

Nová naděje pro pacienty s metastatickým uveálním melanomem

Uveální melanom je nejčastějším zhoubným nádorem oka. Navzdory lokální radikální léčbě až polovina všech případů přechází do metastatického onemocnění, jehož prognóza byla donedávna tristní. Po vzniku vzdálených metastáz je přežití pacientů jeden rok po první linii léčby 50 % a po druhé linii léčby jen 37 %. Tebentafusp, který již vstoupil i do české klinické praxe, přináší zásadní obrat v podobě snížení relativního rizika úmrtí o 49 % v porovnání se standardní systémovou léčbou.

Aktuální poznatky o patofyziologii uveálního melanomu (UM) shrnul v úvodu symposia podpořeného společností Medison, které se konalo 30. března u příležitosti Jihočeských onkologických dnů v Českém Krumlově, MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D., z Kliniky onkologie a radiotherapie LF UK a FN Hradec Králové.

UM se u pacientů vyskytuje nejčastěji v páté a šesté dekádě věku. Mezi rizikovými faktory (byť příčinná souvislost u některých z nich dosud nebyla prokázána) se uvádějí barva očí, světlá kůže, působení UV záření, xeroderma pigmentosum, okulodermální melancytóza či syndrom dysplastických névů. UM vzniká v uveálním traktu – podle literárních údajů bývá nejčastěji postižena cévnatka (85–90 %), následují ciliární tělísko (5–8 %) a duhovka (3–5 %).

Geneze UM je odlišná od jiných melanomů – slizničních, akrálních i kožních. Je charakterizována bodovými mutacemi podjednotky α G-proteinu kódované geny *GNAQ* a *GNA11* (jejich mutace byly zjištěny u 83–96 % pacientů s UM).

Pacienti s UM často bývají asymptomatictí nebo mají jen nespecifické příznaky, jako je rozmazané vidění či mírná porucha zraku. UM proto bývá zachycen spíše náhodně při běžné oční prohlídce. Naprostá většina nemocných (až 98 %) má v čase diagnózy pouze primární UM, zbývající < 2 % jsou zachyceni již s metastatickým onemocněním (mUM).

Základem léčby nemetastatického UM je radioterapie (brachyterapie, protonová či fotonová terapie) a chirurgie (enukleace, stereotaktická radiochirurgie pomocí Leksellova gama nože, vzácně resekce). Využívá se i laserová terapie (transpupilární termoterapie), fo-

todynamická terapie (fotokoagulace), vzácně i kryoterapie.

Jak připomněl MUDr. Kopecký, navzdory lokální radikální léčbě přechází do metastazující formy až polovina všech UM. Jelikož v oku není lymfatický systém, šíření UM probíhá hematogenní cestou a metastázy se tvoří nejčastěji (až v 90 %) v játrech.

Je-li vzdálené onemocnění omezené pouze na játra, léčba spočívá v chemo- nebo radioembolizaci, regionální perfuzi jater (perkutánní, izolované) či imunoembolizaci.

Pro systémovou terapii se vedle chemoterapie využívá imunoterapie (v ČR je o ni nutno žádat na paragraf 16), v určitých případech přichází v úvahu i cílená terapie (rovněž na par. 16). MUDr. Kopecký v této souvislosti zdůraznil, že všichni pacienti s mUM by měli projít molekulárním tumor boardem a absolvovat sekvenování nové generace (NGS), kterým by bylo možné odhalit případnou terapeuticky využitelnou řídicí mutaci. Pokud probíhají klinické studie s novými léky, pacienti s mUM by do nich rozhodně měli být zařazováni.

Tebentafusp pomáhá měnit imunitně „studný“ mUM na „horký“

MUDr. Kopecký zdůraznil, že imunologie oka je specifická – v této oblasti nejsou přítomny prakticky žádné imunitní buňky –, což znamená, že imunitní systém UM nerozpoznává. I proto je UM považován za imunologicky „studný“ nádor s nízkou mírou odpovědi na léčbu inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi. V zájmu dosažení lepších výsledků imunoterapie je obecnou snahou přeměnit imunologicky „studný“ nádor

na „horký“. Tedy takový, který s vyšší pravděpodobností vyvolá silnou imunitní odpověď, protože exprimuje řadu molekul, které umožňují infiltraci T buňkami. A právě to by se mělo díky nové léčbě tebentafuspem podařit i v případě mUM.

