

Současné terapeutické strategie léčby očního melanomu

Jindřich Kopecký¹, Ondřej Kubeček¹, Peter Priester¹, Iva Priester¹, Alžběta Hlodáková²

¹Klinika onkologie a radioterapie, LF a FN Hradec Králové

²Onkologická klinika, FN Královské Vinohrady, Praha

Oční melanom je vzácný typ nádoru, který nejčastěji vzniká v uveálnímu traktu. S ohledem na absenci varovných symptomů je často diagnostikován v pokročilém stadiu, kdy stoupá riziko vzniku vzdálených metastáz. Ty se v průběhu onemocnění vyvinou asi u poloviny pacientů, nejčastěji v játrech. Přežití pacientů s metastatickým očním melanomem se pohybuje mezi 6 a 12 měsíci.

Následující článek shrnuje poznatky o nádorové patogenезi očního melanomu a podává základní přehled o terapeutických možnostech lokalizovaného i metastatického onemocnění a zamýšlí se nad potenciálními cíli pro budoucí léčebného využití.

Článek si neklade za cíl poskytnout vyčerpávající informace, ale slouží spíše jako průvodce, který by měl pomoci čtenářům zorientovat se v problematice a poskytnout jim podklady pro další vzdělávání.

Klíčová slova: oční melanom, uveální melanom, chemoterapie, cílená terapie, imunoterapie.

Current therapeutic strategies for the treatment of ocular melanoma

Ocular melanoma is a rare type of cancer. It usually arises in the uveal tract. Owing to a lack of warning symptoms, it is often diagnosed at an advanced stage with a substantial risk of metastatic spread. Approximately half of the patients develop metastases during the course of their disease, with the liver being the main site for metastasis. The survival rate for metastatic ocular melanoma remains poor, ranging between 6 and 12 months. The following article summarizes the knowledge of the ocular melanoma pathogenesis and provides a basic overview of the therapeutic options for both localised and metastatic disease and suggests potential targets for future therapeutic use.

The aim of the article is not to provide exhaustive information, but rather serve as a guide to help the readers familiarize with this uncommon disease.

Key words: ocular melanoma, uveal melanoma, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy.

Úvod

Okulární melanom je typ nádoru, který se vyvíjí z pigmentových buněk spojivky a uveálního traktu oka. Ve srovnání s kožním melanomem je okulární melanom mnohem vzácnější a představuje asi 3–5 % všech melanomových lézí (1, 2). Okulární melanom může vzniknout v jedné ze tří vrstev oka: skléra, uvea a sítnice. Nejčastější lokalizací vzniku okulár-

ního melanomu je uvea, přičemž naprostá většina těchto melanomů vzniká v části uvey zvané choroidea (90 %). Méně často okulární melanomy postihují řasnaté tělísko (6 %) a duhovku (4 %) (3). Vzácně se oční melanom může objevit také na spojivce (1).

Většina očních melanomů vzniká v částech, kde jsou obtížně detekovatelné. Okulární melanom také obvykle nezpůsobuje časné

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(3):193-200

<https://doi.org/10.36290/oxon.2024.036>

Článek přijat redakcí: 17. 3. 2024

Článek přijat k tisku: 14. 4. 2024

MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.

kopeckyj@lfhk.cuni.cz

příznaky. Existence příznaků zpravidla již signalizuje pokročilé onemocnění. Tyto příznaky mohou mít různou formu od pouhé tmavé skvrny na duhovce nebo spojivce až po rozmazané nebo zkreslené vidění, výpadky zorného pole, skotomy v zorném poli, fotopsie a padání sazí.

Ačkoli je okulární melanom nejčastější primární nitrooční malignitou u dospělých (4), zůstává terapeutickou výzvou vzhledem ke svému vysokému metastatickému potenciálu a omezeným možnostem léčby. Přibližně u poloviny pacientů se v průběhu onemocnění vyvinou vzdálené metastázy a přežití pacientů se v tomto případě pohybuje mezi 6 a 12 měsíci (5). Následující článek podává přehled aktuálních léčebných možností primárního očního melanomu a poskytuje základní informace o možných léčebných strategiích.

Patogeneze a genetický podklad očního melanomu

Patogeneze okulárního melanomu je multifaktoriální a zahrnuje komplexní souhru genetických mutací, chromozomálních změn, epigenetických modifikací a faktorů mikroprostředí (6). Pochopení těchto drah poskytuje základ pro vývoj cílených terapií a personalizovaných léčebných přístupů pro pacienty s očním melanomem. Na rozdíl od kožního melanomu okulární melanom obvykle nevzniká v důsledku ultrafialového záření, což naznačuje jeho odlišnou patogenezi (4).

