proLékaře.cz | 22.11.2026

Nežádoucí účinky novodobé léčby maligního melanomu a jejich léčba/management

Adverse Effects of Modern Treatment of Malignant Melanoma and their Treatment/Management

Kopecký J.[1], Kubeček O.[1], Trojanova P.[1], Kubala E.[1], Kopecky O.[2]

[1] Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové
[2] Oddělení klinické onkologie, Oblastní nemocnice Náchod a. s.

Souhrn

Východiska: Maligní melanom patří mezi nejzhoubnější nádory a navzdory všem preventivním programům jeho incidence nadále stoupá. Do roku 2011 byla v ČR k dispozici pro léčbu metastatického nebo inoperabilního onemocnění pouze chemoterapie. V nedávné době došlo k zavedení nových léčebných možností. ***Cíl:*** Vzhledem k tomu, že většina preparátů je stále dostupná pouze v rámci klinických studií, je cílem tohoto článku podat stručný a ucelený pohled na současné možnosti léčby generalizovaného onemocnění. Pozornost je zaměřena především na jejich možné nežádoucí účinky, a to tak, aby i lékaři, kteří s těmito léky běžně nepřicházejí do kontaktu, byli s možnými nežádoucími účinky obeznámeni a mohli je předvídat, řešit nebo postiženého pacienta zavčas odeslat do příslušného klinického centra.

Klíčová slova

melanom – imunoterapie – cílená léčba – vedlejší účinky – BRAF inhibitor – anti-CTLA-4 – anti-PD-1 – MEK inhibitor

Summary

Background: Malignant melanoma belongs to the most deadly human tumours and despite all preventive programs its incidence continues to rise. Until 2011, chemotherapy was the only therapeutic option for inoperable or metastatic disease in the Czech Republic. However, new treatment modalities (e. g. targeted therapy) have been introduced recently. ***Aim:*** Since most of the modern drugs are still available only in clinical trials, the aim of this article is to provide a brief and comprehensive review of current treatment options for metastatic disease. The attention is focused on their potential side effects, so that doctors who do not usually deal with these drugs would get acquainted with them. This could contribute to a prompt management of associated symptoms or an early referral of the patient to an appropriate clinical centre without undue delay.

Key words

melanoma – immunotherapy – targeted therapy – side effects – BRAF inhibitor – anti-CTLA-4 – anti-PD-1 – MEK inhibitor

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.
Klinika onkologie a radioterapie
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: kopecjin@fnhk.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 9. 2014
Přijato/Accepted: 8. 10. 2014

http://dx.doi.org/10.14735/amko2014393

proLékaře.cz | 22.11.2026

Úvod

Maligní melanom patří mezi nejzhoubnější nádory a navzdory všem preventivním programům jeho incidence nadále stoupá. Ačkoliv mortalita zůstává v čase víceméně konstantní, patří generalizované onemocnění mezi nádory s nejvyšší mortalitou s omezenými terapeutickými možnostmi.

Do roku 2011 byla v ČR k dispozici pro léčbu metastatického nebo inoperabilního onemocnění pouze chemoterapie, kdy zlatým standardem byla aplikace dakarbazinu. V nedávné době však došlo k zavedení nových léčebných možností [1]. Některé z nich jako ipilimumab (Yervoy™) či vemurafenib (Zelboraf®) mají již schválenou úhradu a jsou implementovány do léčebných protokolů. Další léky jako dabrafenib (Tafinlar®) či trametinib (Mekinist®) je možné aplikovat v rámci specifického léčebného programu a řadu dalších léků (např. cobimetinib, selumetinib, anti-PD-1 apod.) je možné aplikovat v rámci probíhajících klinických studií.

Vzhledem k tomu, že většina preparátů je stále dostupná pouze v rámci klinických studií, je cílem tohoto článku podat stručný a ucelený pohled na současné možnosti léčby generalizovaného onemocnění. Pozornost je zaměřena především na jejich možné nežádoucí účinky a to tak, aby i lékaři, kteří s těmito přípravky běžně nepřicházejí do kontaktu, byli s možnými nežádoucími účinky obeznámeni a mohli je předvídat, řešit nebo postiženého pacienta zavčas odeslat do příslušného klinického centra.

