

Enkelt blodprov

avslöjar risk för metastaser vid uvealt melanom



Nästan hälften av alla patienter som får diagnosen uvealt melanom utvecklar med tiden dottertumörer. Nu har forskargruppen för ögononkologi och ögonpatologi vid Karolinska Institutet och S:t Eriks Ögonsjukhus utvecklat ett test som kan förutsäga en patients risk att drabbas av sådana dottertumörer.

För testet behövs bara ett enda blodprov från armen, till skillnad från andra test som kräver tillgång till antingen tumörvävnad som måste opereras ut från ögat, eller att patienten lämnar regelbundna blodprover.

Här beskriver forskargrupsledaren **Gustav Stålhammar** senaste nytt på det högentressanta området.

Uvea, eller druvhinnan, utgörs av ögats regnbågshinna (iris), strålkropp och åderhinna. Uvealt melanom är den vanligaste primärt intraokulära maligniteten hos vuxna, och utgör tre till fem procent av alla melanom. Sverige och Skandinavien har bland de högsta incidenstalen i världen, och varje år diagnostiseras 100 till 150 svenskar med sjukdomen. Behandlingen utgörs vanligen av antingen kirurgiskt avlägsnande av ögat (enukleation, för större tumörer) eller lokal strålbehandling (brachyterapi, för mindre tumörer) där en liten radioaktiv parabolformad applikator tillfälligt sys mot ögats yttre yta. Histopatologisk diagnostik och klinisk utredning inklusive behandling med brachyterapi är i Sverige centraliserad till S:t Eriks Ögonsjukhus i Stockholm. I jämförelse med hudmelanom är exponering för UV-ljus ingen stark riskfaktor för utveckling av uvealt melanom, och istället för mutationer i gener som *BRAF* och *NRAS* är den tidiga genesen till uvealt melanom istället vanligen kopplad till aktiverande mutationer i G-proteiners subenheter (*GNA11* och *GNAQ*).

Upp till hälften av de patienter som drabbas av uvealt melanom utvecklar med tiden metastaser. Därefter är medianöverlevnaden ungefär ett år. Historiskt har inga behandlingar med nämnvärd effekt på totalöverlevnaden funnits tillgängliga, och patienter med metastaserat uvealt melanom har låg responsrat på den typ av strategier som revolutionerat vården av patienter med hudmelanom, inklusive checkpointbehandling och kinashämmare. På senare år har dock flera lovande resultat nåtts. Till exempel visades nyligen responsrat om 40 procent och signifikant förbättrad progressionsfri överlevnad med så kallad isolerad hepatisisk perfusion (IHP) i en svensk studie.¹ Vidare har behandling med en bispecifik antikropp (tebentafusp) visats kunna förlänga totalöverlevnaden från 59 procent till 73 procent vid 1 år.² Vi står därför inför ett paradigmskifte i vården av patienter med uvealt melanom, och de kommande åren kan förväntas bli händelserika.

PATIENTER VILL VETA RISK

Studier har visat att de flesta patienter med uvealt melanom önskar få genomgå prognostiska tester som kan ge information om deras risk att drabbas av metastaser, och att deras mående förbättras av denna kunskap. Detta gäller även för de patienter som får veta att de har mycket hög risk att drabbas.^{3,4} Ovetskapen tycks helt enkelt leda till en större grad av oro och depressivitet.

Det finns flera sätt att uppskatta en enskild patients risk att drabbas. Tumörstorleken har en mycket stor betydelse för denna risk. Patienter med tumörer i den minsta storlekskategorin enligt American Joint Committee on Cancer (AJCC, tumörer mindre än 12 mm i diameter och 6 mm i tjocklek) har en sjukdomsspecifik överlevnad om 85 procent på 15 års sikt, medan patienter i den största storlekskategorin (tumörer

över 18 mm i diameter och/eller 15 mm i tjocklek) har en sjukdomsspecifik överlevnad på 30 procent.⁵ Även tumörens anatomiska utbredning och histologiska karaktär har stor vikt för prognosen, där engagemang av ögats strålkropp, växt utanför senhinnan, epiteloid celltyp, kärlbildning och liknande utgör viktiga tecken på förhöjd risk för metastasering. Ytterligare information om prognosen kan hämtas ur cytogenetiska och genetiska undersökningar: Monosomi av kromosom 3 visades tidigt innebära en starkt förhöjd risk för metastasering, medan disomi av kromosom 3 innebär låg risk.⁶ Senare har även ökat antal kopior av kromosom 8q, mutationer i *BAP1* och *SF3B1*-generna och genexpressionsanalyser visat vara prognostiskt mycket användbara.