Mutace v genech *GNAQ* a *GNA11*, které jsou přítomny přibližně v 80 % případů, hrají zásadní roli v patogenezi uveálního melanomu. Tyto mutace vedou ke konstitutivní aktivaci proteinu Gq/11 a následně k aktivaci drah MAPK a YAP, které jsou klíčové pro buněčnou proliferaci a přežití (7). Aktivace těchto drah je považována za časnou událost v patogenezi okulárního melanomu. Mutace *GNAQ/11 Q209L* lze prokázat v jakémkoli stadiu očního melanomu (8). Mutace *GNA11* se však v metastatických ložiscích vyskytují častěji (57 %) než mutace *GNAQ* (22 %), což by mohlo naznačovat, že mutace *GNA11* je spojena s vyšším rizikem metastazování (7). Mutované proteiny Ga zprostředkovávají aktivaci dráhy PLCα/PKC a několika navazujících signálních drah, včetně drah RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT/mTOR a Trio/Rho/Rac/YAP1 (9).

Mutované proteiny Ga nebo navazující signální molekuly proto představují potenciální cíle pro terapii.

Další významná genetická změna u okulárního melanomu se týká genu *BAP1*. Inaktivace tohoto tumor supresorového genu je spojena s metastazujícím onemocněním. Mutace nebo ztráta *BAP1* vede k remodelaci chromatinu a deregulaci kontroly buněčného cyklu, což podporuje progresi nádoru a metastazování. Zajímavé je, že mutace *BAP1* se nacházejí převážně u metastazujících uveálních melanomů, což naznačuje spíše roli v průběhu progresu než samotného vzniku nádoru (10).

Kromě těchto mutací hrají v patogenezi uveálního melanomu klíčovou roli chromozomální změny. Monozomie 3 je nejčastější chromozomální abnormalitou a je spojena s horší prognózou a vysokým rizikem metastazování (11). Na progresi onemocnění se podílejí i další chromozomální abnormality, jako jsou zisk dlouhého raménka 8q a ztráty 1p, 6q a 8p (11, 12). Epigenetické modifikace, včetně metylace DNA a modifikace histonů, jsou stále více rozpoznávány v patogenezi uveálního melanomu. Tyto modifikace mohou vést k umlčení nádorových supresorových genů nebo k aktivaci onkogenů, což přispívá k rozvoji a progresi nádoru (13).

Mikroprostředí okulárního melanomu, včetně interakcí nádorových buněk s extracelulární matrix a imunitním systémem, také hraje roli v patogenezi a progresi onemocnění. Nádorové buňky mohou modulovat své mikroprostředí, aby podpořily přežití, růst a metastazování (14).

Výskyt okulárního melanomu stoupá s věkem a vrcholí v sedmé a osmé dekádě života (1). Na rozdíl od uveálního melanomu, jehož výskyt zůstává v posledních třech desetiletích stabilní, vykazuje melanom spojivek nárůst, zejména u bílých mužů starších 60 let (15). Existují určité faktory, které zvyšují riziko vzniku okulárního melanomu. V případě melanomu spojivek mezi ně patří dlouhodobá expozice UV záření, což neplatí s ohledem na imunitně privilegované prostředí pro uveální melanom (16, 17). Rizikovými faktory pro uveální melanom jsou pak světlá barva kůže a duhovky (18), existující uveální névy, přítomnost oční nebo okulodermální melanocytózy a neurofibromatózy (19), nebo i rasa (1).

Prognóza onemocnění vychází z přítomnosti výše jmenovaných genetických alterací spolu s klinickými prediktory (průměr nádoru, tloušťka nádoru, postižení řasnatých tělísek, šíření mimo oko) a patologickými prediktory (cytomorfologie epiteloidního melanomu, přítomnost vzorů extravaskulární matrix, vysoký mitotický index) (14). Většina histopatologických ukazatelů koreluje s mortalitou a byly vyvinuty matematické modely, které kombinují klinické stadium nádoru, postižení mízních uzlin a přítomnost vzdálených metastáz s patologickými a genetickými prognostickými faktory (20).

Lokální léčba nemetastazujícího okulárního melanomu

Při léčbě nemetastazujícího okulárního melanomu jsou klíčové lokální terapeutické strategie, jejichž cílem je eradikovat primární nádor, zachovat zrakové funkce a zabránit vzniku metastáz. Volba léčby je ovlivněna různými faktory, včetně velikosti a lokalizace nádoru, věku pacienta a přítomnosti komorbidit. Mezi primární lokální léčbu patří chirurgické metody, radioterapie a laserové terapie (21).

Chirurgická léčba zůstává jednou z možných modalit v léčbě okulárního melanomu. Chirurgický přístup zahrnuje lokální resekci a enukleaci a jeho rozsah se liší v závislosti na velikosti a umístění nádoru. Radioterapie je základem léčby středně velkých až velkých okulárních melanomů a stále častěji se používá u menších lézí s cílem zachování oka a zraku. Radioterapie v podobě brachyterapie či protonové terapie nabízí orgán šetřící přístup. U menších lézí se používají laserové terapie, jako je transpupilární termoterapie (22).

Systémová léčba nemetastazujícího očního melanomu

Jak již bylo zmíněno výše, léčba nemetastazujícího okulárního melanomu se zaměřuje především na lokální kontrolu primárního nádoru. Systémový léčebný přístup v podobě adjuvantní terapie se zaměřuje na eradikaci mikrometastatického onemocnění a snížení rizika relapsu a metastazování. Zatímco systémová léčba je základem léčby metastazujícího okulárního melanomu, její

INZERCE

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).

