

Adjuvante immunotherapie met anti-CTLA-4 monoklonaal antilichaam (ipilimumab) versus placebo na een complete resectie van een hoogrisicostadium III-melanoom

Een gerandomiseerde, dubbelblinde fase 3-studie van de EORTC Melanomengroep (EORTC 18071)

Auteur W.H.J. Kruit

Trefwoorden adjuvante behandeling, anti-CTLA-4-antilichaam, ipilimumab, stadium III-melanoom

Samenvatting

Patiënten met een melanoom, die een lymfklierdissectie hebben ondergaan vanwege locoregionale lymfogene metastasering (stadium III) hebben een matige levensverwachting (5-jaarsoverleving 40-60%). Er is derhalve een dringende behoefte aan een effectieve adjuvante behandeling. Het veel onderzochte cytokine interferon- α geeft weliswaar een verbetering van de progressievrije overleving, maar een effect op de totale over-

leving is niet aangetoond. Het membraaneiwit CTLA-4 speelt een belangrijke rol bij de regulatie van de T-celfunctie en daaraan gekoppeld bij de immuunrespons tegen kankercellen. Het anti-CTLA-4 monoklonale antilichaam ipilimumab wordt momenteel in een grote internationale studie onderzocht op zijn waarde als adjuvante behandeling bij stadium III-melanoom. Het doel, de opzet en de inhoud van deze studie worden beschreven. (*Ned Tijdschr Oncol 2010;7:37-40*)

