

PACIENTŲ, SERGANČIŲ IŠPLITUSIA AR METASTAZAVUSIA MELANOMA, GYDYMAS IPILIMUMABU. SUKELIAMŲ PAŠALINIŲ REIŠKINIŲ VALDYMAS

Alvydas Česas, Asta Poškienė, Jolanta Česienė

Klaipėdos universitetinė ligoninė

Raktažodžiai: melanoma, imunoterapija, ipilimumabas, su imuniniu atsaku susijęs nepageidaujamas reiškiny, imuninio atsako sąlygoti kriterijai.

Santrauka

Piktybinės melanomos paplitimas sparčiai didėja. Atvejų skaičius priklauso nuo šalies geografinės padėties, mėgavimosi saule kultūros, taip pat paveldimumo. Daugelį metų metastazavusios melanomos gydymas buvo paremtas tik mažu efektyvumu pasižyminčių vaistų terapija. T.y. interferonai 2 alfa ir citostatikas dakarbazinas. Prieš keletą metų pradėti klinikiniai tyrimai parodė, kad gali būti ir kita efektyvi imunoterapijos rūšis, nukreipta į CTLA4 (citotoksini su T limfocitais susietas antigenas 4) receptorius, kuriuos blokuoja medikamentas ipilimumabas.

Įvadas

Piktybinės melanomos naujų atvejų skaičius kasmet dramatiškai didėja, svyruoja nuo 3-5/100 tūkst. gyventojų Viduržemio jūros regiono šalyse iki 12-20/100 tūkst. gyventojų šiaurės šalyse per metus (1). Didžiausias piktybinės melanomos dažnis yra Australijoje ir Naujojoje Zelandijoje iki 37/ 100,000 gyventojų (2). Naujų atvejų skaičius kasmet sparčiai didėja daugelyje Europos šalių taip pat (3).

Melanoma - piktybinis odos navikas, kilęs iš melanocitų, melaniną produkuojančių ląstelių. Dažniausiai melanoma išsivysto odoje, bet gali atsirasti ir kituose organuose, kurių ląstelės turi melanino, pvz.: gleivinių epitelijoje (anogenitalinėje, orofaringinėje srityse, prienosiniuose ančiuose, akių junginėje, tinklainėje), smegenų dangaluose. Jau šio šimtmečio pradžioje pastebėta, kad piktybinė melanoma yra heterogeninė liga, turinti keletą skirtingų biologinių subtipų: paviršiumi plintanti melanoma, lentigo maligna melanoma, akrolentiginė melanoma, mazginė melanoma ir kiti. Kiekvienas skirtingas melanomos tipas turi skirtingą

naviko išsivystymo kelią ir etiologinius veiksnius. Tiksli melanomos klasifikacija, naviko biologijos ir genomo suvokimas yra raktas į ligos mechanizmu pagrįstą gydymą (4). Pacientų, sergančių metastazavusia melanoma, išgyvenamumas žemas, nuo diagnozės nustatymo 2 metus išgyvena tik 10-20 proc. pacientų.