Studier har visat att de flesta patienter med uvealt melanom önskar få genomgå prognostiska tester som kan ge information om deras risk att drabbas av metastaser, och att deras mående förbättras av denna kunskap.

Gemensamt för de prognostiska testerna, undantaget mätning av tumörens storlek, är att de kräver tillgång till tumörvävnad. Detta är inte alldeles enkelt för en intraokulär tumör. I de fall ögat inte enukleeras behöver man därför biopsiera genom antingen senhinnan eller nähinnan. Detta kräver expertis och är inte allmänt tillgängligt på svenska ögonkliniker. Ett prognostiskt test som inte kräver tillgång till tumörvävnad vore därför av stort värde. I flera tidigare studier har man genomfört regelbundna mätningar av olika faktorer i perifert blod, men dessa har i regel inte tillfört någon information bortom vad som kan erhållas med radiologiska undersökningar. Det vill säga: Förändringar i perifert blod har bara kunnat observeras när radiologiskt synliga metastaser redan finns, eller kort dessförinnan.

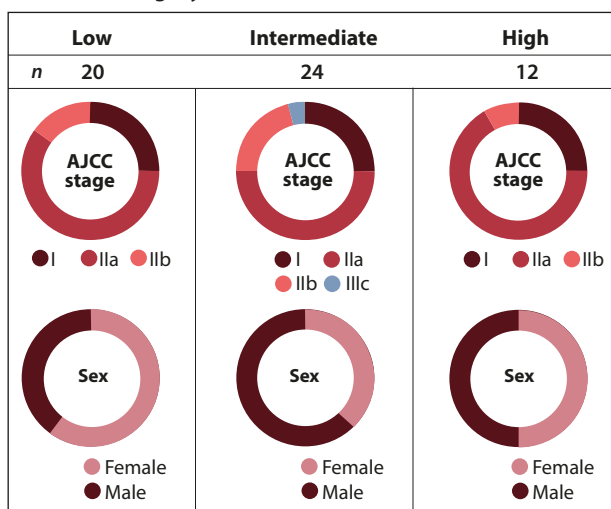
UTVECKLAT PROGNOSTISKT TEST

Forskargruppen för ögononkologi och -patologi på Karolinska Institutet, ledd av mig, Gustav Ståhlhammar som är ögonläkare och patolog, har därför utvecklat ett prognostiskt test som bygger på ett enda blodprov taget i samband med diagnos av uvealt melanom (serUM-Px).⁷

I projektet användes prover tagna under åren 1996 till 1999. Dessa har alltsedan dess förvarats frusna vid -80 °C tills dags dato. Det innebär att lång uppföljningsdata har kunnat samlas. I tre steg utvecklades och validerades sedan själva testpanelen: Först mättes halten av över 80 olika cancerrelaterade proteiner i blodproverna. Syftet var att identifiera de bästa kandidaterna för ett prognostiskt test. I detta steg valdes fem proteiner ut för vidare analyser. Forskarna valde medvetet väl beprövade, globalt tillgängliga och relativt enkla laboratoriemetoder för arbetet (enzyme-linked immunosorbent assay,

••• prognostisk testning

serUM-Px category



Figur 1. Fördelning av tumörstadium och kön mellan serUM-Px kategori. AJCC, American Joint Committee on Cancer.

ELISA) för att förenkla kliniskt införande och spridning av metoden. I nästa steg identifierades gränsvärden som svarar mot risken att utveckla metastaser, och här upptäcktes att två av proteinerna hade särskilt stor potential: osteopontin och leptin. Dessa två proteiner valdes därför ut till den slutliga testpanelen. Patienter med höga nivåer av osteopontin och låga nivåer av leptin vid diagnos har klart förhöjd risk att drabbas av metastaser. Genom att kombinera dessa två proteiner kan patienter indelas i tre riskgrupper: Låg, medelhög och hög. I sista steget validerades testpanelen på oberoende patienter.