Účelem tohoto článku není detailní popis mechanizmu účinků jednotlivých léků až na molekulární úroveň, nicméně k pochopení některých nežádoucích účinků a jejich zvládání je znalost alespoň základních molekulárních mechanizmů nezbytná. V následujícím textu popisujeme účinky ipilimumabu, léků ze skupiny BRAF inhibitorů a MEK inhibitorů a léků cílených proti PD-1. Doporučení pro zvládání jednotlivých nežádoucích účinků vycházejí z našich vlastních zkušeností získaných v rámci klinických studií, specifických léčebných programů či v průběhu standardní léčby.

Anti-CTLA-4 (ipilimumab)

Jedním z prvních „moderních" léků schválených k léčbě generalizovaného melanomu byl ipilimumab, plně humánní IgG1 monoklonální protilátka namířená proti CTLA-4 (antigenu 4 aktivovaných cytotoxických T lymfocytů). Jeho účinek spočívá v inhibici deprese imunity, která za normálních podmínek (v nepřítomnosti ipilimumabu) usnadňuje nádorovým buňkám uniknout protinádorové aktivitě imunitního systému [2].

Ipilimumab prokázal i zlepšení parametru celkového přežití [3,4]. Pozornost odborné veřejnosti si však získal zejm. dosažením kompletních trvalých remisí, což byl jev do této doby ojedinělý a který do jisté míry přispěl k renesanci imunoterapie jako léčebné modality.

V ČR je ipilimumab indikován v monoterapii k léčbě pokročilého melanomu (neresekovatelného – stadia III nebo metastatického – stadia IV) u pacientů, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí linii léčby, a to ze skupiny chemoterapeutik či cytokinů schválených v této indikaci. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazeno podání max. čtyř samostatných dávek ipilimumabu 3 mg/kg hmotnosti pacienta. Opakovaný (reindukční) režim není ze zdravotního pojištění hrazen, přestože pacienti, kteří dosáhnou tři měsíce od poslední dávky ipilimumabu alespoň stabilizace onemocnění, mohou mít z opětovného podání při progresi benefit [3].

Při léčbě ipilimumabem se nejčastěji objevují nežádoucí účinky zapříčiněné zvýšenou až excesivní imunitní alterací (immune related advers events – irAEs). Nejčastějším bývá postižení trávicího traktu (jako např. průjmovitá onemocnění a kolitidy) a kůže (svědění, vyrážka). Méně často dochází k postižení jater (elevace jaterních enzymů, autoimunitní hepatitida), endokrinní žlázy (hypotyroidizmus, hypofyzitida s hypopituarizmem) a nervového systému (motorická neuropatie se senzorickou neuropatií či bez ní) (tab. 1).

Základním předpokladem úspěšné léčby nežádoucích účinků ipilimumabu je důkladné vstupní vyšetření nejen před zahájením léčby, ale i v jejím průběhu. Jde především o zhodnocení jaterních enzymů, provedení testů funkce štítné žlázy a krevního obrazu. Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků se objevuje již během indukčního období, ale mohou se projevit i v několikaměsíčním odstupu od ukončení léčby a na tuto skutečnost je proto nutno myslet.

Tab. 1. Nežádoucí účinky ipilimumabu, které byly hlášeny alespoň u 15 % pacientů [3].

	Ipilimumab (n = 131)	
Nežádoucí účinek (%)	**ALL G**	**G 3/4**
jakýkoliv nežádoucí účinek	97	45
endokrinopatie	8	4
hepatopatie	4	0
průjem	27	5
kolitida	7	5
vyrážka	19	≤ 1
svědění	24	0
únava	42	7
horečka	12	0
bolest hlavy	14	2
zvracení	24	2

G – stupeň, ALL G – všechny stupně

Doba nástupu a kulminace se u různých nežádoucích účinků liší, u jednotlivých nežádoucích účinků však bývá konzistentní.