Per paskutinį dešimtmetį įvyko ryškus mokslo progresas, buvo atrastos kritinės melanomos ląstelių genų mutacijos, kurios davė pradžią naujų vaistų atsiradimui (4). Nustatytos BRAF, NRAS, c-Kit ir kt. melanomos genų mutacijos. BRAF geno mutacija nustatoma 50-60 proc. išplitusios melanomos atvejų (5), tačiau paviršiumi plintanti ir mazginė melanoma turi didesnę BRAF ir NRAS mutacijų dažnį nei kiti melanomos tipai. Prieš atrandant naujus imuno ar biologinius vaistus joks gydymas nebuvo pakankamai efektyvus, joks vaistas III fazės klinikiniuose tyrimuose reikšmingai nepailgino pacientų, sergančių išplitusia melanoma, išgyvenamumo (7,8). Imunoterapija jau seniai yra vienas iš pagrindinių metastazavusios melanomos gydymo pasirinkimų. Dėl sąlyginai labai žemo bendro atsako į gydymą alfa interferonu, kuris svyruoja nuo 10 iki 15%, ši imunoterapijos rūšis būna veiksminga tik 15% pacientų, tačiau su ilgalaikiu atsaku. Tad daugelį metų ieškota naujo imunoterapijos taikinio ir vaisto, kuris būtų veiksmingas metastazavusios melanomos atveju, ir ne tik. Naujos kartos imunoterapija yra paremta citotoksinių T limfocitų susieto antigeno 4 blokavimu, kuris reikšmingai „paleidžia“ imuninės sistemos aktyvaciją prieš naviką. Tuo būdu sukurtas ir naujas medikamentas. Ipilimumabas - anti-CTLA4 žmogaus monokloninis antikūnis, kuris blokuodamas CTLA4 (citotoksini su T limfocitais susietas antigenas 4), blokuoja slopinimo signalą, paprastai generuojamą per šį receptorių ir tokiu būdu pailgina bei palaiko T limfocitų aktyvumą ir proliferaciją. Tai yra aktyvuoja ir palaiko paties žmogaus imunitetą kovoti prieš naviko ląsteles (6,9,10). Ipilimumabas dėl savo veikimo mechanizmo, skatinančio imuninės sistemos aktyvumą, sukelia 4 skirtingus naviko atsakus į

gydymą: a) buvusio naviko sumažėjimą nuo pradinio lygio, be naujų židinių atsiradimo; b) ilgalaikę stabilią ligą (kai kuriems pacientams iš lėto mažėjančią naviko masę); c) pradžioje naviko padidėjimą, po to teigiamą atsaką; d) teigiamą pirminio naviko atsaką, nepaisant naujų ligos židinių atsiradimo (11). Dėl gydymo pradžioje didėjančios naviko masės, T limfocitams infiltruojant melanomos židinį, gali kilti klaidinga išvada, jog navikas progresuoja. Įrodyta, jog T limfocitų infiltracija pirminiame melanomos židinyje yra nepriklausomas prognostinis veiksnys, rodantis geresnį išgyvenamumą (13).

Atlikus 2 randomizuotus III fazės klinikinius tyrimus, įrodyta, kad ipilimumabas ženkliai pailgina pacientų, sergančių išplitusia melanoma, išgyvenamumą (6,14). Pirmoje studijoje buvo randomizuotos 3 pacientų, sergančių III-IV st. melanoma, gavusių jau sisteminį gydymą, grupės. Pirmą pacientų grupę gydyta ipilimumabu 3 mg/kg kas 3 sav., iš viso 4 gydymo kursus kombinacijoje su eksperimentine glikoproteino 100 (gp 100) peptido vakcina. Antra grupė – buvo gydoma monoterapija ipilimumabu, trečia grupė – glikoproteino 100 (gp 100) peptido vakcina vien (6). Bendras išgyvenamumas reikšmingai ilgesnis ipilimumabo ir gp100 vakcinos (hazard ratio (HR) 0.68; $p < 0.001$) ir vien ipilimumabo grupėje (HR 0.66; $p = 0.003$). Vidutinis bendras išgyvenamumas ipilimumabo vien grupėje 10,1 mėn, o ipilimumabo ir gp100 vakcinos grupėje 10,0 mėn. gp100 vakcinos grupėje tik 6,4 mėn.. Antrame klinikiniame tyrime randomizuotos dvi pacientų grupės. Sergantys metastazavusia melanoma ir prieš tai negavę jokio sisteminio gydymo. Pirmą pacientų grupę buvo gydyta ipilimumabu 10 mg/kg (kas 3 sav., iš viso 4 gydymo kursai) su dakarbazinu 850 mg/m², antra grupė - dakarbazinu 850 mg/m² ir placebo (kas 3 sav., iš viso 4 gydymo kursai). Po pirminio įvadinio 4 kursų gydymo pacientai, kurie patyrė objektyvų atsaką ar stabilią ligą, gavo ipilimumabą kas 12 sav. ar placebo palaikomajam gydymui. Bendras išgyvenamumas buvo reikšmingai ilgesnis ipilimumabo ir dakarbazino grupėje - 11,2 mėn (95% pasikliautinis intervalas [CI], 9.4 iki 13.6), lyginant su dakarbazino ir placebo grupe 9,1 mėn. (95% CI, 7.8 iki 10.5). 1 metų išgyvenamumas ipilimumabo- dakarbazino grupėje 47,3% lyginant su 36,3% dakarbazino ir placebo grupėje, 2 metų išgyvenamumas 28,5% ir 17,9% atitinkamai, 3 metų išgyvenamumas 20,8% ir 12,2% (mirties nuo melanomos rizikos sumažėjimą 28% lyginant ipilimumabą ir dakarbaziną [pasikliautinis intervalas 0.72; $P < 0.001$]) (14). FDA (JAV maisto ir vaistų administracija) patvirtino ipilimumabą pirmos ir antros eilės, o EMA (Europos vaistų agentūra) antros eilės išplitusios, nerezektabilios melanomos gydymui.

