



God effekt av **immunterapi** mot

Medfödda mutationer i genen CDKN2A är den starkaste kända riskfaktorn för att drabbas av ärftlig hudcancer. Individer som insjuknar i melanom och bär på mutationer i denna gen har också sämre sjukdomsprognos jämfört med andra. Den typ av immunterapi som belönades med 2018 års Nobelpris i fysiologi eller medicin fungerar dock särskilt bra i denna patientgrupp, visar ny forskning från Karolinska Institutet.

Det skriver **Hildur Helgadóttir** i en sammanfattning av en ny studie som kartlagt hur effektiv immunologisk checkpoint-terapi är hos individer med nedärvd CDKN2A-mutation som har metastaserat malignt melanom.

Bland melanompatienter med nordeuropeiskt påbrå har 5–10 procent nära släktingar med melanom. I början på 1990-talet blev det känt att nedärvda mutationer i tumörsuppressorgenen CDKN2A förekommer bland vissa sådana melanomfamiljer¹. CDKN2A-genen kodar för två viktiga tumörsuppressorer och cellcykelreglerare, p16 och p14ARF. I melanomtumörer och även i andra tumörformer förekommer ofta förvärvade mutationer i CDKN2A-genen. Förvärvade mutationer i CDKN2A är ofta mutationer som är pådrivande i den process som leder till att celler blir elakartade. Det är därför inte så förvånade att individer som har

en nedärvd mutation, som förekommer i kroppens alla celler, har mycket ökade risker för tumörer. Kort efter att nedärvda CDKN2A-mutationer hade beskrivits började det testas för sådana mutationer i Sverige och inom kort hittades ett antal familjer som var bärare av genmutationer^{2,3}.

CDKN2A-mutationer påträffas i 5–20 procent av melanomfamiljer, frekvensen varierar mellan olika länder och populationer, samt påverkas av hur man definierar en melanomfamilj. Efter att kopplingen mellan melanom och nedärvda CDKN2A-mutationer blev känd, började man se att det inom en del familjer med mutationer ofta förekom

”Något oväntat visade det sig att mutationsbärarna svarade väldigt bra på immunterapi. Bland de nitton patienter med CDKN2A-mutationer som ingick i studien svarade närmare två tredjedelar på behandlingen så att tumörerna minskade och hos en tredjedel försvann tumörerna helt.”

andra tumörer. Bärare av CDKN2A-mutationer har ökad risk för bukspottkörtelcancer samt även för annan, ofta rökningssassocierad cancer, speciellt lung-, munhåla- och svalg-, mag- och matstrupscancer⁴. Medianålder för första melanomdiagnos är cirka 40 år, vilket är dryga 20 år tidigare än det som ses i den allmänna svenska befolkningen. Mer än hälften utvecklar dessutom fler än ett primärt hudmelanom⁵. I 80-årsåldern har 95 procent av bärarna drabbats av någon form av cancer, 75 procent har drabbats av melanom

behandlats med de nya effektiva målriktade terapierna (BRAF- och MEK-hämmare) eller immunchekpointhämmarna (CTLA-4 och PD-1-hämmare) som kom senare. Vi var därför mycket intresserade av att se om vi kunde få vetenskap om hur CDKN2A-bärare som fått spritt melanom svarar på dessa nya behandlingar. Vi kunde konstatera att det inte var så lätt att få ihop en stor kohort av dylika individer. Detta beror på att dessa behandlingar har funnits tillgängliga relativt kort tid och att CDKN2A-mutationen är ovanlig. Hos oselektade melanompatienter är det cirka en av hundra som har mutationen (jämfört med mindre än en av tusen i normalbefolkningen). Dessutom saknar den onkolog som behandlar patienten ofta informationen om eventuella ärftliga mutationer. De CDKN2A-mutationsbärare som är kända har ofta strikt dermatologisk uppföljning vilket också bidragit till att melanom opereras bort i ett tidigt eller premalignt skede hos dessa individer som följaktligen ganska sällan utvecklar spridd sjukdom. För att få ihop en kohort kontaktade vi center som har uppföljning för individer med CDKN2A-mutation i Nederländerna, Italien, Spanien och Australien. På så sätt fick vi ihop tillräckligt stora kohorter av dessa patienter för att få en fingervisning om hur CDKN2A-mutationsbärare svarade på behandlingarna.

