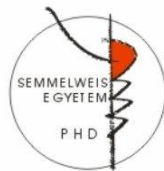


A melanoma malignum immunterápiájának pszichológiai mellékhatásai

Ph.D. Tézisek

Kovács Péter

Semmelweis Egyetem
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola
Pszichiátria Doktori Program



Témavezető: Dr. Juhász Gabriella M.D., Ph.D.

Hivatalos bírálók:

Dr. Lengyel Zsuzsanna M.D., Ph.D.

Dr. Hoyer Mária Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke:

Prof. Dr. Faludi Gábor M.D., D.Sc.

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Dégi L. Csaba M.D., Ph.D.

Dr. Csikós Ágnes M.D., Ph.D.

Dr. Csukly Gábor M.D., Ph.D.

Budapest

2016

1. Bevezetés

A melanoma malignum incidenciája világszerte növekvő tendenciát mutat. A bőrrákból származó halálozás 80%-a ezzel a betegséggel függ össze. Az elmúlt évtized magyarországi adatai alapján növekvő mértékű előfordulási gyakoriság állapítható meg a betegséget illetően. A Magyar Rákregiszter adatai alapján az elmúlt 10 évben megduplázódott a melanomával diagnosztizált betegek száma Magyarországon.

A disszemínált melanoma hatékony terápiája évtizedek óta megoldatlan. A molekuláris patológia és az immunológia fejlődésével ígéretes lehetőségek nyíltak ezen betegség kezelésében. Az új, más támadásponttal rendelkező gyógyszerek a saját immunválasz felerősítésével a szervezet saját védekezésének megindítását, erősítését célozzák. A hagyományosan immunogén daganatnak tartott melanoma (tumort infiltráló lymphocyták, metasztázisok spontán regressziója) ellen a különböző támadáspontokon alkalmazott immunterápiás beavatkozások a betegség hatékony kezelésének reményét nyújtják.

Az immunterápiák a melanoma malignum korszerű kezelésében a betegség különböző stádiumaiban jelentős szerepet kapnak.

Interferon

A primer tumor eltávolítását követően a különböző dózisokban immáron mintegy 20 éve alkalmazott interferon a legszélesebb körben használt, a tünetmentes túlélést klinikai evidenciákkal alátámasztott módon meghosszabbító, adjuváns terápiája a betegségnek. A sejtmembránhoz kapcsolódott interferon hatásai közé tartozik a makrofágok és a limfociták aktivitásának serkentése, direkt citosztatikus hatás mellett.

Hosszú távon az adjuváns interferon kezelés rendelkezik a leggyakoribb, klinikailag is releváns pszichológiai mellékhatásokkal. Fáradékonyságról, anhedóniáról, szociális izolációról, pszichomotoros meglassultságról számolnak be a kezelés során. Ezek a pszichológiai problémák az életminőség jelentős romlását okozhatják és gyakran a kezelések idő előtti felfüggesztését, abbahagyását eredményezik. Nem csupán az esetlegesen komoly szubjektív panaszt jelentő fizikai mellékhatások jelenthetnek distresszt, hanem az

immunterápia központi idegrendszeri hatásai is komoly szorongásos és klinikailag jelentős depresszív tüneteket okoznak. Az interferon terápia során kialakuló klinikailag jelentős mértékű depresszió 20-40% között fordul elő, mely egyben az egyik leggyakoribb oka a terápia idő előtti felfüggesztésének. Leggyakoribb depressziót jelző tünetek a deprimált hangulat, az örömtelenség, az érdeklődés elvesztése, bűntudat, önvádolás, halál gondolatával való gyakori foglalkozás, öngyilkossági gondolatok említése. A lelki eredetű tünetek felismerése és helyzetnek megfelelő mérlegelése fontos.

