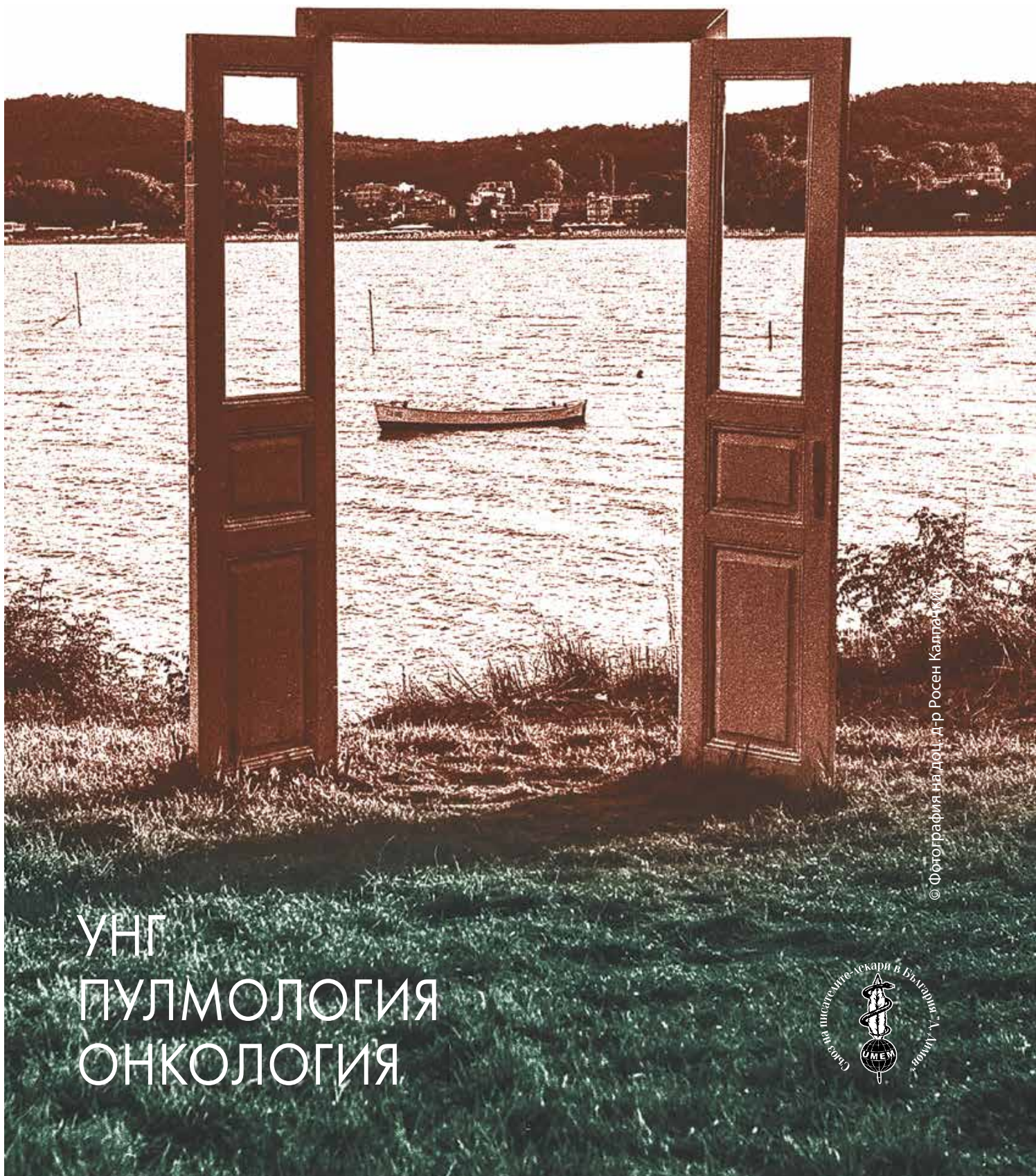


ГОДИНА V • БРОЙ 1/2023

ИЗДАНИЕ ЗА ОБЩОПРАКТИКУВАЩИ ЛЕКАРИ

# GP

# MEDIC



© Фотография на доц. д-р Росен Капляшки

УНГ  
ПУЛМОЛОГИЯ  
ОНКОЛОГИЯ



## Съвременна диагностика и възможности за лечение на увеален меланом

И. Гаврилова

Клиника по онкодерматология, УСБАЛ по онкология, София

Увеалният меланом е извънкожна форма на малигнения меланом, съставляващ едва 3-5% от случаите. Същевременно е най-често срещаната неоплазма на окоото в 85%. При локализирано заболяване терапевтичните възможности като оперативно лечение и протонна терапия са високоефективни и постигат добър локален контрол в до 90% с ниска честота на локални рецидиви. За жалост повече от 50% от пациентите прогресират, най-често с чернодробно засягане. В тази си форма заболяването е с лоша прогноза и незадоволителни лечебни резултати до момента. От терапевтичните подходи най-слабо ефективни са химио- и таргетната терапия. Прилагане на комбинирана имунотерапия като първа линия на лечение постига mOS 19,1 месеца, при ниска честота на обективен отговор 18%. Обещаващи резултати с mOS 21,7 месеца са постигнати с нов клас анти тяло tebentafusp при HLA-A\*02:01 позитивни пациенти. Лечението бе одобрено от FDA и EMA като първи терапевтичен избор при метастатичен увеален меланом.

**Ключови думи:** увеален меланом, окуларен меланом, окуларен тумор, метастазирал увеален меланом

**М**алигненият меланом (ММ) не е еднородна група тумори, а се състои от подгрупи от различни генетични варианти. Според етиопатогенезата ММ се разделя на спорадичен и лъчево-индуциран. Те се диференцират по клиничната си форма и основните, най-чести водещи мутации. (1)

За спорадичен меланом приемаме случаите, когато локализацията на тумора не е изложена на слънчева светлина и/или меланогенезата не се влияе от нея (кожата не потъмнява). Те са сравнително редки и с бавен темп на увеличаване на заболяемостта:

- акрални (длани и стъпала) – с водещи мутации NRAS (10%), BRAF (23%), cKIT (36%), представляват 15% от всички ММ;
- мукозни – с водещи мутации NRAS (5%), BRAF (11%), cKIT (11-39%), 1% от ММ;
- увеални (очни) и лептоменингеални с мутации GNA11 (32%), GNAQ (50%), BRAF(1%), 3-5% от ММ. (1,2)

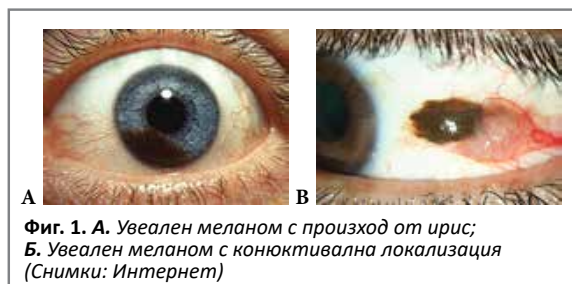
Меланомът се класифицира анатомично и хистологично, като подтиповете се различават по честота и прогноза. Различавате *кожни и извънкожни форми на малигнения меланом* с вариабилност в клинична изява, прогноза и възможности за лечение. *Извънкожните форми* на малигнения меланом са значително по-редки. Възникват във вътрешни органи, очи, лигавица на уста, полови органи, менинги.

*Окуларната форма – увеален меланом (УМ)* е втората най-разпространена проява на заболяването след кожната и е най-чест сред окуларните тумори (85%) при възрастни от кавказка, азиатска раса и по-рядко афро-американска. Рядък тумор със заболяемост 1,8 – 8,6/млн. в Европа. Отчетен е възрастов пик около 55 години, с по-често засягане на мъжкия пол. (2,3)

Произхожда предимно от хориоидеята на увея, конюнктивалните локализации са по-редки (фиг. 1). Възникват de novo или в 75% се предшества от първично придобита меланоза. Асоциира се също с Xeroderma pigmentosum и диспластичен невус синдром. Установяват се GNAQ или GNA11 мутация в над 80%. Фамилните форми на заболяването са редки и се свързват с BAP1 и NF-1 мутации. (2-4)

Клиничната му изява е под форма на плоска или нодуларна пигментна лезия по булбарна или по палпебралната конюнктивна с нарушено зрение.

