

Současné možnosti nechirurgické léčby melanomu v praxi

MUDr. Miroslav Důra

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Melanom je nejzhoubnější kožní nádor, který je znám pro svou vysokou mortalitu a opožděné zakládání metastáz. Terapie metastazujícího melanomu v současné době prochází „zlatou érou“, jelikož se na trhu objevují nová léčiva ze skupin imunoterapeutik a cílených léků. Tyto léky signifikantně zvyšují četnost navozených remisí a prodlužují celkové přežití. Princip imunoterapeutik je založen na blokování inhibičních kontrolních bodů imunity, s cílem zvýšit efektivitu vlastního imunitního systému vůči nádorovým buňkám. Na trh přichází další moderní léčiva a pozitivní trend v léčbě metastazujícího melanomu bude jistě pokračovat. Článek předkládá průřez problematikou léčby časných a pozdních stadií melanomu s přihlédnutím k moderní nechirurgické systémové léčbě metastazujícího melanomu a současně její využití v adjuvantní léčbě. Diskutovány jsou nejčastější nežádoucí účinky systémové léčby.

Klíčová slova: melanom, imunoterapie, cílená léčba, nežádoucí účinek, adjuvantní léčba.

Current options of non-surgical treatment of melanoma in practice

Melanoma is the most malignant skin cancer known for its high mortality rate and delayed formation of metastases. The treatment of metastatic melanoma is currently going through a golden age since novel drugs from the classes of immunotherapeutics and targeted agents are becoming available on the market. These drugs significantly increase the rate of induced remissions and prolong overall survival. The mechanism of action of immunotherapeutic drugs is based on blocking of inhibitory immune checkpoints in order to increase the efficacy of the body's own immune system against tumour cells. As more modern agents are being introduced into the market, a positive trend in the treatment of metastatic melanoma will certainly continue. The article presents an overview of the treatment of early- and late-stage melanomas, taking into account the modern non-surgical systemic therapy for metastatic melanoma as well as its use in adjuvant therapy. Also discussed are the most frequent adverse effects of systemic treatment.

Key words: melanoma, immunotherapy, targeted therapy, adverse effect, adjuvant therapy.

Úvod do problematiky a terapie časných stadií melanomu

Melanom je nejzhoubnější nádorem kůže, který se vzácně může vyskytnout i mimo kůži a výjimečně se objevuje metastazující melanom bez známého origa. Melanom je znám svým agresivním biologickým chováním a jeho potenciálem zakládat vzdálené metastázy v horizontu řady let od iniciální diagnózy.

Incidence melanomu stoupá meziročně nejen v České republice, ale prakticky po celém světě. Melanom se stále častěji vysky-

tuje i u mladších věkových skupin pacientů. Zároveň se jedná o preventabilní nádor díky možnosti kontrol kožního krytu dermatoskopem a edukaci v samovyšetřování.

Nejsilnějšími prognostickými faktory nadále zůstávají tloušťka nádoru dle Breslowa a přítomnost ulcerace.

Léčebnou metodou volby časných stadií melanomu zůstává **chirurgická léčba**, konkrétně radikální široká excize primárního nádoru s dostatečným ochranným lemem a v závislosti na hodnotě dle Breslowa je in-

dikováno mapování sentinelové uzliny. V případě pokročilých melanomů je před chirurgickým zákrokem rutinní praxí provedení stagingového celotělového CT k vyloučení diseminace onemocnění. S výhodou je možno užít i celotělový scan pomocí PET/CT.

Samotná exstirpace sentinelové uzliny nezlepšuje prognózu onemocnění, je však zásadním stagingovým vyšetřením. Pozitivita sentinelové uzliny pacienta posunuje do klinického stadia III, které je v dnešní době indikací k zahájení adjuvantní terapie (viz dále).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Miroslav Důra, Miroslav.Dura@vfn.cz
Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2021; 15(2): 78–82
Článek přijat redakcí: 12. 3. 2021
Článek přijat k publikaci: 30. 4. 2021

Automatická indikace následné exenterace při pozitivitě sentinelové uzliny již dnes patří minulosti. Ve studiích bylo prokázáno, že exenterace nezlepšuje celkové přežití v porovnání s pravidelnými kontrolami (1).