Trametinib, další silný inhibitor MEK1/2, má odlišné farmakokinetické vlastnosti než selumetinib, včetně delšího biologického poločasu eliminace (47). S ohledem na neuspokojivé výsledky samotného trametinibu, byl tento lék zkoumán v kombinaci s jinými léky, jako například s inhibitory AKT kinázy. Fosforylovanou formu AKT lze prokázat u více než poloviny uveálních melanomů a její přítomnost je spojena s vyšším rizikem vzniku metastatického onemocnění. Ve studii fáze II byla prospektivně hodnocena účinnost trametinibu s inhibitorem AKT (GSK2141795) nebo bez něj u pacientů s metastazujícím uveálním melanomem. Nicméně přidání AKT inhibitoru nezlepšilo PFS ani ORR (48).

Zajímavé je, že jedním ze způsobů rezistence na inhibici MEK je přetrvávající signalizace YAP/TAZ. Tato signální dráha je inhibována statiny blokováním mevalonátové dráhy, geranyl-geranylací anebo blokováním Rho-GTPázy (49). A opravdu, prvotní výsledky kombinace cerivastatinem s trametinibem prokázaly účinnost u okulárního melanomu (50). Na potvrzení výsledků z následných klinických studií si však musíme ještě počkat.

Dalším slibným cílem pro terapeutickou intervenci je PKC dráha, která je konstitutivně aktivována somatickými mutacemi v genu *GNAQ* (51). Samotná inhibice PKC u okulárního melanomu nebyla *in vitro* dostatečná pro vyvolání robustní buněčné smrti (52). Na druhou stranu je darovasertib, perorální inhibitor PKC, prvním cíleným lékem, který byl v roce 2022 schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) pro léčbu uveálního melanomu (53). V preklinických studiích bylo lepší výsledků dosaženo kombinací inhibitorů PKC a MEK. Efekt ve smyslu redukce velikosti nádoru byl výrazněji vyjádřen, pokud byla přítomna mutace *GNAQ* (54). Bohužel, v klinické praxi byla tato účinnost vykoupena značnou gastrointestinální toxicitou. To byl také důvod, proč nebyla tato kombinace dále zkoumána v rámci klinických studií (55). Další možností, jejíž účinnost v kombinaci s inhibitory MEK se v současnosti zkoumá, je inhibice pan-PI3K. Kombinace inhibitoru pan-PI3K (GSK2126458) a inhibitoru MEK (GSK1120212) indukuje apoptózu v buněčných liniích okulárního melanomu s mutací *GNAQ/11* (56) a bude podrobena dalšímu klinickému výzkumu.

Tyrosinkinázové receptory jsou z hlediska dostupnosti potencionálními cíli pro cílenou terapii okulárního melanomu. U metastazujícího okulárního melanomu byla hlášena nadměrná exprese proteinu c-kit, který je důležitou součástí membránového tyrosinkinázového receptoru. Imatinib mesylát je schopen blokovat tento receptor, což vede k inhibici proliferace a invaze buněk okulárního melanomu (57). Ačkoliv v klinické studii fáze II vykazovali pacienti s metastatickým onemocněním prodloužení OS, byla studie pozastavena z důvodu toxicity (58). Bohužel ani použití multikinázového inhibitoru, sunitinibu, nevedlo v klinické studii fáze II ke zlepšení výsledků léčby metastatického onemocnění ve srovnání dakarbazinem (59). Podobně na tom byly i výsledky studie fáze II, ve které použití sorafenibu nevedlo ke zlepšení kvality života, nejlepší dosaženou odpovědí byla stabilizace onemocnění a léčba byla doprovázena významnou toxicitou, a to v případě monoterapie (60) i kombinace s paklitaxelem (61).

Antiangiogenní léčba je další možnou strategií boje s metastazujícím okulárním melanomem. Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) je ligand pro receptor VEGF (VEGFR) a osa VEGF/VEGFR hraje klíčovou roli v angiogenezi, při které jsou z již existujících cév produkovány nové vaskulární struktury (62). První pozorování uváděla zvýšené koncentrace VEGF-A u okulárního melanomu (63). Bevacizumab blokující VEGF-A skutečně inhiboval *in vitro* invazi okulárního melanomu a potlačil tvorbu jaterních mikrometastáz v experimentálním modelu *in vivo* (64). Byly provedeny dvě klinické studie fáze II využívající inhibici angiogeneze pomocí afliberceptu (65) a bevacizumabu (66). V obou případech látky vykazovaly slibnou aktivitu u pacientů s metastazujícím melanomem kožního nebo uveálního původu, nicméně na potvrzení v dalších fázích klinických studií a jeho širší využití si musíme ještě počkat.