Най-често заболяването се развива незабелязано, безсимптомно, а туморът се открива при рутинни прегледи



**Фиг. 1. А.** Увеален меланом с произход от ирис;  
**Б.** Увеален меланом с конюнктивална локализация  
(Снимки: Интернет)

като случайна находка. Оплакванията са намалено зрение, промени в периметъра му, поява на петна или мътни зони, болка и промяна в зеницата. Може да произлиза от различни структури на окоото: хориоидея – 90%, ирис – 4% и цилиарно тяло – 6%. (5)

Диагнозата се поставя на база следните изследвания:

- функционални изследвания – зрителна острота, вътреочно налягане, периметрия;
- биомикроскопия;
- оглед на очното дъно;
- фотодокументация;
- ехография;
- флуоресцеинова ангиография;
- ЯМР.

Биопсия за хистологична верификация се използва рядко поради деликатността на анатомичните структури и богатата васкуларизация. (6)

В диференциално-диагностичен план могат да влязат редица бенигни и малигнени състояния като:

- метастаза от друг тумор (гърда, бял дроб, ГИТ, бъбрек, кожен меланом, простата, щитовидна жлеза и др.);
- невус на хориоидеята;
- хемангиом на хориоидеята;
- меланоцитом;
- гранулом на хориоидеята.
- лимфом;
- инфекциозни лезии;
- възпалителни инфилтрати.

Локализираната форма на заболяването е с добра прогноза, ниска степен на локални рецидиви и добър контрол в до 90% от случаите. 34-50% от пациентите с УМ обаче имат риск от раз-

витие на органични метастази, като прогресията може да възникне и след 20 години от инициацията му. Най-важният прогностичен фактор е Т-стадият на заболяването (таблица 1). (6,11)

**Таблица 1.** AJCC класификация, версия 8 на категория Т-туморна дебелина при УМ (11)

Thickness (mm)							
>15.0	4	4	4	4	4	4	4
12.1 to 15.0	3	3	3	3	3	4	4
9.1 to 12.0	3	3	3	3	3	3	4
6.1 to 9.0	2	2	2	2	3	1	4
3.1 to 6.0	1	1	1	2	2	1	4
<3.0	1	1	1	1	2	2	4
	<3.0	3.1-6.0	6.1-9.0	9.1-12.0	12.1-15.0	15.1-18.0	>18.0
	Largest basal diameter (mm)						

Source: Adapted from the AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed.

Други прогностични фактори са: засягане на цилиарното тяло, разпространение извън склерата, изразена микроваскуларност, висок митотичен индекс, загуба на хромозома 3 и 1p и др.

Версия 8 на AJCC класификацията за стадиране на УМ от 2018 г. е с минимални промени спрямо версия 7, засягащи основно категория N. Бяха въведени и дефинирани субкатегории N1a и N1b за по-ясно разграничаване на регионалното лимфно засягане. С N1a бележим липса на такова, а N1b индикира наличието на дискретни туморни депозити в орбитата, което не се определя като регионално лимфно засягане. (11)

#### Лечение на увеален меланом

В началните стадии на локализирано заболяване водещото лечение е оперативно или посредством радиотерапия.

- енуклеация;
- брахитерапия с радиокативна плака: високоефективен лечебен метод с постигане на туморен контрол 90-98% при тумори с базален диаметър под 20 мм и дебелина до 10 мм.

Успешно се прилага и в адювантен, и в палиативен план. Усложнения на метода са некроза на склерата, асептично възпаление и вторична глаукома.

