

Systémová léčba metastazujícího uveálního melanomu anti-PD-1 protilátkami

David Šulc

Onkologické oddělení Masarykovy nemocnice Ústí nad Labem

Uveální melanom je nejčastější formou okulárního melanomu. Onemocnění bývá sice většinou zachyceno v lokalizovaném stadiu, ale v 50 % případů metastazuje, dominantně do jater a jeho prognóza je velmi nepříznivá. Metastatické onemocnění je většinou disseminované a neřešitelné operačně nebo jinými lokoregionálními postupy. Z toho vyplývá potřeba hledání účinné systémové terapie pro metastatický uveální melanom. Léčebné možnosti jsou ale velmi omezené. Jak chemoterapie, tak i moderní preparáty typu imunoterapeutik a antiBRAF/MEK terapie, které máme k dispozici k systémové léčbě metastatického maligního melanomu, mají u uveálního melanomu omezenou efektivitu. Jsou ale popsány ojedinělé případy léčebných odpovědí na léčbu anti-PD-1 protilátkami, zejména pembrolizumabem. V tomto sdělení prezentujeme výsledky našeho souboru čtyř pacientů s metastatickým maligním melanomem okulárního původu, kteří byli léčeni anti-PD-1 protilátkami.

Klíčová slova: uveální melanom, systémová léčba, imunoterapie, pembrolizumab, nivolumab.

Systemic treatment for metastatic uveal melanoma with anti-PD-1 antibodies

Uveal melanoma is the most common form of ocular melanoma. The disease is usually detected when in a localized stage; in 50% of cases, however, it metastasizes, predominantly into the liver, and the prognosis is very unfavourable. Metastatic disease tends to be disseminated and is not manageable with surgery or other locoregional therapies. As a result, there is a need for finding an effective systemic treatment for metastatic uveal melanoma. The treatment options are, however, very limited. Both chemotherapy and modern agents, such as immunotherapeutic drugs and antiBRAF/MEK therapy that are available for systemic treatment of metastatic malignant melanoma, have limited efficacy in uveal melanoma. Nevertheless, isolated cases of therapeutic responses to treatment with anti-PD-1 antibodies, particularly with pembrolizumab, have been described. This paper presents the outcomes in our cohort of four patients with metastatic malignant melanoma of ocular origin who were treated with anti-PD-1 antibodies.

Key words: uveal melanoma, systemic treatment, immunotherapy, pembrolizumab, nivolumab.

Východiska

Uveální melanom je zhoubné nádorové onemocnění oka, vycházející z pigmentových buněk cévnatky, řasnatého tělesa a duhovky. Toto onemocnění se vyznačuje specifickými charakteristikami, které ho značně odlišují od běžnější primární kožní formy melanomu i od slizničních melanomů. Jde sice o vzácné onemocnění s celosvětovou incidencí 5 případů ročně na 1 milion obyvatel. Nicméně je to onemocnění velmi závažné, a to zejména vzhledem k jeho velmi agresivní povaze. Metastazování se

popisuje v 50 % případů i přesto, že většina očních melanomů je zachycena včas a je primárně radikálně vyřešena ať už operací nebo brachyterapií. Cesta metastazování je pak prakticky výhradně hematogenní, což je logické vzhledem k nepřítomnosti lymfatického zásobení uvey. Právě proto je u 90 % případů metastazování přítomno postižení jater, typicky vícečetné a inoperabilní. Méně často pak onemocnění metastazuje do plic, skeletu, dalších orgánů a měkkých tkání. Onemocnění má i vzhledem k dominantnímu postižení jater velmi špatnou

prognózu a přežití pacientů se pohybuje mezi 4–15 měsíci (1).

Systémová léčba uveálního melanomu

Nepříznivý průběh a prognóza vyplývá jak z klinických charakteristik onemocnění, tak i z faktu, že nemáme k dispozici účinnou systémovou léčbu. Systémová chemoterapie má u uveálního melanomu stejně neuspokojivé výsledky jako kožního melanomu. Analogicky se proto, stejně jako u kožního melanomu, nabízí možnost využití

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. David Šulc, david.sulc@kzcr.eu

Onkologické oddělení, Krajská zdravotní, a. s., V Podhájí 21, 401 13 Ústí nad Labem

