

---

## Sistemsko zdravljenje metastatskega uvealnega melanoma

### Systemic treatment of metastatic uveal melanoma

Martina Reberšek<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

---

#### 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 v polovici bolnikov z metastatsko boleznijo. Sistemske zdravljenje metastatske bolezni je malo učinkovito, v primeru prisotnega genotipa HLA-A\*02:01 pa je zdravljenje s tebentafuspom izboljšalo prognozo teh bolnikov.

**Ključne besede:** uvealni melanom, metastatska bolezen, sistemske zdravljenje

#### Abstract

Uveal melanoma is a rare cancer, accounting for a small percentage of all melanomas. It is distinct from cutaneous melanoma, with a low tumour burden and 1-year survival in half of patients with metastatic disease. Systemic treatment of metastatic disease is not very effective, but in the presence of HLA-A\*02:01 genotype, treatment with tebentafusp improved the prognosis of these patients.

**Keywords:** uveal melanoma, metastatic disease, systemic treatment

---

## 1. Uvod

Uvealni melanom najpogostejše znotraj očesni rak pri odraslih, predstavlja približno 3 do 5 % vseh melanomov. Čeprav uvealni melanom nastane iz melanocitov, se razlikuje od kožnega melanoma, saj ima drugačen molekularno- genetski profil, način metastatskega razsoja in drugačno imuno- tumorsko mikrookolje, zaradi česar tudi slabše odgovori na sistemske zdravljenje, vključno z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Pri polovici bolnikov z uvealnim melanomom pride do razsoja bolezni, predvsem v jetra. Prognoza teh bolnikov je zelo slaba, srednje celokupno preživetje je približno eno leto. Podatkov iz kliničnih raziskav o dobiti preživetja s sistemskim zdravljenjem je malo.

Večina bolnikov razvije metastatski uvealni melanom v petih do sedmih letih po zdravljenju primarnega očesnega tumorja, pri čemer je srednji čas približno tri leta. Metastaze 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 (manj kot štiri odstotki vseh bolnikov z diagnozo uvealnega melanoma)

## 2. Klinični simptomi

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 (v 93%), pljuča (v 24%), kosti (v 16%), koža/podkožno tkivo (v 11%), Metastaze v bezgavkah in možganih (v 5 do 6%) so redke.

Pri bolnikih z večjim tumorskim bremenom se običajno pojavijo simptomi, kot so utrujenost, hujšanje in anoreksija. Prisotnost drugih simptomov lahko kaže na lokacijo bolezni, kot so bolečine v trebuhu, otekanje, polnost ali bolečine v hrbtu pri bolnikih z metastazami v jetrih, bolečine v prsih ali težko dihanje pri bolnikih z metastazami v pljučih ter bolečine v kosteh ali patološki zlomi pri bolnikih s kostnimi metastazami. Čeprav so metastaze v osrednji živčni sistem (CŽS) na splošno redke, se pri približno šestih odstotkih bolnikov z metastatskim uvealnim melanomom pojavijo nevrološki simptomi, vključno z glavobolom, šibkostjo in zmedenostjo. Pri bolnikih z velikim tumorskim bremenom in/ali hitro napredujočo boleznijo,

predvsem v primeru prizadetosti jeter, se lahko pojavijo povečana jetra, zlatenica ali drugi znaki bolezni jeter.

### **3. Diagnostične preiskave**

Diagnozo metastatskega uvealnega melanoma potrdimo z biopsijo in histopatološko oceno oddaljenih metastatskih lezij, ko so metastatske lezije odkrite s slikovnimi preiskavami. Tkivo lahko pridobimo z aspiracijo s tanko iglo (FNA) ali z igelno biopsijo, odvisno od mesta metastaz. V metastatskem tkivu, pridobljenem za diagnozo (ali arhiviranem tkivu primarnega očesnega tumorja, če je na voljo), lahko ocenimo tudi molekularno- genetske spremembe, ki lahko določajo prognozo in so pomembne za odločitev o vrsti sistemskega zdravljenja.

Za oceno jetrnih metastaz opravimo magnetno resonančno slikanje (MRI) jeter s kontrastom, CT prsnega koša za zamejitev bolezni, v primeru suma na možganske metastaze CT ali MRI glave. Pri začetni slikovni diagnostiki rutinsko ne opravljamo <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, ker je pri uvealnem melanomu težko prikazati jetrne metastaze zaradi normalnega jetrnega privzema FDG.

### **4. Molekularno-genetsko 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 GNAQ, GNA11 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 s sekvenciranjem naslednje generacije (NGS) ali profiliranjem genskega izražanja. Čeprav določene molekularno-genetske spremembe pri uvealnem melanomu nimajo terapevtske indikacije, nam lahko nekatere spremembe omogočijo vpogled v prognozo in možnosti načrtovanja kliničnih raziskav.

Bolniki z genotipizacijo polne krvi določeno prisotnost človeškega levkocitnega antigena HLA-A\*02:01 so kandidati za zdravljenje s tebentafuspom.