Dėl imuninės sistemos suaktyvinimo prieš melanomos

ląsteles ipilimumabas sukelia ypatingus pašalinius reiškinius, vadinamus su imuniniu atsaku susijusiais nepageidaujama reiškinais. Iš jų dažniausi: odos bėrimai, kurie retai, bet gali progresuoti iki gyvybei pavojingos toksinės epidermio nekrolizės, įvairaus laipsnio kolitas, persistentinis viduriavimas. Taip pat gali pasireikšti hipofizitas, hepatitas, pankreatitas, iridociklitas, limfadenotatija, neuropatija (6,12). Siekis įvertinti medikamento ipilimumabo gydymo efektyvumą, saugumą bei toksiškumo profilį paskatino atlikti šią analizę. Klaipėdos universitetinėje ligoninėje 2011-2012 m. laikotarpiu buvo vykdoma išplėstinė ipilimumabo prieinamumo programa, kai pacientai, kurie atitinka EMA vaisto skyrimo indikacijas, buvo nemokamai gydomi medikamentu ipilimumabu.

Tikslas - įvertinti ipilimumabo efektyvumą ir saugumą gydant išplitusią ir metastazavusią melanomą už klinikinio tyrimo ribų. (Išplėstinė ipilimumabo prieinamumo programa, vieno centro patirtis).

Pacientai ir metodai

Į išplėstinę ipilimumabo prieinamumo programą buvo įtraukti pacientai, sergantys išplitusia neoperabilia ar metastazavusia melanoma (III-IV st.), progresuojant ligai po prieš tai taikyto sisteminio gydymo (chemoterapijos, imunoterapijos) ar netoleravus šio gydymo, nepaisant BRAF geno statuso. Visų dalyvavusių pacientų bendra būklė pagal ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-2 balai. Iš viso gydymą pradėjo 25 pacientai, iš jų 13 (52%) vyrų, kurių vidutinis amžius 55,8 metai, ir 12 (48%) moterų, kurių vidutinis amžius 50,2 metai. Į programą įtraukta 17 (68%) pacientų, sergančių odos melanoma, 3 (12%) - akies melanoma, 3 (12%) metastazine melanoma be pirminio naviko lokalizacijos, 1 (4%) - makšties gleivinės melanoma, ir 1 (4%) - tiesiosios žarnos gleivinės melanoma. 2 pacientai gydymo pradžioje jau turėjo metastazes galvos smegenyse. Pacientai buvo gydyti monoterapija ipilimumabu 3 mg/kg kūno svorio, 90 min. intraveninė infuzija, kas 3 savaites. Iš viso buvo skirti 4 gydymo kursai. Nepaisant kliniškai ar radiologiškai stebimo naviko didėjimo, ipilimumabas buvo tęsiamas, esant adekvačiai bendrai paciento būklei ir toleravimui. Naviko išplitimas buvo vertinamas kliniškai ir atliekant KT tyrimus prieš pradėdant gydymą ir vėliau pabaigus gydymą (12 savaitę). Mūsų centre vertinant naviko atsaką į gydymą buvo remiamasi RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kriterijais, nors dėl specifinio imunoterapijų preparatų poveikio į naviką rekomenduojama naudoti naujus 2009 m. sukurtus irRC (immune-related response criteria-imuninio atsako sąlygoti kriterijai) kriterijus (11). Pacientai, kurie po 4 ipilimumabo infuzijų gavo teigiamą atsaką ar jiems konstatuota stabili li-