Prvním krokem v léčbě nežádoucích účinků by mělo být zhodnocení jejich závažnosti, např. pomocí Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). V případě závažnosti 3. a 4. stupně (tedy nežádoucího účinku vedoucího k hospitalizaci nebo ohrožujícího život pacienta) je další podávání ipilimumabu kontraindikováno. V případě mírně až středně těžkých nežádoucích účinků je na místě přerušení léčby do doby, dokud nežádoucí účinek neustoupí na stupeň 1 nebo stupeň 0 (nebo se nevrátí na výchozí úroveň).

Kožní postižení indukované ipilimumabem (vyrážka, svědění) bývají nižšího stupně a obvykle dobře reagují na symptomatickou terapii a aplikaci ipilimumabu není zpravidla nutné přerušovat. U pacientů s vyjádřenou kožní

proLékaře.cz | 22.11.2026

toxicitou je vhodné podávat např. antihistaminika či topicky působící kortikosteroidy. Pokud nedochází k zlepšení do dvou týdnů, je na zvážení dle závažnosti zahájení podávání perorálních kortikosteroidů (např. prednisolon v dávce 1 mg/kg jednou denně nebo jeho ekvivalent). U kožního postižení vyšších stupňů bývá nutné podávání intravenózních kortikosteroidů (např. methylprednisolon v dávce 2 mg/kg/den) a přechodné či definitivní vysazení ipilimumabu.

Klinický obraz gastrointestinálních nežádoucích účinků se může projevovat průjmem, zvýšenou frekvencí stolic nebo bolestmi břicha. Autoimunitně podmíněné kolitidy mohou vést až k perforaci trávicí trubice a v těžších případech skončit smrtí pacienta. Jsou tak vůbec nejzávažnějšími možnými nežádoucími účinky léčby ipilimumabem. Pokud se objeví průjem nebo kolitida, je nutné nejprve vyloučit jinou etiologii obtíží, zejm. infekční. Má to své klinické konsekvence, především pokud plánujeme zahájení imunosupresivní terapie. Léčebná doporučení se odvíjejí od závažnosti příznaků. Mírný až středně těžký průjem (stupeň 1 nebo 2, tedy zvýšení až na šest stolic denně) nebo podezření na mírnou až středně těžkou kolitidu (např. bolesti břicha nebo krev ve stolici) nejsou důvodem k přerušení léčby ipilimumabem. Pokud se znovu objeví mírné až středně těžké příznaky nebo příznaky přetrvávající 5–7 dnů, je třeba plánovanou dávku ipilimumabu vynechat a zahájit léčbu kortikosteroidy (např. prednisolon 1 mg/kg perorálně jednou denně nebo jeho ekvivalent). Terapie vysokými dávkami nitrožilních systémových kortikosteroidů (methylprednisolon v dávce 2 mg/kg/den) je indikována při výskytu nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4. Zahájení snižování dávky kortikosteroidů by mělo být provedeno na základě klinického stavu. Rychlé snížení dávek kortikosteroidů (během < 1 měsíce) vede často k recidivě průjmu nebo kolitidy. Při dlouhodobém podávání kortikoidů je nutné pamatovat také na útlum hypotalamo-hypofyzární osy s rizikem rozvoje akutní adrenální insuficience při náhlém vysazení léčby.

V případě refrakterních průjmů či jako reakce na léčbu kortikoidy je možné zvážit podání jedné dávky infliximabu v dávce 5 mg/kg (nutné předem vyloučit perforaci či sepsi).

Méně častým, zato závažným nežádoucím účinkem ipilimumabu jsou endokrinopatie (hypofyzitida, nedostatečnost nadledvin a hypotyreóza). Na rozdíl od ostatních účinků se jedná o trvalý následek léčby vyžadující následně dlouhodobou, někdy i doživotní hormonální substituci. Právě ipilimumabem indukované endokrinopatie představují jednu z kontroverzí jeho možného využití v adjuvantní léčbě, a to zejm. u mladých pacientů, kdy doživotní hormonální substituce představuje citelný zásah do kvality života.

