

role ve snížení rizika vzniku metastáz u původně lokalizovaného onemocnění nebyla doposud prokázána (23).

V minulosti byly provedeny dvě randomizované adjuvantní klinické studie s dakarbazinem a BCG (bacille Calmette-Guerin) vakcínou (24, 25) a několik nerandomizovaných klinických studií s interferonem alfa-2b a fotemustinem (26–28). Zatímco některé z těchto studií naznačují potenciální přínos ve smyslu snížení rizika metastazování, nebylo prokázáno zlepšení celkového přežití (OS) pacientů. V současné době je pozornost zaměřena nejen na stavějící cytotoxické a imunoterapeutické režimy používané u kožního melanomu, ale také na vakcíny z dendritických buněk, inhibitory mitogenem aktivovaných proteinkináz (MAPK) nebo epigenetické modifikátory, jako jsou inhibitory histondeacetylázy (23). Výsledky studií využívajících tyto léčebné postupy však nejsou v současnosti k dispozici.

Značného pokroku bylo dosaženo v identifikaci pacientů s rizikem metastazování a následného úmrtí. Základem pro tuto identifikaci bylo ozřejmění úlohy ztráty třetího chromozomu a její souvislost s rozvojem metastáz (29). Společně s dalšími genovými změnami v primárním nádoru spjatými s metastatickým potenciálem daly vznik nástroji, který pomáhá identifikovat pacienty s vysokým rizikem rozvoje metastazujícího onemocnění (30). Na základě tohoto profilu genové exprese byly stanoveny dvě skupiny: třída 1, spojená s nízkým rizikem metastáz, a třída 2, spojená s vysokým rizikem. Takový nástroj má klinický dopad při rozhodování o tom, kdo by měl prospěch z intenzifikovaného sledování a případného zařazení do klinické studie hodnotící přínos adjuvantní terapie.

Systémová léčba metastazujícího očního melanomu

Léčba metastazujícího okulárního melanomu, představuje významnou klinickou výzvu vzhledem k agresivní povaze onemocnění a doposud omezeným terapeutickým možnostem. Systémová léčba má za cíl kontrolovat progresi onemocnění, zmírnit příznaky a prodloužit přežití. S příchodem cílené terapie a imunoterapie se rozšířily terapeutické možnosti a nabízejí novou naději pro pacienty s tímto agresivním onemocněním.

Historicky byla chemoterapie základem systémové léčby metastazujícího okulárního melanomu, i když míra léčebné odpovědi byla nízká. Dakarbazin je doposud nejpoužívanějším chemoterapeutikem s mírou léčebné odpovědi v rozmezí 10–20 %, avšak krátkou dobou účinnosti (31). Dalším lékem, který lze použít v této indikaci, je temozolomid. Toto perorální alkylační činidlo prokázalo účinnost podobnou dakarbazinu. Perorální aplikace a lepší penetrace do centrálního nervového systému z něj činí preferovanou volbu pro pacienty s mozkovými metastázami (32). U uveálního melanomu byly zkoumány další chemoterapeutické režimy, včetně cisplatiny, fotemustinu a různých kombinací, které však nevedly k významně lepším výsledkům v porovnání s dakarbazinem (33).

Úspěch imunoterapie u kožního melanomu vedl k jejímu zkoumání u metastazujícího okulárního melanomu. Ipilimumab, monoklonální protilátka inhibující cytotoxický T-lymfocytární antigen-4 (CTLA-4), prokázal benefit ve smyslu prodloužení OS u pacientů s metastazujícím očním melanomem. Míra léčebné odpovědi je však relativně nízká a pohybuje se mezi 5–10 % (34, 35). Navíc dosažení OS pouze 6–9,7 měsíců je zklamáním (34, 36). Účinnost inhibice PD-1 u uveálního melanomu nebyla dosud dostatečně popsána. Dosavadní hodnocení monoterapie anti-PD-1 však ukázala objektivní míru léčebné odpovědi 3,6 %, medián PFS přibližně tři měsíce a medián OS 7 měsíců (37, 38). Z klasických checkpoint inhibitorů si nejlépe vedla kombinace ipilimumabu s nivolumabem. Tato kombinace dosahovala celkové četnosti odpovědi (ORR) 18 %, včetně jedné potvrzené kompletní odpovědi a pěti potvrzených částečných odpovědí. Medián PFS byl 5,5 měsíce a medián OS byl 19,1 měsíce (39).

V léčbě okulárního melanomu byl zaveden nový imunoterapeutický přístup protinádorových léků označovaných jako ImmTAC. Tyto molekuly kombinují sílu pikomolárního afinitního rozpoznávání antigenu na bázi TCR s imunitním aktivačním potenciálem fragmentu protilátky anti-CD3, aby účinně přeměrovaly cytotoxické T lymfocyty proti nádorovým buňkám (40).

Tebentafusp, jako bispecifický fúzní protein cílený na gp100, může přeměrovat CD3+

T lymfocyty na melanomové buňky exprimující gp100 a indukovat cytolýzu těmito T lymfocyty. Aktivita tebentafuspu byla prokázána ve studiích fáze II a III, kde se i přes nízkou ORR míra přežití v jednom roce pohybovala mezi 62–73 % (41, 42). Na základě těchto výsledků získal tebentafusp registraci Evropské lékové agentury (EMA) pro léčbu okulárního melanomu u pacientů s pozitivitou v HLA-A*02:01 (43). Pro více informací odkazujeme na recentní přehledový článek, který velice dobře shrnuje dosavadní poznatky o imunoterapii okulárního melanomu (44).

Molekulárně cílená léčba je modalita s vysokou specifičností, která může blokovat signální dráhy a ovlivňovat biologické chování nádorových nebo stromálních buněk působením na specifické molekuly související s proliferací nádoru. Identifikace specifických genetických mutací u okulárního melanomu vedla ke zkoumání možností cílené léčby.

Mutace *GNAQ/GNA11* řídí konstitutivní aktivaci dráhy RAS-ERK. Okulární melanomy však postrádají onkogenní aberace této dráhy, jako je *BRAF* mutace, které zprostředkovávají citlivost na *BRAF* inhibitory. Existuje však několik dalších cílových struktur v rámci této signální dráhy, které jsou potenciálními cíli pro léčbu, včetně mitogenem aktivované proteinové kinázy (MEK) a proteinkinázy C (PKC).

Multicentrická studie fáze II, která porovnávala selumetinib s chemoterapií u předléčených pacientů s metastatickým okulárním melanomem, ukázala zlepšení mediánu PFS v rameni se selumetinibem (15,9 vs. 7 týdnů). Nebylo však pozorováno žádné významné zlepšení mediánu OS (11,8 vs. 9,1 měsíce). Tento výsledek byl částečně zkreslen přechodem 86 % pacientů z ramene se samotnou chemoterapií do ramene se selumetinibem. U 49 % pacientů ve skupině se selumetinibem byla pozorována regrese nádoru, zatímco u chemoterapie nebyla zjištěna žádná objektivní léčebná odpověď (45). V následné dvojité zaslepené klinické studii fáze III byl selumetinib kombinován s dakarbazinem u pacientů bez předchozí systémové terapie. Přidání selumetinibu zvýšilo účinek dakarbazinu a vedlo k numerickému prodloužení mediánu PFS a zlepšení ORR. Výsledky však nedosáhly statistické významnosti (46).