Pozdní stadia melanomu a jejich nechirurgická léčba

Metastázy melanomu se mohou objevit prakticky kdekoli v organismu, nejčastěji se však objevují v kůži a podkoží, spádových lymfatických uzlinách, plicích, játrech a kostech. Metastázy CNS včetně leptomeningeální karcinomatózy mají často pozdní nástup a jsou známkou nepříznivé prognózy onemocnění, vzácně se vyskytují jako jediný příznak metastatického onemocnění.

Kožní metastázy se rozlišují trojího typu – satelitní (vzniknuvší do 2 cm od jizvy po primárním nádoru), intranzitní (vzniknuvší mezi jizvou a spádovými lymfatickými uzlinami) a vzdálené.

Metastazující melanom je závažným stavem. Doba dožití pacienta s metastatickým onemocněním se ještě před několika lety pohybovala v horizontu 3 až 6 měsíců.

Z terapeutických možností byla využívána onkochirurgie, paliativní radioterapie, systémová chemoterapie (nejčastěji kombinace vinblastinu, dacarbazinu a cykloplatinu) a v případě izolovaných končetinových metastáz tzv. HILP (hypertermická izolovaná končetinová perfuze) za použití cytostatika melphalanu. Komplikacemi HILP byly v nezávadném procentu chronické lymfedémy a neuropatie z důvodu destrukce lymfatických cév a periferních nervů. V případě nežádoucího úniku melphalanu do systémového oběhu hrozilo riziko kardiotoxicity.

Rok 2011 byl přelomovým rokem v léčbě melanomu, jelikož byl do klinické praxe zaveden první lék ze skupiny imunoterapeutik – ipilimumab. V dalších letech se objevily další imunoterapeutika a cílené léky namířené proti mutované serin-threoninové kináze BRAF a kináze MEK.

S nástupem moderní léčby došlo k signifikantnímu prodloužení přežití bez progresu a prodloužení celkového přežití včetně zlepšení kvality života.

Pokrok v léčbě metastazujícího melanomu postupuje dále a trend zvyšující se úspěšnosti léčby bude jistě pokračovat.

Protinádorová imunoterapie

Protinádorová imunoterapie checkpoint inhibitory, tedy monoklonálními protilátkami zesilujícími protinádorovou imunitní reakci, se do klinické praxe dostala v roce 2011. V tomto roce byl registrován první lék této skupiny – ipilimumab, plně humánní protilátka proti receptoru CTLA-4. Tento receptor je exprimován na T lymfocytech a při jeho vazbě na ligand CD80/CD86 na APC (antigen prezentující buňkách) získává T lymfocyt inhibiční signál a dochází k jeho utlumení. Při blokaci receptoru CTLA-4 ipilimumabem není funkce T lymfocytu inhibována a imunitní reakce je tím potencionována.

Postupně byly vyvinuty další monoklonální protilátky, které vykazaly vyšší účinnost v porovnání s ipilimumabem s vyšší četností navozených parciálních a kompletních odpovědí, jmenovitě jsou jimi nivolumab a pembrolizumab. Tyto monoklonální protilátky jsou namířeny proti receptoru PD-1 (Programed cell Death 1) na T lymfocytech. Za normálních podmínek dochází při navázání receptoru PD-1 na jeho ligand PDL-1, exprimovaný na nádorové buňce, k inhibici funkce T lymfocytu. Při blokaci receptoru PD-1 nivolumabem či pembrolizumabem je tento inhibiční signál přerušen a dochází tím k posílení aktivity imunitního systému.

Až doposud selhala veškerá úsilí o identifikaci exprese PD-1 jakožto prediktivního markeru při terapii inhibitory anti-PD-1. Z tohoto důvodu je léčba protilátkou anti-PD-1 u melanomu nasazována bez nutnosti imunohistochemické analýzy exprese proteinu PD-1.