Osobně jsme se setkali i s příznaky hematologické toxicity – ipilimumabem indukované idiopatické trombocytopenické purpury –, ke které došlo již po první dávce ipilimumabu a která si vyžádala ukončení léčby.

Další postupy jednotlivých méně častých vedlejších účinků jsou detailněji a obsáhleji popsány v článku od autorů Weber et al [5].

BRAF inhibitory (vemurafenib, dabrafenib)

Cílovým proteinem pro tuto skupinu léku je proteinkináza BRAF, která je součástí signální dráhy RAS-RAF-MEK-ERK [6]. Mutace této proteinkinázy se vyskytuje přibližně u 40 % pacientů s maligním melanomem, přičemž až v 90 % se jedná o mutaci V600E, při které je glutamát na pozici 600 nahrazen valinem [7]. Právě proti molekulám BRAF nesoucím tuto konkrétní mutaci je cílena léčba vemurafenibem. Léčba těmito léky vede nejen k prodloužení doby přežití bez progrese (progression free survival – PFS), ale i zlepšení celkového přežití (overall survival – OS) [8].

Výhodou této skupiny léků je poměrně velmi rychlý nástup účinku, který představuje benefit zejm. u pacientů ohrožených objemnými viscerálními metastázami. Terapeutickým úskalím však zůstává fakt, že po relativně krátkém období kontroly onemocnění (které u vemurafenibu trvá přibližně sedm měsíců) dochází k opětovné progresi na podkladě sekundární rezistence [9]. Mechanizmus rezistence je způsoben nejčastěji reaktivací RAF-ERK signální dráhy a ve většině případů je spojen s mutačním stavem *RAS* genu [10].

Dle úhradové vyhlášky je vemurafenib indikován v monoterapii k léčbě pacientů starších 18 let s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s pozitivní mutací V600 genu *BRAF* (potvrzenou validním testem), kteří nebyli v minulosti léčeni paliativní chemo(imuno) terapií. Terapie je hrazena do progrese onemocnění. Dávkovací schéma pro vemurafenib je 960 mg 2krát denně.

Léčba dabrafenibem nemá doposud v ČR stanovenou úhradu a zatím se s ním můžeme setkat pouze v rámci klinických studií nebo specifického léčebného programu. Standardním dávkovacím schématem je 150 mg 2krát denně.

Všeobecně platí, že pokud dojde k nežádoucímu účinku stupně dle CTCAE 4, musí být léčba BRAF inhibitorem ukončena. V případě nežádoucího účinku 3 nebo netolerovaného stupně 2 je indikováno přerušení léčby do úpravy stavu či poklesu tíže projevů na stupeň 1, s možností opětovného zahájení v redukované dávce.

Jedním z nežádoucích účinků, na který je potřeba pacienty upozornit předem, je fotosenzitivita v průběhu léčby. Pacientům je třeba doporučit, aby se nevystavovali přímému slunečnímu záření a používali ochranné krémy se širokým spektrem ochrany v pásmu UVA/UVB záření.

V průběhu léčby může docházet k snížení chuti k jídlu, bolestem svalů či hlavy, může se objevovat nevolnost, průjem či zvracení (tab. 2, 3). Tyto nežádoucí účinky je potřeba řešit vždy dle aktuálního průběhu a tíže a léčba by měla probíhat v rámci podpůrné péče o onkologického pacienta (např. antiemetika, analgetika, obstipancia apod.).

Dalším nepříliš častým, avšak v případě pozdní intervence nebezpečným nežádoucím účinkem jsou febrilie, se kterými se můžeme setkat především u dabrafenibu. Nástup febrilií můžeme očekávat nejčastěji v průběhu prvního měsíce léčby. Pokud se vyskytnou, je nutné nejprve vyloučit jinou možnou etiologii horeček. V malém procentu případů se může vyskytovat horečka doprovázená těžkou ztuhlostí, dehydratací, hypotenzí a/nebo

proLékaře.cz | 22.11.2026

Tab. 2. Nežádoucí účinky vemurafenibu hlášených u ≥ 10 % (všechny stupně) nebo ≥ 2 % (stupně 3/4) pacientů [33].