Ett annat problem var att patienterna hade fått olika typer och kombinationer av dels BRAF- och MEK-hämmare och dels CTLA-4- och PD-1-hämmare samt att vi inte hade någon kontrollgrupp. För att kunna estimerera behandlings-

en form av ärftlig hudcancer

och 75 procent har drabbats av annan cancer⁴. Vi har även sett att melanompatienter som bär på nedärvda CDKN2A-mutationer har signifikant sämre överlevnad i melanom jämfört med melanompatienter utan CDKN2A-mutation. Denna överrisk var oberoende av kön, ålder, hudmelanoms tjocklek, antal diagnostiserade melanom eller diagnos av annan cancer⁶. Det verkar som att CDKN2A-mutation bidrar till att melanomtumörer blir aggressiva, men mer forskning behövs om den bakomliggande biologin.

INTERNATIONELL KOHORT

Överlevnadsstudien där CDKN2A-bärarna ingick pågick till och med år 2011. Ingen av bärarna i studien hade därför

respons jämförde vi med behandlingsrespons som rapporterats i fas III-prövningar för de olika läkemedlen⁷⁻¹³. Vi jämförde således med ett förväntat behandlingssvar som var beroende av hur många bärare som fått de olika typerna av behandlingar.

OVÄNTAT POSITIV EFFEKT

De nitton CDKN2A-muterade melanompatienterna som fått BRAF±MEK hämmare visade sig svara som förväntat på behandlingen (Tabell 1). CDKN2A-genens proteiner verkar nedom (”downstream”) MAPK-signalvägen och en dysfunktion i p16 eller p14ARF skulle därför potentiellt kunna vara en källa till resistens mot BRAF/MEK-häm-

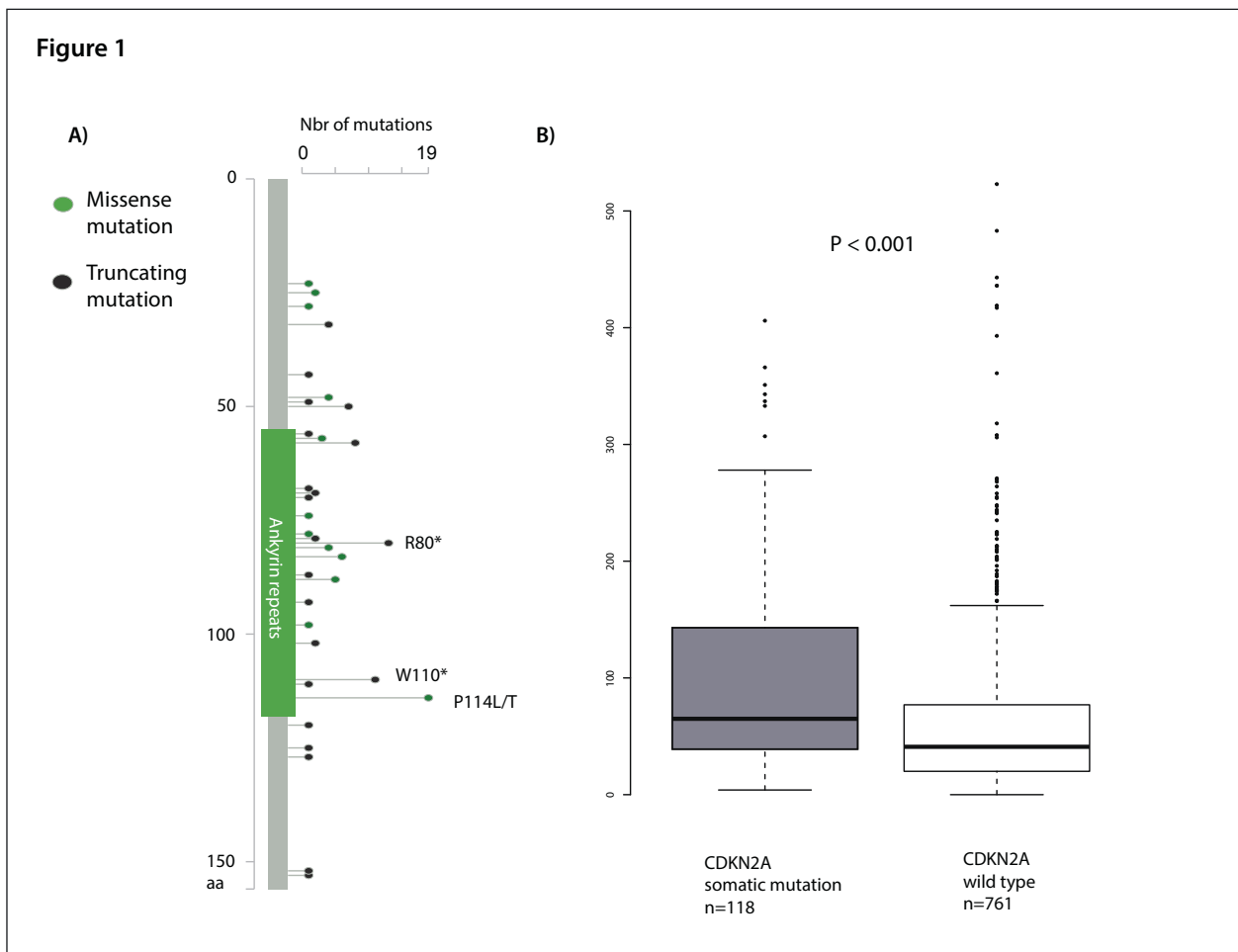
Tabell 1.