### **5. 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 človeškega levkocitnega antigena (HLA)-A\*02:01, ki se pojavlja pri približno 45 odstotkih bolnikov. Bolniki, pri katerih je HLA-A\*02:01 pozitiven, so kandidati za tarčno zdravljenje, kot je tebentafusp, medtem ko se tistim, ki so negativni, ponudi lokoregionalno in/ali drugo sistemsko zdravljenje.

### **6. HLA-A\*02:01 pozitivni bolniki**

Pri bolnikih z metastatskim uvealnim melanomom, ki so pozitivni na humani levkocitni antigen (HLA)-A\*02:01, je indicirano sistemsko zdravljenje s tebentafuspom, ki je v klinični raziskavi faze III izboljšal celokupno preživetje (OS) v primerjavi s kemoterapijo in imunoterapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT).

Tebentafusp (prej IMCgp100) je sestavljen iz topnega, z afiniteto povečanega HLA-A\*02:01-omejen na celični receptor T, ki je specifičen za glikoprotein 100 (gp100) peptid YLEPGPVTA in je spojen z enoveržnim spremenljivim receptorjem anti-CD3 fragmentom. Ko se tebentafusp veže na komplekse

peptid-HLA, izražene na rakavih celicah, prek CD3, aktivira poliklonske celice T, da sprostijo citokine in citolitične mediatorje proti tarčnim celicam.

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

V klinično raziskavo faze III je bilo vključenih 378 bolnikov s pozitivnim HLA-A\*02:01 napredovalim uvealnim melanomom, ki niso bili predhodno zdravljeni s sistemsko terapijo ali lokalno terapijo metastaz v jetrih. Bolniki so bili v razmerju 2 : 1 naključno randomizirani v skupino, ki je prejela tebentafusp ali po izbiri preiskovalca imunoterapijo s pembrolizumabom, 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 (CRS) je treba prve tri odmerke zdravila tebentafusp dati v bolnišničnem okolju terciarnega zdravstvene ustanove s strokovnim znanjem na področju zdravljenja CRS, 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  $\geq 2$ , ki bi zahtevala zdravniško posredovanje, lahko naslednje odmerke prejmejo ambulantno v dnevni bolnišnici, pri čemer se po vsaki infuziji najmanj 30 minut spremljajo pred odpustom.

Pembrolizumab je bil apliciran 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 je bil apliciran intravensko v odmerku 3 mg na kilogram na 1. dan vsakega 21-dnevnega cikla v največ štirih odmerkih. Dakarbazin je bil apliciran intravensko v odmerku 1000 mg na kvadratni meter 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 celokupno 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 odgovorov je bilo pri tebentafuspu več (9% proti 5%), vključno s popolnim odgovorom pri enem bolniku. To razhajanje med deležem objektivnih odgovorov 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.

CRS se je pojavil pri 89 odstotkih 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  $\geq 3$  so bili izpuščaj (18 odstotkov), srbež (5 odstotkov), pireksija (4 odstotki), utrujenost in hipotenzija (po 3 odstotki). O smrtnih primerih, povezanih s tebentafuspom, niso poročali.

Na podlagi teh podatkov je Uprava ZDA za hrano in zdravila (FDA) odobrila tebentafusp za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim uvealnim melanomom, pozitivnih na HLA-A\*02:01. Tebentafusp je pri teh bolnikih odobrila tudi že Evropska agencija za zdravila (EMA) za zdravljenje metastatskega uvealnega melanoma.

## **7. HLA-A\*02:01 negativni bolniki**

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, 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.

## **8. Nivolumab in ipilimumab**

Pri bolnikih z ekstrahepatično boleznijo, ki so primerni za sistemsko zdravljenje, predlagamo kombinacijo nivolumaba in ipilimumaba namesto imunoterapije z enim zdravilom, saj posredne primerjave nekaterih študij kažejo na boljšo stopnjo odgovora in preživetja pri tej kombinaciji. Pomembna

ekstrahepatična bolezen je opredeljena kot tumorsko breme zunaj jeter, ki je dovolj obsežno, da zahteva zdravljenje (npr. zaradi simptomov, obsežnosti tumorja in/ali hitro napredujoče bolezni).

Opazovalne študije in študije faze II kažejo na omejeno učinkovitost te kombinacije kot začetnega zdravljenja pri bolnikih z uvealnim melanomom, z objektivnim odgovorom do 18 odstotkov, srednjim PFS do šest mesecev in srednjim OS do 19 mesecev.

V klinični raziskavi faze II je bilo zdravljenih 35 bolnikov z metastatskim uvealnim melanomom s kombinacijo nivolumaba in ipilimumaba s 4 cikli, ki jim je sledil vzdrževalni nivolumab. Po 60 tednih spremljanja je bil objektivni odgovor dosežen pri 6 od 33 bolnikov (18 odstotkov), vključno z enim popolnim in petimi delnimi odgovori; srednja PFS in OS sta bila 6 oziroma 19 mesecev.