Cílení na struktury chromatinu a transkripční programy, které hrají roli v progresi nádoru, jsou dalším potenciálním cílem pro terapeutické intervence. U okulárního melanomu hrají významnou patogenní roli epigenetické změny, včetně změn metylace DNA nebo acetylce histonů (67). Histondeacetylázy

(HDAC) jsou rodinou enzymů, které odstraňují acetylové skupiny z acetylovaných lysinových zbytků histonových proteinů a působí jako epigenetické regulátory (68). Obecně platí, že deacetylované histony se mohou pevněji vázat na DNA, čímž omezují přístup transkripčních faktorů a potlačují transkripci genů. Inhibice HDAC vede k hyperacetylaci DNA, což vede k zástavě růstu, buněčné smrti a inhibici angiogeneze u okulárního melanomu (69). Několik inhibitorů HDAC, jako je trichostatin A, tenovin-6 a kyselina valproová, bylo hodnoceno u okulárního melanomu se slibnými výsledky (69, 70). Bohužel i v případě HDAC inhibitorů byly některé studie předčasně ukončeny, buď kvůli toxicitě, nebo časně progresi. Za zmínku stojí, že inhibitory HDAC mohou indukovat posun profilu genové exprese z vysoce rizikového (třída 2) na nízkorizikový (třída 1) profil v primárních buněčných kulturách okulárního melanomu (69). Objevily se pokusy kombinovat inhibitory HDAC s jinými léčebnými modalitami, jako je anti-PD-1 terapie nebo různá chemoterapeutika. Oba přístupy skutečně vykazovaly klinickou aktivitu, ale s významnou toxicitou (70, 71). Nedávný preklinický výzkum identifikoval inhibitory HDAC jako potenciálního kandidáta, který potlačuje adaptivní signalizaci YAP a AKT po inhibici MEK nebo receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) (49). Zdá se tedy, že existuje místo pro kombinaci inhibitorů MEK nebo EGFR s HDAC inhibitory (72, 73). Základní cílové struktury a potenciální léky pro intervenci u okulárního melanomu jsou zobrazeny v tabulce 1.

Lokální terapie jaterních metastáz okulárního melanomu

Vzhledem k tomu, že pro okulární melanom je typický metastatický organotropismus s preferenční tvorbou metastáz v játrech, je v případě izolovaného jaterního postižení lokální terapie zaměřená na jaterní metastázy kritickou součástí léčebné strategie. V této části článku uvedeme základní přehled současných přístupů. Detailní popis jednotlivých metod je nad rámec tohoto textu, proto odkazujeme na vynikající systematický přehled, kde lze nalézt podrobnější informace (74).

Chirurgická resekce zůstává zlatým standardem pro pacienty s omezenými jaterními metastázami a adekvátní funkcí jater. Cílem

Tab. 1. *Terapeutické možnosti léčby uveďního melanomu*

Léková skupina	Cílová struktura	Lék
MEK inhibitory	Inhibice signálních drah zprostředkované G proteinem	Selumetinib
		Trametinib
		Binimetinib
PKC inhibitor	Inhibice PKC	Sotrastaurin (AEB071)
HDAC inhibitory	Inhibitor histon deacetylázy	Trichostatin A
		Tenovin-6
		Depsipeptide
		Entinostat
		Quisinostat
		MC1568, MCI1575
		Valproic acid
C-Met inhibitory	Inhibice tyrozin-proteinkinázy (receptor pro hepatocytární růstový faktor)	Crizotinib
CTLA-4/PD-1 inhibitory	Inhibice receptorů na T lymfocytech	Ipilimumab
		Pembrolizumab
		Nivolumab
VEGF inhibitory	Inhibice VEGF	Bevacizumab
		Ranibizumab
		Cabozantinib
Proteasomové inhibitory	Inhibice proteazomu související s regulací buněčného cyklu	Bortezomib
EGFR inhibitory	Inhibice EGFR receptoru	Cetuximab
		Gefitinb
GNAQ/GNA11	Inhibice signální transdukce v buňkách exprimujících Gαq/11R183C nebo Gαq/11Q209L	YM-254890
		FR90035939
ARF6	Inhibice následné signální dráhy Gαq	NAV-2729
PI3K	Inhibice fosforylace AKT zprostředkovanou HGF cestou	Taselisib
YAP	Inhibice YAP cestou interakce Tead1-4	Verteporfin
FAK	Inhibice YAP aktivity	PND-1186
BRD4	Inhibice exprese genů zapojených do buněčného cyklu, apoptózy a opravy DNA	JQ1

je úplné odstranění metastatických lézí, které nabízí potenciál pro dlouhodobé přežití. Pouze malá část pacientů je však způsobilá k operaci vzhledem k rozsahu onemocnění nebo komorbiditám (75).

Radiofrekvenční ablace (RFA) využívá vysokofrekvenčního elektrického proudu k vytváření tepla, které ničí rakovinné buňky. Tato metoda je zvláště účinná u malých jaterních metastáz (< 3 cm) a může být použita u pacientů, kteří nejsou kandidáty k operaci. RFA lze provádět perkutánně, laparoskopicky nebo během otevřené operace (76, 77).

Transarteriální chemoembolizace (TACE) dodává embolizační materiál spolu s chemoterapeutikem do metastáz jaterního parenchymu přes jaterní tepnu, tak aby došlo k následnému omezení přívodu krve. Tento dvojí účinek zvyšuje expozici léku v místě metastatického poškození a zároveň snižuje systémovou toxicitu (78). TACE je přínosem

pro pacienty s multifokálním onemocněním jater, kteří nejsou kandidáty na resekci nebo ablaci.