- протонна терапия – по-бавна регресия спрямо брахитерапията;
- стереотактична лъчетерапия;
- радиотерапия с кибер нож;
- транспупиларна термотерапия – облъчване с инфрачервен лазер за индуциране на туморна клетъчна смърт чрез хипертермия;
- транссклерална хориоидектомия. (6-8)

При локализирана форма на УМ (ЛУМ) и своевременно лечение честотата на локални рецидиви е под 10%. Няма научни данни за завишен риск от развитие на меланом в другото око. В хода на проследяване на ЛУМ се препоръчва офталмологичен контрол на всеки 3-6 месеца през първите 2 години и на 6-12 месеца впоследствие. Мониторингът се осъществява посредством регулярни клинични прегледи, ултразвукова диагностика, ЯМР и КТ. (6)

Проследяване на метастазирал УМ (МУМ) се препоръчва на 3-6 месеца в първите 5 години и на 6-12 месеца до 10-та година, при възможност и желание на пациента дори и по-дълго. В диагностичен план се препоръчва ултразвукова диагности-

ка на черен дроб с кръвен анализ на ЛДХ (лактат дехидрогеназа) и чернодробни проби (АФ – алкална фосфатаза), рентген на бял дроб един път годишно или при възможност ПЕТ скенер за най-прецизна цялостна диагностика. (5,6)

Прогресията на заболяването се установява в близо 50% от пациентите с развитие на хематогенни метастази, като в до 90% от случаите засягат черния дроб. Следваща по честота органна локализация на метастази от УМ е белият дроб – в 20%, следван от костни лезии – в 16%, други вътрешни органи – в 10%, лимфно засягане и мозъчни метастази – в 5%. (9,10)

Лекарственото лечение при метастазирало заболяване все още няма задоволителен ефект. При прогресията прогнозата е лоша, с неудовлетворителни резултати от системното лечение: 5-годишната преживяемост е под 20%, с медиана на обща преживяемост (mOS -overall survival), варираща от 3 до 30 месеца в различните проучвания. (2-4,9)

Клиничният опит от различни проучвания в системното лечение на метастазирал УМ е систематизиран в таблица 2 (вж. стр. 46). (9)

Локалните терапевтични методики са предимно ориентирани към изолирано повлияване на чернодробни метастази. Възможни са:

- оперативна метастазектомия при достъпни, изолирани и малки по-размер лезии;
- радиочестотна или микровълнова аблация;
- емболизация с вариации на химио-, имуно- и радиоемболизация (11);
- перфузионни техники: изолирана и перкутанна хепатална перфузия и посредством инфузия на артерия хепатика. (12)

Независимо от различните методи и характеристики на пациентите, включени в проучванията, се съобщават сравнително високи данни за медиана на преживяемост 20-35 месеца. За съжаление, все още няма стандартни адювантни възможности за лечение.

Опитът с цитотоксични химиотерапевтични агенти като моно- и комбинирана полихимиотерапия с препаратите dacarbazine, temozolomide, cisplatin, treosulfan, taxan, fotemustine също е разочароващ. Постигнатата честота на обективен отговор достига едва 4% при mOS 13 месеца и mPFS 2,6 месеца.

Към момента най-висока честота на обективен отговор 20% е достигната с химиотерапевтиците cisplatin, dacarbazine и vinblastine на фона на изразена токсичност и със средна обща преживяемост 13 месеца.

