

dle CTCAE verze 5 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Za účelem parenterální pulzní terapie kortikosteroidy byla 3 dny hospitalizována. Po aplikaci 3 dávek 125 mg methylprednisolonu došlo k ústupu potíží a normalizaci jaterních enzymů, následně byla ještě zahájena perorální léčba prednisonem v iniciační dávce 40 mg denně s postupnou detrakcí během 4 týdnů. Po vysazení prednisonu v červenci 2022 byla zahájena monoterapie nivolumabem v dávce 240 mg à 2 týdny. Po aplikaci 1. dávky došlo k opětovné elevaci jaterních enzymů stupně závažnosti grade 1. Jednorázově byl aplikován methylprednisolon v dávce 125 mg a byla zahájena perorální léčba prednisonem v dávce 40 mg denně. Během 3 týdnů bylo díky poklesu hodnot jaterních enzymů možné prednison vysadit a mohla být aplikována 2. dávka nivolumabu. V září 2022 po podání 6 dávek nivolumabu à 240 mg každé 2 týdny byla na kontrolním CT vyšetření popsána v plicním parenchymu vícečetná drobná ložiska do 7 mm podezřelá z metastatické etiologie a současně progresse lymfadenopatie v pánvi. Vzhledem k radiologicky potvrzené další progresi onemocnění byla imunoterapie ukončena. Pacientka byla opětovně prezentována na multidisciplinárním semináři a do další linie byla s ohledem na BRAF negativitu melanomu a přetrvávající nemožnost chirurgického řešení či radioterapie, doporučena kombinace konvenční chemoterapie vinblastin 5 mg + dakarbazin 1 600 mg + karboplatina 400 mg à 4 týdny. Tato léčba byla zahájena v říjnu 2022. V lednu 2023, po absolvování 4 cyklů chemoterapie, došlo dle CT vyšetření ke stabilizaci onemocnění. Pacientka poté absolvovala ještě další 3 cykly, nicméně CT provedené v dubnu 2023 prokázalo postupující progresi onemocnění, došlo ke zvětšení plicních ložisek a lymfadenopatie v tříselech. Do 3. linie léčby byla zvolena další kombinace konvenční chemoterapie vinkristin 2 mg + cisplatina 120 mg à 4 týdny. Pacientka absolvovala celkem 6 cyklů v období od dubna do září 2023. V září 2023 byla v rámci restagingového CT zjištěna další významná progresse onemocnění. Kromě progresse počtu a velikosti plicních metastáz, zvětšení velikosti uzlin v tříselech a v pánvi, progresse tumorózní infiltrace anu a rekta nejspíše s infiltrací stěny poševní byla nově pop-