Selektivní interní radiační terapie (SIRT) je také známá jako radioembolizace. SIRT zahrnuje dodávku radioaktivních mikropartikulí (Yttrium-90) do jaterních tepen, které zásobují nádor. Tento přístup umožňuje cílené ozařování nádoru a zároveň šetří okolní zdravou jaterní tkáň. SIRT je zvláště užitečný pro pacienty s rozsáhlým poškozením jater nebo pro ty, u kterých selhala jiná léčba (79).

Jaterní arteriální infuze (HAI) dodává vysoké koncentrace chemoterapeutik (např. cisplatina, 5-fluorouracil či doxorubicin) přímo do jater prostřednictvím katetru umístěného v jaterní tepně. Tato metoda maximalizuje lokální expozici léku a zároveň minimalizuje systémové vedlejší účinky. HAI je možností pro pacienty s rozsáhlými jaterními metastázami, které nejsou přístupné jiné lokální léčbě (80).

Perkutánní jaterní perfuze (PHP) je inovativní technika, která izoluje jaterní oběh od systémového oběhu, což umožňuje podávání vysokých dávek chemoterapie do jater. Krev se poté filtruje, aby se odstranila chemoterapeutika, než se vrátí do systémového oběhu. PHP je slibnou možností pro pacienty s difúzním metastatickým onemocněním v játrech (81).

Nové terapie a klinické studie

Současné výsledky systémové terapie u metastatického okulárního melanomu jsou neuspokojivé. Zkoumání nových molekulárních cílů, imunoterapeutických přístupů a inovativních léčebných modalit jsou příslibem pro zlepšení výsledků u této prognosticky závažné diagnózy.

Inhibitory bromodomenových (BRD) členů rodiny BRD2, BRD3 a zejména BRD4 se ukázaly jako slibné při blokování transkripce genů regulujících progresi buněčného cyklu a exprese onkogenu MYC a mohou mít význam při léčbě očního melanomu (82).

Cyklin-dependentní kináza 2 (CDK2), regulátor fázového přechodu G1/S fáze buněčného cyklu, je nadměrně exprimována u očního melanomu a její inhibice prokázala potenciál při snižování životaschopnosti buněk očního melanomu, což naznačuje roli v budoucích terapeutických strategiích (82).

Mezi potenciální cílové struktury, jejichž ovlivnění by mohlo odvrátit metastazování, patří Mda-9/Syntenin, matricové metaloproteinázy (MMP) a ADAM10. Všechny tyto cíle se podílejí na buněčné migraci a invazi a jejich inhibice by mohla být buď novým přístupem k modulaci metastatické aktivity, nebo dokonce k prevenci metastáz (83–85).

Glykoproteinový receptor cluster of differentiation 47 (CD47) se ukazuje jako solidní adept na nové cíle imunoterapie. Míra jeho exprese, která inhibuje fagocytózu makrofágů a je zvýšena v reakci na zánětlivé podněty, u očního melanomu koreluje s progresí onemocnění. Anti-CD47 protilátka HuSF9-G4 v kombinaci s dalšími účinnými látkami se ukázala jako slibná ve studiích časně fáze (86).

Hledání dalších léčebných možností se zaměřuje na ovlivnění nádorového genomu, například pomocí genetického narušení těch miRNA, které mají zásadní roli při ovlivňování buněčné proliferace a invaze očního melanomu (87). Existuje naděje, že taková farmako-

logická modulace by mohla nabídnout nové cesty nejen pro léčbu očního melanomu, ale také pro diagnostiku a stanovení prognózy (88, 89). Bylo identifikováno několik genů, které jsou nadměrně exprimovány v očním melanomu a ovlivňují metastatické chování, jako např. *ASAP1*, *TCE1*, *PTP4A3*, *CNKSR3* a *NFKB* (90). Otázka, zda přímé ovlivnění těchto genů může mít význam pro snížení metastáz očního melanomu, je předmětem značného zájmu.

Ve fázi výzkumu jsou i nekonvenční metody. Například vysoce intenzivní fokusovaný ultrazvuk a sonodynamická terapie prokázaly potenciál při léčbě primárního očního mela-

nomu a nabízejí výhody při hluboké penetraci tkání a selektivní destrukci nádorových buněk (91). Dalším slibným přístupem je využití látek jako AU-011, která se selektivně váže na nádorové buňky a je aktivována laserem. Tato metoda šetrící zrak se ukázala jako slibná při léčbě malých choroidálních melanomů (92).

Závěr

Terapeutické možnosti okulárního melanomu zahrnující lokální a systémové strategie se v posledních letech výrazně rozšířily. Dříve používaná chemoterapie postupně ztrácí svůj význam, do popředí se dostává imunotera-

pie a zejména tebentafusp, lék ze skupiny immTAC.