I valideringssteget visades att det inte fanns någon skillnad i tumörstadium eller kön mellan patienter i respektive kategori. Om så hade varit fallet hade serUM-Px haft mindre värde, eftersom tumörstadium avgörs av tumörens storlek och utbredning, vilket kan mätas kliniskt. Vidare är leptinnivåer

kopplade till kön, där kvinnor generellt sett har högre nivåer i perifert blod. Om riskkategorierna var starkt kopplade till kön, hade förstås inget blodprov behövt tas (eftersom kön ju går att avgöra på annat sätt). Med andra ord har serUM-Px förmåga att avgöra patientens prognos bortom enkelt kliniskt mätbara faktorer (figur 1, tabell 1).

Forskarna lyckades visa att testet kunde förutse en individs risk att drabbas av metastaser. Patienter i den högsta kategorin hade en kumulativ incidens av melanom-relaterad död om 50 procent på 20 års sikt, medan den var 38 procent för patienter i den medelhöga, och 10 procent för patienterna i den lägsta kategorin (figur 2).

Tillgången till ett prognostiskt test som bygger på ett enda blodprov taget i samband med diagnos av uvealt melanom kan innebära stora fördelar för klinisk praxis.

KONKLUSION OCH DISKUSSION

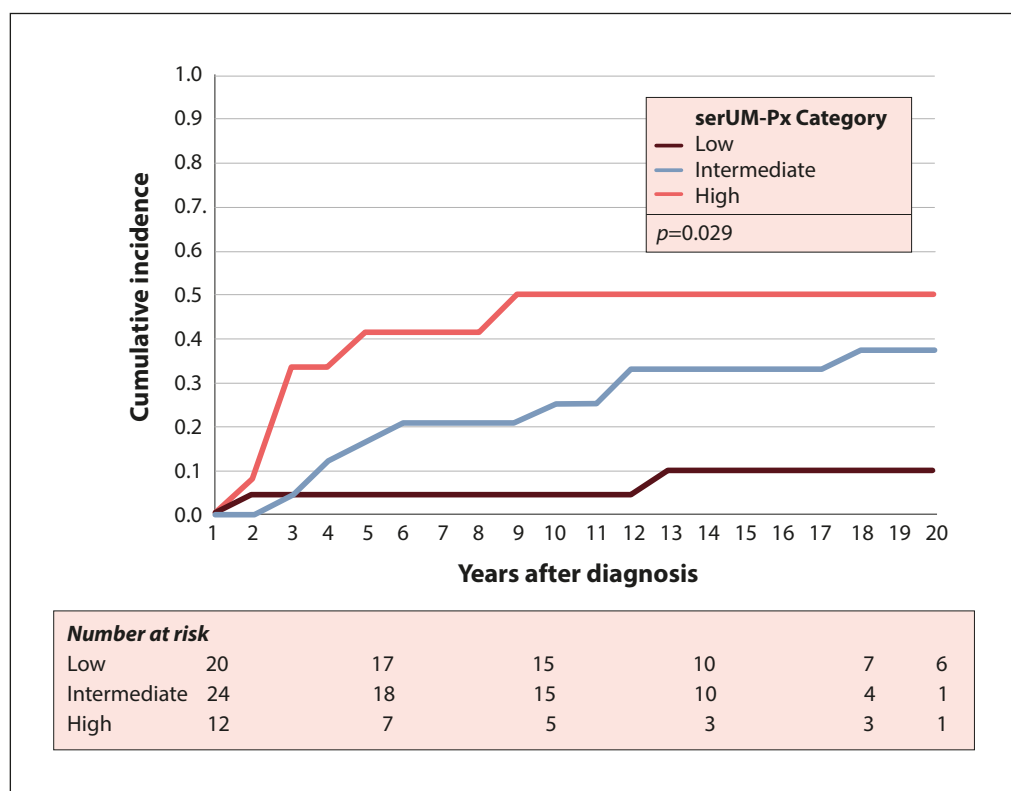
Tillgången till ett prognostiskt test som bygger på ett enda blodprov taget i samband med diagnos av uvealt melanom kan innebära stora fördelar för klinisk praxis. Vi behöver inte längre tillgång till tumörvävnad i ett känsligt organ för prognostiska tester. serUM-Px har dessutom visats ha god prognostisk förmåga bortom den information som kan fås genom kliniskt mätbara faktorer såsom tumörens storlek och utbredning. Genom att använda en väl etablerad och relativt enkel metod (ELISA) underlättas även klinisk implementering, såväl i Sverige som utomlands. Utöver att kunna ge patienten

