

Adjuvantní léčba maligního melanomu obecně a praktické zkušenosti

MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D., MUDr. Ondřej Kubeček, MUDr. Peter Priester

Klinika onkologie a radioterapie, LF a FN Hradec Králové

Za poslední desetiletí jsme svědky velkého pokroku v léčbě maligního melanomu. Úspěchy v léčbě tohoto onemocnění neodmyslitelně souvisí s pochopením molekulárních pochodů podílejících se na jeho patogenezi a identifikaci klíčových struktur kontrolujících průběh imunitní reakce. Na základě výsledků klinických adjuvantních studií byla do léčebných algoritmů postupně zařazena jak imunoterapie zastoupená checkpoint inhibitory (ipilimumab, pembrolizumab a nivolumab), tak i cílené terapie (dabrafenib plus trametinib) u pacientů s prokázanou mutací v genu *BRAF*.

Následující článek shrnuje základní výsledky stěžejních klinických studií a zamýšlí se nad možnostmi výběru optimální léčby pro pacienta z perspektivy vlastních zkušeností.

Klíčová slova: maligní melanom, adjuvantní terapie, cílená terapie, imunoterapie, checkpoint inhibitory.

Adjuvant therapy of malignant melanoma: general and practical experience

Over the last decade, we have witnessed remarkable progress in the treatment of malignant melanoma. Success in treating this disease is inextricably linked to understanding the molecular processes involved in its pathogenesis and the identification of critical structures controlling the immune response. Based on the results from clinical adjuvant studies, immunotherapy represented by checkpoint inhibitors (ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab) and targeted therapy (dabrafenib plus trametinib) in patients with a proven *BRAF* gene mutation were gradually included in the treatment algorithms.

Key words: malignant melanoma, adjuvant therapy, targeted therapy, immunotherapy, checkpoint inhibitors.

Úvod

Léčba maligního melanomu zaznamenala v poslední dekádě výrazné změny, a to jak v paliativní, tak adjuvantní indikaci. Snaha o etablování adjuvantní léčby maligního melanomu u lokálně pokročilých stadií souvisí s mírou rizika relapsu a délkou přežití u lokálně pokročilého, chirurgicky řešitelného onemocnění. Zatímco pětileté přežití u klinického stadia IA je 97 %, v případě stadia IIIC je to pouze 40 % (1).

V minulosti byla v tomto směru zkoušena některá cytostatika (např. lomustin a dakarbazin), ale i radioterapie. Jedinou modalitou, které vedla k prodloužení přežití bez recidivy (RFS) a v selektovaných podskupinách i cel-

kového přežití (OS), byla imunoterapie, a to konkrétně léčba interferonem α . Tato léčba se stala na dlouhá léta standardem adjuvantní terapie, byť její benefit byl relativně skromný a toxicita nezanedbatelná.

Etablováním checkpoint inhibitorů a cílené terapie u pacientů s generalizovaným maligním melanomem došlo ke zvýšení zájmu o tyto léky také v adjuvantní léčbě. A podobně jako u metastatického onemocnění i zde tyto inovativní léky prokázaly superioritu nad dosud standardním přístupem. Účinnost těchto léčebných přístupů se zrcadlí v snížení rizika relapsu onemocnění z 20 % na 50 %. V současné době jsou pro adjuvantní léčbu registrovány nivolumab (2), pembrolizumab

(3) a v případě mutovaného genu *BRAF* dvoj-kombinace cílených léků dabrafenibu (*BRAF* inhibitor) s trametinibem (*MEK* inhibitor) (4).

Následující článek shrnuje výsledky stěžejních klinických studií a zamýšlí se nad možnostmi výběru optimální léčby pro konkrétního pacienta. Spíše než přímé srovnání jednotlivých léčebných postupů má tento článek za cíl poskytnout čtenářům praktický pohled na adjuvantní léčbu maligního melanomu doplněný vlastními zkušenostmi z klinické praxe.