Ipilimumab - új lehetőségek

Távoli áttéttel rendelkező, vagy irrezekábilis tumorú betegek számára az anti-CTLA-4 antitest (ipilimumab) immunterápia jelentheti az adekvát kezelés egyik legkorszerűbb lehetőségét. Az ipilimumab az első olyan gyógyszer, amely statisztikailag igazolhatóan meghosszabbította a túlélést metasztatikus melanómában. Az ipilimumab egy humán anti-CTLA-4 monoklonális antitest, amely az immunrendszerre „természetes fékként” ható CTLA-4 molekula gátló jelzését blokkolja, ezzel serkentve a T-sejt aktivációt és proliferációt, amely

a daganatsejt pusztulásához vezet. Az ipilimumabot 2011-ben törzskönyvezte az FDA. Az ipilimumab terápia során leggyakrabban autoimmun mellékhatásokról számoltak be (colitis, thyreoiditis, hepatitis), ugyanakkor depressziót, zavartságot, inszomniát, a mentális állapot változását, fáradékonyságot (fatigue) is említ az irodalom.

A CTLA-4 elleni antitestek mellett a PD-1-út vonal gátlásával kapcsolatosan gyűlt össze a legtöbb kísérletes és klinikai információ az előrehaladott betegség kezelésével kapcsolatban. A PD-1-nek főként a T-sejt-aktiváció későbbi, végrehajtási fázisában van jelentősége, a perifériás szövetekben a gyulladáso s reakciók és az autoimmunitás gátlásában. Az anti-PD-1 terápia autoimmun mellékhatásai jóval enyhébbek és később alakulnak ki az anti-CTLA-4-hez képest.

2. Célok

A vizsgálataink legfőbb célja az volt, hogy kimutassuk és azonosítsuk a melanoma kezelésében alkalmazott egyes immunterápiák pszichológiai mellékhatásait.

Interferon-indukálta depresszió - első vizsgálat

Első vizsgálatunkban az alacsony dóziszú adjuváns interferon terápia pszichológiai mellékhatásait vizsgáltuk. Vizsgáltuk a pszichés mellékhatások kialakulásában, vagy megelőzésében szerepet játszó egyéb, pszichoszociális tényezők hatásait is. Különös tekintettel a társas támogatottság protektív jelentőségét kívántuk felmérni. Feltételeztük, hogy:

- a hosszú-távú adjuváns interferon terápia során szignifikánsan emelkedik a depresszió szintje
- a hosszú-távú adjuváns interferon terápia során szignifikánsan emelkedik a szorongás mértéke
- különböző szocioökonómiai tényezők (nem, életkor, családi állapot, iskolai végzettség, anyagi

helyzet) hatással vannak az adjuváns terápia során kialakuló depresszió és szorongás változására

- magasabbnak észlelt társas támogatottság hatékonyabb alkalmazkodást eredményez (a kialakuló pszichológiai mellékhatások tekintetében)

Ipilimumab vs. interferon - második vizsgálat

Elsődleges célunk volt, hogy az ipilimumab terápia során tapasztalható pszichológiai mellékhatásokat, a mellékhatások változását felmérjük és azonosítsuk. Továbbá célunk volt, hogy az ipilimumab terápia során mérhető pszichológiai mellékhatásprofilat összehasonlítsuk a klasszikusan alkalmazott, adjuváns interferon terápia pszichés mellékhatásprofiljával. Feltételeztük, hogy:

- mindkét immunterápia hosszú távon pszichés mellékhatásokkal, leginkább depresszióval és szorongással, járnak
- az ipilimumabbal kezelt beteg esetében magasabb a kiindulási depresszió mértéke és szorongás szintje

- mind a szorongás, mind a depresszió tekintetében szignifikáns növekedés azonosítható az ipilimumab terápia során
- a hosszú távú alacsony dózisú interferon terápia során a szorongás szintjében és a depresszió mértékében szignifikáns emelkedés figyelhető meg

3. Módszer

Két kutatási paradigma mentén vizsgáltuk a fenti hipotéziseket.