Podmínkou k zahájení imunoterapie je dobrý výkonnostní status pacienta (0–1) dle skóre ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (tabulka 1). Restaging se provádí pomocí CT vyšetření každé 3 měsíce.

Nivolumab je aplikován intravenózně v plošné dávce 240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny. Pembrolizumab je aplikován taktéž intravenózně v plošné dávce 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů. Obrázek 1 udává kompletní regresi metastáz při terapii pembrolizumabem (klinický obraz a CT korelát).

Vývoj onemocnění na restagingových CT je hodnocen dle přesně definovaných radiologických kritérií **IRECIST** (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors for Immunotherapy). Tato kritéria jsou zaměřena na hodnocení tzv. měřitelných lézí. Nastat mohou 4 typy odpovědí na léčbu – progredující onemocnění, stabilizace onemocnění, parciální odpověď a kompletní odpověď (3).

Dojde-li při terapii checkpoint inhibitory na restagingovém vyšetření pomocí CT k obrazu progresu onemocnění, tedy zvětšení nádorové masy či dokonce vzniku dalších ložisek, nemusí se nutně jednat o reálnou progresi onemocnění. Zvětšení nádorové masy v úvodu terapie může značit tzv. pseudoprogresi, tedy přechodné zvětšení nádoru díky jeho infiltraci T lymfocyty (2). O skutečnou progresi se tedy nejedná a v imunoterapii je možno pokračovat. Pro potvrzení či vyloučení pseudoprogrese bude rozhodující obraz na dalším restagingovém CT.

Tab. 1. Hodnocení výkonnostního stavu dle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