Таблица 2. Преглед на терапевтичните възможности и ефекта от лечение на метастазирал УМ

Терапия	Вид	Ефикасност
Локална терапия на метастази mOS* 20-35 месеца	Оперативно лечение	Малък брой подходящи пациенти
	Аблация Химио-емболизация Радио-емболизация	По-добра ORR* и локален контрол в сравнение със системно лечение
Химиотерапия	Dacarbazine Temozolomide Cisplatin Treoosuffen Taxan Комбинации	Ниска ефективност ORR 4% mPFS* 2.6 м mOS 9-11 м Cisplatin/Dacarbazine/Vinblastine: ORR 20%, mOS 13м
Таргетна терапия	Sorafenib	mPFS 5.5 м в клинично проучване спрямо плацебо
	Imatinib, Trametinib, Selumetinib	Без съществена клинична полза
Чекпойнт инхибитори	Pembrolizumab, Nivolumab	mPFS 2.6-2.8M от метаанализ
	Nivolumab+Ipilimumab	mOS 19.1M;mPFS 5.5м, ORR 18%

\* mOS – медиана на обща преживяемост; \*ORR – честота на обективен отговор; \*mPFS – медиана на преживяемост, свободна от прогресия

Опитите с таргетните агенти като sorafenib, imatinib, trametinib и selumetinib са без особена ефективност както по отношение на ORR, така и за PFS.

Много надежди се възлагаха на лечението с чекпойнт инхибитори, като редица проучвания на ефекта от монотерапия с anti PD-1 антияло бяха разочароващи. До момента най-обещаващ резултат е постигнат с комбинирана имунотерапия (ИТ) на anti-PD-1 с anti-CTLA-4 антияло като първа терапевтична линия. В рамките на проучването CheckMate 218 при 38 пациенти с мУМ след лечение с комбинирана ИТ е достигната mOS 14,5м. Ретроспективен анализ от 14 онкоцентъра в САЩ, включващ 89 пациенти, съобщава постигнат продължителен пълен отговор при 36% с mOS 15 месеца и mPFS 2,7 месеца. В проучването 21% са били претретиран с химиотерапия като първа линия на лечение. (8,9,13)

Подобно на кожния меланом, LDH (ЛДХ – лактат дехидрогеназа) е смятана за прогностичен фактор и нормалните стойности се асоциират с по-добра OS. В някои от проучванията се отчита, че продължителен PFS и OS са наблюдавани при екстраепатални локализации на метастази, като е добре известно, че чернодробната дисеминация сама по себе си е лош прогностичен фактор с по-неблагоприятен ход.

Дискутабилна е ролята на AP (АФ – алкална фосфатаза) като биомаркер за прогресия на заболяването. (4,8,9)

Нови надежди се възлагат на иновативното лечение с биспецифичното антияло tebentafusp. Препаратът посредством gp100 пептид-HLA свързано Т-клетъчно CD3 активирани въздейства на метастазирани пациенти с HLA-A\*02:01 носителство. Ефективността му е оценена в рамките на проучването IMCgp 100-202, където действието на препарата е сравнявано с dacarbazine, pembrolizumab и ipilimumab по преценка на изследователя. (13) В проучването са отчетени статистически достоверни данни със средна обща преживяемост, възлизаща на 21,7 месеца, постижение, което не е регистрирано до момента. В резултат tebentafusp става първият препарат, одобрен от FDA и ЕМА за лечение на мУМ. Установените лекарствено-свързани реакции са специфични и се изразяват в цитокин-медиранни реакции с характерна цикличност, дължащи се на мощната Т-клетъчна активация и специфична кожна токсичност. Умелото им дирижиране изисква задълбочено познаване на имунологичната природа на биспецифично антияло и процесите на имуноен отговор. (13,14)

### Заклучение

Локализираната форма на УМ подлежи на добър контрол посредством стандартните възможности за лечение с хирургия и протон терапия при ниска честота на локални рецидиви. Независимо от това, повече от половината пациенти метастазират с предиктивно засягане на черен дроб. мУМ е с лоша прогноза и незадоволителни терапевтични резултати към момента. Локалните възможности за повлияване на изолирани метастази не трябва да бъдат пропускани. От добре познатите ни лекарствени терапии напредък бива постигнат с комбинирана имунотерапия, и то като първа линия на лечение. След полученото одобрение на база обещаващи резултати иновативното лечение с tebentafusp е показано като първи избор при HLA-A\*02:01 позитивни пациенти, а комбинираната терапия – като втора линия на лечение при тях. Въпреки това, увеалният меланом все още е с лоша прогноза и изисква натрупване на повече опит от бъдещи проучвания.