Jak vysvětlil MUDr. Kopecký, tebentafusp je fúzní protein s dvojitou specifíčností. Je složen z cílové domény (targeting domain – TCR), kterou je receptor pro T buňky, a z efektorové domény tvořené fragmentem protilátky zacílené na CD3.

TCR se s vysokou afinitou váže na peptid gp100, který je prezentován lidským leukocytárním antigenem HLA-A*02:01 na povrchu nádorových buněk UM u 40–50 % pacientů. Podmínkou léčby tebentafuspem je tedy pozitivita HLA-A*02:01.

Po navázání TCR na buňky UM se efektorová doména váže na CD3 receptor polyklonálních T-lymfocytů a dokáže je aktivovat. Tato imunitní synapse vede k přesměrování a aktivaci polyklonálních T buněk bez ohledu na nativní specifitu jejich TCR. Polyklonální T buňky aktivované tebentafuspem uvolňují zářivé cytokiny a cytolytické proteiny, což vede k přímé lýze nádorových buněk UM.

Účinnost a bezpečnost tebentafuspu v léčbě mUM ověřila registrační otevřená randomizovaná studie fáze III IMCgp100-202, o jejích výsledcích informoval doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D., z Kliniky komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno.

Byli do ní zařazeni dospělí pacienti s pokročilým histologicky nebo cytologicky potvrzeným mUM HLA-A*02:01-pozitivním, ve výkonnostním stavu ECOG 0–1 a s jakýmkoli hladinami lak-

tátdehydrogenázy (LDH), kteří dosud nepodstoupili systémovou léčbu svého onemocnění ani cílenou léčbu jater (kromě operace).

Byli randomizováni v poměru 2 : 1 buď k podávání tebentafuspu (n = 252), nebo k léčbě podle volby zkoušejícího (n = 156) dakarbazinem, ipilimumabem, nebo nejčastěji pembrolizumabem (82 % pacientů v kontrolním rameni). Léčba probíhala do radiologické progresse podle kritérií RECIST v1.1 nebo do závažné toxicity, příp. podle rozhodnutí zkoušejícího nebo odmítnutí pacientem. U imunoterapie byla možná léčba i po radiologické progresi, pokud nebyly známky klinické progresse, nebo pokud nedošlo ke zhoršení výkonnostního stavu pacienta.

Koprimárním cílem studie IMCgp100-202 bylo celkové přežití (overall survival – OS) s tebentafuspem oproti kontrolní skupině v celé populaci, kterou bylo v úmyslu léčit (intention-to-treat – ITT), a dále OS v subpopulaci pacientů, u kterých se během 1. týdne léčby tebentafuspem vyskytla kožní vyrážka, opět v porovnání s OS v kontrolní skupině (pro ověření předpokladu z předchozích studií, že vyrážka během léčby tebentafuspem může být spojena s lepším přežitím). Hlavními sekundárními cíli studie IMCgp100-202 byla míra dosažení objektivní odpovědi (objective response rate – ORR) a doba do progresse onemocnění (progression free survival – PFS) podle hodnocení zkoušejícího.

Doc. Lakomý shrnul nejdůležitější výsledky studie IMCgp100-202 při léčbě tebentafuspem oproti kontrolní skupině (Nathan et al., NEJM 2021):

- medián OS 21,7 vs. 16 měsíců,
- míra dosažení ročního přežití 73 vs. 59 %,
- snížení míry relativního rizika úmrtí o 49 % (vše statisticky významně, pro OS $p < 0,0001$),
- medián PFS 3,3 vs. 2,9 měsíce,
- míra dosažení šestiměsíčního PFS 31 vs. 19 %,
- snížení míry relativního rizika progresse onemocnění nebo smrti o 27 % (rovněž statisticky významně, pro PFS $p = 0,0139$).

Podle analýzy (Piperno-Neumann et al.) prezentované na kongresu AACR

2021 bylo v rameni s tebentafuspem oproti kontrolní skupině dosaženo vyšší míry ORR (9 vs. 5 %), stabilizace onemocnění (37 vs. 22 %) i kontroly onemocnění ≥ 12 týdnů (46 vs. 27 %).