I když lokální léčba zlepšila kontrolu nádoru při zachování co nejvíce zrakových funkcí, riziko vzniku metastáz je stále vysoké. V oblasti systémové léčby metastazujícího očního melanomu se situace rychle mění. Od historicky nejpoužívanějšího způsobu léčby pomocí chemoterapie dochází ke snaze využití cílené terapie a imunoterapie. Personalizovaný přístup využívající hlubší pochopení molekulárních a genetických aspektů onemocnění by mohl vést k nalezení účinnějších a méně toxických léčebných modalit.

LITERATURA

- McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005;103(5):1000-1007.
- Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2309-2315.
- Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond)*. 2017;31(2):241-257.
- Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997. *Ophthalmology*. 2003;110(5):956-961.
- Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, et al. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:279-289.
- Li Y, Shi J, Yang J, et al. Uveal melanoma: progress in molecular biology and therapeutics. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920965852.
- Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2191-2199.
- Bauer J, Kilic E, Vaarwater J, et al. Oncogenic GNAQ mutations are not correlated with disease-free survival in uveal melanoma. *Br J Cancer*. 2009;101(5):813-815.
- Park JJ, Diefenbach RJ, Joshua AM, et al. Oncogenic signaling in uveal melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2018;31(6):661-672.
- Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science*. 2010;330(6009):1410-1413.
- Thomas S, Pütter C, Weber S, et al. Prognostic significance of chromosome 3 alterations determined by microsatellite analysis in uveal melanoma: a long-term follow-up study. *Br J Cancer*. 2012;106(6):1171-1176.
- Damato B, Coupland SE. A reappraisal of the significance of largest basal diameter of posterior uveal melanoma. *Eye (Lond)*. 2009;23(12):2152-2160; quiz 2161-2162.
- Pašalić D, Nikuševa-Martić T, Sekovanić A, et al. Genetic and Epigenetic Features of Uveal Melanoma-An Overview and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16).
- Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, et al. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(1):38-44.
- Yu GP, Hu DN, McCormick S, et al. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? *Am J Ophthalmol*. 2003;135(6):800-806.
- Vajdic CM, Krickler A, Giblin M, et al. Sun exposure predicts risk of ocular melanoma in Australia. *Int J Cancer*. 2002;101(2):175-182.
- Vajdic CM, Krickler A, Giblin M, et al. Artificial ultraviolet radiation and ocular melanoma in Australia. *Int J Cancer*. 2004;112(5):896-900.
- Vajdic CM, Krickler A, Giblin M, et al. Eye color and cutaneous nevi predict risk of ocular melanoma in Australia. *Int J Cancer*. 2001;92(6):906-912.
- Nayman T, Bostan C, Logan P, et al. Uveal Melanoma Risk Factors: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Curr Eye Res*. 2017;42(8):1085-1093.
- Finger PT. The 7th edition AJCC staging system for eye cancer: an international language for ophthalmic oncology. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(8):1197-1198.
- Glezhlová J. Local therapy of uveal melanomas. *Onkologie*. 2022;16(2):87-90.
- Tsotridou E, Loukovitis E, Tsiropoulos GN, et al. Radiation treatment methods in uveal melanoma. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2021;10(1):32-42.
- Triozzi PL, Singh AD. Adjuvant Therapy of Uveal Melanoma: Current Status. *Ocular Oncology and Pathology*. 2014;1(1):54-62.
- Desjardins L, Dorval T, Lévy C, et al. Etude randomisée de chimiothérapie adjuvante par le Dédicène dans le mélanome choroidien. 1998.
- McLean IW, Berd D, Mastrangelo MJ, et al. A randomized study of methanol-extraction residue of bacille Calmette-Guerin as postsurgical adjuvant therapy of uveal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 1990;110(5):522-526.
- Lane AM, Egan KM, Harmon D, et al. Adjuvant interferon therapy for patients with uveal melanoma at high risk of metastasis. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2206-2212.
- Richtig E, Langmann G, Schlemmer G, et al. Verträglichkeit und Wirksamkeit einer adjuvanten Interferon-alfa-2b-Behandlung beim Aderhautmelanom. *Der Ophthalmologe*. 2006;103:506-511.
- Voelter V, Schalenbourg A, Pampallona S, et al. Adjuvant intra-arterial hepatic fotemustine for high-risk uveal melanoma patients. *Melanoma Res*. 2008;18(3):220-224.
- Damato B, Coupland SE. Translating uveal melanoma cytogenetics into clinical care. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(4):423-429.
- Onken MD, Worley LA, Tuscan MD, et al. An accurate, clinically feasible multi-gene expression assay for predicting metastasis in uveal melanoma. *J Mol Diagn*. 2010;12(4):461-468.
- Bedikian AY, Legha SS, Mavligit G, et al. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: a review of the M. D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors. *Cancer*. 1995;76(9):1665-1670.
- Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2101-2107.
- Augsburger JJ, Corrêa ZM, Shaikh AH. Effectiveness of treatments for metastatic uveal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):119-127.
- Luke JJ, Callahan MK, Postow MA, et al. Clinical activity of ipilimumab for metastatic uveal melanoma: a retrospective review of the Dana-Farber Cancer Institute, Massachusetts General Hospital, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, and University Hospital of Lausanne experience. *Cancer*. 2013;119(20):3687-3695.
- Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pre-treated, uveal melanoma. *Ann Oncol*. 2013;24(11):2911-2915.
- 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;10(3):e0118564.
- Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer*. 2016;122(21):3344-3353.
- Kottschade LA, McWilliams RR, Markovic SN, et al. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res*. 2016;26(3):300-303.
- Pelster MS, Gruschus SK, Bassett R, et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):599-607.
- Oates J, Jakobsen BK. ImmTACs: Novel bi-specific agents for targeted cancer therapy. *Oncoimmunology*. 2013;2(2):e22891.
- Carvajal RD, Butler MO, Shoushtari AN, et al. Clinical and molecular response to tebentafusp in previously treated patients with metastatic uveal melanoma: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2022;28(11):2364-2373.
- Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 2021;385(13):1196-1206.
- Dhillon S. Tebentafusp: First Approval. *Drugs*. 2022;82(6):703-710.
- Podhorec J, Lakomý R, Poprach A, et al. Imunoterapie v léčbě metastatického uveálního melanomu. *Onkologie*. 2022;16(3):130-133.
- Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo JF, et al. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;311(23):2397-2405.
- Carvajal RD, Schwartz GK, Mann H, et al. Study design and rationale for a randomised, placebo-controlled, double-blind study to assess the efficacy of selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma (SUMIT). *BMC Cancer*. 2015;15:467.
- Infante JR, Fecher LA, Falchook GS, et al. Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(8):773-781.
- Shoushtari AN, Kudchadkar RR, Panageas K, et al. A randomized phase 2 study of trametinib with or without