Interferon alfa v adjuvantní léčbě maligního melanomu

Interferony jsou přirozeně se vyskytující proteiny s širokým spektrem biologické akti-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D., jindrich.kopecky@fnhk.cz

Klinika onkologie a radioterapie LF a FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Onkologie 2021; 15(4): 158–163

Článek přijat redakcí: 30. 4. 2021

Článek přijat k publikaci: 1. 6. 2021

vity zahrnující antivirovou, imunomodulační a antiproliferativní aktivitu a schopnost potenciace buněčné diferenciaci.

Na základě výsledků klinických studií, ve kterých bylo léčeno více než 8 000 pacientů, můžeme říct, že léčba interferonem má sice statisticky významný vliv na OS a o něco významnější vliv na prodloužení celkového přežití bez choroby (DFS). Nicméně klinický benefit při použití interferonu α je velmi malý.

K osvětlení přínosu adjuvantní léčby interferonem α , byly v minulosti provedeny rozsáhlé meta-analýzy (5–9). Na základě jejich výsledků a závěrů dvou klinických studií, které přímo porovnávaly různá dávkovací schémata, nebyl prokázán rozdíl v účinnosti mezi jednotlivými dávkovacími schématy (6, 10, 11). Co se týče OS, tak byla zjištěna redukce relativního rizika úmrtí o 11 % což odpovídá redukci absolutního rizika o 3,4 % (95 % CI 5,6–1,2 %) (5). Při porovnávání studií s ohledem na zlepšení v parametrech DFS a OS došlo v případě vysokodávkovaného interferonu (HDI, 20 MU/m²/den intravenózně po dobu jednoho měsíce) u jedné studie ze tří ke zlepšení (11–13) a v případě studií s nižším dávkováním pouze jedna z šesti studií prokázala zlepšení PFS a OS (11, 14–18).

Přesto, že adjuvantní léčba interferonem α splnila z historického hlediska svou úlohu, byla s ohledem na svoji limitovanou účinnost a významnou toxicitu nahrazena modernějšími a výrazně účinnějšími metodami, tj. imunoterapií checkpoint inhibitory a cílenou léčbou. I ve skromných podmínkách naší země můžeme adjuvantní léčbu interferonem α v současnosti označit za obsolentní.

Moderní léky v adjuvantní léčbě maligního melanomu

Hlavními zástupci této skupiny léků, které je možné aplikovat v adjuvantním režimu u lokálně pokročilého maligního melanomu a v některých případech po kompletní chirurgické resekci metastatického onemocnění, jsou monoklonální protilátky zaměřené proti cytotoxickému antigenu asociovanému s T-lymfocyty (CTLA-4), membránovému proteinu programované buněčné smrti (programmed death receptor 1, PD-1) a v případě mutace genu *BRAF* inhibitory *BRAF* a *MEK* kinázy (dabrafenib + trametinib).

Tab. 1. Přehled doby bez progresu (RFS) pro jednotlivé adjuvantní klinické studie

	RFS (měsíce)	HR	RFS 1leté %	RFS 3leté %	RFS 5leté %
Checkmate 238 (19)					
Nivolumab	52,4	0,71	70	58	52*
Ipilimumab	24,1		61	45	41*
Keynote 054 (20)					
Pembrolizumab	NR	0,56	75	64	NR
Placebo	NR		61	44	NR
Combi AD (21)					
Dabrafenib Trametinib	NR	0,51	88	58	52
Placebo	16,6		56	39	36

* výsledky 4letého sledování; NR – nebylo hlášeno; RFS – relapse free survival

Mechanismem účinku checkpoint inhibitorů je narušení receptorové vazby, která za normálních okolností vede k vyvolání inhibičního signálu s následným útlumem imunitní aktivity. Prvním z tzv. „moderních“ léků v adjuvantní terapii maligního melanomu, byl ipilimumab, plně humánní IgG1 monoklonální protilátka namířená proti CTLA-4. Časné zavedení anti-PD-1 protilátek do adjuvantní léčby maligního melanomu však neumožnilo, aby se v této indikaci etabloval, zejména z důvodu vysoké toxicity. V Evropské unii není ipilimumab pro adjuvantní léčbu maligního melanomu registrován.