Doc. Lakomý v této souvislosti upozornil na fakt, že míra dosažení léčebných odpovědí na první pohled nekorluje s benefitem v podobě celkového přežití, tzn. kritéria RECIST výsledek výrazně podhodnocují. Pro vysvětlení této nekonzistence bude třeba dalšího výzkumu.

Další zajímavostí je analýza nejlepší procentuální změny velikosti nádoru oproti výchozí hodnotě a jejího vztahu k OS (Nathan et al., NEJM 2021). V rameni s tebentafuspem oproti kontrolní skupině bylo 55 vs. 69,5 % pacientů se zvětšením nádoru, z nich po ≥ 12 měsících žilo 19,9 vs. 17,9 %. Naopak 39,4 vs. 24,2 % pacientů dosáhlo zmenšení nádoru a po ≥ 12 měsících z nich žilo 23,4 vs. 14,7 %. Znamená to, že i když pacienti nesplnili kritéria ORR, ale dosáhli „pouze“ stabilizace onemocnění, evidentně z léčby tebentafuspem profitovali.

Za úplně nejzajímavější z celé studie IMCgp100-202 označil doc. Lakomý poznatek, že i pacienti, u kterých byla zaznamenána progresse jako nejlepší léčebná odpověď, přežívali s tebentafuspem déle (15,3 vs. 6,5 měsíce). Proč tomu tak je, se zatím neví. Existuje hypotéza, že když onemocnění progreduje, může při léčbě tebentafuspem i nadále docházet k imunitní odpovědi – a díky změně imunitně „studeného“ nádoru na „horký“ možná navzdory progresi nastává určitá konzervace onemocnění, což se projeví delším přežíváním.

Tebentafusp příznivě ovlivňuje i výsledky další systémové léčby

O celkovém přežití pacientů samozřejmě rozhoduje i následná léčba po ukončení studované terapie. Doc. Lakomý proto představil i výsledky analýzy (Orloff et al., ASCO 2021) sledující další osud pacientů ze studie IMCgp100-202.

Pacienti z ramene s tebentafuspem měli oproti kontrolní skupině o něco delší čas do potřeby zahájení následné léčby (medián 5,3 vs. 4 měsíce), kterou u nich byla častěji (39,3 vs. 31 %) imunoterapie inhibitory kontrolních bodů imu-

nitní odpovědi (immune checkpoint inhibitors – ICI). Medián OS od zahájení první následující léčby ICI byl u pacientů předléčených tebentafuspem delší než u pacientů, kteří na následnou léčbu ICI přešli z kontrolní skupiny (13,4 vs. 9,4 měsíce). Míra dosažení ročního přežití činila (ve stejném pořadí) 58 vs. 45 %. Míra relativního rizika úmrtí při následné léčbě ICI byla u pacientů předléčených tebentafuspem snížena o 42 %. I pacienti s progresí onemocnění jako nejlepší léčebnou odpovědí, pokud byli předléčení tebentafuspem, měli lepší přežití oproti těm pocházejícím z kontrolní skupiny (snížení míry relativního rizika úmrtí o 57 %).

Nebyla prokázána souvislost mezi OS a přítomností protilátek vůči tebentafuspu, které nezvyšovaly riziko hypersenzitivních reakcí.

Přítomnost vyrážky během 1. týdne léčby tebentafuspem se jako nezávislý prediktor lepšího OS nepotvrdila.

Krotitelé cytokinových bouří aneb management nežádoucích účinků

Specifické nežádoucí účinky (NÚ) související s léčbou tebentafuspem, které se projeví ve studiích, lze rozdělit do dvou skupin – na NÚ mediované cytokiny a na kožní NÚ.

Ve studii IMCgp100-202 byl syndrom z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome – CRS) hlášen u 89 % pacientů, pouze u 1 % však dosáhl stupně ≥ 3 . Vyskytoval se zpravidla v řádu hodin po několika prvních dávkách a s postupující léčbou v čase jeho výskyt klesal.

Prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D., z Onkologické a radioterapeutické kliniky LF UK a FN Plzeň připomněl, že CRS neboli „cytokinová bouře“ opravdu někdy bouřku připomíná – přichází rychle během několika mála hodin, ale někdy i v řádu minut. Mezi pacienty, u kterých byl CRS ve studii IMCgp100-202 zaznamenán, se v 84 % projevil v den podání infuze. K jeho nástupu však může dojít i následující den po infuzi – proto je nezbytné alespoň první tři infuze tebentafuspu podávat při hospitalizaci s observací do druhého dne.

