

23. UVEÁLNÍ MELANOM (C69.3, C69.4)

Tato kapitola se zabývá problematikou specifického subtypu melanomu původem z nitroočních pigmentových struktur, tj. z uveálního traktu, což zahrnuje melanomy cévnatky (chorioidea, C69.3), melanomy z řasnatého tělesa (corpus ciliare, C69.4) a melanomy duhovky (iris, C69.4). Nezabývá se problematikou melanomů spojivkových (konjunktiválních) ani melanomů původem v kůži očního víčka, které se léčí dle doporučení platných pro kožní, resp. slizniční melanomy.

23.1 Primární terapie – léčba onemocnění lokalizovaného na bulbus

Onemocnění se nejčastěji projevuje zhoršením zrakové ostrosti a výpadky v zorném poli. Může být také provázeno dalšími očními fenomény jako jsou jiskření a záblesky, někdy i bolesti bulbu a nežádka bývá onemocnění i asymptomatické. Komplexní oční vyšetření a speciální diagnostické metody probíhají na oftalmologických pracovištích. Po stanovení diagnózy a rozsahu onemocnění je na základě doporučení oftalmologa indikována léčba primárního očního melanomu.

- U malých tumorů (pod 2 cm a do 2,5 mm tloušťky): brachyradioterapie, protonová radioterapie.
- U malých tumorů s větší tloušťkou (pod 2 cm s tloušťkou 2,5 mm – 10 mm): brachyradioterapie, protonová radioterapie, enukleace.
- U velkých tumorů (2 cm a více nebo s tloušťkou nad 10 mm resp. nad 8 mm při infiltraci optického nervu): protonová radioterapie, stereotaktická radioterapie, enukleace.

Při nálezů pozitivního chirurgického okraje při enukleaci nebo při infiltraci struktur orbity může být indikována exenterace orbity a radioterapie orbity.

U malých melanomů duhovky je indikováno lokální chirurgické řešení – iridektomie. Tento subtyp uveálního melanomu má lepší prognózu než melanom vycházející z cévnatky nebo řasnatého tělesa.

23.2 Léčba lokálních recidiv

Při recidivě omezené na bulbus je indikována adekvátní radikalizující terapie, tj. nejčastěji enukleace, případně opět radioterapie.

Při recidivě v orbitě po enukleaci je nejčastější léčebnou metodou zevní radioterapie. V indikovaných případech lze také kombinovat radioterapii s chirurgickou léčbou.

23.3 Léčba metastatického onemocnění

Uveální melanom metastazuje velmi často, a to zhruba v 50 % případů. Cesta metastazování je prakticky výhradně hematogenní, což je dáno nepřítomností lymfatického systému u uvey. Nejčastěji jsou postižena játra (cca 90 % případů), metastázy jsou typicky vícečetné a inoperabilní. Méně často pak onemocnění metastazuje do plic, skeletu, měkkých tkání a dalších orgánů. Onemocnění má vzhledem k dominantnímu postižení jater a omezeným možnostem systémové léčby velmi špatnou prognózu. Ve srovnání s primárním kožním melanomem má uveální melanom odlišné biologické a genetické vlastnosti. U uveálního melanomu téměř nikdy nenacházíme mutace onkogenů BRAF a NRAS a kvůli původu v imunitně privilegované tkáni má výrazně menší léčebný potenciál imunoterapie s inhibitory kontrolních bodů (anti-CTLA-4, anti-PD-1/PD-L1). Stejně tak má u metastazujícího uveálního melanomu mizivý efekt chemoterapie. V léčbě metastazujícího onemocnění je proto kladem velký důraz na využití lokoregionálních metod léčby, dále je vždy vhodné zvážit možnosti zařazení do klinických studií. U pacientů s průkazem positivity HLA-A*02:01 by se měla zvážit nová forma imunoterapie – immTAC (preparát tebentafusp – Kimmtrak).

a) Lokoregionální metody léčby metastatického uveálního melanomu

Vzhledem k časté výhradní lokalizaci metastáz uveálního melanomu v játrech a malé účinnosti systémové léčby se nabízí využití lokálních a regionálních metod léčby. Jejich využití je ale omezeno na případy s izolovaným a oligometastatickým postižením jater, případně u oligometastatického postižení jiných orgánů.

