseerde fase 2 KEYNOTE 022 studie waarin dabrafenib/trametinib werd vergeleken met dabrafenib/trametinib in combinatie met pembrolizumab. In alle drie de studies was er sprake van aanzienlijke, maar goed behandelbare toxiciteit. Hoewel de effectiviteit van de triple therapie veelbelovend lijkt in vergelijking met BRAF/MEK-remming, is het lange termijn voordeel ten opzichte van sequentiële behandeling door deze studies zeker nog niet aangetoond.

### Anti-PD-1 monotherapie

Voor patiënten met prognostische gunstige kenmerken zoals een laag LDH, weinig tumormassa en goede performance status, is behandeling met anti-PD-1 monotherapie een goede behandeloptie met een laag risico op ernstige bijwerkingen en een hoge kans op respons. Helaas responderen niet al deze patiënten. Vroege identificatie van non-respons is belangrijk zodat deze patiënten in een zo goed mogelijke conditie kunnen beginnen aan een volgende lijn van behandeling. Hierdoor hebben zij een zo groot mogelijke kans om wel een respons te behalen.

In de studie beschreven in **hoofdstuk 10** onderzochten we of een vroege stijging van de tumormarkers S100B en/of LDH in het bloed een voorspeller kan zijn voor non-respons op anti-PD-1-behandeling. We analyseerden 313 patiënten met stadium IV melanoom die behandeld waren met anti-PD-1-monotherapie. Non-respons werd gedefinieerd als progressie of overlijden binnen zes maanden. Verschillende cut-offs voor de markers werden getest, waarbij we streefden naar een specificiteit > 95%

en bruikbaarheid in de klinische praktijk. Een stijging van LDH > 50% en/of S100B > 100% in week 6 ten opzichte van baseline werd geïdentificeerd als marker voor non-respons. In het validatiecohort was de specificiteit ook >95% en de positieve voorspellende waarde 82%. De sensitiviteit was helaas laag (21%) met een negatieve voorspellende waarde van 55%.

De optimale duur van behandeling met anti-PD-1 monotherapie is nog niet goed vastgesteld. In de grote registratiestudies werden patiënten behandeld gedurende twee jaar of zelfs voor onbepaalde duur tot aan progressie. In **hoofdstuk 11** presenteren we de resultaten van een multicenter retrospectieve cohortstudie waarin we de uitkomsten beschrijven van 185 patiënten die buiten een studie zijn behandeld met anti-PD-1 monotherapie. Deze patiënten zijn allemaal met de behandeling gestopt zonder dat er sprake was van progressieve ziekte of bijwerkingen. De mediane behandelduur was 12 maanden en varieerde van 0.7 tot 43 maanden. Op het moment van stoppen had 63% van de patiënten een complete respons (CR), 24% een partiële respons (PR) en 9% stabiele ziekte (SD). Na een mediane follow-up van 18 maanden na staken van de behandeling, bleef 78% vrij van progressie. De progressiekans was afhankelijk van de diepte van de respons: 14% bij CR, 32% bij PR en 50% bij SD. Van de patiënten die bij progressie opnieuw anti-PD-1 kregen, repondeerde 32% opnieuw.

De combinatiebehandeling van anti-CTLA-4- en anti-PD-1 geeft een hogere kans op respons dan monotherapie, maar ook meer kans op ernstige bijwerkingen. Tot juli 2016 was deze combinatietherapie niet beschikbaar in Nederland, waardoor sommige artsen patiënten behandelden met enkele kuren ipilimumab, direct gevolgd door nivolumab of pembrolizumab. In **hoofdstuk 12** bespreken we de resultaten van een retrospectieve analyse van 40 patiënten die twee kuren ipilimumab (op dag 0 en dag 21) kregen, direct gevolgd door anti-PD-1-therapie. Ernstige bijwerkingen (graad 3 en 4) traden op bij 38% van de patiënten; 55% bereikte een respons op de behandeling, en nog eens 20% bereikte stabiele ziekte (SD). Hoewel deze kleine studie suggereert dat dit schema een interessant alternatief kan zijn voor de combinatietherapie, is verder onderzoek in grotere studies noodzakelijk.

### Immunotherapie geassocieerde toxiciteit

Immunotherapie kent een heel ander bijwerkingenpatroon dan chemotherapie of doelgerichte therapie. Checkpointremmers activeren de T-cellen van de patiënt met als doel een immuunrespons tegen de tumor te initiëren, maar dit kan ook leiden tot een immuunrespons tegen gezonde cellen. Hierdoor kan een ontstekingsreactie ontstaan in alle orgaansystemen zoals ontsteking van de huid (dermatitis), ontsteking van de darm (colitis) of ontsteking van de schildklier (thyreoïditis).

In **hoofdstuk 13** beschrijven we een cohort van 92 patiënten die behandeld zijn met checkpointremmers voor melanoom of longkanker en diarree ontwikkelden waarvoor zij een endoscopie van de darm hebben ondergaan en/of behandeld werden met immuunsuppressiva. De endoscopiebeelden en bipten hebben we opnieuw beoordeeld en we hebben geanalyseerd of er een relatie was tussen endoscopische en pathologische bevindingen met de ernst van de diarree (gescoord volgens CTCAE-criteria) en het klinisch beloop. Opvallend was dat we geen correlatie vonden tussen de ernst van de diarree en de ernst van de colitis bij colonoscopie (gescoord volgens MAYO en van der Heide score), het voorkomen van ulcera en ook niet met de pathologische bevindingen. In iets meer dan de helft van de episodes van diarree (56%) hadden patiënten infliximab (anti-TNF $\alpha$ ) nodig omdat de klachten onvoldoende verbeterden na behandeling met steroïden. Patiënten met een hoge MAYO score, aanwezigheid van

ulcera en/of in het geval van een colitis waarbij het gehele colon is aangedaan, hadden vaker infliximab nodig.

Het mechanisme achter het ontstaan van bijwerkingen van checkpointremmers is niet geheel bekend. Als checkpointremmers immuuncellen activeren tegen autoantigenen zou dit kunnen leiden tot formatie van autoantistoffen. In **hoofdstuk 14** beschrijven we de resultaten van een studie waarin we 23 autoantistoffen onderzochten in het serum van 133 melanoompatiënten, vóór en na behandeling met ipilimumab. Bij 19,2% van de patiënten waren er na de behandeling autoantistoffen aanwezig die voor de behandeling niet gedetecteerd waren. We vonden een niet-significante associatie tussen het ontstaan van deze autoantistoffen en het optreden van bijwerkingen door immuuntherapie. In deze patiënten werd ook een trend tot betere overleving en respons op behandeling gezien. Ook bleek dat patiënten met schildklierantistoffen na behandeling met ipilimumab een verhoogd risico hadden (54,6%) op het ontwikkelen van een schildklierstoornis bij een volgende anti-PD-1-behandeling, vergeleken met patiënten zonder deze antistoffen (14,3%).

Concluderend, draagt het onderzoek in dit proefschrift bij aan de recente grote vooruitgang in de behandeling voor patiënten met gemetastaseerd melanoom. De veelbelovende resultaten van het onderzoek naar neoadjuvante immuuntherapie, inmiddels bevestigd door grotere studies, zullen hopelijk binnen afzienbare tijd leiden tot aanpassing van de standaardbehandeling voor patiënten met stadium III melanoom