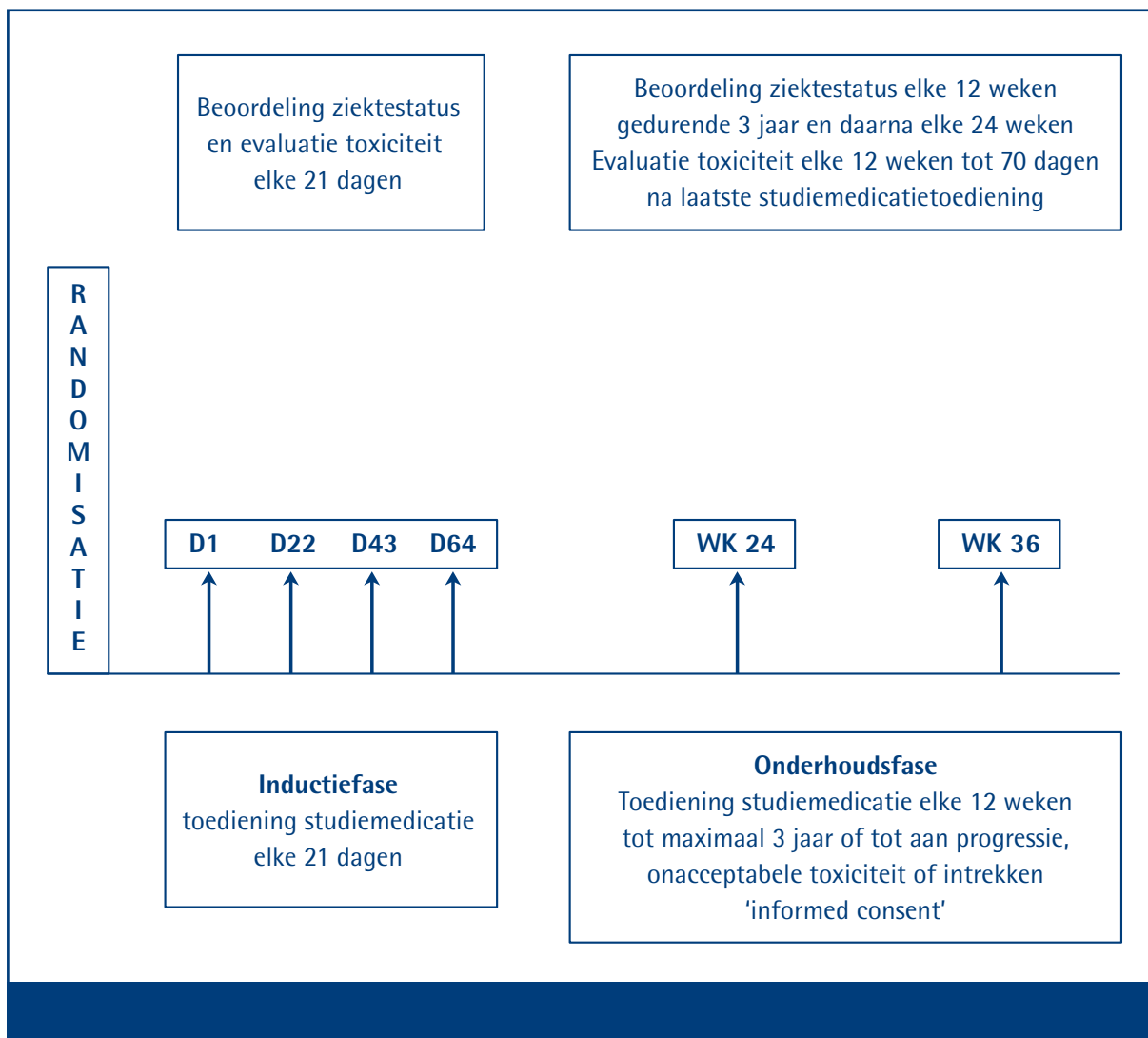
Inleiding

Van alle maligniteiten die uitgaan van de huid is het melanoom de meest agressieve vorm. De aangewezen behandeling is chirurgische resectie. Door uitvoering van een schildwachtprocedure kan belangrijke prognostische informatie worden verkregen en kunnen patiënten beter worden gestadieerd. Patiënten met stadium I-melanoom hebben een goede prognose met een 5-jaarsoverleving van meer dan 90%.¹ Voor patiënten in meer gevorderde stadia (IIB/C en III) zijn de vooruitzichten echter aanzienlijk slechter na chirurgie, met een recidiefkans van 60-75% en een 5-jaarsoverleving van 50-60%.¹ Het belang van het ontwikkelen van een effectieve adjuvante behandeling is derhalve al vroeg onderkend, maar de tot nu toe bereikte resultaten zijn teleurstellend. Chemotherapie is niet werkzaam gebleken voor deze indicatie. De cytokine interferon (IFN)- α is het

meest bestudeerde middel. Diverse grote studies hebben laten zien dat IFN- α de ziektevrije overleving significant verbetert, doch een significante verbetering van de totale overleving kon niet worden aangetoond.² De behoefte aan een goede adjuvante behandeling met een hoge mate van effectiviteit voor het hoogrisicomelanoom is derhalve nog steeds dringend aanwezig.

Achtergrond van de studie

Het maligne melanoom wordt beschouwd als een immunogene tumor, die mogelijk gevoelig is voor manipulaties van het immuunsysteem. Bij het ontstaan van een immuunrespons tegen kanker wordt een belangrijke rol toegedacht aan de T-lymfocyten. Om T-lymfocyten adequaat te activeren is naast de interactie tussen de T-celreceptor en tumor-



Figuur 1. Behandelings- en evaluatieschema van de studie.

antigeen een 2^e costimulator signaal nodig. Dit wordt geleverd door de koppeling van CD28 op het T-celoppervlak aan het B7-eiwit op de antigeenpresenterende cel. Naast CD28 kan de T-lymfocyt ook het eiwit CTLA-4 tot expressie brengen en dit CTLA-4 heeft een grotere affiniteit voor B7 dan CD28.³ De interactie van CTLA-4 en B7 leidt juist tot onderdrukking van de immuunrespons en is een mechanisme waarmee het lichaam overactivatie van het immuunsysteem kan voorkomen en daarmee auto-immuniteitsverschijnselen.

Ipilimumab is een monoklonaal antilichaam dat gericht is tegen CTLA-4.⁴ Binding van ipilimumab aan CTLA-4 voorkomt koppeling van CTLA-4 aan B7 en blokkeert daarmee de remmende werking van het B7/CTLA-4-complex op de immuunrespons. De op deze wijze geïnduceerde upregulatie van de

T-lymfocytactiviteit zou vervolgens moeten leiden tot een betere antitumorwerking. Ipilimumab is inmiddels toegediend aan meer dan 2.000 patiënten met verschillende vormen van kanker in doseringen die variëren van 0,1 tot 20 mg/kg. De meest gebruikte dosis bedraagt 10 mg/kg eens per 3 maanden.⁵ In kleine groepen patiënten met gemetastaseerd melanoom (stadium IV) zijn met behandeling met ipilimumab duurzame responsen gezien: de 6-maanden progressievrije overleving bedroeg 11-34%. De toxiciteit van ipilimumab hangt sterk samen met het werkingsmechanisme en betreft met name immuungerelateerde bijwerkingen.⁶ Het meest voorkomend zijn colitis met diarree, huiduitslag, jeuk, uitval van endocriene organen (hypofysitis, thyreïditis, adrenalitis), hepatitis en uveïtis. In zeldzame gevallen kan colitis leiden tot darm-

perforatie. Over het algemeen is de toxiciteit reversibel na behandeling met corticosteroïden. Een opvallende bevinding is dat de antitumoractiviteit van het middel geassocieerd lijkt te zijn met het voorkomen van immuungerelateerde bijwerkingen.

