

Maligní melanom a nové možnosti jeho léčby

Viera Bajčiová

Klinika dětské onkologie FN a LF MU Brno

Léčba pokročilého a metastatického melanomu dosáhla v posledních pěti letech revolučních změn. Po desetiletích stagnace a hledání nových možností cílená biologická léčba a moderní imunoterapie nabízí šanci dlouhodobého přežívání téměř 30 % pacientům. Perspektivou do budoucna zůstává hledání prediktivních biomarkerů, délka efektivní léčby, optimální strategie pro wild type melanomy. Hledání různých variant kombinované léčby je předmětem klinických studií.

Klíčová slova: maligní melanom, cílená biologická léčba, imunoterapie.

Malignant melanoma and new options of treatment

Treatment of advanced and metastatic melanoma has been revolutionized over the last five years. After decades of stagnation and searching the new targeted biology therapy and modern immunotherapy offers chance of long term survival for almost 30% of patients. The search for predictive biomarkers, duration of effective treatment, the optimal strategy for wild-type melanoma remains the goals of further research and future perspectives. Search for different variants of combined therapy is the subject of clinical trials.

Key words: malignant melanoma, targeted biology therapy, immunotherapy.

Úvod

Maligní melanom může patřit mezi nádory s nejrychleji stoupající meziroční incidencí a přesunem výskytu do mladších věkových skupin (15–34 let). V České republice v roce 2012 dle UZIS byla incidence maligního melanomu 25,9/100 000 obyvatel. Stoupající trend incidence v průběhu let je znázorněn na obr. 1, 2.

Pokročilý a metastatický maligní melanom může dlouhá léta patřit mezi nejhorší diagnózy v onkologii s infaustní prognózou a krátkou dobou celkového přežití (medián 8–10 měsíců). Situace se zásadně změnila v posledních pěti letech. Díky poznatkům v oblasti biologie, molekulární genetiky a nádorové imunologie ruku v ruce se zavedením nových terapeutických strategií došlo k významným změnám a léčba melanomu se stala prototypem a vzorem pro mnohé další zhoubné nádory s nepříznivou prognózou. Po desetiletích bez zásadní změny bylo od roku 2011 schváleno šest nových léků pro léčbu pokročilého melanomu (ipilimumab, vemurafenib,

dabrafenib, trametinib, pembrolizumab, nivolumab) se čtyřmi rozdílnými mechanismy účinku (inhibitor CTLA-4, BRAF inhibitor, MEK inhibitor, PD-1 inhibitor) (1, 2, 3).

Standardní možnosti léčby melanomu

Chirurgická léčba

Lokalizovaný melanom může je chirurgická nemoc, radikální chirurgická resekce s bezpečným lemem je kurativní. Šířku lemu určuje tloušťka melanomu (2, 4, 5, 6). Resekce sentinelové uzliny není indikována u melanomu in situ a melanomu T1a. U melanomů s tloušťkou nad 1 mm a pT1 melanomy s dalšími rizikovými rysy je resekce sentinelové uzliny standardním postupem. Při prokázání postižení sentinelové uzliny je indikována disekce regionálních uzlin (2, 4, 6). U metastatického maligního melanomu je metodou volby chirurgické odstranění metastáz, pokud jsou resekovatelné (4).