Lokoregionální modalita používané v léčbě metastatického uveálního melanomu:

- chirurgické řešení (metastazektomie) a/nebo cílená radioterapie (SRS)
- embolizace – chemoembolizace (TACE), radioembolizace, imunoembolizace
- ablační techniky - radiofrekvenční ablace (RFA)
- v případě izolovaného postižení jater intraarteriální chemoterapie (hepatic arterial infusion – HAI) fotemustin nebo melfalan

b) Systémová léčba metastatického uveálního melanomu

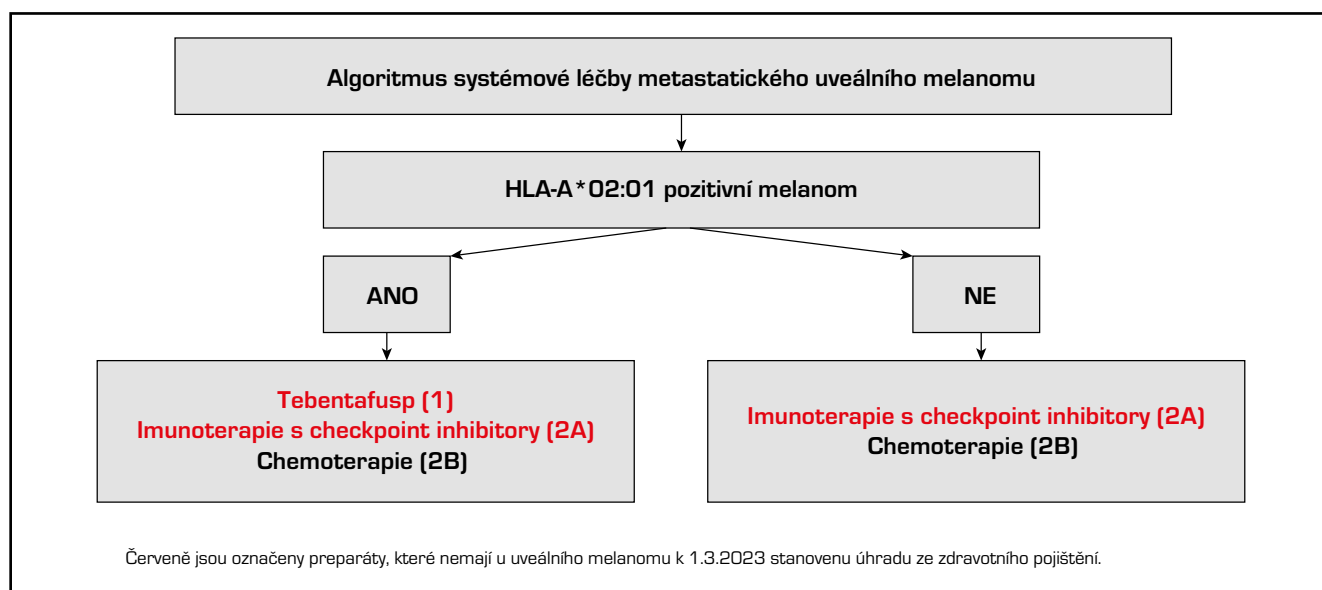
- Tebentafusp (Kimmtrak) pro případy s průkazem positivity HLA-A*02:01 – viz následující odstavec. Tato léčba nemá doposud v ČR schválenou úhradu ze zdravotního pojištění.
- Léčba anti-PD-1 – nivolumab, pembrolizumab
- Léčba anti-CTLA-4 – ipilimumab
- Duální blokáda CTLA-4 a PD-1 – ipilimumab+ nivolumab

Imunoterapie s checkpoint inhibitory není v indikaci uveálního melanomu v ČR hrazená. Přítomnost očního melanomu představuje výjimku v „indikačním omezení úhrady“ těchto preparátů. Jejich účinnost je významně menší ve srovnání s jejich použitím u kožního melanomu. Duální blokáda CTLA-4 a PD-1 (ipilimumab+ nivolumab) je dle nepřímého srovnání dostupných klinických studií efektivnější než monoterapie, ale za cenu významně vyšší toxicity.

- Chemoterapie (dakarbazin, temozolomid, paklitaxel, fotemustin)

Léčba tebentafusem (Kimmtrak)

Dne 1. dubna 2022 byl v EU schválen pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem HLA-A*02:01 přípravek tebentafusp (Kimmtrak). Doporučená dávka tebentafuspu je 20 µg v den 1, 30 µg v den 8, 68 µg v den 15 a následně 68 µg jednou týdně v krátké infuzi 15 až 20 minut. První tři léčebné dávky tebentafuspu musí být podávány v nemocnici s nočním monitorováním známek a příznaků spojených se syndromem z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS). Při dobré toleranci lze následující dávky podávat ambulantně. Podrobné informace pro aplikaci a řešení vedlejších účinků léčby jsou uvedeny v SPC. V léčbě tebentafusem se má pokračovat, dokud je pro pacienta klinickým přínosem a není přítomna nepřijatelná toxicita. Testování HLA-A*02:01 je hrazeno ze zdravotního pojištění, provádí se ze vzorku periferní krve pacienta a vyšetření je dostupné v rámci hematologických center.