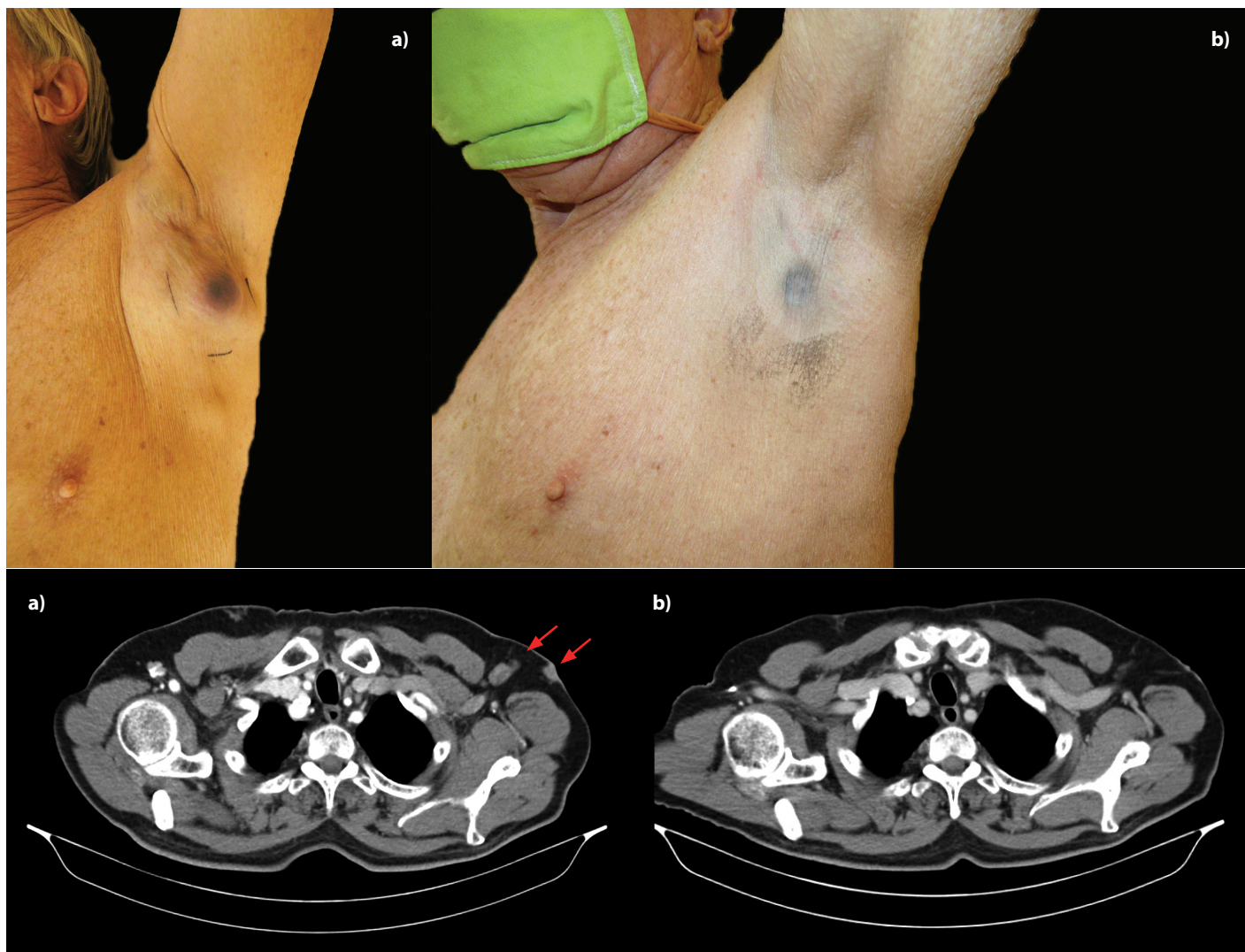
Stupeň	ECOG
0	Plně aktivní, schopen stejné aktivity bez omezení jako před onemocněním.
1	Omezen v těžké fyzické aktivitě, mobilní, schopen vykonávat lehké či sedavou práci (např. domácí či kancelářská práce).
2	Mobilní, schopen sebepéče, neschopen žádné práce. Tráví více než 50 % času během dne mimo lůžko.
3	Schopen pouze částečné sebepéče. Na lůžku či v křesle tráví více než 50 % času během dne.
4	Zcela nesoběstačný. Neschopen sebepéče. Trvale upoután na lůžko či křeslo.
5	Úmrtí.

Tab. 2. Obecná charakteristika gradingu nežádoucích účinků protinádorové léčby dle CTCAE v5.0

Grade	Charakteristika
Grade 1	mírný; bez symptomů; bez nutnosti intervence
Grade 2	střední; s mírnými symptomy; nutnost minimální intervence; limitující instrumentální ADL
Grade 3	vážný; nutnost hospitalizace; limitující personální ADL
Grade 4	život ohrožující; nutná urgentní intervence
Grade 5	úmrtí

ADL – Activities of Daily Living, aktivity denního života

Obr. 1. a) metastatické postižení levé axily před léčbou (klinický obraz a korelát na CT viz šipky), b) kompletní regrese metastáz při terapii pembrolizumabem, zanechávající pouze melaninovou pigmentaci (klinický obraz a CT korelát)



Vedle prokázaného protinádorového efektu vykazují checkpoint inhibitory i specifické spektrum nežádoucích účinků, mezi něž patří kožní toxicita, gastrointestinální toxicita, endokrinní toxicita, pneumotoxicita, hepatotoxicita a nefrotoxicita (4). Je potřeba mít na paměti, že toxicita se může objevit kdykoli v průběhu léčby či dokonce až po jejím vysazení. Pozdní nástup je znám např. u nefrotoxicity.

Závažnost nežádoucích účinků je hodnocena dle mezinárodní standardizované pětistupňové škály CTCAEv5.0 z roku 2017 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, verze 5.0), od které se odvíjí i její management (tabulka 2).