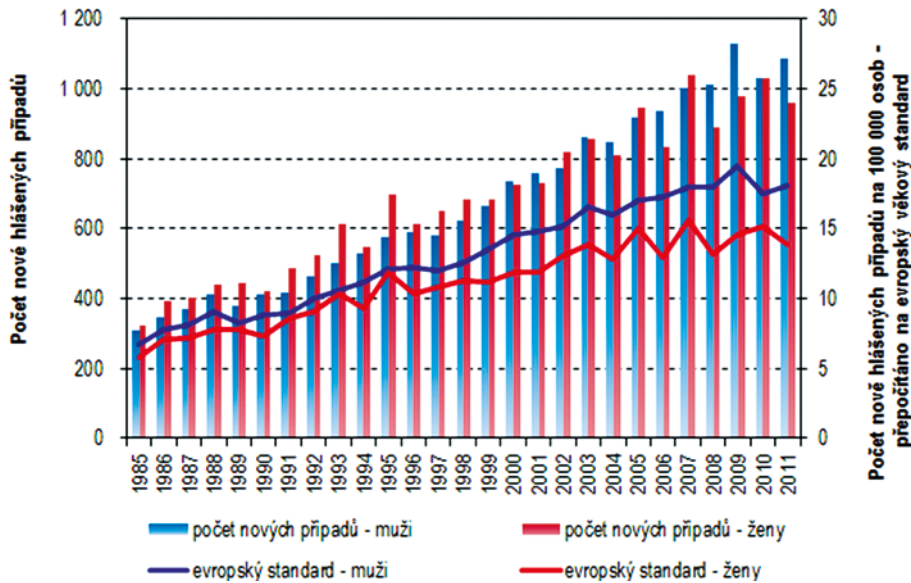
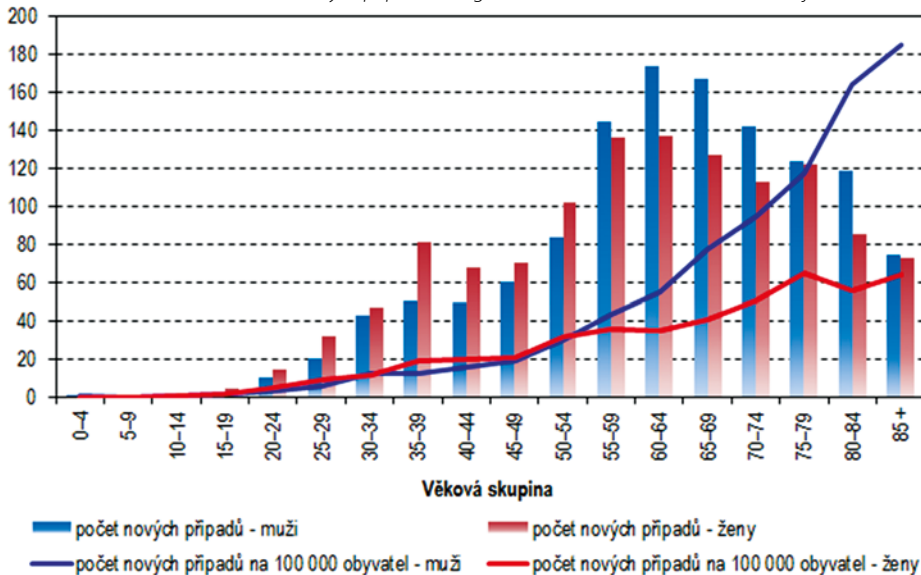
Radioterapie

Použití a efekt radioterapie v léčbě melanomu byl dlouho kontroverzní. Melanom byl považován za nádor s limitovanou radiosenzitivitou. Recentní radiobiologické studie na buněčných liniích prokázaly, že vysoce radiorezistentní linie jsou až v 60% BRAF pozitivní, a radiorezistence klesá po podání BRAF inhibitorů (5). Radioterapie jako forma lokální léčby může být zvážena v případě nedostatečné R1 resekce u lentigo maligna nebo u metastatického melanomu, kde nelze metastázy chirurgicky odstranit, především u mozkových metastáz. Radioterapie může být indikována na oblast extenzivně postižených uzlin s extranodálním šířením melanomu. Dávky a frakcionace kolísají dle různých autorů (45–50 Gy / 18–25 frakcí). Hypofrakcionací 30Gy/5 frakcí lze zlepšit terapeutický index a navodit radiosenzitivitu. V mnoha situacích má radioterapie efektivní, paliativní roli (kostní metastázy, krvácející léze, mozkové metastázy) (2, 5, 6, 7).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Viera Bajčiová, CSc., bajciova.viera@fnbrno.cz
Klinika dětské onkologie FN a LF MU Brno, Černopolní 9, 613 00 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(6): 256–262
Článek přijat redakcí: 11. 7. 2016
Článek přijat k publikaci: 20. 7. 2016

Obr. 1. Vývoj incidence maligního melanomu v ČR v letech 1985–2011 (zdroj: www.uzis.cz)**Obr. 2.** Věková distribuce nově hlášených případů maligního melanomu v ČR v roce 2011 (zdroj: www.uzis.cz)

Se zavedením imunoterapie do léčby melanomu byl pozorován tzv. abskopální efekt radioterapie. Tento jev lze pozorovat u metastatického melanomu, kdy po ozáření jednoho ložiska dochází ke zmenšení, případně i vymizení ložisek, která ozářena nebyla (7).