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(1): 40–44

Článek přijat redakcí: 13. 1. 2020

Článek přijat k publikaci: 29. 1. 2020

moderních metod cílené léčby a imunoterapie. Vzhledem k velmi dobrým výsledkům těchto nových možností systémové léčby u kožního melanomu, bychom mohli očekávat pozitivní efekt i u okulárního melanomu. Bohužel ale tomu tak doposud není. Cílená léčba nemá uplatnění u této diagnózy, a to zejména proto, že uveální melanom téměř nikdy nevykazuje pozitivní mutační status BRAF. Pro uveální melanom jsou naopak typické mutace GNAQ a GNA11, které ovlivňují aktivaci MAPK kaskády. To by mohlo znamenat možnost využití MEK inhibitorů v jejich léčbě. Data ze studií s MEK inhibitory, např. selumetinibem, ukazují jistou účinnost, nicméně zatím bez významu pro běžnou praxi.

Moderní imunoterapie uveálního melanomu checkpoint inhibitory

Jak bylo uvedeno, onemocnění uveálním melanomem je v naprosté většině případů charakterizováno jako BRAF-wild type. Systémová léčba checkpoint inhibitory je v současnosti léčbou první volby u BRAF-wild type melanomů. U kožních melanomů má tato léčba velmi dobrý efekt jak z hlediska vysoké četnosti léčebných odpovědí, tak zejména vzhledem velmi dlouhému trvání léčebných odpovědí. Situace je ale komplikována tím, že do velkých studií zkoumajících účinnost imunoterapie, nebyly případy uveálního melanomu zařazovány. Máme tak k dispozici pouze malé soubory pacientů s metastazujícím uveálním melanomem léčených jak anti-CTLA-4 protilátkami, tak anti-PD-1 protilátkami. Výsledky těchto studií také nejsou příliš optimistické. Jsou k dispozici souhrnné analýzy těchto prací, z nichž obecně vyplývá velmi malá účinnost imunoterapie u uveálního melanomu (2).

Zcela mizivé procento léčebných odpovědí bylo zaznamenáno při použití ipilimumabu v monoterapii. Poněkud lepší výsledky pak vidíme v pracích, kde byly použity anti-PD-1 protilátky. Vcelku rozsáhlá Algaziho retrospektivní analýza z roku 2016, zkoumala 58 případů uveálního melanomu léčených anti-PD-1 protilátkami. Tito pacienti byli léčeni buď nivolumabem nebo pembrolizumabem nebo i atezolizumabem. Většina pacientů byla předléčena ipilimumabem, a výsledky této analýzy jsou neuspokojivé, s pouhými 3,6 % léčebných odpovědí (3).

Výrazně optimističtější jsou výsledky z prospektivní analýzy Kottschada, popisující sou-

bor 10 pacientů léčených pembrolizumabem. Zde bylo dosaženo 30 % léčebných odpovědí, konkrétně šlo o jednu kompletní remisi a dvě parciální remise (4). Dobré výsledky byly také prezentovány recentně kolektivem italských autorů, kteří prezentovali soubor 17 pacientů léčených pembrolizumabem v 1. linii léčby uveálního melanomu. Zde bylo u dvou pacientů dosaženo parciální odpovědi (11,7 %), u 6 pacientů pak bylo dosaženo stabilizace onemocnění (35,3 %). Pacienti s parciální odpovědí byli v době analýzy nadále na léčbě pembrolizumabem. Celkové přežití pacientů, u kterých měla léčba klinický benefit (47 %), dosáhlo 12,8 měsíce (5).

Na podkladě uvedených dat a dat ze studií pro melanomy kožního původu lze tedy indikovat do systémové léčby 1. linie generalizovaného uveálního melanomu terapii anti-PD1-protilátkou. Je ovšem nutno mít na vědomí, že šance na léčebnou odpověď je relativně malá a případné zařazení pacienta do vhodné klinické studie je vhodné, pokud je takováto studie k dispozici.

Další možnosti léčby generalizovaného uveálního melanomu

Vzhledem k časté výhradní lokalizaci metastáz uveálního melanomu v játrech se nabízí využití lokálních metod léčby. Chirurgické řešení ale připadá v úvahu jen u malého procenta případů, uvádí se 2–7 %. Mnohem častěji lze uvažovat o metodách na bázi regionální chemoterapie, embolizace a perfuze. Největší zkušenosti jsou s chemoembolizací, která vykazuje dobré léčebné výsledky. Dále jsou k dispozici data o využití intraarteriální chemoterapie, perkutánní chemoperfuze, imunoembolizace a radioembolizace. Léčebné odpovědi u těchto postupů jsou velmi variabilní, většinou lze očekávat léčebnou odpověď v 10–20 % případů (6). Na tyto léčebné možnosti je vzhledem k malé účinnosti systémové léčby třeba vždy myslet. Jejich využití je ale omezeno na případy s izolovaným a oligometastatickým postižením jater.

