

TEBENTAFUSP V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU METASTATSKEGA UVEALNEGA MELANOMA

doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Uvealni melanom spada med redke rake, predstavlja majhen odstotek vseh melanomov. Se razlikuje od kožnega melanoma, z nizkim tumorskim bremenom in 1-letnim preživetjem pri polovici bolnikov z metastatsko boleznijo. Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni je malo učinkovito, v primeru prisotnega genotipa človeškega levkocitnega antigena HLA-A*02:01 pa je zdravljenje s tebentafuspom izboljšalo prognozo in podaljšalo preživetje teh bolnikov.

Ključne besede: uvealni melanom, metastatska bolezen, tebentafusp, sistemsko zdravljenje

Uvod

Uvealni melanom je najpogostejši znotrajočesni rak pri odraslih, predstavlja približno 3 do 5 % vseh melanomov. Čeprav uvealni melanom nastane iz melanocitov, se razlikuje od kožnega melanoma, saj ima drugačen molekularnogenetski profil, način metastatskega razsoja in drugačno imunotumorsko mikrookolje, zaradi se česar tudi slabše odziva na sistemsko zdravljenje, vključno z zaviralci imunskih nadzornih točk. Pri polovici bolnikov z uvealnim melanomom pride do razsoja bolezni, predvsem v jetra. Prognoza teh bolnikov je zelo slaba, srednje celotno preživetje je približno eno leto. Podatkov iz kliničnih raziskav o dobrobiti preživetja s sistemskim zdravljenjem je malo.

Pri večini bolnikov se bolezen ponovi oziroma pride do progressa z metastatsko boleznijo v petih do sedmih letih po zdravljenju primarnega očesnega tumorja, srednji čas do ponovitve je približno tri leta. Metastaze pa se lahko pojavijo tudi po desetletju ali več. Kljub učinkovitemu zdravljenju primarnega melanoma je tveganje za nastanek oddaljenih metastaz pri bolnikih z uvealnim melanomom do 50 odstotkov (odvisno od genetskega podtipa). Bolniki s primarnim uvealnim melanomom in sinhronimi oddaljenimi metastazami so redki.

Večina bolnikov z metastatskim uvealnim melanomom je ob postavitvi diagnoze asimptomatskih, saj je večina primerov diagnosticirana naključno med rutinskim pregledom in slikovnim preiskavami. Najpogostejša mesta metastaz uvealnega melanoma so jetra (93 %), pljuča (24 %), kosti (16 %), koža in podkožno tkivo (11 %), Metastaze v bezgavkah in možganih (5 do 6 %) so redke.

Molekularnogenetsko testiranje

Molekularna patogeneza uvealnega melanoma se razlikuje od patogeneze kožnega melanoma in drugih podtipov melanoma, vključno z melanomom veznice. Uvealni melanomi običajno vsebujejo specifične začetne mutacije v genih *GNAS*, *GNAS1* ali drugih delih signalne poti podenote alfa proteinov G ter sekundarne mutacije s prognostičnim pomenom v genih, kot so *BAP1*, *SF3B1* in *EIF1AX*.

Pri bolnikih z metastatskim uvealnim melanomom je treba opraviti sekvenciranje naslednje generacije (NGS) ali profiliranjem genskega izražanja. Čeprav določene molekularnogenetske spremembe pri uvealnem melanomu nimajo terapevtske indikacije, nam lahko nekatere spremembe omogočijo vpogled v prognozo in možnosti načrtovanja kliničnih raziskav.

Bolniki, pri katerih z genotipizacijo polne krvi določimo prisotnost človeškega levkocitnega antigena HLA-A*02:01, so kandidati za zdravljenje s tebentafuspom.

Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni

Optimalni pristop k zdravljenju metastatskega uvealnega melanoma se spreminja. Izbira zdravljenja temelji na kliničnih dejavnikih, kot so ocena genotipa HLA-A*02:01, breme tumorja, hitrost rasti in lokacija ter razpoložljivost rezultatov kliničnih raziskav.

Pred začetkom sistemskega zdravljenja pri vseh bolnikih z metastatskim uvealnim melanomom opravimo genotipizacijo polne krvi na prisotnost HLA-A*02:01, ki se pojavlja pri približno 45 odstotkih bolnikov. Bolniki, pri katerih je HLA-A*02:01 pozitiven, so kandidati za zdravljenje s tebentafuspom, medtem ko se tistim, ki so negativni, ponudi drugo sistemske zdravljenje ali lokoregionalno zdravljenje, če je indicirano..

