



Neoadjuvante immunotherapie bij cutaan melanoom

Jahlisa Hooiveld-Noeken¹, Marjon Wiegman², Hilde Jalving³

Immuuncheckpointremmers zijn effectief voor patiënten met inoperabel of gemetastaseerd melanoom en hebben tot sterk verbeterde behandeluitkomsten geleid waarbij lange termijn overleving steeds vaker mogelijk is. Ook voor patiënten met operabele ziekte is er grote vooruitgang geboekt. Recente studies tonen een duidelijk verbeterde recidiefvrije overleving voor patiënten met stadium III melanoom die startten met immunotherapie voorafgaand aan operatie (neoadjuvant) in vergelijking met patiënten die alleen postoperatief werden behandeld (adjuvant). De volgende stappen zijn het beter begrijpen welke patiënten gunstig responderen, het beperken van chirurgische resecties en onderzoeken welke rol immunotherapie heeft bij patiënten met melanoom zonder lymfekliermetastasen.

Sinds 2011 worden immuuncheckpointremmers toegepast bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerd melanoom. Immuuncheckpointremmers zijn monoklonale antilichamen gericht tegen immuuncheckpoints zoals CTLA4 of PD-(L)1 en kunnen een anti-tumor respons opwekken. [1] Deze middelen zijn effectief bij patiënten met melanoom en worden niet alleen in de inoperabele of gemetastaseerde setting ingezet, maar sinds enige tijd ook in de resectabele (neo)adjuvante setting (figuur 1).

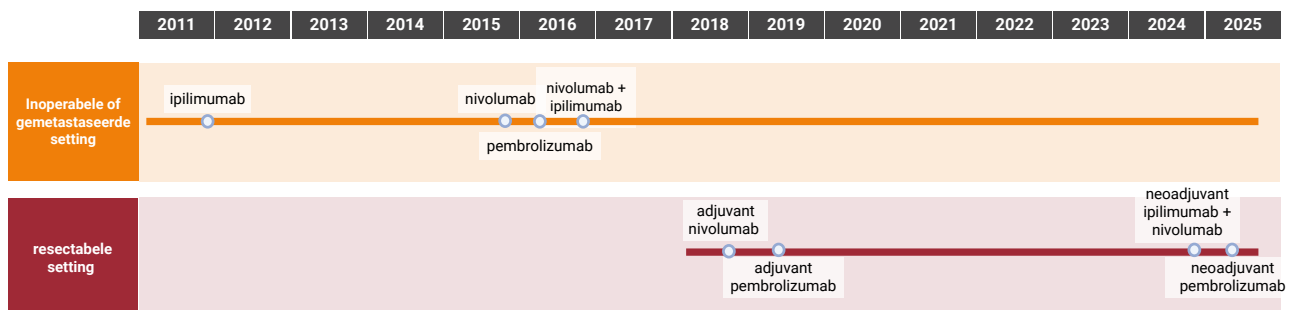
GEMETASTASEERDE SETTING

Waar voor de komst van immunotherapie het merendeel van de patiënten met gemetastaseerd melanoom <2 jaar overleed, is met de introductie van de combinatie ipilimumab (anti-CTLA4) en nivolumab (anti-PD-1) de melanoomspecifieke 10-jaars-overleving gestegen tot >50%. [2] Monotherapie met een anti-PD1 antilichaam is eveneens een zeer effectieve behandeloptie,

met name voor patiënten zonder hoogrisico kenmerken, zoals hoog LDH en/of hersenmetastasen. Ongeveer 50% van de patiënten heeft een BRAF-mutatie, waardoor zij ook in aanmerking kunnen komen voor doelgerichte behandeling met BRAF/MEK-remmers. Deze behandeling wordt vooral ingezet bij ernstige symptomen of progressie na immuuncheckpointremming.