Chemoterapie

Chemoterapie byla dlouho jedinou možností léčby metastatického melanomu, ale k terapeutické odpovědi vedla u méně než 20 % pacientů bez vlivu na délku celkového přežití. Nebyl dosažen žádný benefit v délce celkového přežití ve srovnání monochemoterapie a kombinované chemoterapie. Standardně užívanými cytostatiky jsou především dacarbazin, temozolomid, taxány nebo platinové deriváty. V případě rychle progredující nemoci, nemožnosti či kontrain-

dikaci podání nových léků nebo selhání všech předchozích terapeutických možností lze podat chemoterapii v paliativní indikaci i dnes (5, 6).

Biologické studie a molekulární genetická analýza melanomu

Maligní melanom je nádor s nejširším spektrem mutací signálních drah a z genetického úhlu pohledu jde o velmi komplexní nemoc. Maligní transformace není důsledkem mutace jediného genu. Genetické mutace popsané u melanomu jsou germinální mutace CDKN2A genu, RB1 genu, CDK4 a MC1R (melanokortin-1 receptor) genu, TP53, somatické mutace protoonkogenů BRAF, NRAS, KIT a tumor supresorických genů CCND1 a PTEN (6, 8–12). Na základě výsledků molekulární genetiky lze melanomy klasifikovat do klinicky relevantních podskupin

s typickými genetickými rysy, které mají svůj dopad i v klinice a léčbě (13).

Molekulární genetické faktory ovlivňují biologické chování melanomu. U hereditárního a familiárního melanomu je až u poloviny pacientů přítomna změna na chromozomu 9p21 s mutací CDKN2A genu. Imunohistochemicky až 66 % konvenčních melanomů demonstruje kompletní ztrátu CDKN2A proteinu (14).

Aktivační mutace KIT se vyskytují u melanomu lokalizovaného na sliznicích, akrálních částech a kůži nevystavené slunečnímu záření. Naopak jsou vzácné u melanomu na kůži exponované slunečnímu záření. Mutace jsou častější v exonu 11 a méně často v exonech 9, 13 a 17 (2, 8, 15, 16) (obrázek 3).

Mutace PTEN genu lokalizovaného na chromozomu 10 je přítomna u 10–20 % melanomů. Nález ztráty PTEN je signifikantní především u melanomů s pozitivní BRAF mutací, a může tak znamenat vitální hit transformace na invazivní formu melanomu (16).

Aktivační mutace BRAF onkogeny (nejčastěji V600E) je pozitivní u přibližně 30–70 % adultních kožních melanomů. Atypické BRAF mutace (V600K a D) jsou přítomny asi u 5 % melanomů. BRAF onkogen je součástí signální dráhy Ras/Raf/MAPK, což je hlavní signální dráha podporující proliferaci nádorových buněk. Somatické mutace onkogenů a tumor supresorických genů vedou ke konstitutivní aktivaci MAPK signální dráhy u 80–90 % melanomů (obrázek 4). U dětí je výskyt BRAF mutace stejný jako v dospělém věku a kolísá dle lokalizace melanomu (2, 3, 8, 15, 17, 18).

NRAS mutace byla vůbec první identifikovanou mutací u melanomu. Prokazatelná je u 15–30 % adultních melanomů, je spojována s horší prognózou, jelikož nejsou k dispozici žádné cílené malé molekuly anti-NRAS. U dětí je NRAS mutace výrazně častější u melanomu vyrůstajícího z kongenitálního melanocytárního névu (2, 8, 13, 17, 18).

Asi 30–35 % melanomů je bez přítomnosti tzv. driver mutace (BRAF nebo RAS) a jsou klasifikovány jako tzv. wild type melanomy (8, 13).

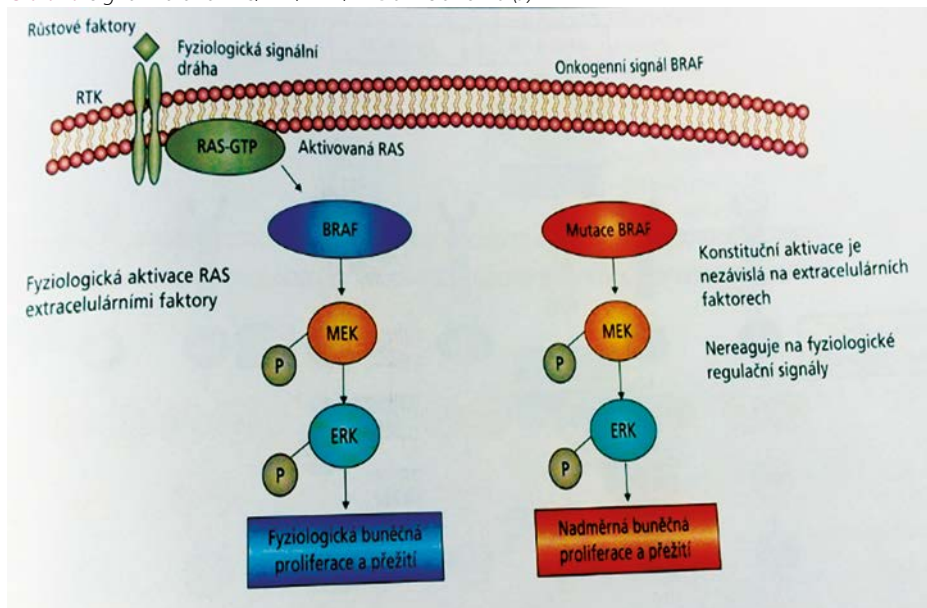
Mutační analýza maligního melanomu určuje možnost použití cílené biologické léčby. Standardně se u všech melanomů testuje přítomnost BRAF V600E mutace, ostatní mutační analýzy jsou většinou buď součástí klinických studií nebo experimentální.

