

Experience One Center Of Ipilimumab in Metastatic Malign Melanoma

Metastatik Malign Melanomda İpilimumab Tek Merkez Deneyimi

Ferit Aslan, Ömür Berna Öksüzoğlu, Fatih Yıldız, Hüseyin Kanmaz, Fatma Buğdaycı Başal, Emrah Eraslan, Erkan Erdur, Ahmet Özgen Yıldırım, Ülkü Yalçıntaş Arslan, Necati Alkış

Ankara Dr Abdurrahman Yurtarslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 18.05.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 24.01.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.67799

ÖZET

Giriş ve Amaç: Metastatik malign melanom son yıllarda sıklığı artan ve yeni tedavi modaliteleri ile karşımıza çıkan bir tümördür. Yeni tedavi modalitelerinde immunoterapiler önemli bir yer tutmaktadır. İpilimumab ile immunoterapinin temelleri atılmıştır. Literatürde; metastatik malign melanomda ipilimumab ile 3 yıllık %22 dolayında sağ kalım oranlarına ulaşılmıştır. Biz de kendi metastatik malign melanomlu hastalarımızdaki ipilimumab etkinliği ve yan etkileri konusunda deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereç: Ankara Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2013-2015 yılları arasında metastatik melanom tanısı ile ipilimumab alan 17 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Bu seride, hastaların %65'i M1c, %35'i mukozal primerli, %52 performans durumu 2 olan ve sadece %41'i (7 hasta) 4 uygulama ipilimumabı tamamlayabilmiş hastalardan oluşmaktaydı. Tüm seride 3 ay olan ortalama sağkalım, 4 uygulama ipilimumab alan hastalarda 7 aydır. Tedaviyle hastaların % 23 ünde ön planda immunolojik olduğu düşünülen grad 3-4 yan etkiler meydana gelmiştir.

Tartışma ve Sonuç: Sonuç olarak, seçilmemiş hasta grubunda immunoterapilerin yakaladığı başarı oranları literatürden daha düşük saptanabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Metastatik malign melanom, ipilimumab, İmmunolojik yan etki

ABSTRACT

Introduction: Metastatic malign melanoma is a tumor type, which has emerged with new treatment modalities, and its frequency has increased in recent years. Immunotherapies have an important place in new treatment modalities. The basis of the immunotherapy has been established with Ipilimumab. In the literature, 22 % survival rates have been obtained in 3 years with Ipilimumab in metastatic malign melanoma.

Material and Methods: Between the years 2013-2015 in Ankara Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Oncology Education and Research Hospital, the data of 17 patients diagnosed with metastatic melanom and given ipilimumab were evaluated retrospectively.

Results: In this series, 65 % of the patients consisted of M1c, 35 % of mucosal primer, 52 % performance status 2, and only 41 % (7 patients) completed 4 applications of Ipilimumab. In all series, the overall survival rate was 3 months; however, it is 7 months in patients who receive 4 applications of Ipilimumab. Grade 3-4 side effects were observed in 23 % of the patients, which is considered as being immunological.

Discussion and Conclusion: As a conclusion, the success rates in immunotherapies in non-selected patient group may be detected as lower than those in the literature.

Keywords: Metastatic malign melanoma, Ipilimumab, İmmunologic side effect

Giriş

Malign melanom tüm dünyada insidansı hızla artan morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir malignitedir. Dünya'da 1990 yılında erkeklerde ve kadınlarda insidansı 2.3 ve 2.2/100000 iken 2012 'de insidansı 21.6/100000 ' lara kadar çıkmıştır.(1,2)

Tanıda hastaların % 2-5'i metastatik evrede başvurur. Metastatik evrede 5-yıllık ortalama sağ kalım (OS) %10'un altındadır. (3) Metastatik evrede ortalama sağkalım kabul edilmiş tedavilerle 8-10 ay civarındadır. Son yıllarda metastatik melanom tedavisinde immunoterapi ve MAP kinaz yolağını hedefleyen tedavilerde önemli gelişmeler olmuştur. İpilimumab tedavisi immunoterapi ile ilişkili ortaya çıkmış olan güncel gelişmelerden biridir.

İpilimumab, sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4) ' e etki eden monoklonal antikordur. Randomize faz 3 klinik çalışmasında metastatik malign melanomlu hastalarda istatistiksel önemli sağkalım avantajı sağlamıştır. İpilimumab kullanan hastalarda immün ilişkili yan etkiler ön plandadır. (4)

İpilimumab ile ilgili faz 2 ve faz 3 çalışmaları içeren 1861 hastanın değerlendirildiği toplu bir analizde 3 yıllık sağ kalım % 22 dolayında saptanmıştır. OS 11.4 ay (aralık: 10.7-12.1) saptanmıştır. (5)

Biz de kendi metastatik malign melanomlu hastalarımızdaki ipilimumab etkinliği ve yan etkileri konusunda deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.

