

## 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 bolestí 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 pozitivivity 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
- v případě izolovaného postižení jater – izolovaná jaterní perfuze (Delcath systém) s vysokodávkovaným melfalanem

### b) Systémová léčba metastatického uveálního melanomu

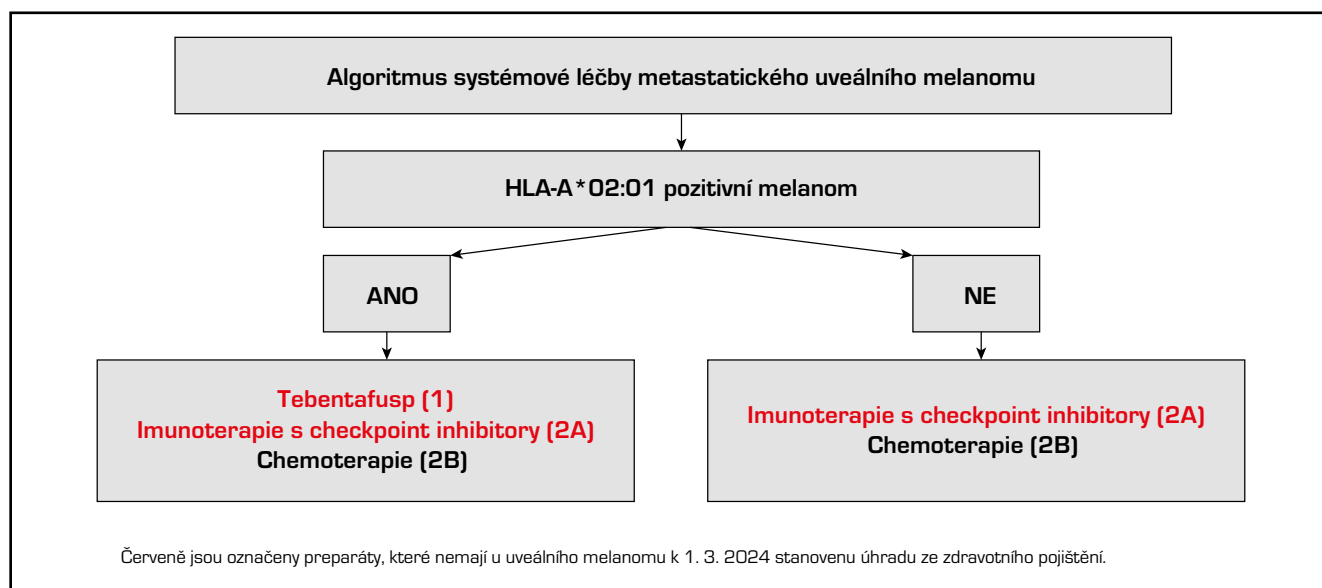
- Tebentafusp (Kimmtrak) pro případy s průkazem positivity HLA-A\*02:01 – viz následující odstavec. Tato léčba nemá doposud v ČR schválenou úhradu ze zdravotního pojištění.
- Léčba anti-PD-1 – nivolumab, pembrolizumab
- Léčba anti-CTLA-4 – ipilimumab
- Duální blokáda CTLA-4 a PD-1 – ipilimumab+ nivolumab

Imunoterapie s checkpoint inhibitory není v indikaci uveálního melanomu v ČR hrazená. Přítomnost očního melanomu představuje výjimku v „indikčním 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
<b>tebentafusp</b>				
tebentafusp	20 µg	i.v. inf.	1.	à 1 týden
	30 µg		8.	
	68 µg		15.	
a následně	68 µg			1× týdně
<b>nivolumab</b>				
nivolumab	240 mg	i.v. inf.	1.	à 2 týdny
nebo				
nivolumab	480 mg	i.v. inf.	1.	à 4 týdny
<b>pembrolizumab</b>				
pembrolizumab	200 mg	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
nebo				
pembrolizumab	400 mg	i.v. inf.	1.	à 6 týdny
<b>ipilimumab + nivolumab</b>				
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
<b>ipilimumab</b>				
ipilimumab	3 mg/kg		1.	à 3 týdny 4×
<b>dakarbazin</b>				
dakarbazin	1000 mg/m <sup>2</sup>		1.	à 3 týdny
<b>temozolomid</b>				
temozolomid	75 mg/m <sup>2</sup>		1.–21.	à 4 týdny
<b>paklitaxel</b>				
paklitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>		1.	à 3 týdny
<b>paklitaxel + karboplatina</b>				
paklitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>		1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC5			
<b>fotemustin v monoterapii</b>				
fotemustin – nasycovací fáze	100 mg/m <sup>2</sup>		1., 8., 15.	poté pauza 4–5 týdnů
fotemustin – udržovací fáze	100 mg/m <sup>2</sup>		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. Olofsson BR, Nelson A, Shafazand A, et al. Isolated Hepatic Perfusion With Melphalan for Patients With Isolated Uveal Melanoma Liver Metastases: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial (the SCANDIUM Trial). *J Clin Oncol.* 2023 Jun 1;41(16):3042-3050.
2. 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.
3. 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.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma: Uveal, Version 1.2023.