Obr. 3. Přehled genových mutací u různých typů a lokalizací melanomu (17)

Lokalizace MM	BRAF (7q34)	NRAS (1p13.2)	KIT (4q12)	GNAQ (9p21)
Kůže – SCD	8%	15%	28%	1,4%
Kůže – non SCD	45–80%	22%	0%	0%
ALM	22%	10%	23–36%	0%
Slizniční MM	3–11%	5–24%	16–39%	0%
Uveální MM	0%	0%	0%	45–50%
CNS MM	0%	> 50% NCM	0%	30% dospělí
Spitzoid MM	< 10%	10%	0%	0%
CMN	25–50%	94,7%	0%	0%

CSD – chronic sun damage; ALM – akrolentiginosní melanom; MM – maligní melanom; CNS – centrální nervový systém; CMN – kongenitální melanocytární nevus; NCM – neurokutánní melanóza

Obr. 4. Signální dráha RAS/RAF/MEK/ERK u melanomu (9)



Cílená biologická léčba

Identifikace specifických mutací metabolických drah (BRAF, NRAS, KIT, GNA11, GNAQ) vedla k rozvoji cílené léčby. I když je cílená biologická léčba u melanomu efektivní, terapeutická odpověď má své limity.

BRAF inhibitory: Selektivní inhibitor nejčastější mutace u konvenčního kožního melanomu (BRAF V600E) vemurafenib (a později i dabrafenib) prokázal v registrační randomizované studii fáze III (BRIM 3) u pokročilých BRAF pozitivních melanomů signifikantně delší celkové přežívání (13,6 vs. 9,7 měsíce), delší přežívání do progresu (PFS – progression free survival, 5,3 vs. 1,6 měsíce) a vyšší celkovou odpověď ve srovnání se standardní chemoterapií (3, 5, 8, 15, 18). Nástup účinku byl pozorován do 2 týdnů od zahájení léčby (18). Třetím specifickým BRAF inhibitorem je encorafenib (1). FDA schválila použití vemurafenibu v roce 2011, v Evropě byl EMA schválen o rok později a v České republice v roce 2013. Dabrafenib byl schválen v České republice v roce 2015.

BRAF inhibitory jsou indikovány u BRAF pozitivních rychle rostoucích melanomů s vysokou hladinou LDH a klinickými potížemi v první linii (2, 3, 6, 8). Nevýhodou této léčby je časný vznik rezistence, medián trvání léčebné odpovědi je pohybuje kolem 7–12 měsíců (1, 3, 5, 8, 15, 18, 19, 20).

Rezistence na BRAF inhibitory může být primární (asi 15 % pacientů) nebo sekundární – získaná. Primární rezistence je obvykle daná genetickou aberací (ztrátou supresorů – PTEN a/nebo CDKN2A, amplifikací BCL2A1, CCND1, CDK4) nebo růstovými signály z nádorového mikroprostředí. U sekundární rezistence jsou identifikovány dva mechanismy vzniku – ERK dependentní (MAPK dráha je reaktivována) a ERK independentní (MAPK dráha je stále inhibována) (1, 2, 3, 19–21) (obrázek 5).