A vizsgálat leírása

Mindkét longitudinális, utánkövetéses vizsgálatunkat az Országos Onkológiai Intézet Onkodermatológiai Osztályán kezelt betegekkel végeztük. A vizsgálati személyek az egyes vizsgálati időpontokban pszichológiai kérdőíveket töltöttek ki.

Szocioökonómiai tényezők vizsgálata

A demográfiai adatokat (nem, életkor, lakóhely, családi állapot, anyagi helyzet, iskolai végzettség) mindkét vizsgálatban erre a célra összeállított kérdőívvel mértük föl.

3.1. Interferon-indukálta depresszió – *első vizsgálat*

3.1.1. Minta

A vizsgálati paradigmába 127 vizsgálati személy került be. Minden személy heti 3x3 ME interferon alfa 2a szubkután terápiában részesült. Minden személy a rendszeres orvosi vizsgálatok során kérdőíveket töltött ki, azaz a kezelés: 0., 1., 3., 6., 9., és 12. hónapjaiban.

3.1.2. Kérdőívek

- Beck Depresszió Kérdőív (BDI) - depresszió
- Spielberger-féle Állapot és Vonásszorongás Kérdőív (STAI) – szorongás (állapot)
- Szociális Dimenziók Skála (Caldwell et al.) – társas támogatottság

3.1.3. További paraméterek

A primer tumor vastagságának és kiterjedtségének (Breslow érték és Clark szint) értékeit hisztopatológiai vizsgálatokból nyertük.

3.1.4. Statisztika

Az adatokat SPSS 21 for Windows (IBM) statisztikai programmal elemeztük. Ismételt mérések varianciaanalízis (ANCOVA) segítségével vizsgáltuk a kérdőíves pontszámok változását az egyes vizitek között (Greenhouse-Geiser korrekciót alkalmaztunk). A próbában a kovariánsok szerepét is vizsgáltuk: életkor, nem, anyagi helyzet, társas támogatottság, iskolai végzettség, tumorvastagság. Az elemzések során a $p=0.05$ értéket fogadtuk el szignifikánsnak.

3.2. Ipilimumab vs. interferon – második vizsgálat

3.2.1. Minta

Két csoport összehasonlítását végeztük el:

IPI-csoport: 10, ipilimumabbal kezelt páciens követünk nyomon, akik háromhetente 4x3 mg/kg YERVOY® terápiában részesültek. A kérdőíveket a 0., 3., 6., és 9. hetek kontrollidőpontjaiban töltötték ki.

Az interferon csoportot (**INF- α -csoport**) a korábbi vizsgálatától független, 18 fő adjuváns terápiában részesülő személy alkotta. Minden személy heti 3x3 ME interferon alfa 2a szubkután terápiában részesült és a 0., 1., 3. és 6. hónapok kontrollidőpontjaiban töltötték ki a kérdőíveket.

3.2.2. Kérdőívek

- Zung-féle Önértékelő Depresszió Skála (ZSDS) - depresszió
- Spielberger-féle Állapot és Vonásszorongás Kérdőív (STAI) – szorongás (állapot)

- Szociális Dimenziók Skála (Caldwell et al.) – társas támogatottság

3.2.3. Statisztika

Az adatokat SPSS 21 for Windows (IBM) statisztikai programmal elemeztük. Ismételt mérések varianciaanalízis (ANCOVA) segítségével vizsgáltuk a kérdőíves pontszámok változását az egyes vizitek között (Greenhouse-Geiser korrekciót alkalmaztunk). A próbában a kovariánsok szerepét is vizsgáltuk: életkor, nem, társas támogatottság,. Az elemzések során a $p=0.05$ értéket fogadtuk el szignifikánsnak.

4. Eredmények

4.1. Interferon-indukálta depresszió - első vizsgálat

4.1.1. Kiindulási eredmények

Az első vizsgálat során sem depresszió, sem szorongás tekintetében nem érték el a résztvevők a standard magyar mintán kapott határértékeket. Magasabb iskolai végzettségűek, a jobb anyagi helyzetben lévő személyek, valamint a férfiak alacsonyabb értéket mutattak a kiindulási állapotban a depresszió kérdőíven. Nem volt különbség a depresszió mértékét illetően a kiindulási vizsgálati időpontban a társas támogatottság, családi állapot, illetve a tumor paraméterek tekintetében.