Hlavními zástupci adjuvantní imunoterapie jsou léky, které jsou namířeny proti receptoru PD-1 – pembrolizumab a nivolumab (2, 3). V současné době jsou v České republice k dispozici a mají úhradu oba zmiňované preparáty. Základní parametry doby do relapsu (RFS) jednotlivých studií jsou uvedeny v tabulce 1.

Nivolumab je plně humánní IgG4 monoklonální protilátka proti PD-1 receptoru. Ve studii fáze 3 (CheckMate 238) byl porovnáván ipilimumab 10 mg/kg s nivolumabem 3 mg/kg u pacientů po kompletní resekci maligního melanomu stadia IIIB–IV po dobu jednoho roku (2). Přínos z adjuvantní terapie nivolumabem byl pozorován ve všech podskupinách, bez ohledu na stadium onemocnění, mikroskopické versus makroskopické uzlinové postižení, stav ulcerace primárního nádoru, mutaci genu *BRAF* a expresi PD-L1. Aktualizované výsledky z dlouhodobějšího sledování s mediánem 50 měsíců (19) dokládají čtyřleté přežití bez recidivy 51,7 % ve skupině s nivolumabem a 41,2 % ve skupině s ipilimumabem (HR 0,71; 95 % CI 0,60–0,86). Medián RFS byl v případě léčby nivolumabem více než dvojnásobný ve srovnání s ipilimumabem (52,4 vs. 24,1 měsí-

ců). Data týkající se OS nebyla doposud pro nedostatečný počet událostí publikována. Čtyřleté OS bylo 77,9 % pro nivolumab a 76,6 % v případě ipilimumabu. Je však jisté, že do hodnocení OS se promítne i následná terapie, kdy následnou léčbu dostalo 33 % pacientů léčených nivolumabem a 42 % pacientů po léčbě ipilimumabem. Nežádoucí účinky související s léčbou stupně 3–4 byly mnohem vyšší v rameni s ipilimumabem (45,9 %), ve srovnání s ramenem s nivolumabem (14,4 %). Ukončení léčby z důvodů nežádoucích účinků bylo vyšší v rameni s ipilimumabem (42 vs. 8 %) (22).

Pembrolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru PD-1, která blokuje jeho interakci s ligandy PD-L1 a PD-L2. Studie Keynote 054 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze 3, ve které byl srovnáván pembrolizumab (200 mg každé 3 týdny) s placebem u pacientů ve stadiu IIIA, B, C (3). V této studii byl umožněn cross-over v průběhu terapie z ramene s placebem. Jednoletý RFS byl ve skupině s pembrolizumabem 75,4 % a ve skupině s placebem 61,0 %. Léčba pembrolizumabem vedla ke snížení rizika návratu onemocnění o 43 % (HR 0,57; 98,4% CI: 0,43–0,74; $p < 0,001$) (3). Přínos pembrolizumabu se zdá být podobný u všech pacientů bez ohledu na přítomnost *BRAF* mutace, expresi PD-L1, mikroskopické a makroskopické postižení uzlin, přítomnost ulcerace, věk a pohlaví. Nežádoucí účinky související s léčbou stupně 3–5 byly hlášeny u 14,7 % pacientů ve skupině s pembrolizumabem a u 3,4 % ve skupině s placebem. Míra ukončení léčby v důsledku nežádoucích příhod byla 13,0 % ve skupině s pembrolizumabem a 1,8 % ve skupině s placebem.

Mutace genu *BRAF* se vyskytuje přibližně u 40 % pacientů s maligním melanomem, při-

čemž až v 90 % se jedná o mutaci V600E (22). Podobně jako v případě imunoterapie došlo k posunu použití cílené terapie z čistě paliativní indikace k adjuvantní léčbě. Dabrafenib a trametinib jsou jedinými zástupci cílené terapie, kteří prokázali přínos v adjuvantní léčbě maligního melanomu. V současné době máme pětiletá data hodnocení adjuvantní studie COMBI-AD (21). V rameni s kombinovanou léčbou nebyl medián RFS dosud dosažen oproti 16,6 měsíce u pacientů dostávajících placebo (HR = 0,51; 95 % CI: 0,42–0,61), 5 let bez relapsu přežívalo 52 % nemocných na kombinované léčbě a 36 % pacientů ve skupině s placebem. Přínos kombinované terapie pro prodloužení období do relapsu proti placebo byl patrný napříč všemi podskupinami nemocných. Závažné nežádoucí účinky byly popsány u 36 % pacientů a k ukončení léčby z důvodů toxicity došlo u 26 % pacientů na kombinované léčbě.