sána suspektně infiltrovaná lymfatická uzlina v jaterním hilu, parailicky a v obou axilách, solitární metastáza jater a také drobná suspektní metastáza mozku vlevo frontálně. Doplněné MR mozku zobrazilo v mozkovém parenchymu nejméně 5 suspektních ložisek do velikosti 5 mm, dvě frontálně vlevo, jedno mediotemporálně vpravo a dvě ložiska v pravé a levé mozečkové hemisféře. Klinicky pacientka udávala pouze dysestezie až parestezie konečků prstů pravé ruky, jiné potíže neměla. Byla referována na pracoviště stereotaktické a radiační neurochirurgie, kde v listopadu 2023 podstoupila ošetření celkem osmi mozkových metastáz Leksellovým gama nožem (LGN). Vzhledem k další progresi onemocnění byla ukončena léčba chemoterapií. Pro zhoršování symptomů v souvislosti s nárůstem nádorové masy v oblasti anorekta jsme konzultovali pracoviště chirurgie ohledně možnosti paliativní redukce nádorové hmoty. V prosinci 2023 pacientka podstoupila neradikální excizi části tumoru s kryalizací spodiny v celkové anestezii s částečným efektem na zmírnění enteroragií. Po krátké rekonvalescenci byla v lednu 2024 ve 4. linii systémové léčby po schválení pojišťovnou zahájena terapie temozolomidem v tzn. off-label indikaci. Celkem pacientka absolvovala 3 cykly v denní dávce 360 mg po dobu 5 dnů à 4 týdny. Léčbu dobře tolerovala, nevyskytly se nežádoucí účinky, nicméně dle dalších restagingových vyšetření provedených v březnu 2024 došlo k další progresi lokálního nálezu v anorektu, tříselné a parailické lymfadenopatie i metastatického postižení plic i jater, v mozku se objevila nová vícečetná metastatická ložiska supra i infratentoriálně. Klinicky si pacientka stěžovala pouze na dysestezie levého předloktí a ruky, někdy až pocity horka a mravenčení, jinou symptomatologii neudávala. Vzhledem k vyčerpaným možnostem systémové léčby byla tato v březnu 2024 ukončena a po konzultaci s oddělením stereotaktické a radiační chirurgie bylo doporučeno paliativní ozáření celého mozku (WBRT). Od dubna do května 2024 probíhala radioterapie v celkové dávce 30 Gy v 15 frakcích à 2 Gy. Průběžně došlo k mírnému zlepšení neurologických příznaků, dysestezie pacientka nyní pociťovala pouze v oblasti levé dlaně. S ohledem na masivní lokální nález v oblasti anorekta, kom-

plikovaným rozvojem ztrátové anémie s nutností transfuzní léčby, byla pacientce navržena možnost paliativního ozáření primárního tumoru a obou třísel, které podstoupila v červnu 2024 v celkové dávce 45 Gy v 15 frakcích. Pacientka byla současně odeslána do ambulance hojení ran k nastavení vhodné lokální terapie a předána do péče paliativní kliniky. Od července 2024 docházelo ke zhoršování bolestí v oblasti anorekta s nutností posílení analgeterapie. Dále se začaly objevovat podkožní metastázy, zhoršovaly se také subjektivní příznaky, pacientka trpěla výrazným nechutenstvím, nauzeou, cefaleou, přidaly se dysestezie a parestezie obličeje, oblast primárního tumoru v oblasti anorekta mokvala, intermitentně krvácela, později se objevila také dušnost. Léčba symptomů byla nadále řešena cestou paliativní kliniky a na přání pacientky byl kontaktován domácí hospic, v jehož péči pacientka v domácím prostředí v září 2024 zemřela.

Diskuze

Stejně jako u kožních melanomů je v léčbě pokročilých slizničních melanomů využívána imunoterapie fungující na principu blokády kontrolních bodů imunity. Jedná se o ipilimumab, monoklonální protilátku proti antigenu CTLA-4 (cytotoxický antigen 4 asociovaný s T-lymfocyty), nivolumab a pembrolizumab, protilátky proti receptoru PD-1 (receptor programované buněčné smrti 1), recentně byl do klinické praxe zaveden také relatlimab, protilátka proti receptoru LAG-3 (gen pro aktivaci lymfocytů 3) (1).

Post hoc analýza klinického hodnocení Keynote-001, -002 a -006 prokázala efekt pembrolizumabu u pacientů s pokročilým slizničním melanomem bez ohledu na předchozí léčbu ipilimumabem (5). Sdružená analýza 5 randomizovaných klinických studií prokázala lepší přínos kombinované imunoterapie nivolumabu a ipilimumabu oproti monoterapii nivolumabem či monoterapii ipilimumabem (6). V klinické studii Relativity-047 prokázala kombinace relatlimabu s nivolumabem delší PFS (přežití bez progresse) oproti monoterapii nivolumabem (7). Nepřímé srovnání efektu kombinace ipilimumabu s nivolumabem oproti relatlimabu s nivolumabem vycházející z klinického hodnocení Relativity-047 a CheckMate