Naše zkušenosti se systémovou léčbou metastazujícího uveálního melanomu anti-PD-1 protilátkami

Na našem pracovišti jsme pro pokročilý uveální melanom od konce roku 2017, tj. za poslední 2 roky, léčili anti-PD-1 protilátkami celkem čtyři pacienty. První pacientka byla z důvodu tehdy

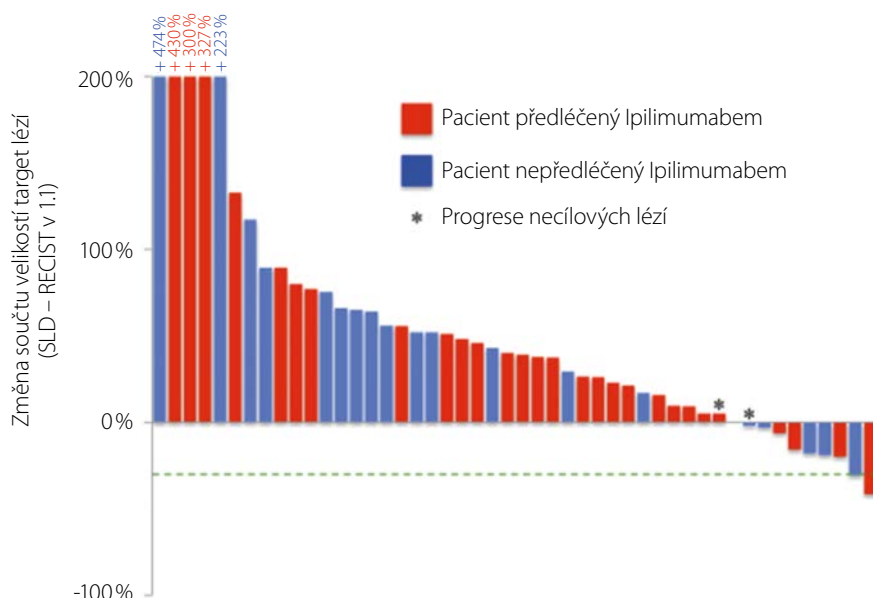
platných úhradových podmínek léčena nivolumabem (Opdivo). Další tři pak byli s ohledem na dostupná data z výše uvedených studií indikováni k léčbě pembrolizumabem (Keytruda).

Průběh léčby u jednotlivých případů

První pacientka byla v době diagnózy generalizovaného onemocnění 70letá, jinak zdravá a celkově schopná léčby. Okulární melanom byl vyřešen enukleací v roce 2012. Koncem roku 2017 bylo zjištěno uzlinové postižení pravé axily. Na PET CT byly poté potvrzeny metastázy jater, plic, skeletu, pleury, uzlin, měkkých tkání a v dutině břišní – tedy celkem 7 metastatických lokalizací. I vzhledem ke vstupní elevaci LD na více než pětinašobek normální hodnoty šlo evidentně o onemocnění s extrémně nepříznivou prognózou. Tomu odpovídal i průběh léčby. Pacientka absolvovala jen 5 aplikací Opdivo 3 mg/kg à 2 týdny. Poté se její stav výrazně zhoršil a nebyla schopna absolvovat ani první restagingové vyšetření. Z vývoje TM ale bylo jasně patrné, že onemocnění progreduje. Pacientka zemřela 3 měsíce od zahájení systémové léčby.