Jak vybrat ten správný lék v adjuvanci?

Bohužel, přestože zní otázka jednoduše, je velmi složitá a komplexní. A musíme si přiznat, že ačkoliv nové poznatky a pokrok v medicíně je jednoznačný, stále platí ona Platonova věta z Obrany Sokratovy: „Zdá se tedy, že alespoň v této maličkosti jsem moudřejší, protože nejsem toho názoru, že něco vím o věcech, o kterých nic nevím.“

Je nutné u pacienta zahajovat adjuvantní léčbu?

První otázkou, kterou bychom si měli položit, je zda u konkrétního pacienta adjuvantní léčbu vůbec indikovat. Ačkoliv tato otázka se může zdát být nadbytečná, je dobré si uvědomit, jaké údaje o účinnosti a bezpečnosti v dané situaci máme. Pokud bychom se řídili pouze zněním úhradové vyhlášky, pak bychom měli zahájit léčbu u každého pacienta s rozsahem nemoci odpovídajícímu třetímu klinickému stadiu a v případě nivolumabu také u čtvrtého stadia po kompletním odstranění metastáz.

Při pohledu na jednotlivé klinické studie můžeme konstatovat, že jedno z hlavních vstupních kritérií byla přítomnost metastáz v lymfatické uzlině větší než 1 mm a dále provedení kompletní lymfadenektomie.

Je nutné si uvědomit, že v době výše jmenovaných klinických studií byla používána starší verze TNM klasifikace sedmé verze, zatímco v současné době je již platná osmá verze. Rozdíl mezi sedmou a osmou verzí se v případě maligního melanomu dotýkal mj. právě třetího klinického stadia. Nejmarkantněji se tato změna promítá do definice stadia IIIA s pětiletým přežíváním téměř 90 %, zatímco dle předchozí verze mělo toto stadium přežití jen 76 % (23). I díky těmto změnám jsem svědky zdánlivého paradoxu v tom, kdy existuje možnost adjuvantní léčby pro stadium IIIA, avšak nikoli pro stadium IIC, které má horší prognózu.

Tak jako v případě změny TNM klasifikace, je nutné pohlížet i na změnu současného postoje k indikacím kompletních lymfadenektomií. Na základě klinických studií MSLT-I, MSLT-II a DeCOG je od tohoto přístupu v určitých situacích ustupováno (24–26). Ukazuje se totiž, že v případě mikroskopického postižení uzlin mohou mít pacienti příznivý průběh i při pouhém sledování a mohou být ušetřeni potenciálních komplikací ve smyslu lymfedému končetin (27).

Lze předpokládat, že efekt léčby bude zachován i v případech, kdy velikost metastázy v lymfatické uzlině nepřesahuje 1 mm. Nabízí se však otázka, zda je nutné u pacientů ve stadiu IIIA zahajovat léčbu, když víme, že mají excelentní prognózu. O tom svědčí i výsledky studie hodnotící adjuvantní podání pembrolizumabu, která používala osmou verzi TNM klasifikace (28).

Vzhledem k tomu, že klinické studie zcela neodpovídají situacím reálného světa, není možné podat jednoznačné doporučení, které by v sobě zahrnulo veškeré aspekty indikace adjuvantní léčby. A stejně jako v jiných případech bude záviset indikace na zkušenostech lékaře a lékařů, kteří se touto problematikou zabývají. Je potřeba dodat, že otázka nepodání adjuvantní léčby, byť by se jednalo o onemocnění s postižením uzliny izolovanými nádorovými buňkami, je nutné pečlivě probrat a vysvětlit pacientovi tak, aby se zamezilo možnostem budoucích sporů.

Která z léčebných metod je účinnější?