Terapisvar hos CDKN2A-mutationsbärare med spritt melanom som fått BRAF/MEK hämmare eller immunchekpointhämmare

	BRAF/MEK hämmare ¹		Immunchekpointhämmare ²		
	CDKN2A mut bärare (n=19)	Förväntad respons	CDKN2A mut bärare (n=19)	Förväntad respons	
Procent med terapierespons	68%	64%	58%	37%	P = 0.03
Procent med komplett terapierespons	0%	13%	32%	7%	P = 0.01

¹BRAF-hämmare: Vemurafenib, dabrafenib eller encorafenib; MEK-hämmare: Trametinib eller binimetinib

²CTLA-4-hämmare: Ipilimumab eller tremelimumab; PD-1-hämmare: Pembrolizumab, nivolumab or spartalizumab



Figur 1: CDKN2A-mutationer och mutationsbörda i melanomtumörer. A) Distribution av mutationer i CDKN2A-genen. B) Mutationsbörda i 879 melanomtumörer, varav 118 med CDKN2A-mutation.

mare (Figur 1). Det var därför positivt att de CDKN2A-muterade patienterna svarade på en förväntad nivå. Något oväntat visade det sig att mutationsbärarna svarade väldigt bra på immunterapi. Bland de nitton patienter med CDKN2A-mutationer som ingick i studien svarade närmare två tredjedelar på behandlingen så att tumörerna minskade och hos en tredjedel försvann tumörerna helt¹⁴. Förväntad respons utifrån tidigare studier var att drygt en tredjedel skulle svara på behandlingen och att tumörerna helt skulle försvinna hos var femtonde patient. Viktigt i detta sammanhang är också att poängtera att CDKN2A-mutationsbärarna som fick immunterapi hade, jämfört med i de kliniska prövningarna, signifikant högre frekvens av individer med mer avancerat tumörstadium. Fem av nitton mutationsbärare (26 procent) hade hjärnmetastaser, vilket är en särskilt ogynnsam faktor som till stor del exkluderar patienter från kliniska prövningar. CDKN2A-bärarna hade således, trots ogynnsamma prognostiska faktorer, fått en hög responsfrekvens.

MUTATIONSBÖRDA I MELANOMTUMÖRER

Under de senaste åren har det kommit flera studier som visat att mängden eller bördan av mutationer i tumörer påverkar svar på immunterapi. Många mutationer gör att tumör-

”Benägenheten för att samla på sig många mutationer kan vara kopplad till det att CDKN2A-muterade celler har en dysfunktionell cellcykelreglering som kan bidra till att celler med skadat DNA tillåts passera cellcykel-kontroller och fortsätta proliferera.”

cellen presenterar antigener (”neoantigener”) på sin yta som är tillräckligt olika kroppens friska celler så att immunsystemet kan känna igen den som främmande och attackera. Vi var därför intresserade av att undersöka närmare om tumörer med CDKN2A-mutation har mycket mutationer. Vi undersökte mutationsförekomst i 879 tumörer varav 118 tu-

••• immunterapi

mörer hade CDKN2A-mutation. Det visade sig att tumörer med CDKN2A-mutation hade signifikant fler mutationer i sitt genom jämfört med tumörer utan CDKN2A-mutation (Figur 2). Benägenheten för att samla på sig många mutationer kan vara kopplad till det att CDKN2A-muterade celler har en dysfunktionell cellcykelreglering som kan bidra till att celler med skadat DNA tillåts passera cellcykelkontroller och fortsätta proliferera.