A nők, illetve a rossz, vagy nagyon rossz anyagi helyzetben lévő személyek magasabb szorongáspontszámot mutattak a STAI mindkét alsókáláján. A többi tényező tekintetében nem volt statisztikailag releváns különbség az egyes csoportok között.

4.1.2. Az interferon terápia hosszú távú hatásai - depresszió

A vizsgálati csoportban a BDI pontszámok szignifikáns és folyamatos emelkedését figyeltük meg a terápiás időszak során. A vizsgált kovariánsok közül egyedül a társas támogatottság bírt szignifikáns hatással a depresszió növekedését illetően. A post-hoc elemzések során kiderült, hogy a 9. és a 12. hónapos kontrollidőpontokra vált szignifikánssá a társas támogatottság hatása.

4.1.3. Alacsony, illetve magas társas támogatottság hatása az interferon indukálta depresszióban

A társas támogatottság szignifikáns hatását figyelembe véve a Szociális Dimenzió Skála átlagpontszáma (15 pont) mentén két csoportra bontottuk a vizsgált mintát: 1. csoport (N=65 fő) 15 pont fölötti értéket elérő személyek, 2. csoport (N=62 fő) 15 vagy kevesebb pontot elérő személyek. A 6. hónapos kontrollidőponttól kezdődően a két csoportban mért depresszió mértéke statisztikailag releváns eltérés mutatott. Az alacsony társas támogatottságú csoport jelentősebb depressziópontszám-beli emelkedést

mutatott, mint a magasabb észlelt társas támogatottságú csoport. A különbség a 9. hónaptól vált statisztikailag szignifikánssá.

4.1.4. Az interferon terápia hosszú távú hatásai

- szorongás

A teljes nyomon követés során nem volt szignifikáns változás a szorongás tekintetében, csupán átmenetileg, az első kontrollidőpontra emelkedett meg a distressz mértéke.

Kovariánsok vizsgálata, illetve a post-hoc elemzések során megállapítható, hogy a nők esetében a 6. hónaptól kezdődően, a férfiakhoz képest, magasabb szorongásint mérhető. Más kovariáns nem volt hatással a szorongás változására a terápia során.

4.2. Ipilimumab vs. interferon – második vizsgálat

4.2.1. Kiindulási eredmények

Nem volt mérhető különbség a demográfiai paraméterek tekintetében a két csoport között. A kiindulási állapotban, az első vizsgálati időpontban az IPI-csoport magasabb depressziópontszámot ért el az INF- α -csoporthoz képest (interferon-alfa 2a; $t=2.176$, $df=26$, $p<0.039$).

A szorongás tekintetében nem volt különbség a kiindulási értékeket illetően a két csoport között ($t=0.044$, $df=26$, $p=0.965$).

4.2.2. A két terápia hosszú távú hatásai - depresszió

Az IPI-csoportban nem volt szignifikáns változás a depresszió tekintetében. Az interferon terápiában részesülő személyek esetében folyamatos emelkedést mértünk a nyomonkövetés során.

4.2.3. A két terápia hosszú távú hatásai - szorongás

Sem az IPI-csoportban, sem az INF- α -csoportban nem volt szignifikáns változás a szorongás mértékét illetően. Mindkét csoportban a második vizsgálati alkalommal tapasztaltunk emelkedett szorongásszintet.