Druhá pacientka byla námi léčena ve věku 66 let. Melanom levého oka byl léčen v roce 2016 brachyterapií a koncem roku 2017 byly zjištěny metastázy jater. Bylo provedeno biotické ověření, které potvrdilo, že jde o metastázy maligního melanomu. Vedle jaterních metastáz byla na PET-CT zjištěna i jedna metastáza skeletu. Vzhledem k normálním vstupním hladinám LD a NSE bychom mohli považovat tento případ za prognosticky příznivější. Pacientka zahájila léčbu Keytrudou v dávce 2 mg/kg à 3 týdny. V léčbě bylo pokračováno i po prvním přezetření na PETu, bylo plánováno konfirmační vyšetření k vyloučení pseudoprogrese. Vzhledem k výrazným lokálním symptomům v oblasti očníce bylo nutno provést MR mozku a orbit, které progresi onemocnění definitivně potvrdilo. Léčba Keytrudou byla proto ukončena. Celkem pacientka absolvovala 7 aplikací Keytrudy a léčba trvala 5 měsíců. Následně ještě zahájila léčbu 2. linie – monochemoterapii Dakarbazinem, na něm však velmi rychle klinicky zprogredovala a léčba byla po 2. aplikaci ukončena. Progrese na první a druhé linii byla také provázena významnou elevací nádorových markerů – viz příslušný graf. Pacientka zemřela 8 měsíců od zahájení systémové léčby.

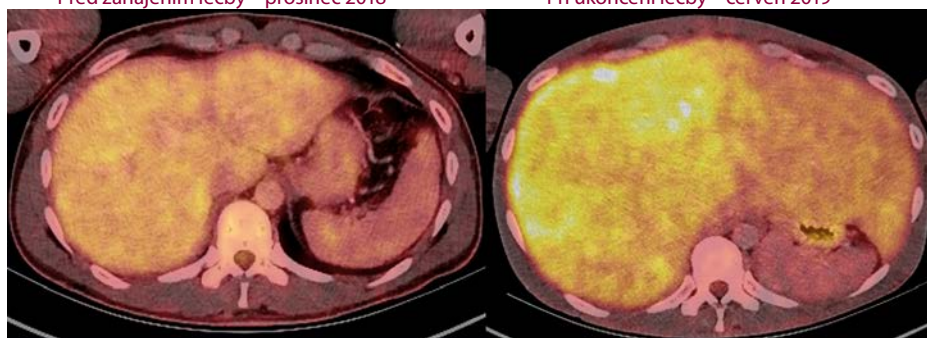
Obr. 1. Vodopádový graf míry léčebných odpovědí u 58 pacientů v analýze Algaziho a kol.



Obr. 2. Obraz difúzního metastatického postižení jater na PET-CT u pacienta č. 3

Před zahájením léčby – prosinec 2018

Při ukončení léčby – červen 2019

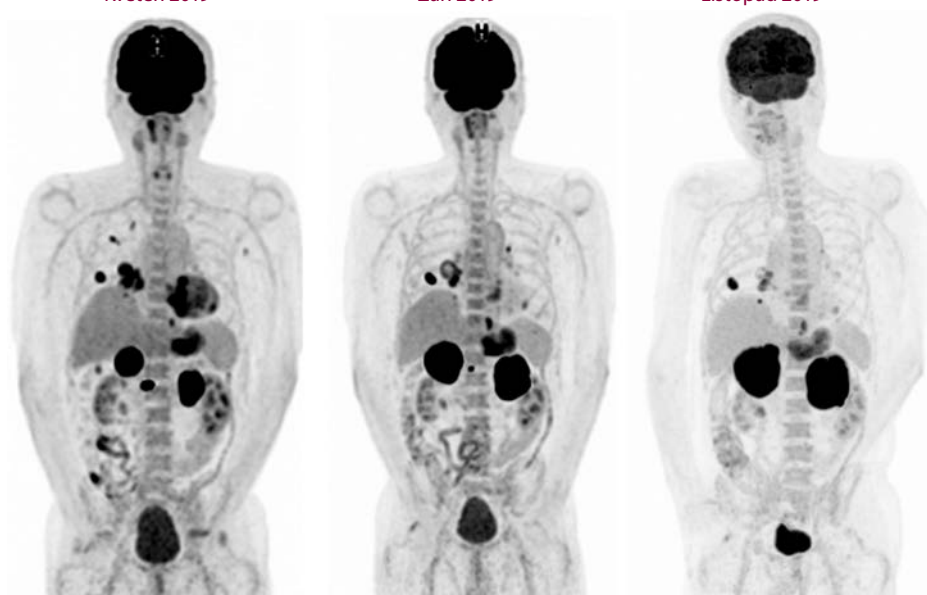


Obr. 3. Srovnání obrazů z PET-scanů pacienta č. 4 na snímcích v průběhu léčby. Je patrná postupná progresie ložisek nadledvin a zároveň regrese metabolické aktivity v ostatních metastatických lokalitách

