

pacientů. Díky cílené léčbě a imunoterapii se signifikantně prodloužilo přežití pacientů bez progresu onemocnění a současně se prodloužilo i celkové přežití pacientů (1). Pětileté celkové přežití pacientů s metastazujícím melanomem v roce 2010 bylo 6 %, zatímco v roce 2023 se zvýšilo na 60 %, tedy desetinasobně oproti výchozímu stavu. Jsme tak svědky významného pokroku v terapii melanomu. Nicméně tato „nová“ léčiva s sebou přinášejí vedle svého prokázaného protinádorového efektu spektrum specifických nežádoucích účinků, které mohou postihovat řadu orgánů, přičemž nejčastěji bývá postižena kůže (2). Kožní reakce jsou zpravidla méně závažné, terapeuticky dobře zvladatelné a nevyžadují přerušování protinádorové léčby. Na základě provedených studií se dokonce ukazuje, že existence některých typů kožní toxicity je spojena s lepší odpovědí na léčbu, a tedy s příznivější prognózou (1). Na druhé straně pro pacienty znamenají kožní projevy řadu nepříjemností, které negativně ovlivňují kvalitu jejich života. Mohou mít dopad na adherenci k onkologické léčbě, čímž je ohrožena její úspěšnost a tím i prognóza pacientů. Proto je nutná znalost kožních nežádoucích účinků pro možnost včasné diagnostiky a terapeutického ovlivnění.

**Tab. 1.** Přehled systémové léčby maligního melanomu

Imunoterapie	
anti-CTLA-4	ipilimumab
anti-PD-1	nivolumab, pembrolizumab
anti-LAG-3	relatlimab
Cílená terapie	
BRAF inhibitor	dabrafenib, vemurafenib, encorafenib
MEK inhibitor	trametinib, cobimetinib, binimetinib

**Tab. 2.** Hodnocení závažnosti nežádoucích účinků (4)

Grade	Charakteristika
1	Asymptomatické makuly a papuly, pokrývající méně než 10 % tělesného povrchu. Umožňuje pokračovat v imunoterapii bez přerušování.
2	Makuly a papuly, pokrývající 10–30 % tělesného povrchu, které mohou být asymptomatické i symptomatické (pruritus, pálení, napětí), omezující běžné denní aktivity. Zpravidla umožňuje pokračovat v imunoterapii bez přerušování.
3	Makuly a papuly, pokrývající více než 30 % tělesného povrchu, s příznaky (pruritus, pálení, napětí) nebo bez nich, omezující běžné denní aktivity + schopnost se o sebe postarat. Nutné přerušování imunoterapie a nasazení systémových kortikosteroidů, při zlepšení lze imunoterapii opětovně nasadit.
4	Nejzávažnější život ohrožující kožní reakce (SJS/TEN, bulózní dermatózy), zasahující více než 30 % tělesného povrchu, klinicky přítomny puchýře, exfoliace, horečka, slizniční ulcerace, edém obličeje, Nikolského fenomén. Vyžaduje trvalé přerušování imunoterapie a zahájení intenzivní péče.

Systémová léčba maligního melanomu se opírá o dvě základní ramena – o imunoterapii a cílenou léčbu. Účinnost těchto léků byla potvrzena v adjuvantní terapii nemocných po operaci pokročilého melanomu i v léčbě metastazujícího melanomu.

Principem imunoterapie je ovlivnění kontrolních bodů imunitního systému (T buněčné check-pointy), které regulují v různých fázích imunitní reakce délku a úroveň odpovědi T lymfocytů. Jako první byla objevena monoklonální protilátka ipilimumab namířená proti inhibičnímu receptoru CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4), který je exprimován na povrchu T buněk. Zablokováním receptoru protilátkou se aktivují cytotoxické T lymfocyty, čímž se zvýší efektivita vlastního imunitního systému proti nádorovým buňkám (1). Mezi další check-point inhibitory patří monoklonální protilátky nivolumab a pembrolizumab, které jsou namířené proti inhibičnímu receptoru PD-1 (Programed Cell Death 1) na T lymfocytech. Za normálních okolností vazba tohoto receptoru na jeho ligand na nádorové buňce vede k inhibici funkce T lymfocytů. Při blokaci receptoru PD-1 protilátkou je tento inhibiční signál přerušován, a tím je imunitní reakce potencionována (1). V porovnání toxicity anti PD-1 a anti CTLA-4 protilátek je spektrum nežádoucích účinků podobné, ale frekvence a závažnost jsou výrazně vyšší u anti CTLA-4 protilátek (ipilimumabu). Mezi nejnovější preparáty patří monoklonální protilátka relatlimab namířená proti receptoru LAG-3 na povrchu tumor infiltrujících lymfocytů.

Druhou skupinou léčiv jsou cílené léky, kam patří inhibitory mutované BRAF kinázy a inhibitory MEK kinázy. Obě kinázy jsou dů-

ležitou součástí signální cesty RAS-RAF-MEK-ERK. Přibližně 50 % melanomů nese mutaci genu pro kinázu BRAF, což má za následek setrvalou proliferativní aktivitu této signální dráhy. Zablokování mutované kinázy BRAF inhibitorem vede k regresi nádorové hmoty. Během měsíců často dochází ke vzniku sekundární rezistence vedoucí k relapsu onemocnění. Přidáním MEK inhibitoru do kombinace je signální dráha blokována na dvou místech, a tím je docíleno trvalejšího efektu (1).

## Kožní toxicita imunoterapie

Změny v imunitním systému vyvolané monoklonálními protilátkami namířenými proti antigenům CTLA-4 a PD-1 mohou vést k řadě specifických nežádoucích účinků, které se díky jejich imunitnímu podkladu označují jako irAEs (= immune-related Adverse Events, s imunitou související nežádoucí účinky) (3). Jsou založeny na aktivaci přirozené imunity (především cytotoxických CD4+ a CD8+ T lymfocytů). V různé podobě se s nimi setká více než 60 % pacientů léčených imunoterapií (3). Zpravidla mají časný nástup s rozvojem v prvních třech měsících po zahájení léčby, ale v některých případech se objevují i měsíce po skončení léčby. Vedlejší účinky mohou postihnout prakticky všechny orgány (kůže, štítná žláza, nadledviny, hypofýza, střevo, játra, plíce). Kožní toxicita je nejčastější, vyskytuje se u více jak 1/3 léčených pacientů. Její nástup je velmi časný, zpravidla mezi 2.–5. týdnem léčby, a patří tak k nejdříve nastupujícím nežádoucím účinkům (3). Jedná se především o nespecifický makulopapulózní exantém, psoriaziformní a lichenoidní erupce, pruritus, depigmentace podobné vitiligu, bulózní onemocnění, alopecii a Stevens-Johnsonův syndrom/toxickou epidermální nekrolýzu. Na základě závažnosti můžeme kožní irAEs rozdělit do čtyř stupňů (grade 1–4). Pro zařazení do příslušného stupně je rozhodující především rozsah postižení tělesného povrchu (procento BSA = Body surface area) a míra dopadu na schopnost vykonávat každodenní aktivity v běžném životě.

Převážná většina kožních nežádoucích reakcí je méně závažných (grade 1 a 2). Těžké projevy (grade 3 a více) se vyskytují ve 2 % případů, a je třeba na ně myslet v případě postižení sliznic (ústa, genitál, spojivky), při