GSK2141795 in patients with advanced uveal melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15_suppl):9511-9511.

49. Sorrentino G, Ruggeri N, Specchia V, et al. Metabolic control of YAP and TAZ by the mevalonate pathway. *Nat Cell Biol*. 2014;16(4):357-366.

50. Amaro AA, Gangemi R, Emionite L, et al. Cerivastatin Synergizes with Trametinib and Enhances Its Efficacy in the Therapy of Uveal Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3).

51. Wu X, Li J, Zhu M, et al. Protein kinase C inhibitor AEB071 targets ocular melanoma harboring GNAQ mutations via effects on the PKC/Erk1/2 and PKC/NF- κ B pathways. *Mol Cancer Ther*. 2012;11(9):1905-1914.

52. Park JJ, Stewart A, Irvine M, et al. Protein kinase inhibitor responses in uveal melanoma reflects a diminished dependency on PKC-MAPK signaling. *Cancer Gene Therapy*. 2022;29(10):1384-1393.

53. Cao L, Chen S, Sun R, et al. Darovasertib, a novel treatment for metastatic uveal melanoma. *Front Pharmacol*. 2023;14:1232787.

54. Chen X, Wu Q, Tan L, et al. Combined PKC and MEK inhibition in uveal melanoma with GNAQ and GNA11 mutations. *Oncogene*. 2014;33(39):4724-4734.

55. Bauer S, Larkin J, Hodi FS, et al. A phase Ib trial of combined PKC and MEK inhibition with sotrastaurin and binimetinib in patients with metastatic uveal melanoma. *Frontiers in Oncology*. 2023;12.

56. Khalili JS, Yu X, Wang J, et al. Combination small molecule MEK and PI3K inhibition enhances uveal melanoma cell death in a mutant GNAQ- and GNA11-dependent manner. *Clin Cancer Res*. 2012;18(16):4345-4355.

57. Pereira PR, Odashiro AN, Marshall JC, et al. The role of c-kit and imatinib mesylate in uveal melanoma. *J Carcinog*. 2005;4:19.

58. Penel N, Delcambre C, Durando X, et al. O-Mel-Inib: a Cancéro-pôle Nord-Ouest multicenter phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic uveal melanoma. *Invest New Drugs*. 2008;26(6):561-565.

59. Sacco J, Nathan P, Danson S, et al. Sunitinib versus dacarbazine as first-line treatment in patients with metastatic uveal melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31:9031-9031.

60. Mouriaux F, Servois V, Parienti JJ, et al. Sorafenib in metastatic uveal melanoma: efficacy, toxicity and health-related quality of life in a multicentre phase II study. *Br J Cancer*. 2016;115(1):20-24.

61. Bhatia S, Moon J, Margolin KA, et al. Phase II trial of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with metastatic uveal melanoma: SWOG S0512. *PLoS One*. 2012;7(11):e48787.

62. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes*

Cancer. 2011;2(12):1097-1105.

63. Missotten GS, Notting IC, Schlingemann RO, et al. Vascular endothelial growth factor a in eyes with uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(10):1428-1434.

64. Yang H, Jager MJ, and Grossniklaus HE. Bevacizumab suppression of establishment of micrometastases in experimental ocular melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(6):2835-2842.

65. Tarhini AA, Frankel P, Margolin KA, et al. Aflibercept (VEGF Trap) in inoperable stage III or stage IV melanoma of cutaneous or uveal origin. *Clin Cancer Res*. 2011;17(20):6574-6581.