Potenciálními cíli (targets) k překlenutí rezistence na BRAF inhibitory mohou být NRAS, CRAF, ARAF, MEK, ERK, COT, PDGFRβ, IGF-1R, P13K nebo AKT (19, 22). Jednou z možností snížení rizika vzniku rezistence je kombinace BRAF a MEK inhibitorů

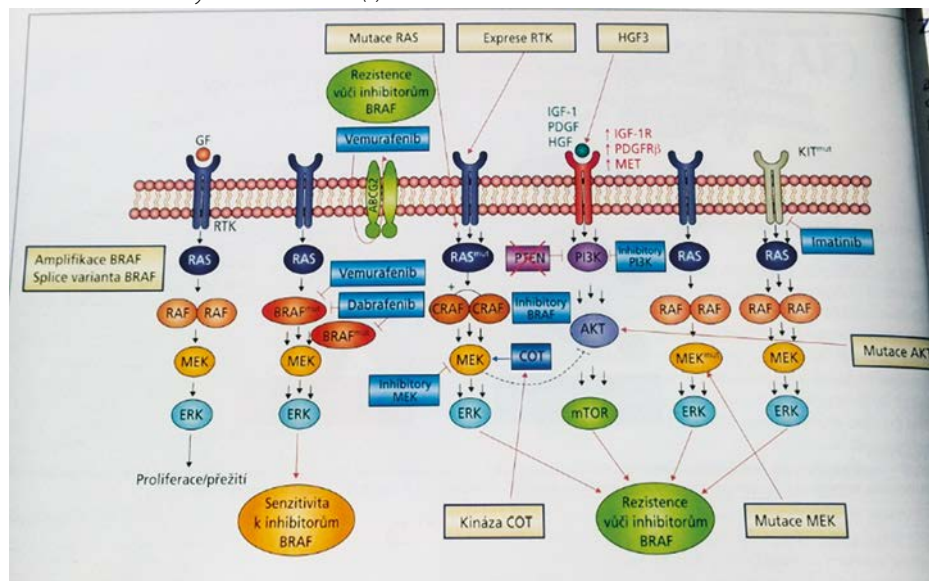
vemurafenibu a trametinibu (MEK inhibitor), která prokázala prodloužení času do progresu i celkového přežití (1, 3, 5, 8, 9, 15, 22). Dalším pozitivním faktorem **kombinace BRAF a MEK inhibitorů** bylo snížení specifické kožní toxicity vemurafenibu. Trametinib byl na základě výsledků randomizovaných studií fáze III u dosud neléčených pacientů s pokročilým melanomem v kombinaci s dabrafenibem srovnáván s ramenem s vemurafenibem nebo dabrafenibem samotným (COMBI-v, COMBI-d) schválen FDA v roce 2013. Probíhají i další klinické studie fáze III s kombinací BRAF a MEK inhibitorů – coBRIM (vemurafenib a cobimetinib), COLUMBUS (encorafenib a binimetinib). Kombinace BRAF a MEK inhibitorů (dabrafenib plus trametinib) je v současnosti považována za standardní léčbu a je schválena EMA v Evropě u BRAF pozitivních metastatických melanomů v první linii. Při rozhodování, jestli použít BRAF inhibitor samotný nebo kombinaci, je kombinace BRAF a MEK inhibitorů vhodná především pro pacienty v celkově dobrém stavu (performance status Karnofsky 100/ECOG 0), pacienty mladšího věku s metastatickým postižením tří a více oblastí (1, 3, 6, 12, 18, 20, 21, 23, 24).

KIT inhibitory: Inhibitory tyrozin kináz (sorafenib a imatinib) byly testovány u akřálních a slizničních melanomů s dokumentovanou regresí melanomu. Bohužel docházelo často k progresi do CNS pro limitovaný průnik KIT inhibitorů hematoencefalickou bariérou. Kombinace sorafenibu s chemoterapií neprokázala statisticky významné prodloužení celkového přežití (11, 12, 25).

Imunoterapie

Nádorová imunologie zažívá v současnosti svoji renezanci a je jednou ze základních oblastí výzkumu v onkologii. Imunologická rovnováha je udržována balancováním mezi stimulačními a inhibujícími faktory a její cílem je zabránit nekontrolované imunitní aktivaci. Genetické mutace v nádoru mohou vést k poruchám v regulačních procesech prezentování nádorové buňky, které se projeví expresí různých nádor-asociovaných antigenů, které jsou následně prezentovány cytotoxickým T-lymfocytům cestou antigen prezentujících buněk (APC) (18). Nádorové buňky mají ovšem schopnost exprimovat na svém povrchu ligandy, které reagují s receptory inhibujícími imunitní reakce a touto cestou suprimují protinádorovou imunitní reakci a unikají imunitnímu dohledu organismu.

Obr. 5. Mechanizmy vzniku rezistence (9)



Využití imunitního systému v léčbě nádorů a speciálně melanomu není nová myšlenka.