Bolniki, pozitivni na HLA-A*02:01

Pri bolnikih z metastatskim uvealnim melanomom, ki so pozitivni na HLA-A*02:01, je indicirano sistemske zdravljenje s tebentafuspom, ki je v klinični raziskavi faze III izboljšal celotno preživetje (OS) v primerjavi s kemoterapijo in imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk.

Tebentafusp

Tebentafusp je bispecifični protein, ki vsebuje glikoprotein 100 peptid-HLA-A*02:01 kompleks. Deluje na celični receptor CD3 na T-limfocitih. Sestavljen je iz ciljne domene T- celičnega receptorja (TCR), združene z enoverižnim variabilnim fragmentom (scFv) anti-CD3 efektorske domene. Glikoprotein 100 (gp100) je znotrajcelični peptidni fragment, ki se prenaša in predstavlja preko kompleksa peptid- HLA-A*02:01 na površini celic uvealnega melanoma. Ko se tebentafusp veže na komplekse peptid-HLA, izražene na rakavih celicah, preko CD3 aktivira poliklonske celice T, da sprostijo citokine in citolitične mediatorje proti tarčnim celicam.

Klinične raziskave

V klinični raziskavi faze II, v katero je bilo vključenih 127 bolnikov s predhodno zdravljenim metastatskim uvealnim melanomom, je monoterapija s tebentafuspom pokazala daljše celotno preživetje v primerjavi s historičnimi kontrolami.

V klinično raziskavo faze III je bilo vključenih 378 bolnikov s HLA-A*02:01-pozitivnim, napredujočim uvealnim melanomom, ki niso bili predhodno zdravljeni s sistemskim zdravljenjem ali lokalnim zdravljenjem metastaz v jetrih. Bolniki so bili v razmerju 2:1 naključno randomizirani v skupino, ki je prejela tebentafusp, ali v skupino, ki je po izbiri preiskovalca prejela imunoterapijo s pembrolizumabom, ali ipilimumabom ali sistemsko kemoterapijo z dakarbazinom.

Zdravilo tebentafusp se predpisuje s stopnjevanjem odmerka: 20 mcg prvi dan, 30 mcg osmi dan, 68 mcg petnajsti dan in nato tedensko. Zaradi nevarnosti sindroma sproščanja citokinov (SRC) je treba prve tri odmerke zdravila tebentafusp dati v bolnišničnem okolju terciarne zdravstvene ustanove s strokovnim znanjem na področju zdravljenja sindroma sproščanja citokinov, kjer je mogoče bolnike spremljati med infuzijo in še vsaj 16 ur po zaključku zdravljenja. Bolniki, pri katerih med tretjo infuzijo ali po njej ne pride do hipotenzije stopnje ≥ 2 , ki bi zahtevala zdravniško posredovanje, lahko naslednje odmerke prejmejo ambulantno v dnevni bolnišnici, pri čemer jih po vsaki infuziji spremljamo najmanj 30 minut pred odpustom.

Pembrolizumab so bolniki prejeli intravensko v odmerku 2 mg na kilogram telesne teže do največ 200 mg na odmerek ali (če je bilo to lokalno odobreno) v fiksnem odmerku 200 mg na 1. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Ipilimumab so bolniki prejeli intravensko v odmerku 3 mg na kilogram telesne teže na 1. dan vsakega 21-dnevnega cikla v največ štirih odmerkih. Dakarbazin so prav tako prejeli intravensko v

odmerku 1000 mg na m² površine telesa na 1. dan vsakega 21-dnevnega cikla.

Pri srednjem 14-mesečnem spremljanju je tebentafusp v primerjavi s terapijo, ki jo je izbral zdravnik preiskovalec, izboljšal celotno preživetje (OS) (enoletno OS 73 % proti 59 %; srednje OS 22 mesecev proti 16 mesecem, razmerje tveganj [HR] 0,51, 95 % CI 0,37-0,71) in čas do progressa bolezni (PFS), (šestmesečni PFS 31 mesecev proti 19 mesecev; srednji PFS 3,3 mesecev proti 2,9 meseca, HR 0,73, 95 % CI 0,58-0,94). Objektivnih odzivov je bilo pri tebentafuspu več (9 % proti 5 %), vključno s popolnim odzivom pri enem bolniku. To razhajanje med deležem objektivnih odzivov na zdravljenje in rezultati OS pri tebentafuspu se pripisuje drugačni obliki odziva na zdravljenje s tem zdravilom, v primerjavi z imunoterapijo in s sistemsko kemoterapijo.