gos eiga 3 mėnesius, buvo kandidatai į pakartotinį gydymą ipilimumabu ta pačia doze bei seka (3mg/kg, kas 3 sav., 4 gydymo kursai). Visi nepageidaujami reiškiniai buvo vertinami pagal nepageidaujamų reiškinų toksikiškumo kriterijų skalės 4 versiją (CTCAE v.4) (15).

Rezultatai

Iš 25 pacientų, pradėjusių gydymą, pilnai pabaigė 13 (52%). Kitiems 12 (48%) gydymas buvo nutrauktas, iš jų 10 dėl ligos progresavimo, 2 dėl nepageidaujamų su imuniniu atsaku susijusių reiškinų. 2 pacientai buvo pakartotinai gydyti ipilimumabu progresuojant ligai ≥ 3 mėn. po pirmojo gydymo. Pilnas ligos atsakas po gydymo stebėtas 1 (4%) pacientui, dalinis teigiamas atsakas 3 (12%) pacientams, stabili ligos eiga - 6 (24%) pacientams. 1 metus išgyveno 9 (36%) pacientai. Ilgalaiškė ligos kontrolė po gydymo ipilimumabu pasiekta 4 (16%) pacientams. Gydymo ipilimumabu metu stebėti įvairaus laipsnio, bet daugiausia lengvo ir vidutinio, su imuniniu atsaku susiję pašaliniai reiškiniai: 2 pacientams po pirmo gydymo kurso pasireiškė makulopapulinis odos bėrimas krūtinės ir rankų srityje pagal CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) pašalinių reiškinų klasifikaciją versiją 4.0 1/2 laipsnio, vieną iš jų vargino odos niežulys 1/2 laipsnio. Pacientai buvo gydomi sistemškai antihistamininiu vaistu clemastinu 1 mg/d. Po 1 savaitės gydymo bėrimas ir niežulys pranyko. Gydymas ipilimumabu nebuvo nutrauktas. Vienam pacientui po 1 gydymo kurso atsirado 2 laipsnio diareja (viduriavimas 4-5 kartus/d.) pagal CTCAE v.4. Neutraukiant medikamento ipilimumabo, buvo skirtas gydymas loperamidu 2 mg 3 k./d. Diareja išnyko per 1 savaitę. Dviem pacientams po 3 gydymo kurso pasireiškė 3/4 laipsnio pagal CTCAE diareja (gausus tuštinimasis > 7 k./d., vandeningomis išmatomis, su ar be kraujo priemaišos), vienam iš jų su endoskopiškai ir morfologiškai patvirtintu opinio kolitu. Ipilimumabo terapija buvo nutraukta ir skirtas sisteminis gydymas metilprednizolonu 1mg/kg 4 dienas, po to dozė palaipsniui mažinta. Simptomai praėjo po 2 sav. Vienam iš pacientų 3 gydymo kurso metu pasireiškė 3/4 laipsnio pagal CTCAE polineuropatija (sunkus sensorinio tipo viršutinių ir apatinių galūnių nervų pažeidimas, ribojantis paciento gebėjimą apsitarnauti). Nutraukus ipilimumabą skirtas gydymas metilprednizolonu 2mg/kg, tačiau po 5 dienų nestebint pagerėjimo, dozė pradėta mažinti, papildomai pradėta kineziterapija ir fizioterapija. Per 2 savaites polineuropatija sumažėjo iki 2 laipsnio, pilnai išnyko po 2 mėn.