Doel van de studie

Het hoofddoel van de studie is te onderzoeken of postoperatieve adjuvante behandeling na complete resectie van hoogrisico-stadium III-melanoom met ipilimumab de recidievrije overleving verbetert met placebo als vergelijking. Secundaire eindpunten zijn de totale overleving, de afstandsmetastasevrije overleving, het bijwerkingenprofiel en de kwaliteit van leven.

In- en exclusiecriteria

Patiënten met een histologisch bewezen huidmelanoom wat gemetastaseerd is naar de loco-regionale lymfklieren (stadium III) en die een complete resectie hebben ondergaan, komen in aanmerking voor deelname aan de studie. Bij patiënten met stadium IIIA moet de metastase een minimale diameter hebben van 1 mm. Een goede algehele conditie is vereist (ECOG-performance-status 0-1). Patiënten dienen normale hematologische parameters te hebben en geen ernstig gestoorde nier- of leverfunctie. Patiënten met een niet-huidmelanoom, onbekende primaire lokalisatie van het melanoom of met in-transitmetastasen kunnen niet deelnemen. Postoperatieve radiotherapie is niet toegestaan. Patiënten die bekend zijn met een auto-immuunaandoening (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn, reumatoïde artritis, lupus erythematodes en dergelijke) zijn eveneens uitgesloten.

Opzet van de studie

In deze 2-armige multicenter dubbelblinde fase III-studie worden geschikte patiënten gerandomiseerd tussen infusie met ipilimumab als experimentele arm en infusie met placebo als controlearm. In totaal zullen 950 patiënten worden gerandomiseerd, 475 per arm. De behandelingsperiode van de studie valt uiteen in 2 fases, de inductiefase en de onderhoudsfase (zie *Figuur 1*). In de inductiefase wordt het medicament (anti-CTLA-4-antilichaam of placebo) elke 3 weken in totaal 4x per infuus toegediend. Vervolgens volgt de onderhoudsfase waarin eens per 12 weken een intraveneuze toediening wordt gegeven tot een periode van 3 jaar is volge-

Deelnemende centra in Nederland

Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Amsterdam

Dhr. prof. dr. J.B.A.G. Haanen

VU medisch centrum

Amsterdam

Dhr. dr. A.J.M. van den Eertwegh

Leids Universitair Medisch Centrum

Leiden

Mw. prof. dr. S. Osanto

Universitair Medisch Centrum St Radboud

Nijmegen

Dhr. prof. dr. C.J.A. Punt

Erasmus MC

Rotterdam

Dhr. dr. W.H.J. Kruit

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Utrecht

Dhr. dr. G. Groenewegen

maakt of de patiënt eerder uitvalt als gevolg van progressieve ziekte, ernstige toxiciteit of terugtrekking door de patiënt zelf. De dosis ipilimumab die wordt gegeven, bedraagt 10 mg/kg. Dosisreductie wordt niet toegepast; afhankelijk van de ernst van de optredende toxiciteit kunnen doseringen ipilimumab worden overgeslagen. Bij het ontstaan van ernstige graad 3- of 4-bijwerkingen wordt de behandeling gestaakt. Bij uitgang wordt gescreend op aanwezigheid van metastasen door middel van een CT-scan van buik/borst/bekken en een MRI van de hersenen. Om de 12 weken zullen de patiënten worden geëvalueerd door middel van een CT-scan van borst/buik/bekken om het ontstaan van afstands-metastasen te kunnen vaststellen. Speciale aandacht zal worden besteed aan het manifest worden van immuungerelateerde bijwerkingen.

Referenties

1. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of

17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-34.

2. Lens MB, Dawes M. Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2002;20:1818-25.

3. Wolchok JD, Saenger Y. The mechanism of anti-CTLA-4 activity and the negative regulation of T-cell activation. *Oncologist* 2008;13 Suppl 4:2-9.

4. Movva S, Verschraegen C. The monoclonal antibody to cytotoxic T lymphocyte antigen 4, ipilimumab (MDX-010), a novel treatment strategy in cancer management. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9:231-41.

5. Sarnaik AA, Weber JS. Recent advances using anti-CTLA-4 for the treatment of melanoma. *Cancer J* 2009;15:169-73.

6. Weber J. Ipilimumab: controversies in its development, utility and autoimmune adverse events. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:823-30.

Ontvangen 21 oktober 2009, geaccepteerd 7 december 2009.

Correspondentieadres

Dhr. dr. W.H.J. Kruit, medisch oncoloog

Erasmus MC - Daniel den Hoed
Afdeling Interne Oncologie
Postbus 5201
3008 AE Rotterdam
E-mailadres: w.kruit@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.