TABLE 4. COX REGRESSIONS, HAZARD FOR METASTASIS

Univariate	B	S.E.	Wald	P	Exp(B)	95 % CI lower	95 % CI upper
Patient age at diagnosis ^a	-0.1	0.2	0.6	0.44	0.9	0.6	1.2
Patient sex, male vs female	-0.1	0.5	0.1	0.84	0.9	0.3	2.3
Tumor diameter, mm ^b	0.3	0.1	8.6	0.003	1.4	1.1	1.7
Tumor thickness, mm ^b	0.1	0.1	0.5	0.46	1.1	0.9	1.3
SerUM-Pxc	0.9	0.3	6.6	0.010	2.4	1.2	4.6
Multivariate							
Tumor diameter, mm ^b	0.4	0.1	11.1	0.001	1.4	1.2	1.8
SerUM-Pxc ^c	1.1	0.4	8.5	0.004	3.1	1.5	6.8
Multivariate							
Patient sex, male vs female	0.5	0.5	0.9	0.34	1.7	0.6	5.1
Tumor diameter, mm ^b	0.4	0.1	11.0	0.001	1.5	1.2	1.9
SerUM-Pxc ^c	1.2	0.4	9.1	0.003	3.2	1.5	6.9

^aPer increasing decade. ^bPer increasing mm. ^cPer increasing metastatic risk category.

Tabell 1. Cox regression, risk att drabbas av metastaser i univariat- och multivariat-analys.



Figur 2. Kumulativ incidens av död i metastaserat uvealt melanom per serUM-Px-kategori.

välgrundad information om risken att drabbas av metastaser, kan informationen även användas till invidanpassad uppföljning: I dagsläget genomgår alla patienter samma typ av screening för metastaser, vanligen genom ultraljudskontroll av levern var sjätte månad i fem år efter diagnos. Sådana kontroller kan sannolikt glesas ut för de patienter som har allra lägst risk att drabbas, medan de förtätas för patienter med hög risk att drabbas. På så sätt möjliggör testet även förbättrad styrning av vårdens resurser. Till sist är identifiering av patienter med hög risk att utveckla metastaser viktigt för utveckling av effektiva behandlingsmetoder, där tidiga randomiserade kliniska prövningar vanligen riktas mot högriskgrupper. I det svenska perspektivet pågår till exempel sedan oktober 2022 en randomiserad prövning på S:t Eriks Ögonsjukhus, där adjuvant behandling med melatonin prövas.⁸ Till denna rekryteras 100 patienter med hög risk att drabbas av metastaser för fem års behandling.

REFERENSER

- Olofsson Bagge, R. et al. Isolated Hepatic Perfusion With Melphalan for Patients With Isolated Uveal Melanoma Liver Metastases: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial (the SCANDI-UM Trial). *J Clin Oncol*, JCO2201705, doi:10.1200/JCO.22.01705 (2023).
- Nathan, P. et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med* 385, 1196-1206, doi:10.1056/NEJMoa2103485 (2021).

- Beran, T. M., McCannel, T. A., Stanton, A. L., Straatsma, B. R. & Burgess, B. L. Reactions to and desire for prognostic testing in choroidal melanoma patients. *J Genet Couns* 18, 265-274, doi:10.1007/s10897-009-9223-2 (2009).

- Williams, B. K. et al. Uveal Melanoma Patient Attitudes Towards Prognostic Testing Using Gene Expression Profiling. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 62 (2021).

- Kujala, E. et al. Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent. *J Clin Oncol* 31, 2825-2831, doi:10.1200/JCO.2012.45.2771 (2013).

- Prescher, G. et al. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 347, 1222-1225, doi:10.1016/s0140-6736(96)90736-9 (1996).

- Herrspiegel, C. et al. A serum protein signature at the time of Uveal Melanoma diagnosis predicts long-term patient survival. *BMC Cancer* 23, 277, doi:10.1186/s12885-023-10757-x (2023).

- Kal Omar, R., Hagstrom, A. & Stalhammar, G. Adjuvant melatonin for uveal melanoma (AMUM): protocol for a randomized open-label phase III study. *Trials* 24, 230, doi:10.1186/s13063-023-07245-9 (2023).

GUSTAV STÅLHAMMAR, ÖGONLÄKARE, PATOLOG OCH FORSKARGRUPPSLEDARE, S:T ERIKS ÖGONSJUKHUS OCH KAROLINSKA INSTITUTET, GUSTAV.STALHAMMAR@KI.SE