Sindrom sproščanja citokinov se je pojavil pri 89 % bolnikov, ki so prejeli tebentafusp. Vendar sta se pogostost in resnost večine toksičnosti, povezanih z zdravljenjem, zmanjšali po prvih treh do štirih odmerkih. Neželeni učinki stopnje ≥ 3 so bili izpuščaj (18 %), srbež (5 %), pireksija (4 %), utrujenost in hipotenzija (po 3 %). O smrtnih primerih, povezanih s tebentafuspom, niso poročali.

Bolniki, negativni na HLA-A*02:01

Bolnikom z metastatskim uvealnim melanomom, ki niso pozitivni na HLA-A*02:01 ali imajo obsežno ali hitro napredujočo bolezen, se priporoča vključitev v klinične raziskave, kadar koli je to mogoče.

Pri tistih bolnikih, ki klinična preskušanja zavrnejo ali ni indikacij za vključitev v le-te, odločitev o zdravljenju temelji na obsežnosti metastatske bolezni, značilnostih bolnika in željah glede zdravljenja. Optimalni pristop k zdravljenju ni določen, saj večjih randomiziranih kliničnih raziskav pri tej redki bolezni ni na voljo. Pri bolnikih z ekstrahepatično boleznijo je indicirana kombinirana imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk, s kombinacijo nivolumaba in ipilimumaba, ali z anti-PD-1 ali anti-CTLA-4 monoimunoterapijo. Pri tistih bolnikih z uvealnim metastatskim melanomom, pri katerih je dokazana mutacija v genu *BRAFV600*, prihaja v poštev kombinirano tarčno zdravljenje z zaviralcema BRAF in MEK dabrafenibom in trametinibom, vendar so te mutacije pri metastatskem uvealnem melanomu zelo redke oziroma jih praktično ni, ker je molekularna patogeneza nastanka uvealnega melanoma drugačna kot pri kožnem melanomu.

Zaključek

Pred odobritvijo zdravila tebentafusp je bilo srednje celotno preživetje bolnikov z metastatskim uvealnim melanomom šest do dvanajst mesecev. Prognostični dejavniki, povezani s krajšim preživetjem, so moški spol, povišana laktatna dehidrogenaza, povišana alkalna fosfataza in povečan premer največje jetrne metastaze (≥ 3 cm). Pomembno je molekularnogenetsko testiranje za določanje tarč, saj le s tarčnim zdravljenjem lahko izboljšamo odziv na zdravljenje in podaljšamo preživetje. Tako tebentafusp pri HLA-A*02:01-pozitivnih bolnikih podaljša celotno preživetje na dve leti.

Literatura

1. National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in oncology: Melanoma: uveal. V.1.2023 [cited January 30, 2024]. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/Melanoma:uveal.pdf
2. Carvajal RD, Harbour JW. Metastatic uveal melanoma. UpToDate, Nov 03, 2023.
3. Gupta MP, Lane AM, DeAngelis MM, Mayne K, Crabtree M, Gragoudas ES, et al. Clinical Characteristics of Uveal Melanoma in Patients with Germline BAP1 Mutations. *JAMA Ophthalmol.* 2015 Aug;133(8):881-7.
4. Lamas NJ, Martel A, Nahon-Estève S, Goffinet S, Macocco A, Bertolotto C, Lassalle S, Hofman P. Prognostic Biomarkers in Uveal Melanoma: The Status Quo, Recent Advances and Future Directions. *Cancers.* 2022; 14(1):96.
5. Middleton MR, McAlpine C, Woodcock VK, Corrie P, Infante JR, Steven NM, et al. Tebentafusp, A TCR/Anti-CD3 Bispecific Fusion Protein Targeting gp100, Potently Activated Antitumor Immune Responses in Patients with Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2020 Nov 15;26(22):5869-5878.
6. Sacco JJ, Kalirai H, Kenyani J, Figueiredo CR, Coulson JM, Coupland SE. Recent breakthroughs in metastatic uveal melanoma: a cause for optimism? *Future Oncol.* 2018 Jun;14(14):1335-1338.
7. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med.* 2021 Sep 23;385(13):1196-1206.
8. Carvajal RD, Nathan P, Sacco JJ, Orloff M, Hernandez-Aya LF, Yang J, Luke JJ, et al. Phase I Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Tebentafusp Using a Step-Up Dosing Regimen and Expansion in Patients with Metastatic Uveal Melanoma. *J Clin Oncol.* 2022 Jun 10;40(17):1939-1948.
9. Kinsey EN, Salama AKS. Metastatic Uveal Melanoma—A Review of Current Therapies and Future Directions *Oncology & Hematology Review,* 2017;13(2):100–6.