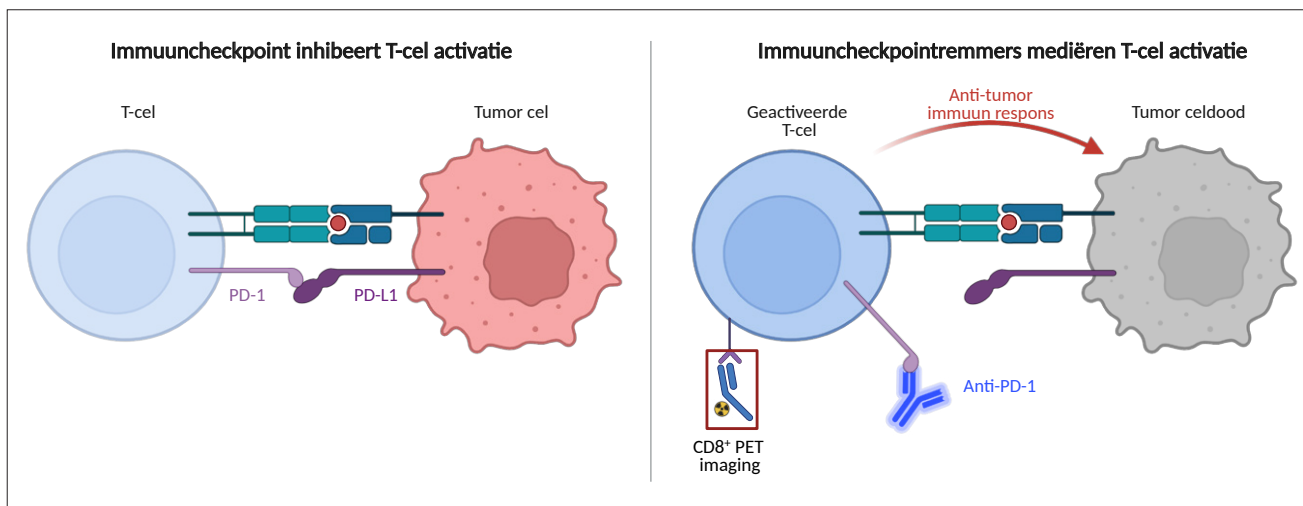
ADJUVANTE SETTING

Vanwege het succes in de gemetastaseerde setting, werd al snel onderzocht of aanvullende immunotherapie na resectie van operabel melanoom effectief is. Bij patiënten met stadium III ziekte, dat wil zeggen met regionale lymfekliermetastasen, is aangetoond dat een jaar adjuvante post-operatieve monotherapie met een anti-PD-1 antilichaam (nivolumab of pembrolizumab) het recidief risico verlaagt. [3] Tot op heden is echter niet aangetoond dat adjuvante immunotherapie leidt



Figuur 1. Tijdlijn van immunotherapie beschikbaarheid voor patiënten met melanoom in de inoperabele en resectabele setting in Nederland. Dit figuur is gemaakt met BioRender.com.

¹ Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
² Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
³ Internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologie, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 2. Schematische weergave van werking van immuuncheckpointremmers en CD8⁺ PET imaging. Links: Door binding van PD-L1 op de tumorcel aan PD-1 op de T-cel wordt de anti-tumor immuunrespons geremd. Rechts: Een anti-lichaam gericht tegen PD-1 (immuuncheckpointremmer) verbreekt deze verbinding waardoor er een anti-tumor immuunrespons kan optreden. CD8⁺ PET imaging is mogelijk door gebruik van een radioactieve hemibody welke bindt aan CD8⁺ T-cellen en in de patiënt in beeld gebracht kan worden met behulp van een PET-scan. Dit figuur is gemaakt met BioRender.com.

tot verbetering van de totale overleving. Waarschijnlijk is dit het gevolg van de hoge effectiviteit van immunotherapie in de gemetastaseerde setting. Immuuncheckpointremmers worden steeds minder gegeven in de adjuvante setting door het uitblijven van overlevingsdata en door de opkomst van neoadjuvante immunotherapie.

NEOAJUVANTE SETTING

Bij patiënten met stadium III melanoom wordt momenteel neoadjuvante immunotherapie toegepast met combinatietherapie (ipilimumab/nivolumab) of monotherapie (pembrolizumab). Preoperatieve toediening van immunotherapie, in aanwezigheid van een tumorlaesie en dus veel tumorantigenen, leidt waarschijnlijk tot een sterkere en duurzamere immuunrespons dan toediening in de setting van alleen micrometastasen. De tumorantigenen stimuleren T-celgedieerde tumorcel dood wat kan bijdragen aan langdurige ziektecontrole.

Twee belangrijke gerandomiseerde studies, SWOG S1801 en NADINA, hebben de effectiviteit van neoadjuvante immunotherapie aangetoond. In beide studies werd een significant betere recidiefvrije overleving (RFS) waargenomen vergeleken met standaardbehandeling. In de fase II SWOG S1801-studie (n=313) werden patiënten met resectabel stadium IIIB-IVC melanoom gerandomiseerd tussen neoadjuvant pembrolizumab gevolgd door chirurgie en adjuvant pembrolizumab, versus de standaardbehandeling met chirurgie gevolgd door adjuvant pembrolizumab. [4] De 2-jaars RFS was 72% voor de neoadjuvante arm versus 49% voor de adjuvante arm. De Nederlandse NADINA-studie (n=423) vergeleek neoadjuvant ipilimumab/nivolumab gevolgd door chirurgie (met of zonder adjuvant nivolumab) met primaire chirurgie gevolgd door adjuvante behandeling. [5] Bij patiënten met een majeure pathologische respons (MPR; ≤10% vitale tumorcellen) na neoadjuvante therapie werd geen adjuvante therapie gegeven.

In de neoadjuvante groep behaalde 59% een MPR en ontving dus geen adjuvante therapie. De 12-maands RFS was 83,7% in de neoadjuvante groep versus 57,2% in de adjuvante groep.