Interferon a je nejdéle používaný způsob imunoterapie v léčbě melanomu stadia III a IV. Byl studován v mnoha klinických studiích v různých režimech podání. Dle studie EORTC 18991 podání interferonu prodloužilo RFS (relaps free survival) na 45,6% vs. 38,9%, ale bez zásadního ovlivnění délky celkového přežití (OS). Nicméně u malé skupiny pacientů bylo dosaženo dlouhodobé přežití. Podání interferonu negativně ovlivňuje četné vedlejší účinky. Největší efekt interferonu byl pozorován u melanomů s přítomnou ulcerací a mikroskopickým poškozením uzlin. Interferon se dosud používá v adjuvantní léčbě maligního melanomu. Metaanalýza studií probíhajících v letech 1990–1998 s 8 122 pacienty prokázala schopnost interferonu a prodloužit čas do progresu i celkové přežívání u téměř 15–20% pacientů (2, 5).

Pegylovaný interferon prokázal rovněž prodloužení RFS, výhodou je podkožní podání jednou týdně. Optimální délka podávání není známá (2).

Interleukin 2 byl indikován u metastatického melanomu, především u mladších lidí s dobrým celkovým stavem s odpovědí u 10–20% pacientů, dlouhodobou remisi dosáhl 5–10% pacientů. Jeho podání limitovala špatná tolerance a závažná toxicita (15).

Inhibitory imunitních kontrolních bodů (check-points)

Revoluční změny v léčbě pokročilého melanomu přinesl rok 2011 s rozvojem biologické léčby a nových možností imunoterapie for-

mou blokátorů imunitních kontrolních bodů. Principiální bylo odhalení, jakým způsobem jsou aktivovány a negativně regulovány T lymfocyty tzv. kontrolními imunitními body (immune checkpoints) (1).

Prvním objeveným imunitním kontrolním bodem byl CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4). Je exprimován na povrchu T-lymfocytů a funguje jako negativní regulátor imunity (snižuje aktivitu T lymfocytů). Jeho blokáda CTLA-4 inhibitory vede k proliferaci a aktivaci T-lymfocytů a zvýšení protinádorové odpovědi (26).

PD-1 receptor (programmed death) se rovněž nachází na povrchu T lymfocytů, zabraňuje aktivaci T-lymfocytů inhibiční kinázové signální dráhy v periferních tkáních. Má význam v prevenci a vzniku autoimunitních reakcí. Imunitní kontrolní body mají významnou roli v protinádorové imunitě, ale každý z nich působí odlišným mechanismem a na odlišné úrovni. Zatímco CTLA-4 ovlivňuje aktivitu T lymfocytů v časně fázi jejich aktivace (v čase prezentace antigenu nádorové buňky), PD-1 se uplatňuje později, v efektorové fázi v nádorovém mikroprostředí (27). Poznání a pochopení funkce imunitních kontrolních bodů vedlo k rozvoji jejich inhibitorů (1, 3, 18) (obrázek 6). Zablokování inhibičních receptorů CTLA-4 a PD-1 vede k reaktivaci T lymfocytů a obnově protinádorové reakce.

1) Anti-CTLA4: První humánní monoklonální anti CTLA-4 protilátkou byl **ipilimumab**. Působí jako selektivní inhibitor CTLA-4 antigenu asociovaného s cytotoxickými T lymfocyty. Ve dvou rozho-

dujících prospektivních randomizovaných studiích fáze III prokázal signifikantní prodloužení života u pacientů s metastatickým melanomem ve srovnání s peptidovou vakcínou gp-100 a ve srovnání se standardní chemoterapií dakarbazinem. Důležitým faktem je, že mnoho pacientů dosáhlo pouze stabilizace nemoci a ne klinické remise, nicméně došlo k významnému prodloužení celkové doby přežití. Pětileté přežití u pacientů předléčených dosahuje 20%, u nepředléčených pacientů až 25% (1, 3, 15, 25). V současnosti je u BRAF negativních pokročilých melanomů ipilimumab standardní léčbou první linie s benefitem kolem 10% v prvním, druhém a třetím roce (6).