Kožní toxicita je nejčastějším, a zároveň nejčasnějším nežádoucím účinkem imunoterapie, ve většině případů se jedná o makulopapulózní exantém, pruritus či vitiligo. Je známo, že sa-

motná existence kožní toxicity je spojena s lepší odpovědí na léčbu. Při mírných stupních kožní toxicity jsou využívána antihistaminika a lokální kortikosteroidy, v těžších případech systémově podávané kortikosteroidy.

Gastrointestinální toxicita (zejména kolitida) je potenciálně závažný stav, který může progredovat až do perforující kolitidy. V případě vzniku průjmů při imunoterapii je nutno na prvním místě pomýšlet na její toxicitu. V léčbě se uplatňují systémově podávané kortikosteroidy a loperamid.

Endokrinní toxicita (zejména hypofyzitida) může vykazat opožděný nástup. U pacientů je rutinně monitorována hladina kortizolu k časnému zachytu případného hypokortikalismu.

Pneumotoxicita se ve formě pneumonitidy projevuje především dušností, při CT vyšetření má charakteristický obraz. Hepatotoxicita ve

formě elevace jaterních enzymů je většinou asymptomatická. Nefrotoxicita vykazuje ze všech typů nežádoucích účinků nejpozdnější nástup, obvykle má obraz alergické tubulointersticiální nefritidy.

V léčbě imunoterapií je pokračováno do nezvladatelné toxicity či do potvrzené skutečné progresy onemocnění. Dosud není přesně definováno, kdy je možno ukončit imunoterapii při dlouhotrvající kompletní remisi onemocnění. Z Kaplan-Meierových křivek však vyplývá, že checkpoint inhibitory přináší nejen četné, ale i trvalé odpovědi. Křivka přežití si v dlouhodobém sledování udržuje stabilní trend, a to i po vysazení imunoterapie.

Checkpoint inhibitory je dnes možno v indikovaných případech podávat též ve fixní kombinaci ipilimumab + nivolumab (5). Tato léčba je zahájena indukční fází (4 dávky ipilimumabu v dávce 3 mg/kg a nivolumabu v dávce

1 mg/kg, podávané současně každé 3 týdny), dále je pokračováno v monoterapii nivolumabem v plošné dávce. Vedle signifikantně vyššího protinádorového efektu přináší tato léčba i silnější nežádoucí účinky, se kterými má zkušenost naprostá většina pacientů.

Cílená léčba

Druhou skupinou protinádorových léčiv jsou cílené léky, a to inhibitory mutované BRAF kinázy v kombinaci s inhibitorem MEK kinázy.

Přibližně polovina melanomů nese somatickou aktivační mutaci genu pro kinázu BRAF na pozici V600, nejčastěji se jedná o substituci V600E, méně často V600K, ostatní mutace jsou vzácné a klinicky málo významné. Blokáce mutované kinázy BRAF inhibitorem s sebou nese rychlou regresi nádorové masy, v horizontu několika měsíců však často dochází ke vzniku sekundární rezistence a další progresi onemocnění. Tato sekundární rezistence je způsobena bypassem v signální kaskádě Ras, vedoucí např. přes PI3K/AKT signální kaskádu.

Z tohoto důvodu je do kombinace přidán MEK inhibitor, čímž je signální kaskáda Ras-Raf-MEK-ERK blokována na dvou místech a tím je docíleno trvalejšího efektu bez vzniku časné sekundární rezistence.

BRAF inhibitory (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) a MEK inhibitory (kobimetinib, trametinib, binimetinib) jsou perorální malé molekuly s denním užíváním. Tyto léky tvoří fixní kombinace se specifickým dávkováním. V případě vzniku nežádoucích účinků lze dávku léků redukovat.

Vemurafenib (240 mg v jedné tabletě) se užívá v dávce 960 mg 2× denně, kobimetinib (20 mg v jedné tabletě) se užívá v dávce 60 mg 1× denně po dobu 21 dní ve 28denním cyklu.

Dabrafenib (75 mg v jedné tabletě) se užívá v dávce 150 mg 2× denně, trametinib (2 mg v jedné tabletě) se užívá v dávce 2 mg 1× denně.