Na tuto otázku bohužel do dnešního dne nemáme spolehlivou odpověď. Stejně

jako v případě metastatického onemocnění se doposud nepodařilo odhalit spolehlivé prediktivní markery, které by nám pomohly v rozhodování o volbě terapie. Jediným v současnosti využívaným prediktivním markerem tak zůstává přítomnost mutace genu *BRAF*. Pacienti nesoucí tuto mutaci mají předpoklady k léčebné odpovědi na léčbu kombinací *BRAF* a *MEK* inhibitorů. Rovněž však víme, že přítomnost této mutace nevyklučuje účinnost imunoterapie.

V tomto případě tak stojíme před dilematem, zda použít imunoterapii či cílenou léčbu. Nemáme a pravděpodobně ani nikdy nebudeme mít k dispozici prospektivní studie, které by oba přístupy srovnávaly. Při nepřímém srovnání obou léčebných přístupů z randomizovaných studií se ukazuje, že v průběhu prvního roku dochází k vyššímu počtu relapsu u pacientů léčených imunoterapií. Naopak v průběhu dalších let je procento relapsů dvojnásobné u cílené terapie. Nicméně při hodnocení výsledků s tří a pětiletým sledováním se zdá, že u imunoterapie i cílené léčby lze pro míru relapsu pozorovat fázi plateau, která se drží okolo 50–60 %. Snížení absolutního rizika relapsu se zdá být u imunoterapie i kombinované cílené léčby obdobné (15–20 %) (3, 19, 21).

V současné době lze považovat za chybu, není-li u III. klinického stadia vyšetřen či znám mutační stav genu *BRAF*. Na druhou stranu jistě existují klinické situace, kde není možné přítomnost mutace *BRAF* stanovit. Jednou z takových situací může být nedostatečné množství materiálu v případě, že máme k dispozici pouze materiál z vyšetřované sentinelové uzliny. V takovémto případě je jistě oprávněné použít anti-PD-1 terapii.

Při hodnocení účinnosti anti-PD-1 monoklonálních protilátek (nivolumabu a pembrolizumabu) musíme konstatovat, že neexistuje důkaz, který by upřednostňoval jeden lék před druhým. Pokud bychom se striktně drželi výsledků klinických studií a jejich vstupních kritérií, museli bychom konstatovat, že stejně jako nemáme data pro použití pembrolizumabu po kompletním odstranění metastáz, nemáme ani data pro použití nivolumabu v případě klinického stadia IIIA. S ohledem na mechanismus účinku však lze předpokládat, že se v obou případech jedná o srovnatelné

účinnou léčbu. V České republice je použití léku regulováno mj. úhradovou vyhláškou, která u pacientů s kompletně odstraněnými metastázami umožňuje pouze aplikaci nivolumabu. A to i v případech, pokud by se jednalo o melanom nesoucí BRAF mutaci.

Jaké další faktory mohou ovlivňovat volbu výběru léku?

Při rozhodování o druhu léčby pro pacienta je nutné brát v úvahu faktory, jako jsou biologická povaha nádoru, komorbidita pacienta a preference informovaného pacienta. Ať se to může zdát jako nepodstatné, je nutné pamatovat i na to, že pro některé pacienty může být rozhodujícím faktorem i forma aplikace léčby.

S ohledem na známý mechanismus účinku cílené terapie a imunoterapie je jedním z dalších možných hledisek pro indikaci konkrétní léčby i samotný rozsah onemocnění, kdy v případě, že máme před sebou pacienta s rizikovějším onemocněním, tzn. stadia IIIC nebo IIID, inklinujeme v reálné praxi častěji k použití dabrafenibu s trametinibem.

V neposlední řadě je důležité vzít do úvahy i rizika a nežádoucí účinky související se samotnou léčbou. V průběhu prvotního pohovoru s pacientem je nutné této problematice věnovat dostatečný čas. V onkologii neexistuje léčba, která by neměla vedlejší účinky. V případě adjuvantní léčby je otázka nežádoucích účinků o to delikátnější, že se v podstatě jedná o léčbu pacientů bez přítomného nádoru.

