

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 Gα 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 Gα 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