Květen 2019

Září 2019

Listopad 2019



Třetí pacient byl muž, v době diagnózy 35letý. Šlo o velmi prognosticky nepříznivý případ vzhledem k synchronnímu nálezu masivního metastatického postižení jater a velmi vysokým vstupním

hladinám nádorových markerů. Onemocnění bylo diagnostikováno v prosinci roku 2018, v lednu 2019 byla provedena enukleace levého očního bulbu. Bylo provedeno bioptické ověření z ložisek jater,

kteří prokázalo, že jde o metastázy melanomu. V březnu 2018 byla zahájena systémová léčba Keytrudou, pacient absolvoval 5 aplikací v dávce 200mg à 3 týdny. Léčba byla ukončena po prvním přešetření na PET CT, kde byla zjištěna jasná progresie, provázená výrazným zhoršením celkového stavu. Pacient zemřel v červenci 2019, 4 měsíce od zahájení systémové léčby.

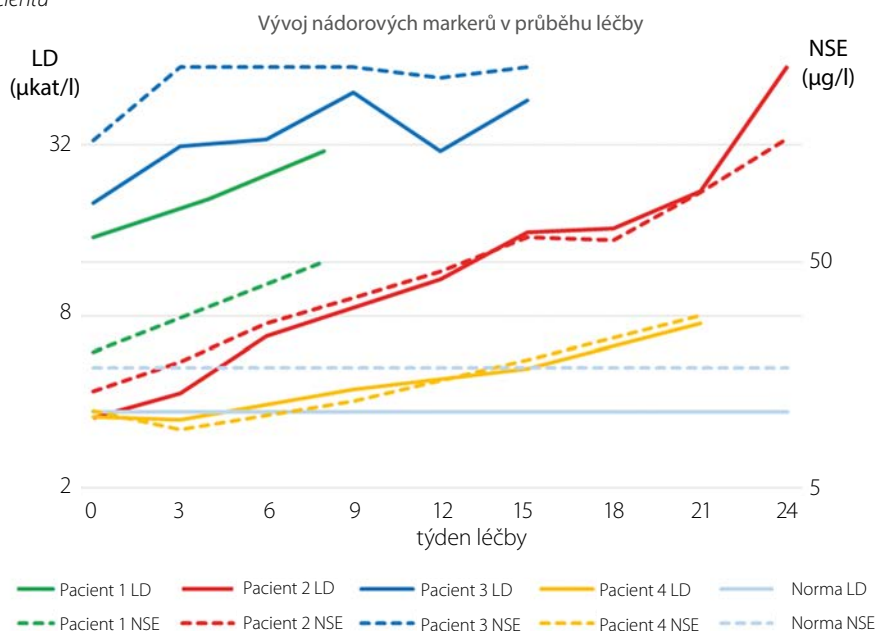
Čtvrtý pacient je muž, v době diagnózy generalizovaného onemocnění 60letý. U tohoto pacienta lze hovořit o prognosticky relativně příznivé variantě onemocnění. Rozvoj generalizovaného onemocnění byl zaznamenán až 21 let od diagnózy očního melanomu, hladiny nádorových markerů byly vstupně nízké a nebylo přítomno jinak typické metastatické postižení jater. Na PET CT v květnu 2019 byly nalezeny metastázy v pravé plicí, v pravém plicním hilu, v mediastinu, v žaludku, v obou nadledvinách a v dutině břišní. V červnu 2019 byla zahájena léčba Keytrudou 200mg à 3 týdny, následně pak bylo pokračováno v dávkování 400mg à 6 týdnů. Celkem bylo podáno 5 aplikací což odpovídá 21 týdnům léčby. Na prvním PET CT byla popsána smíšená odpověď ve smyslu zmenšení většiny lézí v plicích a mediastinu a zvětšení nadledvinových metastáz. Bylo indikováno konfirmační PET-CT vyšetření za 8 týdnů, které prokázalo další progresi v nadledvinách a nález je tedy nutno hodnotit jako progredující onemocnění, i když odpověď v ostatních lokalitách je nadále patrná. Progrese v nadledvinách je také provázena klinickým zhoršením stavu pacienta a elevací nádorových markerů, a proto v tuto chvíli již také nelze považovat průběh onemocnění za prognosticky příznivý. Nicméně pacient doposud, 6 měsíců od zahájení systémové léčby, žije.