De chirurgische ingrepen in deze studies bestonden uit standaard therapeutische lymfeklierdissecties. Gezien de hoge responspercentages rijst de vraag of volledige chirurgie in sommige gevallen achterwege kan blijven. Twee studies, de Nederlandse OMIT-studie en de internationale MSLT3-studie, gaan dit onderzoeken. OMIT is een cohortstudie waarin de lymfeklierdissectie achterwege blijft bij patiënten met stadium IIIB/C melanoom en MPR (in de indexlymfeklier) na neoadjuvante therapie. MSLT3 vergelijkt resectie van de indexlymfeklier (alleen gevolgd door volledige lymfeklierdissectie bij onvoldoende response) met volledige lymfeklierdissectie.

Daarnaast wordt onderzocht of lokale toediening van immunotherapie effectief en veilig is. De Nederlandse MARIANE-studie, bijvoorbeeld, onderzoekt intradermale toediening van immunotherapie bij het litteken van een pT3-4 melanoom voorafgaand aan re-excisie en schildwachtklierprocedure. Het doel is reductie van het risico op een positieve schildwachtklier en ziekterecidief.

PREDICTIEVE BIOMARKERS

Ondanks indrukwekkende en langdurige responsen op immunotherapie, reageert een aanzienlijke patiëntengroep niet op deze kostbare en potentieel toxische behandeling. Daarom zijn betrouwbare predictieve biomarkers essentieel. De momenteel geregistreerde biomarkers voor respons op immunotherapie – zoals PD-L1-expressie, tumor mutational burden en mismatch repair-deficiëntie/microsatellietinstabiliteit – zijn gebaseerd op weefselanalyse uit een enkel biopt. Deze benadering houdt echter geen rekening met de intra- en intertumorale heteroge-

niteit. Moleculaire PET-CT beeldvorming is een niet-invasieve methode om tumorkenmerken in het gehele lichaam in kaart te brengen met behulp van radioactief gelabelde tracers. [6] Aangezien de anti-tumorwerking van immunotherapie grotendeels T-celgedomeerd is, met een belangrijke rol voor cytotoxische CD8⁺ T-cellen, is het logisch om juist deze cellen in beeld te brengen. Dit kan via PET-tracers die specifiek gericht zijn op CD8⁺ T-cellen. In Groningse studies bij patiënten met solide tumoren liet CD8⁺ PET voorafgaand aan immunotherapie een hogere traceropname zien bij patiënten die nadien een betere response hadden (figuur 2). [6,7] Deze resultaten ondersteunen de potentie van functionele beeldvorming als mogelijke aanvullende biomarker voor selectie van patiënten die baat hebben bij immunotherapie. Ook zijn er snelle ontwikkelingen in complexere serum- en tumorbiomarkers, zoals interferon-gamma signatuur, welke net als de functionele PET-scans nog gevalideerd moeten worden.

CONCLUSIE

Immuuncheckpointremmers hebben de overleving bij gemetastaseerd melanoom aanzienlijk verbeterd en neoadjuvante toediening toont superieure recidiefvrije overleving ten opzichte van adjuvante therapie bij patiënten met stadium III melanoom. Er blijft behoefte aan gevalideerde biomarkers om patiënten beter te selecteren voor deze behandelingen en aan verbeterde behandelingen voor patiënten die onvoldoende reageren.

LITERATUUR

1. Cancer research institute [internet]. FDA Approval Timeline of Active Immunotherapies. New York (US); 2025 [Updated March 4th, 2025, cited June 9th 2025] available from: <https://www.cancerresearch.org/regulatory-approval>
2. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, et al. Final, 10-year outcomes with nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2025;392:11-22.

TREFWOORDEN

Melanoom – immunotherapie - (neo)adjuvant – biomarker - PET imaging

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

M. Jalving vermeldt institutionele financiële ondersteuning voor adviesraden/consultancy van Pierre Fabre, Regeneron and AstraZenica. J.S. Hooiveld-Noeken en M.J. Wiegman vermelden geen belangenconflict.

3. Donia M, Jespersen H, Jalving M, et al. Adjuvant immunotherapy in the modern management of resectable melanoma: current status and outlook to 2028. *ESMO Open.* 2025;10:104295.
4. Patel SP, Othus M, Chen Y, et al. Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2023;388:813-23.
5. Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA, et al. Neoadjuvant nivolumab and ipilimumab in resectable stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2024;391:1696-1708.
6. Bensch F, van der Veen EL, Lub-de Hooge MN, et al. ⁸⁹Zr-atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer. *Nat Med.* 2018;24:1852-8.
7. Kist de Ruijter L, van de Donk PP, Hooiveld-Noeken JS, et al. Whole-body CD8⁺ T-cell visualization before and during cancer immunotherapy: a phase 1/2 trial. *Nat Med.* 2022;28:2601-10.

CORRESPONDENTIEADRES

Jahlisa Hooiveld-Noeken

E-mail: j.s.noeken@umcg.nl