Spektrum nežádoucích účinků při adjuvantní léčbě je obdobné tomu, co známe z léčby generalizovaného maligního melanomu (tabulka 2 a 3). Není tedy překvapivé, že i v případě adjuvantní imunoterapie musíme počítat především s tzv. imunitně podmíněnými nežádoucími účinky (irAE). V případě pembrolizumabu a nivolumabu je nutné mít na paměti, že závažnější irAE se objeví přibližně u 15 % pacientů. Na druhou stranu se ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků pohybovalo v klinických studiích okolo 10 % (2).

A ačkoliv lze případné nežádoucí účinky ve většině případů dobře zvládnout použitím kortikoidů, je nutné pamatovat na to, že toxicita může mít i celoživotní následky. Relativně časté jsou v tomto ohledu endokrinopatie, kdy nejčastěji postiženým orgánem bývá štítná

Tab. 2. Základní parametry související s nežádoucími účinky

Nežádoucí účinek (AE), n (%)	Dabrafenib + Trametinib (4) (n = 435)	Pembrolizumab (3) (n = 509)	Nivolumab (2) (n = 452)
Všechny AE	422 (97)	475 (93)	438 (97)
AE spojené s léčbou	398 (91)	396 (78)	385 (85)
AE stupně 3/4 (všechny)	180 (41)	161 (32)	115 (25)
Fatální AE spojené s sléčbou	0	1 (< 1)	0
AE vedoucí k přerušení léčby	289 (66)	NR	NR
AE vedoucí k redukcí dávky	167 (38)	N	N
AE vedoucí k ukončení léčby	114 (26)	70 (14)	44 (10)

NR – nebylo hlášeno; N – nebylo dovoleno

Tab. 3. Výčet nežádoucích účinků z registračních studií pro jednotlivé preparáty

	Dabrafenib + Trametinib (n = 435) (4)		Pembrolizumab (n = 509) (3)		Nivolumab (n = 452) (2)	
Nežádoucí účinky, n (%)	Všechny stupně	Stupeň 3/4	Všechny stupně	Stupeň 3/4	Všechny stupně	Stupeň 3/4
Pyrexie	273 (63)	23 (5)	NR	NR	7 (1,5)	0
Únava	204 (47)	19 (4)	189 (37,1)	4 (0,8)	156 (34,5)	2 (0,4)
Nauzea	172 (40)	4 (1)	58 (11,4)	0	68 (15,0)	1 (0,2)
Průjem	144 (33)	4 (1)	97 (19,1)	4 (0,8)	110 (24,3)	7 (1,5)
Zvracení	122 (28)	4 (1)	NR	NR	NR	NR
Artralgie	120 (28)	4 (1)	61 (12,0)	3 (0,6)	57 (12,6)	1 (0,2)
Kožní vyrážka	106 (24)	0	82 (16,1)	1 (0,2)	90 (19,9)	5 (1,1)
Bolest hlavy	170 (39)	6 (1)	NR	NR	44 (9,7)	1 (0,2)
Pruritus	NR	NR	90 (17,7)	0	105 (23,2)	0
Hypotyreóza	NR	NR	73 (14,3)	0	49 (10,8)	1 (0,2)
Hypofyzitida	NR	NR	11 (2,2)	3 (0,6)	7 (1,5)	2 (0,4)

NR – nebylo hlášeno

žláza projevující se jako hypotyreóza s nutností celoživotní substituční terapie. Avšak dlouhodobá ztráta endokrinní funkce se může dotknout jakéhokoliv endokrinního orgánu se všemi zdravotními důsledky, které z toho vyplývají (např. diabetes mellitus apod.).

V průběhu imunoterapie je nutné počítat i se vzácnějšími nežádoucími účinky, které, pokud nejsou včas rozpoznány, mohou mít zásadní dopad na kvalitu života jako např. nefritida, hepatitida, nebo mohou být život ohrožující jako např. myositida, či myokarditida.

