

067 prokázalo u slizničního melanomu příznivější efekt kombinace ipilimumabu s nivolumabem, naproti tomu u kožního melanomu je efekt obou kombinací srovnatelný (8).

Z výše uvedených dat vyplývá doporučení kombinované imunoterapie ipilimumabem a nivolumabem do 1. linie systémové léčby u pacientů s pokročilým slizničním melanomem v případě, že klinický stav pacienta umožňuje zvládnutí případných nežádoucích účinků, které mají u této kombinace nejvyšší incidenci (9). V opačném případě je k dispozici kombinace s nižším výskytem nežádoucích účinků relatlimab s nivolumabem či monoterapie nivolumabem nebo pembrolizumabem, které mají oproti kombinovaným režimům nižší incidence nežádoucích účinků (10, 11).

Přestože je výskyt přítomnosti BRAF mutace u slizničních melanomů výrazně nižší než u melanomů kůže, lze v případě prokázání této somatické mutace zvážit cílenou terapii kombinací BRAF a MEK inhibitorů (1). Léky ze skupiny tyrosinkinázových inhibitorů (TKI – např. imatinib, dasatinib) byly zkoušeny u paci-

entů s metastazujícím slizničním melanomem nesoucím mutaci c-KIT, nicméně nejspíše vlivem heterogenity mutací v genu KIT nebyl prokázán jednoznačný klinický přínos (12).

Terapie konvenční chemoterapií je od dob zavedení imunoterapie a cílené terapie využívána zejména do dalších linií léčby. Některé práce poukazují na možný přínos kombinace imunoterapie s chemoterapií dakarbazinem či příznivější efekt dakarbazinu u pacientů předléčených imunoterapií (13, 14).

K rozvoji mozkových metastáz dochází u cca 35–50 % pacientů s pokročilým melanomem, přičemž optimální management tohoto prognosticky nepříznivého stavu zůstává problematický. Nejúčinnějším terapeutickým přístupem se jeví multimodální léčba kombinací stereotaktické radiochirurgie a systémové léčby (15).

Temozolomid patří do skupiny alkylačních cytostatik a pro svou schopnost pronikat hematoencefalickou bariérou je využíván zejména pro léčbu glioblastomu. Existují starší práce popisující srovnatelný efekt tohoto léku

s dakarbazinem u pacientů s mozkovými metastázami melanomu (16).

Případová studie a meta-analýza hodnotila efekt dakarbazinu a temozolomidu v další linii léčby po selhání imunoterapie. Dle této práce nedosáhli pacienti předléčení imunoterapií oproti pacientům, kteří nebyli léčeni imunoterapií, delšího celkové přežití či přežití bez progresu, ale vykazovali vyšší četnost odpovědí na léčbu. To je dáno nejspíše schopností imunoterapie ovlivňovat mikroprostředí nádoru a tím zlepšovat odpověď na následnou léčbu konvenční chemoterapií. Z toho důvodu se doporučuje u pacientů v dobrém klinickém stavu zvážit konvenční chemoterapii do dalších linií léčby po selhání imunoterapie (17).

Kazuistika naší pacientky ukazuje, ve shodě s výsledky řady klinických studií, že i přes významné pokroky v léčbě slizničních melanomů se stále jedná o onemocnění s velmi závažnou prognózou. Nadále trvá nutnost včasné diagnostiky nádoru a multioborový přístup v hledání optimální léčby, nejlépe v rámci randomizovaných klinických studií.

LITERATURA

- Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2024. *Eur J Cancer*. 2025;215:115152.
- Smith HG, Bagwan I, Board RE, et al. Ano-uro-genital mucosal melanoma UK national guidelines. *Eur J Cancer*. 2020; 135:22-30.
- Falch C, Stojadinovic A, Hann-von-Weyhern C, et al. Anorectal malignant melanoma: extensive 45-year review and proposal for a novel staging classification. *J Am Coll Surg*. 2013;217:324e35.
- Jung S, Johnson DB. Management of Acral and Mucosal Melanoma: Medical Oncology Perspective. *Oncologist*. 2022;27(8):703-710.
- Hamid O, Robert C, Ribas A, et al. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. *Br J Cancer*. 2018;119:670-674.
- D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al. Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis. *J Clin Oncol: J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35:226-235.
- Tawbi Hussein A, Schadendorf D, Lipson Evan J, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386:24-34.
- Long GV, Lipson EJ, Hodi FS, et al. First-line nivolumab plus relatlimab versus nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma: an indirect treatment comparison using RELATIVITY-047 and CheckMate 067 trial data. *J Clin Oncol*. 2024;JCO.24.01125.
- Almutairi AR, McBride A, Slack M, et al. Potential Immune-Related Adverse Events Associated With Monotherapy and Combination Therapy of Ipilimumab, Nivolumab, and Pembrolizumab for Advanced Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol*. 10:91.
- Kielkowsky B, Mansour D, Ebbert B, et al. Real world comparison of immune-related adverse events with nivolumab-relatlimab versus ipilimumab-nivolumab in patients with advanced cutaneous melanoma. *J Oncol Pharm Pract*. 2024;10781552241303698.
- Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386(1):24-34.
- Tyrrell H, Payne M. Combatting mucosal melanoma: recent advances and future perspectives. *Melanoma Manag*. 2018;5(3).
- Apetoh L, Ladoire S, Coukos G, et al. Combining immunotherapy and anticancer agents: the right path to achieve cancer cure? *Ann. Oncol*. 2015;26(9):1813-1823.
- Bouchereau S, Chaplain L, Fort M, et al. Impact of prior treatment with immune checkpoint inhibitors on dacarbazine efficacy in metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2021;125(7):948-954.
- Zhang D, Wang Z, Shang D, et al. Incidence and prognosis of brain metastases in cutaneous melanoma patients: a population-based study. *Melanoma Res*. 2019;29:77-84.
- Quirt I, Verma S, Petrella T, et al. Temozolomide for the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Oncologist*. 2007;12(9):1114-1123.
- Ryden V, El-Naggar AI, Koliadi A, et al. The role of dacarbazine and temozolomide therapy after treatment with immune checkpoint inhibitors in malignant melanoma patients: A case series and meta-analysis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2024;37(3):352-362.