2) Anti PD-1/PD-L1: V posledním roce je velká pozornost věnována protilátkám proti receptoru PD-1 – humánní monoklonální protilátce **nivolumab** a plně humanizované monoklonální protilátce **pembrolizumab**. Cílem je zesílení protinádorové odpovědi T lymfocytů zablokováním interakce mezi inhibičním receptorem PD-1 na T lymfocytech a ligandem PD-L1 exprimovaným na nádorových buňkách. Dvě randomizované studie fáze III potvrdily aktivitu nivolumabu u pacientů po předchozí léčbě ipilimumabem nebo BRAF inhibitory. Jeden rok přežívá až 72,9% pacientů (3, 5, 6, 15). U pacientů po předchozí léčbě a použití anti PD-1 ve 2. linii byl jejich efekt srovnáván se standardní chemoterapií. Četnost objektivních odpovědí byla téměř trojnásobná (32% vs. 11%). U dosud neléčených pacientů po podání nivolumabu v 1. linii byl efekt stejný (40% vs. 13,9%) (3). Anti PD-1 monoklonální protilátky jsou v současnosti indikovány u BRAF negativních melanomů jako standardní postup v první linii léčby. Dle léčebného efektu (četnost léčebných odpovědí 33% vs. 12%, 6 měsíců bez progresu 47% vs. 27%) a lepší toleranci s nižší toxicitou v klinické studii fáze III (KEYNOTE-006, která srovnávala účinnost pembrolizumabu proti ipilimumabu u pacientů předléčených maximálně 1 linií jsou anti PD-1 inhibitory preferovány před ipilimumabem (3, 6). Rovněž jsou doporučeny jako léčba druhé linie po selhání předchozího podání ipilimumabu (3, 6, 18). Rozdíly mezi anti CTLA-4 a anti PD-1 jsou na obrázku 7.

Nádorové vakcíny

Vakcíny v léčbě melanomu stavěly na předpokladu zvýšení imunologické detekce nádorových buněk cestou maximální exprese specifického melynocytového peptidového

zený a schválený plátcí péče, je na obrázku č. 8. Přesné léčebné algoritmy léčby metastatického a pokročilého melanomu s aktuálními indikačními omezeními jsou k dispozici v tzv. modré knize České onkologické společnosti (www.linkos.cz).

Nezodpovězené (otevřené) otázky a perspektivy do budoucna

I přes dosažené úspěchy a dramatické změny v léčbě pokročilého melanomu stále zůstává řada otázek nezodpovězených.

1. Délka podávání imunoterapie (anti PD-1 protilátky) po dosažení dlouhodobé remise – rok nebo dva roky? Doživotně? (3).

2. V současnosti pořád nemáme definovány žádné validované biomarkery, které by byly schopny predikovat odpověď na imunoterapii. Slibnou se jevila exprese ligandu PD-L1

na nádorových buňkách. V subanalýze studie KEYNOTE-001 byla nalezena signifikantní korelace mezi pozitivitou PD-L1 a objektivní odpovědí na léčbu pembrolizumabem. Výsledky studie KEYNOTE-002 však toto zjištění nepotvrdily a efekt anti PD-1 protilátek byl prokázán i u PD-L1 negativních melanomů. PD-L1 exprese tedy nemůže být považována za prediktivní faktor účinnosti imunoterapie (1, 3, 9, 15).

3. Optimalizace a ideální sekvence kombinované léčby - ipilimumab a anti PD-1, kombinace biologické cílené léčby a imunoterapie (BRAF inhibitory před, po nebo spolu s imunoterapií?) (1, 15).

Souhrn

Maligní melanom patří mezi nádory s prudce rostoucí meziroční incidencí a přesunem do mladších věkových skupin. Úspěšnost léčby závisí především na časnosti záchytu a rozsahu

onemocnění. Chirurgické odstranění iniciálních fází melanomu vede ke skutečnému vyléčení pacienta. U pokročilých a inoperabilních kožních maligních melanomů bylo v posledních pěti letech dosaženo zásadních změn zavedením nových moderních poznatků v oblasti molekulární genetiky a imunologie. Cílená biologická léčba a moderní imunoterapie s použitím CTLA-4 a anti PD-1 monoklonálních protilátek dosáhla dlouhodobou stabilizaci a výrazné prodloužení života u významného počtu pacientů, i když nebyla dosažena kompletní remise nemoci.

I přes úspěchy moderní cílené onkologické léčby a imunoterapie v léčbě maligního melanomu pořád zůstává mimořádně důležitá primární a sekundární prevence, a to formou zdravotní osvěty a informovanosti široké laické veřejnosti, zdravý životní styl s důslednou UV protekcí, správné ošetřování kůže a samovyšetření kůže.