UTSATT PATIENTGRUPP

Vår slutsats från studien är att CDKN2A-mutationsbärare som får spridd melanom har bra möjligheter att svara på målriktad terapi och i synnerhet immunterapi vilket är glädjande och mycket positivt för denna annars så utsatta patientgrupp. Den oväntat höga responsen för immunterapi kan vara kopplad till att tumörer med CDKN2A-mutation verkar ha en tendens att samla på sig ännu fler mutationer. Denna koppling måste dock undersökas ännu närmare. Det ska även nämnas att PD-1-inhibitorer har visat sig vara mycket effektiva som adjuvant behandling där de kraftigt minskar risken för återfall hos individer som opereras för lymfkörtelmetastaserat (stadium III) melanom. Med tanke på att CDKN2A-bärarna i vår studie svarade så bra vid spridd sjukdom är det inte osannolikt att tro att de även skulle ha god nytta av adjuvant behandling. Ytterligare, CDKN2A-mutationsbärare har även hög risk för att drabbas av cancer i lunga, munhåla och svalg som är cancerformer som även visat sig svara bra på immunterapi. Det är därför möjligt att immunterapi även skulle kunna vara särskilt effektiv hos de CDKN2A-bärare som insjuknar i dessa cancerformer.

Referenser

1. Hussussian CJ, Struewing JP, Goldstein AM, Higgins PA, Ally DS, Sheahan MD, Clark WH, Jr., Tucker MA, Dracopoli NC. Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat Genet* 1994;8: 15-21.
2. Platz A, Hansson J, Mansson-Brahme E, Lagerlof B, Linder S, Lundqvist E, Seigny P, Inganas M, Ringborg U. Screening of germline mutations in the CDKN2A and CDKN2B genes in Swedish families with hereditary cutaneous melanoma. *Journal of the National Cancer Institute* 1997;89: 697-702.
3. Borg A, Johannsson U, Johannsson O, Hakansson S, Westerdahl J, Masback A, Olsson H, Ingvar C. Novel germline p16 mutation in familial malignant melanoma in southern Sweden. *Cancer Res* 1996;56: 2497-500.
4. Helgadottir H, Hoiom V, Jonsson G, Tuominen R, Ingvar C, Borg A, Olsson H, Hansson J. High risk of tobacco-related cancers in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *J Med Genet* 2014;51: 545-52.
5. Helgadottir H, Tuominen R, Olsson H, Hansson J, Hoiom V. Cancer risks and survival in patients with multiple primary melanomas: Association with family history of melanoma and germline CDKN2A mutation status. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017.
6. Helgadottir H, Hoiom V, Tuominen R, Nielsen K, Jonsson G, Olsson H, Hansson J. Germline CDKN2A Mutation Status and Survival in Familial Melanoma Cases. *Journal of the National Cancer Institute* 2016;108.
7. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364: 2507-16.
8. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH, Jr., Kaempgen E, Martin-Algarra S, Karaszewska B, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380: 358-65.
9. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, Chiarion Sileni V, Lebbe C, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371: 1877-88.
10. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363: 711-23.
11. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocho E, Savage KJ, Hernberg MM, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372: 320-30.
12. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372: 2521-32.
13. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373: 23-34.
14. Helgadottir H, Ghorzo P, van Doorn R, Puig S, Levin M, Kefford R, Lauss M, Queirolo P, Pastorino L, Kapiteijn E, Potrony M, Carrera C, et al. Efficacy of novel immunotherapy regimens in patients with metastatic melanoma with germline CDKN2A mutations. *J Med Genet* 2018.

HILDUR HELGADOTTIR, MED DR, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH BITR ÖVERLÄKARE, TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHuset, HILDUR.HELGADOTTIR@SLL.SE

