

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 acetylace 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