LITERATURA

- Sullivan RJ, Flaherty KT. New strategies in melanoma: entering the era of combinatorial therapy. *Clin Cancer Res* 2015; 21(11): 2424–2435.
- Berrolcal A, Espinosa E, Marín S, et al. Spanish multidisciplinary melanoma group (GEM) guidelines for the management of patients with advanced melanoma. *Eur J Dermatol* 2015; 25(5): 392–403.
- Krajsová I. Kožní melanom: cílená léčba a imunoterapie. *Onkologická Revue* 2015: 30–33.
- Fait V, Henko V, Šimůnek R. Chirurgické postupy v léčbě maligního melanomu. *Farmakoterapie* 2015: 26–31.
- Corrie P, Hategan M, Fife K, et al. Management of melanoma. *British Med Bulletin* 2014; 111: 149–162.
- Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, et al. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl 5): 126–132.
- Vošmik M. Možnosti radioterapie v léčbě maligního melanomu. *Farmakoterapie* 2015: 20–25.
- Lakomý R, Poprach A. Cílená léčba pokročilého maligního melanomu. *Farmakoterapie* 2015: 38–42.
- Kubala E. Význam genových mutací pro léčbu melanomu (mutace BRAF). *Farmakoterapie* 2015: 16–19.
- Tawbi H, Nimmagadda N. Targeted therapy in melanoma. *Biologics: Targets and therapy* 2009; 3: 475–484.
- Goldinger SM, Murer C, Stieger P, et al. Targeted therapy in melanoma – the role of BRAF, RAS and KIT mutation. *EJC*

Suppl 2013; 11(2): 92–96.

- Grimaldi AM, Simone E, Festino L, et al. Novel mechanisms and therapeutic approaches in melanoma: targeting MAPK pathway. *Discov Med* 2015; 19(107): 455–461.
- Johnson DB, Lovly CHM, Lavin M, et al. Impact of NRAS mutations for patients with advanced melanoma treated with immune therapies. *Cancer Immunol Res* 2015; 3(3): 288–295.
- Pho L, Grossmann D, Leachman SA. Melanoma genetic: a review of genetic factors and clinical phenotypes in familial melanoma. *Current Opin Oncol* 2006; 18: 173–179.
- Johnson DB, Sosman JA. Therapeutic advances and treatment options in metastatic melanoma. *JAMA* 2015; 1(3): 380–386.
- van Engen-van Grunsven ACH, Kusters-Vandeveld H, Groenen PJTA, et al. Update on molecular pathology of cutaneous melanocytic lesions: what is new in diagnosis and molecular testing for treatment? *Front Med (Laussane)* 2014; 1: 39.
- Bajčiová V. Maligní melanom u dětí a dospívajících. *Onkologie* 2016; 11(1): 22–28.
- Improta G, Leone I, Donia M, et al. New developments in the management of advanced melanoma – role of pembrolizumab. *Onco Targets and Therapy* 2015; 8: 2535–2543.
- Alcalá AM, Flaherty KT. BRAF inhibitors for the treatment of metastatic melanoma: clinical trials and mechanisms of resistance. *Clin Cancer Res* 2012; 18(1): 33–39.
- Geserick P, Herlyn M, Leverkus M. On the TRIAL to over-

come BRAF-inhibitor Resistance. *J Investig Dermatol* 2014; 134(2): 315–318.

- Munos-Couselo, E, García JS, Pérez-García JM. Recent advances in the treatment of melanoma with BRAF and MEK inhibitors. *Ann Transit Med* 2015; 3(15): 207.
- Tran KA, Cheby MY, Mitra A, et al. MEK inhibitors and their potential in the treatment of advanced melanoma: the advantages of combination therapy. *Drug Design, Development and Therapy* 2016; 10: 43–52.
- Villanueva J, Kultur A, Herlyn M. Resistance to BRAF inhibitors, unraveling mechanisms and future treatment options. *Cancer Res* 2011; 71(23): 7137–7140.
- Eroglu Z, Ribas A. Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8(1): 48–56.
- Atkins MB, Sznol M. Cancer immunotherapy: past progress and future directions. *Ann Oncol* 2015; 42(4): 518–522.
- Rozsypalová A, Buchler T. Role CTLA-4 a PD-1 v regulaci imunitní odpovědi. *Onkologická revue* 2015; 10–12.
- Spain L, Larkin J. Combination immune checkpoint blockade with ipilimumab and nivolumab in the management of advanced melanoma. *Expert Opin Biol Ther* 2016; 16(3): 389–396.
- Olszanski AJ. Current and future role of targeted therapy and immunotherapy in advanced melanoma. *J Manag Care Pharm* 2014; 20(4): 346–356.