66. Piperno-Neumann S, Diallo A, Etienne-Grimaldi MC, et al. Phase II Trial of Bevacizumab in Combination With Temozolomide as First-Line Treatment in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. *Oncologist*. 2016;21(3):281-282.

67. Sharma A, Stei MM, Fröhlich H, et al. Genetic and epigenetic insights into uveal melanoma. *Clin Genet*. 2018;93(5): 952-961.

68. Seto E, Yoshida M. Erasers of histone acetylation: the histone deacetylase enzymes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(4):a018713.

69. Landreville S, Agapova OA, Matatall KA, et al. Histone deacetylase inhibitors induce growth arrest and differentiation in uveal melanoma. *Clin Cancer Res*. 2012;18(2):408-416.

70. Dai W, Zhou J, Jin B, et al. Class III-specific HDAC inhibitor Tenovin-6 induces apoptosis, suppresses migration and eliminates cancer stem cells in uveal melanoma. *Sci Rep*. 2016;6:22622.

71. Jespersen H, Olofsson Bagge R, Ullenhag G, et al. Concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma (PEMDAC study): protocol for a multicenter phase II open label study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):415.

72. Faião-Flores F, Emmons MF, Durante MA, et al. HDAC Inhibition Enhances the In Vivo Efficacy of MEK Inhibitor Therapy in Uveal Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2019;25(18):5686-5701.

73. Booth L, Roberts JL, Sander C, et al. Neratinib and entinostat combine to rapidly reduce the expression of K-RAS, N-RAS, Ga(q) and Ga(11) and kill uveal melanoma cells. *Cancer Biol Ther* 2019;20(5):700-710.

74. Rowcroft A, Loveday BPT, Thomson BNJ, et al. Systematic review of liver directed therapy for uveal melanoma hepatic metastases. *HPB (Oxford)*. 2020;22(4):497-505.

75. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(11):1192-1197.

76. Mariani P, Almubarak MM, Kollen M, et al. Radiofrequency ablation and surgical resection of liver metastases from uveal melanoma. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(5):706-712.

77. Servois V, Bouhadiba T, Dureau S, et al. Iterative treatment with surgery and radiofrequency ablation of uveal melano-

ma liver metastasis: Retrospective analysis of a series of very long-term survivors. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(9):1717-1722.

78. Ghanaati H, Mohammadifard M, Mohammadifard M. A review of applying transarterial chemoembolization (TACE) method for management of hepatocellular carcinoma. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(10):3553-3560.

79. Sundram FX, Buscombe JR. Selective internal radiation therapy for liver tumours. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(5):449-453.

80. Laface C, Laforgia M, Molinari P, et al. Hepatic Arterial Infusion of Chemotherapy for Advanced Hepatobiliary Cancers: State of the Art. *Cancers (Basel)*. 2021;13(12).

81. Dewald CLA, Warnke MM, Brünig R, et al. Percutaneous Hepatic Perfusion (PHP) with Melphalan in Liver-Dominant Metastatic Uveal Melanoma: The German Experience. *Cancers (Basel)*. 2021;14(1).

82. Bailey FP, Clarke K, Kalirai H, et al. Kinome-wide transcriptional profiling of uveal melanoma reveals new vulnerabilities to targeted therapeutics. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2018;31(2):253-266.

83. Croce M, Ferrini S, Pfeffer U, et al. Targeted Therapy of Uveal Melanoma: Recent Failures and New Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6).

84. Béliveau A, Bérubé M, Rousseau A, et al. Expression of integrin α 5 β 1 and MMPs associated with epithelioid morphology and malignancy of uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(8):2363-2372.

85. Lai K, Conway RM, Crouch R, et al. Expression and distribution of MMPs and TIMPs in human uveal melanoma. *Exp Eye Res*. 2008;86(6):936-941.

86. Advani R, Flinn I, Popplewell L, et al. CD47 Blockade by Hu5F9-G4 and Rituximab in Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;379(18):1711-1721.

87. Li YF, Dong L, Li Y, Wei WB. A Review of MicroRNA in Uveal Melanoma. *Onco Targets Ther*. 2020;13:6351-6359.

88. Li Y, Luo JT, Liu YM, et al. miRNA-145/miRNA-205 inhibits proliferation and invasion of uveal melanoma cells by targeting NPR1/CDC42. *Int J Ophthalmol*. 2020;13(5):718-724.

89. Qi Y, Cui Q, Zhang W, et al. Long Non-Coding RNA GAS5 Targeting microRNA-21 to Suppress the Invasion and Epithelial-Mesenchymal Transition of Uveal Melanoma. *Cancer Manag Res*. 2020;12:12259-12267.

90. Damato B, Dopierala JA, Coupland SE. Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Cancer Res*. 2010;16(24): 6083-6092.

91. Bilmin K, Synoradzki KJ, Czarnecka AM, et al. New Perspectives for Eye-Sparing Treatment Strategies in Primary Uveal Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2021;14(1).

92. Kines RC, Varsavsky I, Choudhary S, et al. An Infrared Dye-Conjugated Virus-like Particle for the Treatment of Primary Uveal Melanoma. *Mol Cancer Ther*. 2018;17(2):565-574.