V drugi klinični raziskavi faze II, v kateri je bilo vključenih 52 bolnikov z metastatskim melanomom brez predhodnega sistemskega zdravljenja, in so prejeli kombinacijo nivolumaba in ipilimumaba, je bil dosežen srednji PFS 3 mesece in srednje OS 13 mesecev, kar je podobno rezultatom preživetja v kliničnih raziskavah z mono-imunoterapijo.

## 9. Mono-imunoterapija

Bolnikom, ki zavrnejo ali niso primerni za kombinacijo nivolumaba in ipilimumaba (npr. zaradi morebitne večje toksičnosti), se lahko kot alternativa ponudi mono- imunoterapija s PD-1 zaviralcem nivolumabom ali pembrolizumabom.

Bolnikom, ki ne prenašajo sistemske terapije, lahko ponudimo najboljšo podporno zdravljenje.

Pembrolizumab - V retrospektivni analizi je bilo vključenih 56 bolnikov z metastatskim uvealnim melanomom, rezistentnim na predhodne terapije, zdravljenih z anti PD-1 ali anti PD-L1 zaviralci. V celotni študijski populaciji sta bila dosežena objektivna odgovora na zdravljenje pri dveh bolnikih (4 odstotki). Srednji PFS in OS sta bila tri in osem mesecev.

Nivolumab - V klinični raziskavi faze II (CheckMate 172) z zdravljenjem z nivolumabom pri bolnikih z napredovalim melanomom, odpornim na ipilimumab, v podskupini 103 bolnikov z očesnim melanomom je bilo srednje OS 13 mesecev, 18-mesečno OS pa 35-odstotno.

Zaviralci CTLA-4 - Opazovalne študije in zgodnje študije faze II so pokazale le omejeno učinkovitost imunoterapije z ipilimumabom in tremelimumabom, z objektivnim odgovorom do 8 odstotkov, srednji PFS do sedem mesecev in OS do 10 mesecev. Poleg tega so bili bolniki z uvealnim melanomom izključeni iz raziskave faze III, ki je pokazala koristnost ipilimumaba za preživetje bolnikov z metastatskim kožnim melanomom.

## 10. Sistemska kemoterapija

Pri bolnikih z metastatskim uvealnim melanomom običajno ne predpisujemo sistemske kemoterapije. Pri bolnikih z metastatsko boleznijo ni bilo dokazano, da bi katera koli sistemska kemoterapija v monoterapiji ali v kombinaciji podaljšala celokupno preživetje, z objektivnim odgovorom do 10%. Med preučevanimi citostatiki so bili dakarbazin, temozolomid, cisplatin, bendamustin, treosulfan, gemcitabin, sheme na osnovi fotemustina in drugi.

V analizi 64 bolnikov, zdravljenih zaradi metastatskega uvealnega melanoma z različnimi shemami, ki so vključevale cisplatin in dakarbazin, so dosegli le en popoln odgovor in pet delnih odgovorov (9%). Pri 56 bolnikih z jetrnimi metastazami sta bila dosežena le dva objektivna odgovora. Druge klinične raziskave niso pokazale višjega deleža objektivnih odgovorov

## 11. Tarčna terapija

Zaviralca BRAF in MEK (dabrafenib in trametinib) sta indicirana pri bolnikih z BRAF V600 mutiranimi solidnimi raki.. Vendar so te mutacije pri metastatskem uvealnem melanomu, ki ima tudi sicer drugačno molekularno patogenezo kot kožni melanom, redke,. Podatki kažejo tudi na omejeno aktivnost MEK zaviralcev, vključno z več randomiziranimi raziskavami z zdravljenjem z MEK zaviralcem selumetinibom v monoterapiji ali v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo.

## 12. Zaključek

Večina bolnikov z diagnozo uvealnega melanoma ima dolgoročno preživetje, pri čemer je ocenjena tridesetletna stopnja preživetja 67-odstotna. Pred odobritvijo zdravila tebentafusp je bila srednje celokupno preživetje bolnikov z metastatsko boleznijo približno šest do dvanajst mesecev. Prognostični dejavniki, povezani s krajšim preživetjem, so moški spol, povišana laktatna dehidrogenaza (LDH), povišana alkalna fosfataza in povečan premer največje jetrne metastaze ( $\geq 3$ ). Pomembno je molekularno- genetsko testiranje za določanje tarč, saj le s tarčnim zdravljenjem lahko izboljšamo odgovor na zdravljenje in podaljšamo preživetje. Tako tebentafusp pri HLA-A\*02:01 pozitivnih bolnikih podaljša celokupno preživetje OS na dve leti.

## Viri

- National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in oncology: Melanoma: uveal. V.2.2022 [cited 2023 March 3]. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/Melanoma:uveal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/Melanoma:uveal.pdf)
- Carvajal RD, Harbour JW. Metastatic uveal melanoma. UpToDate, Dec 06, 2022.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kinsey EN, Salama AKS. Metastatic Uveal Melanoma—A Review of Current Therapies and Future Directions *Oncology & Hematology Review,* 2017;13(2):100–6.
- Seth R, Messersmith H, Funchain P. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020 Nov 20;38(33):3947-3970.