Material and Methods

Ankara Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2013-2015 yılları arasında metastatik melanom tanısı ile ipilimumab alan 17 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme için SPSS 18 programı kullanıldı. Grup ortalamaları için student T testi kullanıldı.

Tedavi şekli olarak İpilimumab 3mg/kg/gün' den 21 günde bir olarak maksimum 4 uygulama kullanıldı. Tedavi başlangıcından hastalık progresyonuna kadar geçen süre ; progresyonsuz sağ kalım (PFS), ölüme kadar geçen süre; toplam sağ kalım (OS) olarak tanımlandı.

Sonuçlar

Hasta Özellikleri

Dokuz (%52.9) erkek, sekiz (%47.1) kadın olmak üzere toplam 17 hastanın ortalama yaşı 56 idi. Bir hasta (%5.9) M1a, 5 hasta (%29.4) M1b, 11 hasta(%64.7) M1c evresinde idi. Hastaların Primer tümör lokalizasyonları altı hastada (%35.3) mukozal (anorektal, mesane, üvea, damak, nazal) melanom idi. Yedi hasta (%41.2) BRAF mutasyonu saptanmış olup biri BRAF V600K, diğerleri BRAF V600E vardı. İpilimumab alan hastalarda ECOG performans skoruna(PS) bakıldığında 8 (%47.1) hasta PS 1, 7 (%52.2) hasta PS 2 idi.

Tedavi Özellikleri

Tedavi basamaklarına göre bakıldığında 1. basamakta 1 (%5.9) hasta 2. basamakta 12 (%70) hasta, 3. basamakta 4 (% 23.5) hasta

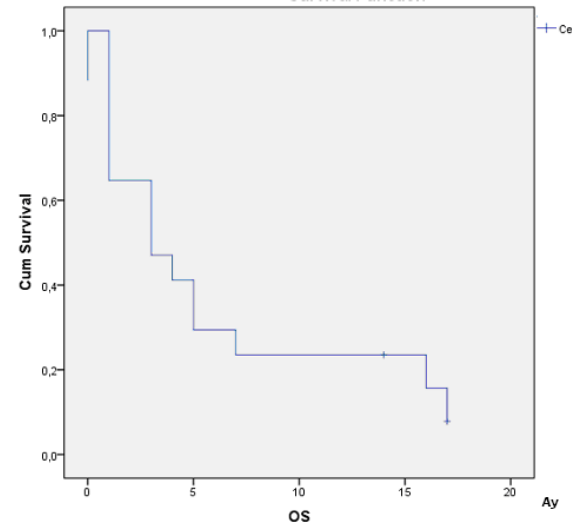
ipilimumab alabildi. Hastalar ortalama 3 uygulama (aralık:1-4) alabildi. Dört uygulama alabilen hasta sayısı 7 (%41.2) idi.

Yan Etki Profili

Önemli görülebilecek yan etkilere bakıldığında immunolojik kökeni olduğu düşünülen 2 hastada grade 4 ve grade 2 akut böbrek yetmezliği ABY (1 hasta bu yan etkiden dolayı kaybedildi), 1 hastada otoimmün hemolitik anemi (grade 3 anemi), 1 hastada otoimmün tirodit (grade 3 hipotroidi), 1 hastada otoimmün hepatit (grade 3 karaciğer fonksiyon testi bozukluğu) , 2 hastada grade 1 maküler cilt lezyonları saptandı. 5 hastada immün ilişkili yan etkiler yönetiminde 1-2 mg/kg metilprednizolon en fazla 1 hafta kullanıldı.

PFS ve OS Sağkalım Analizleri

Tüm ipilimumab alan hastalarda ortalama PFS 3 (aralık 0-17 ay) ve OS 3 aydı (aralık 0-17 ay) . Dört uygulama alabilen hastalarda ortalama PFS 6 aydı (aralık 3-17) . Dört uygulama alabilen hastalarda ortalama OS 7 aydı (aralık 3-17) aydı.



Resim 1:İpilimumab kullanan hastalarda Kaplan meier sağ kalım eğrisi

Tüm ipilimumab alan hastalarda en iyi yanıt stabil olmak üzere % 29 oranındaydı. 4 uygulama alabilen hastalarda en iyi yanıt stabil olmak üzere %71 oranındaydı. Yazı hazırlanırken 3 hasta (%17'si) halen yaşıyordu. Metastatik tanısından itibaren tedaviden bağımsız olarak tüm hastalarda ortalama OS 12 ay, 4 uygulama ipilimumab alabilen grupta 13 aydı. Tanıdan itibaren tüm hastalarda ortalama izlem süresi 27 aydı.

