

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-