

Ipilimumab til behandling af metastaserende melanom

Habib Ghasemi¹, Henrik Schmidt² & Lars Bjørn Stolle¹

KASUISTIK

1) Plastikkirurgisk
Afdeling Z, Aarhus
Universitetshospital
2) Onkologisk
Afdeling, Aarhus
Universitetshospital

Ugeskr Læger
2015;177:V04130257

Dissemineret malignt melanom (DMM) er en meget alvorlig sygdom med hidtil stærkt begrænsede behandlingsmuligheder, og prognosen afspejler dette. Der er for nylig godkendt to nye præparater ipilimumab [1] og vemurafenib [2] til behandling af DMM, og en del nye stoffer er under udvikling i kliniske forsøg.

Ipilimumab er et rekombinant, monoklonalt anti-stof, som binder sig specifikt til cytotoxisk T-lymfocyt-antigen 4 (CTLA-4)-receptoren (også kaldet CD152) på T-lymfocytter. Denne receptor er en såkaldt bremse-receptor, som ved aktivering nedregulerer T-cellen og dermed forhindrer T-cellen i at angribe tumorcellerne. Ipilimumab blokerer CTLA-4-receptoren, hvorved T-cellerne kan forblive aktive og udøve deres antineoplastiske effekt [3].

Denne kasuistik omhandler en 78-årig mand, som under ipilimumabbehandling fik komplet regression af multiple kutane metastaser fra et malignt melanom på thorax.

SYGEHISTORIE

En 78-årig mand fik i 2011 fjernet et suspekt nævus fortil på brystet. Histologien viste superficielt spredende malignt melanom (Breslows tykkelse 0,99 mm, Clark level 4, uden ulceration). Cikatricen blev reexcideret efter gældende standard, og *sentinel node*-biopsien viste en mikrometastase i venstre aksil. Røntgenundersøgelse af thorax og UL-skanning af abdomen viste normale forhold. Patienten fik foretaget venstresidig aksilglandeleksairese med 0/13 positive lymfeknuder.

Inden tremånederskontrollen henvendte patienten sig med et nyttilkommet element ved cikatricen på brystet. En excisionsbiopsi viste metastase af et malignt melanom. Området blev reexcideret efter gældende standard. Ved tremånederskontrollen fandt man flere kutane metastaser ved cikatricen. Det blev vurderet, at yderligere kirurgisk behandling var for mutilerende og næppe kurativt, hvorfor patienten blev henvist til en onkologisk afdeling.

En helkropsscintigrafi med PET-CT viste ingen yderligere metastaser. Patienten fik først behandling med temozolomid, og allerede ved den anden serie kunne man konstatere progression i form af mindst dobbelt så mange kutane metastaser på thorax. Der blev derfor skiftet til andenlinjebehandling med ipi-

FIGUR 1

A. Kort tid før påbegyndelse af behandling med ipilimumab.
B. Efter endt behandling med ipilimumab, hvor man kan se, at de kutane metastaser er blegnet af.



limumab. Patienten fik fire infusioner med ipilimumab over en periode på 12 uger. Ved tre-, seks- og ni-månederskontrollen på onkologisk afdeling kunne man konstatere klinisk regression og afblegning af de multiple kutane metastaser (Figur 1), og ved CT kunne man konstatere regression af uspecifikke fortætninger i begge lunger. En excisionsbiopsi af et af de pigmenterede elementer på thorax viste kun pigmentrester og makrofager og ingen melanomceller.

Ni måneder senere i forløbet gennemgik patienten en stentklapoperation for aortastenose, hvilket resulterede i peroperativ hjertestop og død.

DISKUSSION

Ipilimumab er et immunmodulerende præparat, som blev godkendt af FDA i USA i marts 2011 [4]. Siden er det blevet godkendt i blandt andet Canada og EU. Behandling med ipilimumab hos patienten i sygehistorien medførte formentlig et komplet respons. De kutane metastaser på forfladen af thorax kom i niveau med huden, og en senere excisionsbiopsi viste ingen malignitet. Ipilimumab er i dag af EMA i Europa godkendt som andenlinjebehandling.

Ipilimumab kan imidlertid hos nogle patienter give alvorlige autoimmune bivirkninger som colitis, hypofyseinsufficiens, hepatitis, hududslæt m.m. Disse bivirkninger kan behandles med immunsuppressiv i form af binyrebarkhormon [5]. Hovedparten af patienterne har dog enten ingen eller kun lette bivirkninger af behandlingen. Den eneste bivirkning, som

vores patient oplevede, var et lettere hududslæt, som er blandt de hyppigst rapporterede bivirkninger.

Ud over ipilimumab er der for nylig blevet godkendt et andet præparat, vemurafenib, som også har vist sig at øge overlevelsen hos melanompatienter, som har en muteret *BRAF*-kinase [2]. Flere præparater er under udvikling i kliniske forsøg, som også danske centre deltager i. Disse præparater er overvejende kendetegnet ved, at de er designet til specifikt enten at angribe kræftcellerne eller forbedre immunforsvarets evne til at bekæmpe kræftcellerne.

SUMMARY

Habib Ghasemi, Henrik Schmidt & Lars Bjørn Stolle:

Ipilimumab treatment of metastatic melanoma

Ugeskr Læger 2015;177:V04130257

Until recently metastatic melanoma was a disease with limited treatment options and a poor prognosis. However, new promising products have been developed. Ipilimumab, a full human anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody, has shown improved survival in several clinical trials and is now a part of the standard treatment options for this disease in Denmark. In this case report we present a 78-year-old man with metastatic melanoma who had complete remission after treatment with ipilimumab.

KORRESPONDANCE: *Habib Ghasemi*, Ortopædkirurgisk Afdeling E, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C. E-mail: habib@dadlnet.dk

ANTAGET: 29. maj 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 5. august 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
2. Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* 1994;1:405-10.
3. Traynor K. Ipilimumab approved for metastatic melanoma. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:768.
4. Voskens CJ, Goldinger SM, Loguaj C et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effect of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One* 2013;8:e53745.
5. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366:707-14.