U pacientů s maligním melanomem nesoucím mutaci genu *BRAF*, kteří mohou být léčeni kombinací dabrafenibu s trametinibem, je nejčastějším nežádoucím účinkem (až v 66 %) výskyt pyrexie. Jedná se o nežádoucí účinek, který je se všemi doprovodnými symptomy vnímán pacienty nepříjemně. Na druhou stranu s ohledem na jeho četnost existuje jednoduchý terapeutický algoritmus založený na přerušení léčby, který vede k rychlé spontánní úpravě. Celkově se může zdát, že je tato kombinovaná terapie zatížena vyšším výskytem nežádoucích účinků, včetně těch s vyšším stupněm. Ty byly v rámci studie COMBI-AD hlášeny u více než 40 % pacientů a ve 26 %

byla léčba ukončena z důvodu toxicity (29). Na rozdíl od imunoterapie je však v případě toxicity možné u cílené terapie redukovat dávky. Pokud byla léčba z důvodu toxicity přerušena, dochází k odeznění toxicity, mnohdy i bez další medikamentózní intervence.

A co dělat, dojde-li k progresi?

S příchodem moderní adjuvantní léčby do běžné klinické praxe vyvstala zásadní otázka – co dělat v případě selhání léčby časně po skončení, nebo dokonce v průběhu adjuvantní terapie. V současné době nemáme k dispozici data, která by na tuto otázku dokázala spolehlivě odpovědět.

Nevíme, zda je možné přistupovat k malignímu melanomu podobně jako v případě jiných nádorových onemocnění typu nádoru ovaria, prsu či tlustého střeva, kde algoritmus postupu pro volbu léčby je závislý na časovém intervalu od ukončení adjuvantní léčby (do půl roku po léčbě, po půl roce a více po léčbě apod.). I zde bude pravděpodobně hrát interval od ukončení adjuvantní léčby svou roli, byť zatím není jasné, jak dlouhý časový interval bude rozhodující. V budoucnu by nám na to mohli odpovědět některé klinické studie pro

metastatický melanom, kde v současné době je akceptována předchozí adjuvantní léčba, pokud byla ukončena před více než půl rokem.

Při situaci, kdy dojde k progresi či relapsu onemocnění, je dobré si odpovědět na základní otázku, zda došlo k relapsu, protože se u pacienta vyvinula rezistence na terapii v jejím průběhu (jinými slovy primární rezistence). Klinicky odlišná situace je, pokud dochází k relapsu po skončení adjuvantní terapie. Je zřejmé, že čím dříve dojde k relapsu, tím je pravděpodobnější, že se jedná o onemocnění rezistentní k dané léčbě a je na místě terapii změnit či eskalovat. Jiným důvodem časného relapsu ale může být fakt, že vstupní vyšetření před zahájením adjuvantní léčby neodhalila již přítomný relaps nebo k relapsu došlo v období mezi vstupními vyšetřeními a zahájením léčby. Tento případ může reflektovat agresivitu onemocnění, nejedná se však v pravém smyslu o rezistenci k léčbě. V průběhu cílené adjuvantní terapie můžeme očekávat u 20 % pacientů selhání léčby (30). V takovém případě je vhodné, pokud není indikována chirurgická intervence či klinická studie, do léčby zařadit anti-PD-1 terapii či kombinovanou imunoterapii. Míra rekurence při použití adjuvantní

léčby anti-PD-1 preparáty se pohybuje okolo 30 %. Z toho až v 75 % dojde k relapsu právě v průběhu léčby (31). Podobně jako v případě cílené terapie je nutné myslet i na možnost chirurgické intervence. Pokud toto není možné, pak další postup závisí na tom, zda je přítomna mutace genu *BRAF*. V případě *BRAF* mutovaného melanomu je na prvním místě zvažovat podání cílené léčby. V opačném případě pak nezbyvá než pokračovat v imunoterapii. Pokračování v samotné anti-PD-1 je spojeno s velmi nízkou až nulovou léčebnou odpovědí (31). Je tedy plně indikována léčba ipilimumabem, a to buď v kombinaci s nivolumabem či jako monoterapie (32).

Odlišnou klinickou situací je relaps melanomu po skončení adjuvantní léčby. Z dosavadních analýz se medián rekurence po ukončení léčby pohybuje mezi 12 a 17 měsíci. Výskyt lokoregionálních a vzdálených metastáz je přibližně stejný (30, 31). Způsob, jakým přistupovat k těmto pacientům závisí na obdobných faktorech jako v případě primárního metastatického onemocnění. K systémové léčbě je možné použití celé dosavadní armamentarium pro léčbu generalizovaného melanomu. Toto je však nutné vztahovat ke

konkrétnímu člověku a konkrétní situaci. Tito pacienti by měli být opět řešeni v rámci multidisciplinárního týmu, kde mají být zvažovány všechny postupy s cílem stanovení optimální strategie léčby.

