

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA UVEALNEGA MELANOMA S TEBENTAFUSPOM: KLINIČNI PRIMER PRVE APLIKACIJE TEBENTAFUSPA V SLOVENIJI

Rozala Arko, dr. med., Karla Berlec, dr. med., Alja Drobnič, dr. med.,
Marko Boc, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Uvealni melanom je redka bolezen, kjer maligne celice za razliko od kožnega melanoma izvirajo iz uvealnih melanocitov. V primerjavi s kožnim malignim melanomom ima uvealni melanom nizko mutacijsko breme in zaradi tega je zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk pri njem manj učinkovito. Pri bolnikih z metastatskim uvealnim rakom, ki so pozitivni na humani levkocitni antigen (HLA) A*02:01, je v Sloveniji od decembra 2023 na voljo imuno-spodbujajoč monoklonski T-celični receptor proti rakastim celicam (ImmTAC) – bispecifični protein tebentafusp. Naš klinični primer opisuje bolnico z metastatskim uvealnim melanomom, ki je kot prva v Sloveniji v decembru 2023 pričela zdravljenje z tebentafuspom.

Ključne besede: metastatski maligni melanom, HLA-A*02:01, imuno-spodbujajoč monoklonski T-celični receptor proti rakastim celicam (ImmTAC) – bispecifični protein tebentafusp, sindrom sproščanja citokinov

Uvod

Uvealni melanom predstavlja od 3 do 5 % vseh melanomskih rakov. Srednje preživetje bolnikov z metastatskim uvealnim malignim melanomom je približno eno leto. Ker gre za redko obliko melanomskega raka, je število bolnikov z uvealnim melanomom, vključenih v raziskave, majhno, posledica tega je pomanjkanje podatkov glede učinkovitosti sistemskega zdravljenja pri uvealnem melanomu. Raziskava faze III IMCgp100-202 je pokazala, da je zdravljenje s tebentafuspom pri bolnikih z metastatskim uvealnim melanomom s prisotnim antigenom

HLA-A*02:01 učinkovito in da z njim lahko pomembno podaljšamo srednje celotno preživetje teh bolnikov (1). Pri zdravlilu tebentafusp gre za kratko dvajsetminutno tedensko intravensko aplikacijo. Kot pri ostalih bispecifičnih proteinih tudi pri tebentafuspu obstaja visoko tveganje za sindrom sproščanja citokinov (angl. cytokine release syndrome, CRS), zato prve tri aplikacije potekajo hospitalno, in sicer po eskalacijski shemi: 1. dan 20 ug, 8. dan 30 ug in 15. dan 68 ug. Če ob prvih treh aplikacijah ni pomembnejšega CRS, potem lahko kasnejše aplikacije potekajo ambulantno. CRS je najpogostejši neželeni učinek tebentafuspa, pojavi se pri 89 % bolnikov. Kaže se s povišano telesno temperaturo, mrzlico, hipotenzijo, bruhanjem, glavobolom ter hipoksijo. Najpogosteje v 84 % se pojavi znotraj prvih nekaj ur po aplikaciji in pri prvih treh aplikacijah. Večinoma gre za neželene učinke stopnje 1 in 2 (12 % in 76 %), redko se pojavijo v hujši obliki stopnje 3 (0,8 %), stopnje 4 in 5 (smrti) niso zabeležili. Od najpogostejših zabeleženih nezaželenih učinkih so ob CRS višje stopnje (≥ 3) beležili hipoksijo, tahikardijo, angino pectoris, atrijski flutter in disfunkcijo levega ventrikla. Od drugih neželenih učinkov katerekoli stopnje opisujejo še izpuščaj (83 %, st. ≥ 3 18 %), povišano telesno temperaturo (76 %), srbečico (69 %), slabost (43 %), utrujenost (41 %), suho kožo (29 %), bruhanje (26 %), glavobol (22 %), povišanje AST, ALT (19, 18 %) ter drisko (13 %) (3).

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana je bil glede na visoko stopnjo tveganja za CRS pripravljen protokol za prepoznavo CRS ter navodila za ukrepanje: Standardni postopek uporabe tebentafuspa.

Klinični primer

64-letna bolnica je 29. 9. 2022 v okviru diagnostičnih preiskav zaradi kognitivnega upada opravila MR glave, na katerem so naključno ugotovili intraokularni tumor desno. 29. 11. 2022 je bila operirana, narejena je bila enukleacija. Oddaljeni razsoj bolezni so izključili. Histopatološki izvid enukleiranega zrkla je potrdil, da gre za melanom žilnice premera 16 mm in največje debeline 11 mm, stadij pT3b. Ekstraskleralnega širjenja ni bilo videti, zato dodatna brahiradioterapija ni bila potrebna, bolnica je nadaljevala s sledenjem.