Išvados

Ipilimumabo efektyvumas panašus lyginant su klini-

kinių tyrimų pateiktais duomenimis, nors pilnai analizei nepakankama pacientų imtis. Gydymas ipilimumabu yra gerai toleruojamas ir saugus. Su imuniniu atsaku susiję pašaliniai nepageidaujami reiškiniai dažniausiai lengvo ar vidutinio sunkumo laipsnio ir jei anksti nustatomi, tai lengvai kontroliuojami ir praeina be pasekmių. ¼ laipsnio ūmi polineuropatija sėkmingai pagydyta kineziterapija bei fizioterapija, ūmus opinis kolitas išprovokuotas ipilimumabo terapijos sukkelto imuninio atsako sėkmingai pagydytas methylprednizolonu.

Literatūra

1. MacKie RM, Bray C, Vestey J. et al. Melanoma incidence and mortality in Scotland 1979–2003. *Br J Cancer* 2007; 96(11):1772-1777.
2. Ferlay, J, Shin HR, Bray, F, Forman, D, Mathers, C, Parkin, DM GLOBOCAN 2008 v1.2. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancerbase No.10 [Internet] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed May 2011.
3. IARC. World Cancer Report 2008 IARC 2008
4. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 24(5):879-897.
5. Kefford R, Arkenau H, Brown MP, et al. Phase I/II study of GSK2118436, a selective inhibitor of oncogenic mutant BRAF kinase, in patients with metastatic melanoma and other solid tumors. *Proc ASCO* 2010 (Abstract 8503).
6. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8):711-723.
7. Agarwala SS. Current systemic therapy for metastatic melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:587-595
8. Trinh VA. Current management of metastatic melanoma. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:Suppl 9:S3-S8
9. Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M, Pardoll DM, Chen L. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7:95-106
10. Robert C, Ghiringheilli F. What is the role of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma? *Oncologist*. 2009 Aug;14(8):848-61. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0028. Epub 2009 Aug 1
11. Jedd D, Wolchok1, Axel Hoos2, Steven O'Day3, Jeffrey S. Weber4, et. al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res*. 2009 Dec 1;15(23):7412-20. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624. Epub 2009 Nov 24.
12. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2691-7. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6750. Epub 2012 May 21.

13. Clemente CG, MC. Mihm Jr, Bufalino R, Zurrida S, Collini P and Cascinelli N. "Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma," *Cancer*, 1996; 7(77):1303–1310.
14. Robert C, Thomas L, Bondarenko I. et al. "Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma", *The New England Journal of Medicine*, 2011; 26(364):2517–2526.
15. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published: May 28, 2009(v4.03:June 14,2010).U.S.DEPARTMENT OF HEALTHS AND HUMAN SERVICES.
http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

A SINGLE CENTER EXPERIENCE IN THE MANAGEMENT ADVERSE EVENT IN HEAVILY PRETREATED MELANOMA PATIENTS IN AN IPILIMUMAB EXPANDED ACCESS PROGRAMME AT THE KLAIPEDA UNIVERSITY HOSPITAL

A. Česas, A. Poškienė, J. Česienė

Key words: ipilimumab, anti-CTLA4 monoclonal antibody, immune-related AE, CTCAE v4.

Summary

The incidence of metastatic melanoma has increased over the past three decades, and the death rate continues to rise faster than the rate with most cancers [1]. The survival rate for patients with

metastatic melanoma is low, with an expected 2-year survival rate of 10 to 20%.

Ipilimumab-immunotherapeutic, anti-CTLA4 monoclonal antibody drug, that has proven to be effective in inducing long-lasting melanoma treatment response. Food and drug administration (FDA) has approved ipilimumab for patients with advanced melanoma in first and second-line treatment and European Medicines agency (EMA) for second-line melanoma treatment.

The aim was to evaluate efficacy and safety of ipilimumab in metastatic or advanced melanoma treatment outside the clinical trials.

Conclusion. Treatment with ipilimumab is well tolerated and safe. Immune-related AE's are risky to the patient, but early observed can be controlled without consequences.

Correspondence to: a.cesas@kul.lt

Gauta 2013-05-17