Nežádoucí účinek (%)	Vemurafenib (n = 337)		Dakarbazin (n = 287)	
	ALL G	G 3/4	ALL G	G 3/4
vyrážka	32	9	2	0
makulopapulární exantém	9	2	≤ 1	0
fotosenzitivita	37	4	5	0
svědění	23	1	1	0
únava	43	3	33	2
horečky	19	≤ 1	9	≤ 1
nauzea	36	2	43	2
zvracení	18	1	26	1
cuSSC	24	22	≤ 1	≤ 1
elevace jaterních enzymů	36	11	7	2

G – stupeň, ALL G – všechny stupně, cuSSC – kožní dlaždicobuněčný karcinom

Tab. 3. Nežádoucí účinky dabrafenibu hlášených u ≥ 10 % (všechny stupně) nebo ≥ 2 % (stupně 3/4) pacientů [32].

Nežádoucí účinek (%)	Dabrafenib (n = 187)		Dakarbazin (n = 59)	
	ALL G	G 3/4	ALL G	G 3/4
hyperkeratóza	39	2	3	0
vyrážka	18	0	0	0
cuSSC	9	7	0	0
kožní papilomy	25	0	2	0
alopecie	29	≤ 1	3	0
hand-foot syndrom	20	2	2	0
únava	22	1	24	0
horečnaté stavy	31	3	14	0
astenie	19	≤ 1	15	2
nauzea	27	≤ 1	53	0
zvracení	18	1	25	0
průjmy	14	≤ 1	12	0
zácpa	13	2	15	0
bolest kloubů	32	2	2	0
bolest hlavy	34	0	8	0

G – stupeň, ALL G – všechny stupně, cuSSC – kožní dlaždicobuněčný karcinom

akutním renálním selháním prerenálního původu. U takovýchto pacientů je nutné přerušit podávání léku a zahájit podpůrnou léčbu (antipyretika, hydratace apod.). Po odeznění epizody je možné znovuzahájení léčby v plné dávce s podáním vhodné profylaxe ve formě nesteroidních antiflogistik nebo paracetamolu. V případě závažných horeček je vhodné zahájit léčbu v redukované dávce.

U pacientů se můžeme setkat také s tzv. hand-foot syndromem, jehož léčba spočívá především v preventivních opatřeních, jako je pedikúra, vyhovující obuv apod. Je možné rovněž doporučit péči o kůži krémy s hydratačním účinkem po koupeli a před spaním. Lokálně mohou pomáhat kortikosteroidy, vitamin A nebo 10% urea.

V souvislosti s léčbou BRAF inhibitory je nutné upozornit na riziko indukce nových melanomů, keratoakantomů či spinocelulárních karcinomů v různých lokalizacích. Medián času výskytu těchto sekundárních lézí je 7–8 týdnů od zahájení léčby. Mechanizmus této neoplazie spočívá v reaktivaci MEK-ERK dráhy s následnou zvýšenou sekrecí IL-8 a indukcí invaze pomocí proteáz [11]. Nejčastěji k těmto sekundárním neoplaziím dochází u pacientů s RAS mutovanou formou, avšak může se vyskytovat i u pacientů s vyvinutou rezistencí vůči BRAF inhibitorům. Je proto nesmírně důležité na tuto komplikaci myslet a provádět u pacientů pravidelné kontroly u dermatologa a jakékoliv podezřelé léze odstranit. Metodou volby při léčbě spinocelulárních karcinomů (squamous cell carcinoma – SCC) a keratoakantomů je chirurgická excize, recentně byl však popsán i případ kompletní klinické odpovědi vemurafenibem indukovaného SCC na topickou léčbu 5-FU (Efudix) [12,13]. V rámci prevence vzniku sekundárních malignit je vhodné provádět i pravidelné kontroly u ORL lékaře a v případě žen i u gynekologa.