23.4 Léčebné režimy

Příklady léčebných paliativních schémat (adjuvantní systémová léčba není u uveálního melanomu indikována)

režim	dávka	způsob podání	den	opakování cyklu
tebentafusp				
tebentafusp	20 µg	i.v. inf.	1.	à 1 týden
	30 µg		8.	
	68 µg		15.	
a následně	68 µg			1× týdně
nivolumab				
nivolumab	240 mg	i.v. inf.	1.	à 2 týdny
nebo				
nivolumab	480 mg	i.v. inf.	1.	à 4 týdny
pembrolizumab				
pembrolizumab	200 mg	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
nebo				
pembrolizumab	400 mg	i.v. inf.	1.	à 6 týdny
ipilimumab + nivolumab				
ipilimumab	3 mg/kg	i.v. inf.	1.	à 3 týdny 4×
nivolumab	1 mg/kg	i.v. inf.	1.	à 3 týdny 4×
poté				
nivolumab	240 mg	i.v. inf.	1.	à 2 týdny, max 52 cyklů
nebo				
nivolumab	480 mg	i.v. inf.	1.	à 4 týdny, max 26 cyklů
ipilimumab				
ipilimumab	3 mg/kg		1.	à 3 týdny 4×
dakarbazin				
dakarbazin	1000 mg/m ²		1.	à 3 týdny
temozolomid				
temozolomid	75 mg/m ²		1.–21.	à 4 týdny
paklitaxel				
paklitaxel	175 mg/m ²		1.	à 3 týdny
paklitaxel + karboplatina				
paklitaxel	175 mg/m ²		1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC5			
fotemustin v monoterapii				
fotemustin – nasycovací fáze	100 mg/m ²		1., 8., 15.	poté pauza 4–5 týdnů
fotemustin – udržovací fáze	100 mg/m ²		1., 22.	aplikace à 3 týdny

23.5 Sledování po primární terapii

Základem je pravidelné oční vyšetření – hodnocení oftalmoskopického nálezu, ultrazvukového a OCT (optická koherentní tomografie) nálezu. Doporučována je frekvence vyšetření každé 3 měsíce a při prokázané regresi nádoru se interval sledování prodlužuje na 6 měsíců. Oční kontroly jsou důležité i pro sledování vedlejších účinků léčby (např. poradiační retinopatie, chronické konjunktivitidy). Z hlediska screeningu vzdáleného metastazování je doporučováno cílené vyšetření jater metodou dle zvyklostí pracoviště (UZ, CT nebo MRI) v intervalu 1× za 6–12 měsíců.

Literatura:

1. Serrone L, Zeuli M, Segal FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000 Mar;19(1):21-34.
2. Bedikian AY, Papadopoulos N, Plager C, et al. Phase II evaluation of temozolomide in metastatic choroidal melanoma. *Melanoma Res.* 2003 Jun;13(3):303-6.
3. Wiernik PH, Einzig AI. Taxol in malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1993;(15):185-7.
4. Walker L, Schalch H, King DM, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with advanced melanoma. *Melanoma Res.* 2005 Oct;15(5):453-9.
5. Chang W, Lee SJ, Park S, et al. Effect of paclitaxel/carboplatin salvage chemotherapy in noncutaneous versus cutaneous metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2013 Apr;23(2):147-51.
6. Spagnolo F, Grosso M, Picasso V, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with intravenous fotemustine. *Melanoma Res.* 2013 Jun;23(3):196-8.
7. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suci S, et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol.* 2014 Mar;25(3):742-746.
8. Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One.* 2015 Mar 11;10(3):e0118564.
9. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer.* 2016 Nov 15;122(21):3344-3353.
10. Kottschade LA, McWilliams RR, Markovic SN, et al. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res.* 2016 Jun;26(3):300-3.
11. Najjar YG, Navrazhina K, Ding F, et al. Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study. *J Immunother Cancer.* 2020 Jun;8(1):e000331.
12. Heppt MV, Amaral T, Kähler KC, et al. Combined immune checkpoint blockade for metastatic uveal melanoma: a retrospective, multi-center study. *J Immunother Cancer.* 2019 Nov 13;7(1):299.
13. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol.* 2021 Feb 20;39(6):586-598.
14. Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R, et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2021 Feb 20;39(6):599-607.
15. Souhrn údajů o přípravku (SPC) Kimmtrak.
16. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med.* 2021 Sep 23;385(13):1196-1206.
17. Sacco JJ, Carvajal R, Butler MO, et al. 64MO A phase (ph) II, multi-center study of the safety and efficacy of tebentafusp (tebe) (IMCgp100) in patients (pts) with metastatic uveal melanoma (mUM). *Ann Oncol* 2020;31:S1442-S1443.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma: Uveal, Version 2.2022.