Na kontrolnem UZ trebuha 4. 10. 2023 so bile pri bolnici ugotovljene številne okrogle spremembe premera od 1 do 3,5 cm, ki so imele videz zasevkov. Z UZ-vodeno aspiracijsko biopsijo je bilo potrjeno, da gre za zasevke uvealnega melanoma. Zamejitvene CT-preiskave (CT glave, prsnih organov in trebušnih organov s kontrastnim sredstvom) so potrdile številne hipervaskularne lezije v jetrih, zasevkov drugje ni bilo videti. Ob prvem pregledu v ambulantni internističnega onkologa je bila napravljena

tipizacija HLA, ki je pokazala, da ima bolnica prisoten alel HLA-A*02:01. Po predstavitvi na konziliju in odobritvi zdravljenja s strani zavarovalnice je bolnica pričela z zdravljenjem s tebentafuspom.

Bolnica je prvo aplikacijo tebentafuspa v odmerku 20 µg prejela 19. 12. 2023 dopoldne, in sicer brez premedikacije. Približno 8 ur po aplikaciji je pri bolnici prišlo do akutne zmedenosti, zaradi česar je bil postavljen sum na z imunskimi efektorskimi celicami povezano nevrotoksičnost (ICANS). Še v času dežurstva je opravila CT glave in nato naslednji dan še MR glave, nobena od preiskav ni potrdila ICANS. Ob tem je bila bolnica ves čas vitalno stabilna, zaradi blage hipotenzije smo jo prehodno hidrirali, prejela je kortikosteroid deksametazon 10 mg, sprva na 6 h prvi dan, nato na 12 h, skupno 3 dni zapored. Bolnično stanje se je postopoma normaliziralo. Pred odpustom odvzeta kri za interleukin-6 je pokazala blago povišano vrednost 9,4 ng/l (referenčna vrednost je do 7 ng/l). 21. 12. 2023 je bila odpuščena v domačo oskrbo.

Pred drugo aplikacijo, kot velewa protokol, je bolnica prejela premedikacijo s paracetamolom 1 g iv. in deksametazonom 4 mg iv. Drugo aplikacijo v odmerku 30 µg je prejela 28. 12. 2023. Sama aplikacija je znova potekala brez neželenih učinkov, v popoldanskem času pa je prišlo do reakcije s povišano telesno temperaturo, bolečinami v hrbtu in hipotenzijo. Dodatno je prejela paracetamol in hidracijo, težave so izzvenele in se niso več ponovile.

Tretjo aplikacijo tebentafuspa je prejela 4. 1. 2024, kot tudi naslednje jo je prejela v odmerku 68 µg ob premedikaciji s paracetamolom 1 g iv. in deksametazonom 4 mg iv. Tudi pri tretji aplikaciji je več ur po zaključeni aplikaciji prišlo do reakcije s povišano telesno temperaturo, bolečino v hrbtu ali hipotenzijo. Reakcije so vedno izzvenele po aplikaciji paracetamola 1 g in ustrezni hidraciji. Pri vsaki naslednji aplikaciji je bila reakcija manj izrazita.

Bolnica je do časa nastanka tega prispevka skupno prejela šest aplikacij tebentafuspa. V laboratorijskih izvidih smo opažali, da so se vrednosti patološkega hepatograma izboljšale, prav tako je bila v upadu patološko povišana vrednost laktat dehidrogenaze (LDH). Kontrolne CT-preiskave ima bolnica naročene 28. 2. 2024.

Zaključek

Zdravljenje s tebentafuspom v prihodnosti obeta izboljšanje preživetja bolnikov z metastatskim uvealnim melanomom. Sama aplikacije le-tega zaradi velike verjetnosti za sindrom sproščanja citokinov vsekakor predstavlja za nas izziv. Za lažje prepoznavanje ter zdravljenje CRS smo pripravili protokol **Standardni postopek uporabe tebentafuspa**, s pomočjo katerega smo vodili našo prvo bolnico skozi prve aplikacije zdravila.

Literatura

1. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, Sullivan RJ et.al; IMCgp100-202 Investigators. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med. 2021 Sep 23;385(13):1196-1206.
2. Reberšek M. Sistemsko zdravljenje metastatskega uvealnega melanoma. In: Boc M, Mesti T, ur. Zbornik prispevkov: 19. šola malignega melanoma: Maligni melanom in ostali kožni raki - Standardi in perspektive; marec 2023; Ljubljana, Slovenija. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana; 2023. p. 125–129.
3. Boc M. Standardni postopek uporabe tebentafuspa. Interni dokument: Onkološki inštitut Ljubljana. December 2023.