5. Konklúzió

Fent bemutatott vizsgálataink, eredményeink alátámasztják, hogy az immunterápiák potenciálisan pszichológiai mellékhatásokkal járhatnak. Vizsgálataink során megfigyeltük, hogy a szorongás és a depresszió eltérő módon manifesztálódik a terápiák, tehát a nyomonkövetés során, valamint az interferon terápia eltérő módon fejt ki hatását a két distresszparaméter értékére. A 12 hónapos nyomonkövetés során a depresszió mértékét illetően folyamatos és jelentős emelkedést mértünk, míg a szorongás tekintetében nem figyeltünk meg ilyen változást. Megfigyeltük továbbá, hogy a társas támogatottság szignifikáns hatással van az interferon depressziógén hatására. A két terápia összehasonlítása során láthattuk, hogy az ipilimumab kezelés kevesebb pszichés mellékhatással jár, mint az interferon terápia. A különbséget a terápiák háttérében álló, eltérő biológiai hatásmechanizmusok magyarázhatják.

Főbb megállapítások:

- vizsgálataink bizonyítják a társas támogatottság protektív szerepét az alacsony dózisú interferon terápia indukálta depresszió kialakulásában
- eredményeink arra engednek következtetni, hogy környezeti, illetve pszichoszociális tényezők, mint például a társas támogatottság, képesek lehetnek a proinflammátoros citokinek által, biológiai úton indukálódó depresszió moderálására, befolyásolására
- az interferon anxiogén hatása nem volt kimutatható
- nők esetében a hatodik hónaptól magasabb szorongásszint volt megfigyelhető a férfiakhoz képest
- a proinflammátoros citokin útvonalak nem azonos módon hatnak a depresszió, illetve a szorongás változására, kialakulására
- az ipilimumab terápia során nem tapasztaltunk szignifikáns változást a szorongás szintjében
- az ipilimumab terápia során nem tapasztaltunk szignifikáns változást a depresszió mértékében

- az ipilimumab terápia során kevesebb pszichés mellékhatást észleltünk, mint az interferon terápia során. A kedvezőbb mellékhatásprofil az ipilimumab használatának szélesebb körét vetíti előre.
- kutatásunk felhívja a figyelmet és megerősíti a holisztikus szemlélet azon megállapítását, hogy fontos pontosan azonosítanunk a pozitív és negatív környezeti és pszichoszociális tényezőket a depresszió biológiai és genetikai rizikófaktorainak pontos megismeréséhez.

Bár mind az interferon-alfa terápia, mind az ipilimumab kezelés tumorspecifikus immunválaszt eredményeznek, jelentősen eltérő pszichológia mellékhatásprofillal rendelkeznek. A pszichológiai szövődmények és pszichoszociális nehézségek felmérése és ismerete fontos a melanoma komplex egészségügyi ellátása során. Bár jelentősen megnövekedett a melanomában alkalmazható terápiás lehetőségek száma, figyelembe kell venni az eltérő mellékhatásprofilokat a személyre szabott kezelés kialakítása során.

6. Disszertációhoz kapcsolódó publikációk

Kovács P, Pánczél G, Borbola K, Juhász G, Liskay G. (2014) Psychological changes in melanoma patients during ipilimumab treatment compared to low-dose interferon alpha therapy-a follow-up study of first experiences. *Pathol Oncol Res*, 20(4):939-944. **DOI: 10.1007/s12253-014-9777-7**

Kovács P, Pánczél G, Balatoni T, Liskay G, Gonda X, Bagdy Gy, Juhász G. (2015) Social support decreases depressogenic effect of low-dose interferon alpha treatment in melanoma patients. *J Psychosom Res*, 78(2015):579-584. **DOI: 10.1016/j.jpsychores.2015.03.005**

Kovács P, Pánczél G, Balatoni T, Pörnczy E, Lőrincz L, Czirbesz K, Gorka E, Melegh K, Liskay G. (2015) A melanoma immunoterápiájának pszichológiai aspektusai. *Onkológia*, 59(2):93-98.

Kovacs D*, Kovacs P*, Eszlari N, Gonda X, Juhász G. (2016) Psychological side effects of immune therapies: symptoms and pathomechanism. *Curr Opin Pharmacol*, 29:97-103. **DOI: 10.1016/j.coph.2016.06.008**

* *Equally contributed*