Závěr

I přes nepochybný pokrok v adjuvantní léčbě maligního melanomu musíme konstatovat, že tato léčba neochrání všechny pacienty. Dále nesmíme zapomínat i na odvrácenou stranu tohoto úspěchu v podobě nežádoucích účinků a s tím spojené zhoršení kvality života. A s ohledem na to, že klinické studie neodrážejí vždy věrohodně reálný svět našich pacientů, je u každého pacienta nutné postupovat individuálně a tito pacienti by měli být řešeni v rámci mezioborového týmu, tak aby bylo dosaženo optimálního výsledku. Protože o osudu pacienta se nerozhoduje v momentě samotné indikace adjuvantní léčby moderními preparáty, ale již před tím, kdy hlavní roli hraje správně indikovaná chirurgická intervence. A pokud je již adjuvantní léčba aplikována, měla by být podávána na pracovištích, které mají s touto léčbou dostatečné zkušenosti.

LITERATURA

- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6199–2006.
- Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1824–1835.
- Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378(19): 1789–1801.
- Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1813–1823.
- Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(7): 493–501.
- Wheatley K, Ives N, Hancock B, et al. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2003; 29(4): 241–52.
- Lens MB, Dawes M. Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2002; 20(7): 1818–25.
- Pirard D, Heenen M, Melot C, and Vereecken P. Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. *Dermatology* 2004; 208(1): 43–8.
- Verma S, Quirt I, McCreedy D, et al. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer* 2006; 106(7): 1431–42.
- Eggermont AM, Suci S, MacKie R, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma

- (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9492): 1189–96.
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18(12): 2444–58.
- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14(1): 7–17.
- Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1995; 13(11): 2776–83.
- Garbe C, Radny P, Linse R, et al. Adjuvant low-dose interferon [alpha]2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann Oncol* 2008; 19(6): 1195–201.
- Kleeberg UR, Suci S, Bröcker EB, et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80–1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer* 2004; 40(3): 390–402.
- Cameron DA, Cornbleet MC, Mackie RM, et al. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma – the Scottish study. *Br J Cancer* 2001; 84(9): 1146–9.
- Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, et al. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358(9285): 866–9.
- Hancock BW, Wheatley K, Harris S, et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study-United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 53–61.
- Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2020; 21(11): 1465–1477.
- Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2020; JCO.20.02110.
- Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(12): 1139–1148.
- Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. *Nature* 2002; 417(6892): 949–54.
- Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(8): 2105–2110.
- Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *New England Journal of Medicine* 2017; 376(23): 2211–2222.
- Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel

Node. *J Clin Oncol* 2019; 37(32): 3000–3008.

26. Durham AB, Wong SL. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: final results of MSLT-I. *Future Oncol* 2014; 10(7): 1121–3.

27. Bello DM, Faries MB. The Landmark Series: MSLT-1, MSLT-2 and DeCOG (Management of Lymph Nodes). *Ann Surg Oncol* 2020; 27(1): 15–21.

28. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Prognostic and predictive value of AJCC-8 staging in the phase III

EORTC1325/KEYNOTE-054 trial of pembrolizumab vs placebo in resected high-risk stage III melanoma. *Eur J Cancer* 2019; 116: 148–157.

29. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol* 2018; 36(35): 3441–3449.

30. Bhawe P, Pallan L, Long GV, et al. Melanoma recurren-

ce patterns and management after adjuvant targeted therapy: a multicentre analysis. *British Journal of Cancer* 2021; 124(3): 574–580.

31. Owen CN, Shoushtari AN, Chauhan D, et al. Management of early melanoma recurrence despite adjuvant anti-PD-1 antibody therapy. *Ann Oncol* 2020; 31(8): 1075–1082.

32. Žižan M, Dvořák P, Hoffmann P, Kopecký J. Failure of adjuvant treatment for malignant melanoma – what next? *Klin Onkol* 2021; 34(1): 73–77.