Encorafenib (75 mg v jedné tabletě) se užívá v dávce 450 mg 1× denně, binimetinib (15 mg v jedné tabletě) se užívá v dávce 45 mg 2× denně.

Spektrum nežádoucích účinků BRAF a MEK inhibitorů je opět specifické, jedná se zejména o kožní toxicitu, která je nejtypičtější pro vemurafenib. Pacienti vykazují silnou

fotosenzibilizaci na složku UVA záření, folikulární keratózu, tvorbu palmoplantárních hyperkeratóz, keratoakantomů či změnu kvality vlasů a jejich kudrnatosti. Nežádoucími účinky dabrafenibu jsou přechodné zvýšené teploty či pyrexie a zimnice. Vzácně se vyskytuje gastrointestinální nesnášenlivost. Další nežádoucí účinky, jako např. reverzibilní centrální serózní retinopatie u MEK inhibitorů, jsou vzácné. Zajímavostí je, že nežádoucí účinky jsou paradoxně nižší v případě kombinované léčby, nežli v monoterapii samotným BRAF inhibitorem. Závažnost nežádoucích účinků je opět hodnocena dle škály CTCAEv5.0.

Pacienti by měli být poučeni o dostatečné ochraně před sluncem. Vzhledem k tomu, že kůže je zcitlivována na UVA složku záření, pacienti se mohou spálit na obnažených částech těla i přes okno či sklo automobilu.

Terapie dabrafenibem je známa přechodným výskytem pyrexii či zimnic. V takovém případě je BRAF i MEK inhibitor přechodně vysazován do normalizace tělesné teploty.

Další modalita léčby

Terapie moderními léčivy může být doplněna chirurgickou léčbou, kryodestrukci exofytických kožních metastáz či konkomitantní zevní radioterapií. Radioterapie aplikovaná současně s protinádorovou imunoterapií může vzácně navodit tzv. abskopální efekt, při němž dochází k navození regrese i metastáz vzdálených, radioterapií neošetřených. Tento fenomén je vysvětlován uvolněním antigenů z rozpadající se nádorové masy, které stimulují antigen prezentující buňky. Následná formace specifických T lymfocytů je schopna likvidovat i vzdálené nádorové masy.

Pro izolované jaterní metastázy se v indikovaných případech užívá chirurgická léčba, radiofrekvenční ablace či transarteriální chemioembolizace.

Pro mozkové metastázy je využíváno selektivní ozáření stereotaktickou radiochirurgií, případně neurochirurgický zákrok. V případě nemožnosti ošetření jednotlivých ložisek pro jejich velikost či četnost se užívá ozařování celého mozku, případně systémová terapie temozolomidem, který však neprokázal u mozkových metastáz melanomu signifikantní efekt na celkové přežití (6).

Jako doplňková léčba injikovatelných kožních a uzlinových metastáz je zkoušena intralézionální aplikace onkolytické vakcíny T-VEC (talimogene laherparepvec), což je geneticky modifikovaný herpetický virus s protinádorovým efektem. Jisté postavení si ještě uchovala intralézionální aplikace rekombinantního interleukinu 2 a interferonu alfa.

Trendem probíhajících klinických studií je kombinační léčba (checkpoint inhibitory + cílená léčba) a klinické hodnocení dalších molekul, jako např. bempedalsleukin. Vzhledem k rozšiřující se paletě možných léčebných modalit a změnám v pravidlech úhrady se otevírá cesta k druhým a následným liniím systémové léčby po selhání linie první.

V pozdních stádiích onemocnění po vyčerpání moderních systémových modalit léčby má stále své místo kombinovaná chemoterapie (nejčastěji vinblastin, dacarbazine, cykloplatina). Je známo, že chemoterapie může prokázat vyšší efekt, byl-li pacient předléčen imunoterapií.

Důležitou součástí péče je psychosociální podpora, symptomatická terapie, paliativní péče a případně hospicová péče.