Souhrnné hodnocení

U čtyř uvedených případů okulárního melanomu nebyla zaznamenána léčebná odpověď na léčbu anti-PD-1 protilátkami. Ve všech případech byla tedy odpověď hodnocena jako progredující onemocnění. Léčba do definitivního potvrzení progresie trvala 2 až 5 měsíců a nebyla provázena nežádoucími účinky. Přežití od zahájení léčby bylo 3, 4 a 8 měsíců a jeho délka byla závislá zejména na rozsahu vstupního metastatického postižení. Jediným pozitivním efektem byla částečná regrese některých metastáz u posledního pacienta, tento fakt však asi neměl vliv na nepříznivý průběh onemocnění i u tohoto pacienta. U všech pacientů byla progresie onemocnění provázena významnou

INZERCE

Graf 1. Vývoj nádorových markerů LD a NSE výrazně koreluje s progresí onemocnění u každého z léčených pacientů



elevací nádorových markerů – LD i NSE. 3 ze 4 pacientů neměli izolované postižení jater, u pacienta s izolovaným postižením jater šlo o postižení

masivní. U žádného z případů tedy nebyl potenciál pro případné využití možnosti chemoembolizace nebo jiných regionálních metod léčby.

LITERATURA

1. Yang J, Manson DK, Marr BP, Carvajal RD. Treatment of uveal melanoma: where are we now? Ther Adv Med Oncol. 2018.
2. Heppt, Markus V, et al. Immune checkpoint blockade for unresectable or metastatic uveal melanoma: A systematic review. Cancer Treatment Reviews, Volume 60, 44 – 52
3. Algazi AP, Tsai KK, Soutsitari AN, Munhoz RR, Eroglu Z, Piu-

4. Kottschade LA, McWilliams RR, Markovic SN, Block MS, Villasoas Bisneto J, Pham AQ, et al. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma. Melanoma Res 2016; 26: 300–303.
5. Rossi E, Pagliara MM, Orteschi D, et al. Pembrolizumab as first-line treatment for metastatic uveal melanoma. Cancer Immunol Immunother. 2019; 68(7): 1179–1185.
6. Agarwala SS, Eggertmont AM, O'Day S, Zager JS. Metastatic melanoma to the liver: a contemporary and comprehensive review of surgical, systemic, and regional therapeutic options. Cancer. 2014; 120(6): 781–789.

Závěr

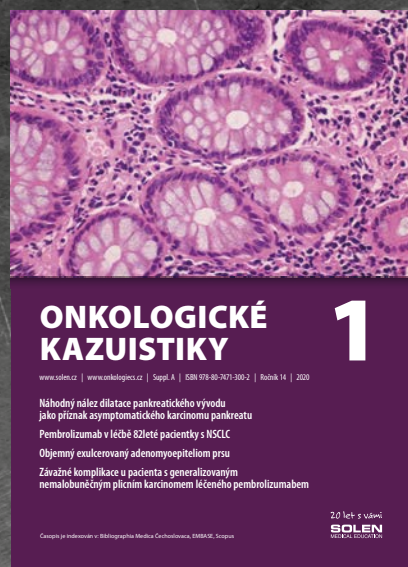
V našem souboru se bohužel nepodařilo prokázat účinnost léčby anti-PD-1 protilátkami u metastazujícího uveálního melanomu. Vzhledem k očekávané četnosti léčebných odpovědí okolo 10% je tento výsledek nejspíše způsoben malou velikostí souboru. Všechny případy potvrdily známou skutečnost, že metastazujícího uveálního melanomu je závažné onemocnění s velmi špatnou prognózou. Byla prokázána výrazná korelace nádorových markerů s progresí onemocnění.

Vzhledem k malému terapeutickému potenciálu dostupných metod systémové léčby je nutno v těchto případech zvažovat i jiné možnosti léčby. V úvahu připadá zařazení do klinické studie, regionální terapie a také symptomatická terapie.

Dokud nebudou k dispozici příznivější data z klinických studií, zůstává terapie anti-PD-1 protilátkami jednou z možností léčby metastazujícího uveálního melanomu, a to i vzhledem k velmi dobré snášenlivosti této léčby.

PRO VĚRNÉ ČTENÁŘE

SUPPLEMENTUM



Ke každému letošnímu číslu časopisu Onkologie obdržíte

Onkologické kazuistiky