Tartışma

İpilimumabın İlk faz 3 çalışmasında anrezehtabl metastatik hastalık veya sistemik tedavi alırken progresyon gösteren metastatik hastalığı olan 676 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar ipilimumab ve glikoprotein 100 (gp 100), ipilimumab monoterapi, gp 100 olmak üzere 3:1:1 randomize edilmiş. Ortanca OS, gp 100 monoterapi koluyla karşılaştırıldığında ipilimumab artı gp100 kombinasyon kolunda OS:10 ay (HR: 0.68 , p:0.001) ipilimumab monoterapi kolunda 10.1 ay, (HR:0.66, p:0.003)olarak raporlanmıştır. (4)

İpilimumabın diğer bir faz 3 çalışmasında daha önce tedavi edilmemiş 502 metastatik melanom hastası çalışmaya alınmıştır. Hastalar ipilimumab ve dakarbazine karşı dakarbazin monoterapisine randomize edilmiştir. İpilimumab kolunda ortanca OS 11.1 ay iken dakarbazin monoterapi kolunda 9.2 ay olarak saptanmıştır. İpilimumab kolunda 3 yıllık sağ kalım sonuçları % 20.8 iken yalnız dakarbazin kolunda %12.2 olarak bildirilmiştir (HR: 0.72, p:0.001). (6)

Her iki faz 3 çalışmaya alınan hastaların çoğunluğu düşük tümör yükü ve ECOG performans durumu (PS) 0-1 olan hastalardan oluşuyordu. İmmunoterapilerin etkinliğinin uzun vadede beklenebileceği hastalar çoğunlukta idi. (4,6)

Bizim kendi klinik pratiğimizde mevcut tedavi seçeneklerin kısıtlılığı, BRAF *wild* tip hastalarda tümör yükünden bağımsız olarak ve anti BRAF tedaviler sonrasında ulaşılabilir en önemli tedavi seçeneği ipilimumabın varlığı mevcuttu. Dolayısıyla hastalarımız klinik araştırmalardaki hastalardan farklı özelliklere sahipti. Hastalarda PS'ye bakıldığında 8 (% 47.1) hasta PS 1, 9 (%52.2) hasta PS 2 idi. Oysa faz çalışmalarında PS 0 olan hastalar çoğunluğu oluşturuyordu.

Bizim hastalarımızda toksisite ve hastalığın hızlı progresyonu nedenli ipilimumab başladığımız 17 hastanın ancak 7 (%41) si 4 uygulama alabildi. İlk basamakta ipilimumab alan hasta sayımız 1 (%5) idi. Hastalarımız çoğunluğu 2 ve daha sonraki basamaklarda ipilimumab aldı. Dört uygulama ipilimumab alan hastalarımızdaki ortanca OS 7 ay (aralık:3-17) idi.

İpilimumab T hücrelerini uyarır ve buna bağlı olarak immün ilişkili yan etkilerin artışına yol açar. Otoimmün hastalığı olan ve yatkınlığı olanlarda ciddi reaksiyonlara neden

olabilir. Pivotal çalışmasında hastaların %60'ında immün ilişkili yan etkiler görülmüştür. %15 hastada grade 3-4 yan etki saptanmıştır. (4) Yine bir diğer faz 3 çalışmada ipilimumab ile ilişkili grade 3-4 yan etki oranı %56 oranındaydı (6). ipilimumab kullanan bu çalışmadaki hastalardaki yan etkilere bakıldığında grade 3-4 yan etki % 23 olarak saptandı. Yan etkiler, klinik araştırmalardaki yan etkiler ile benzerdi.

Sonuç olarak immunoterapileri etkinliğinin geç ortaya çıktığı düşünüldüğünde; ipilimumabın PS 0-1, düşük volümlü hastalığı olan ve mümkünse erken tedavi basamaklarında kullanılması daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Gelecekte ipilimumabın diğer immunoterapi ve hücre içi sinyal yolağını hedefleyen ajanlarla kullanılması etkinliğinin daha geniş popülasyonlarda araştırılması için araştırma konusu olacaktır.

Referanslar

1. Kang S, Barnhill RL, Mihm MC Jr, Fitzpatrick TB . Sober AJ Melanoma risk in individuals with clinically atypical nevi. Arch Dermatol. 1994;130(8):999.
2. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/ (Accessed on April 04, 2016).
3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009 Dec 20;27(36):6199-206. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799. Epub 2009 Nov 16.
4. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010 Aug 19;363(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466. Epub 2010 Jun 5. Erratum in: N Engl J Med. 2010 Sep 23;363(13):1290.
5. Dirk Schadendorf, F. Stephen Robert, Caroline Robert et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma JCO Jun 10, 2015;1889-1894; DOI:10.1200/JCO.2014.56.2736
6. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. İpilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011 Jun 30;364(26):2517-26. doi: 10.1056/NEJMoa1104621. Epub 2011 Jun 5.