### Библиография:

1. Vidwans SJ et al., A Melanoma Molecular Disease Model, 2011.
2. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of Uveal Melanoma Millimeter-by-Millimeter in 8033 Consecutive Eyes. Arch Ophthalmol. 2009.
3. Kollandjian NA, Wei C, Patel SP, Richard JL, Dett T, Papadopoulos NE, Bedikian AY. Delayed systemic recurrence of uveal melanoma. Am J Clin Oncol. 2013.
4. Khoja L, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. Ann Oncol. 2019.
5. NCCN Guidelines, Uveal melanoma, Version 1.2022 <https://www.nccn.org>
6. Jager, M.J. Desjarduns et al. Current concepts in uveal melanoma, Karger, 2012.
7. Developments in ophthalmology Jage"Current vol.49; Nathan P. et al., Uveal Melanoma UK National Guidelines, Eur J Cancer (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.013>.
8. E. Rantala et al., Metastatic uveal melanoma- Tuhat , 2022.
9. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro Djet alq Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. Arch Ophthalmol. 2005.
10. Evan D. et al, Updated AJCC Classification for Posterior Uveal Melanoma May/ June 2018 | Ocular Oncology
11. Peuker et al, first interim analysis of the SirTac trial, 2022 ASCO annual Meeting I.
12. Bagge, Nelson et al, Isolated hepatic perfusion, The SCANDIUM trial, 2022 ASCO annual Meeting II.
13. Najjar YG. Search for effective treatments in patients with advanced refractory melanoma continues: can novel intratumoral therapies deliver? J Immunother Cancer. 2021.
14. Nathan et al, Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma, NEJM, 2021.
15. Vivek Naranbhai, Mathias Viard et al, MHLA-A\*03 and response to immune checkpoint blockade in cancer: an epidemiological biomarker study; Lancet oncology 2022.

При възрастни пациенти, положителни за HLA-A\*02:01

# Повишаване на преживяемостта при пациенти с метастатичен увеален меланом<sup>1,2</sup>

KIMMTRAK® (tebentafusp) първата и единствена имунотерапия, показана специално за пациенти с нерезектабилен или метастатичен увеален меланом, положителен за HLA-A\*02:01<sup>2</sup>



CM-EU-2200004

 **KIMMTRAK** ▼  
(tebentafusp)  
Injection for Intravenous Use 100 mcg/0.5 mL

BG-IMM-003/02/2023  
ИАЛ-6125-08.02.2023



Kimmtrak® (tebentafusp), лекарствен продукт по лекарско предписание, разрешен за употреба в ЕС. Преди да предпришете, моля прочетете КХП или сканирайте QR кода.

Безопасността на пациентите е от първостепенно значение за Immunocore. Ако решите, че сте наблюдавали нежелана лекарствена реакция, моля свържете се с нас на [medinfo.eu@immunocore.com](mailto:medinfo.eu@immunocore.com) или <https://www.bda.bg/g/формуляр> за съобщаване на нежелани лекарствени реакции от медицински специалисти, или на телефон на ИАЛ: +359 2 8903 417

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция.

**Само за медицински специалисти.**

**Дата на изготвяне: февруари 2023 г.**

## IMMUNOCORE

Библиография 1, Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. IMCgp100-202 Investigators. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med.* 2021 Sep 23; 385(13): 1196-1206. doi: 10.1056/NEJMoa2103485. 2. Kimmtrak EMA КХП: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information\\_bg.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_bg.pdf) Last updated on 22/04/2022.

## MEDISON

[www.medisonpharma.com](http://www.medisonpharma.com)  
Medison Pharma България ЕООД, адрес: 53-55 Бул. Тотлебен, 1606 София;  
Е-мейл: [safety.bulgaria@medisonpharma.com](mailto:safety.bulgaria@medisonpharma.com) Copyrights © 2022 Медисон Фарма България ЕООД. Всички права запазени