Adjuvantní terapie

Adjuvantní terapie dnes tvoří nedílnou součást léčby melanomu. V minulosti byla jedinou možností adjuvantní terapie interferonem alfa. Roční adjuvantní subkutánní interferonová terapie však nepřinesla signifikantní zlepšení celkového přežití (7). Zároveň vykazovala vysoké procento nežádoucích účinků včetně chronické únavy, horeček, ztráty hmotnosti, hepatotoxicity, nefrotoxicity a poruch vizu.

V současné době jsou užívány imunoterapeutika a cílené léky pro pacienty po kompletní resekci melanomu klinických stadií III a IV, tzn. po exstirpaci postižených spádových uzlin či po resekci vzdálených kožních či viscerálních metastáz. Pro klinická stadia II, tedy pokročilé primární melanomy bez postižení sentinelové uzliny, je tato terapie ve fázi klinických studií.

Sporná a dosud nezodpovězená je otázka adjuvantní terapie u pacientů, u kterých se objevují v sentinelové lymfatické uzlině pouze izolované nádorové buňky, tito pacienti nejsou v současné době rutinně do programu adjuvantní léčby zahrnováni.

Z imunoterapeutik je v adjuvantní léčbě užíván nivolumab a nově též pembrolizumab. V klinických studiích byla zkoušena i kombinovaná adjuvantní imunoterapie (nivolumab + ipilimumab). Z cílených léků je pro pacienty s detekovanou somatickou mutací BRAF V600 užíván dabrafenib a trametinib.

Adjuvantní terapie imunoterapií checkpoint inhibitory a cílenou léčbou prokázala signifikantní prodloužení doby do progresu onemocnění (8). V současné době je tato terapie hrazena na 1 rok z veřejného zdravotního pojištění.

Ve fázi klinických studií je *neoadjuvantní terapie*, tedy podávání protinádorových léčiv před plánovaným chirurgickým zákrokem

s cílem zvýšit jeho úspěšnost a snížit četnost pooperačních komplikací. Zkoušeny jsou imunoterapeutika a cílené léky u BRAF V600 mutovaného melanomu.

Závěr

Diagnostika a léčba melanomu prožívá v současné době svůj zlatý věk. V diagnostice časných stadií melanomu má nezastupitelnou úlohu dermatoskopie, která umožňuje zachyt melanomů s příznivějšími prognostickými faktory.

Moderní systémová nechirurgická léčba metastazujícího melanomu imunoterapeutiky a cílenými léky posunuje v současné době hranice přežití pacientů se současným zlepše-

ním kvality jejich života do dříve těžko představitelných rozměrů. Tento příznivý trend stále pokračuje a hodnocení nových molekul a léčebných algoritmů stále probíhá.

Jednou z úloh dermatologa je rozpoznání časného melanomu a odeslání pacienta do dermatoonkologického centra. V případě nejistoty není chybou provedení neširoké excize podezřelé pigmentové léze, což umožňuje v případě potvrzení diagnózy melanomu provedení široké excize jizvy s případným mapováním sentinelové uzliny v druhé době. Dermatoonkologické centrum může zároveň pacientovi nabídnout možnost adjuvantní léčby určených stadií melanomu či zařazení pacienta do adjuvantní klinické studie.

LITERATURA

1. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 376(23): 2211–2222.
2. Ma Y, Wang Q, Dong Q, et al. How to differentiate pseudo-progression from true progression in cancer patients treated with immunotherapy. *Am J Cancer Res.* 2019; 9(8): 1546–1553.
3. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer.* 2016; 62: 132–137.

4. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017; 5(1): 95.
5. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 381(16): 1535–1546.

6. Krajsová I, Bauer J. Melanom – imunoterapie a cílená léčba. 1. vydání. Praha: Maxdorf, 2017: 382 s.
7. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, et al. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (6): CD008955.
8. Thomas D, Bello DM. Adjuvant immunotherapy for melanoma. *J Surg Oncol.* 2021; 123: 789–797.