Všem stupňům závažnosti CRS, jejichž definice je založena na konsen-

zuální klasifikaci Americké společnosti pro transplantační a buněčnou terapii, je společná horečka $\geq 38^\circ\text{C}$ provázená často zimnicí a třesavkou. Další příznaky se podle tíže CRS liší.

CRS 1. stupně: Horečka $\geq 38^\circ\text{C}$, bez známek hypotenze a hypoxie.

CRS 2. stupně: Horečka $\geq 38^\circ\text{C}$. Hypotenze, která reaguje na podání tekutin a nevyžaduje podání vazopresorů. Hypoxie/dušnost vyžadující zavedení nosní kanyly pro aplikaci nízkého průtoku kyslíku ($\leq 6\text{ l/min}$) nebo zvýšení koncentrace kyslíku v okolí pacienta.

CRS 3. stupně: Horečka $\geq 38^\circ\text{C}$. Hypotenze vyžadující podání vazopresoru s vazopresinem, nebo bez něho. Hypoxie vyžadující zavedení nosní kanyly pro aplikaci vysokého průtoku kyslíku ($> 6\text{ l/min}$) nebo obličejovou masku, masku bez zpětného vdechování nebo Venturiho masku.

CRS 4. stupně: Horečka $\geq 38^\circ\text{C}$. Vyžaduje podávání vazopresorů (s výjimkou vazopresinu) a přetlakovou ventilaci (např. CPAP, BiPAP, intubaci a mechanickou ventilaci).

Při znalosti řešení CRS (praktickými zkušenostmi disponují vzhledem ke své standardně používané léčbě zejména hematologové) se jedná o dobře

zvládnutelný stav. Z pacientů s CRS ve studii IMCgp100-202 jich 90 % vyžadovalo podávání antipyretik, 50 % infuzní podporu z důvodu poklesu krevního tlaku a cca třetina podávání systémových kortikosteroidů. Pouze desetina potřebovala nějakou míru oxygenace, podání vazopresorů bylo výjimečné (1 %), stejně jako tocilizumabu, protilátky proti silnému prozánětlivému mediátoru interleukinu IL-6 (1 %).

S ohledem na riziko rozvoje CRS v prvních dnech po zahájení léčby je třeba tebentafusp na začátku postupně dávkovat z $20\ \mu\text{g}$ v 1. týdnu přes $30\ \mu\text{g}$ ve 2. týdnu na $68\ \mu\text{g}$ ve 3. týdnu a dále. Intravenózní aplikace by měla trvat 15–20 minut, nutná je dostatečná prehydratace.

Při aplikaci prvních tří infuzí v týdenních intervalech má být pacient sledován 16 hodin po podání. To předpokládá jeho hospitalizaci přes noc, a to nikoli na standardním, ale raději intermediárním lůžku, ještě lépe na monitorovaném lůžku jednotky intenzivní péče. Monitoring (teplota, puls, dechová frekvence a krevní tlak) je nutný min. každé 4 hodiny.

Po prvních 3–4 týdenních dávkách lze přejít na ambulantní aplikaci, minimem

je 30 minut sledování po podání a monitoring alespoň dvakrát během infuze.

Jak připomněl prof. Vokurka, u pacientů se při léčbě tebentafuspem mohou objevit i kožní reakce, které souvisejí s jeho mechanismem účinku. Peptid gp100, na který se lék váže, totiž není exprimován pouze na buňkách UM, ale i na povrchu normálních melanocytů v kůži. Akutní kožní reakce zahrnují zejména vyrážku, svědění, erytém a kožní edém. Stejně jako v případě CRS se objevují spíše jen po každé z prvních tří až čtyř infuzí tebentafuspu a v průběhu času se snižuje jejich četnost i závažnost. Lze je standardně dobře léčit antihistaminiky a topickými kortikosteroidy, přičemž většina symptomů odeznívá během 6 dnů bez potřeby systémových kortikosteroidů nebo dlouhodobých následků.

Všechna doporučení týkající se podávání tebentafuspu a managementu nežádoucích účinků léčby jsou k dispozici v edukačních materiálech pro lékaře na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz/leciva/em-tebentafusp).

*Ing. Kateřina Michnová,
šéfredaktorka Care Comm s.r.o.*