Mezi méně časté, ale závažné vedlejší účinky, na které je nutno pomýšlet v průběhu léčby, patří uveitida, iritida, pankreatitida. Kardiotoxicita se projevuje jednak poklesem ejekční frakce levé komory, která je však často asymptomatická a reverzibilní, ale také prodloužením QT intervalu. Na to je nutné myslet především v rámci lékové interakce s jinými léky jako např. amiodaron, haloperidol, klarithromycin, granisetron aj. Je tedy vhodné, aby pacienti, kteří podstupují tuto léčbu, podstoupili kromě základních vstupních vyšetření také UZ srdce a EKG. Tato vyšetření by měla proběhnout znova po jednom měsíci od zahájení léčby a následně v pravidelných intervalech 3–6 měsíců. V případě pro-

proLékaře.cz | 22.11.2026

dlouženého korigovaného QT intervalu nad hodnotu 500 ms na začátku léčby či v jejím průběhu je nutné léčbu vysadit. Dále je nutné v rámci pravidelných kontrol provádět kontrolu vnitřního prostředí (mineralogram, jaterní testy) a alespoň vstupní kontrolu u očního lékaře k vyloučení eventuální preexistující patologie. V neposlední řadě je nutné pamatovat na to, že nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i až šest měsíců po ukončení léčby, a je tedy vhodné i po tuto dobu pacienty sledovat.

Tab. 4. Nežádoucí účinky trametinibu hlášených u ≥ 15 % pacientů [15].

Nežádoucí účinek (%)	Trametinib (n = 211)		Chemoterapie (n = 99)	
	ALL G	G 3/4	ALL G	G 3/4
vyrážka	57	8	10	0
průjem	43	0	16	2
periferní edém	26	1	3	0
akneiformní dermatitis	19	1	1	0
únava	26	4	27	3
alopecie	17	≤ 1	9	0
nauzea	18	1	37	1
zvracení	13	1	19	2
hypertenze	15	12	7	3
zácpa	14	0	19	2

G – stupeň, ALL G – všechny stupně

MEK inhibitor (trametinib, cobimetinib, binimetinib)

MEK protein je součástí RAS-RAF-MEK-ERK signální dráhy, která reguluje proliferaci a přežití nádorových buněk [14]. Je prokázáno, že inhibice MEK proteinu vede k zlepšení PFS a OS u pacientů s mutovanou formou BRAF proteinu [15]. Kromě toho se ukazuje, že inhibice MEK proteinu hraje svou roli i u *NRAS* mutovaných forem maligního melanomu. Kombinovaná léčba s BRAF inhibitory může navíc zvýšit účinnost terapie a vést k redukci nežádoucích účinků spojených s BRAF inhibitory [16].

V ČR se můžeme setkat s trametinibem v kombinaci s dabrafenibem v rámci klinických studií nebo specifického léčebného programu. Jeho úhrada v ČR doposud nebyla stanovena. Trametinib se podává v dávce 2 mg jednou denně do progrese onemocnění. Druhým MEK inhibitorem, který je v současné době dostupný pouze v rámci klinických studií v kombinaci s vemurafenibem, je cobimetinib.

Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s léčbou MEK inhibitory jsou vyrážka, průjmy, únava, periferní edém, nauzea a akneiformní dermatitida (tab. 4).

V případě vzniku lokalizovaného kožního exantému souvisejícího s léčbou MEK inhibitory, který se projevuje jen minimálními příznaky, je vhodné pacientům doporučit vyvarovat se pobytu na přímém slunci. Užitečná může být profylaktická aplikace opalovacího krému se širokým spektrem a hydratační vyživující krémy bez alkoholu. V případě generalizované vyrážky je možné aplikovat slabé topické steroidy. Pokud nedochází ke zlepšení nebo se jedná o vyrážku spojenou s příznaky ovlivňujícími negativně kvalitu života, je vhodné k lokálním steroidům přidat i systémové kortikoidy. Pokud je důvodné podezření na vznik superinfekce, je na místě podávání antibiotik (lokálně např. erytromycin, systémově např. doxycyklin). V případě těžkého stupně vyrážky je léčbu MEK inhibitorem nutné přerušit. MEK inhibitory mohou také vyvolat vznik akneiformního exantému, který se podobá exantému při léčbě EGFR inhibitory. Obdobná je i léčba – aplikace topicky působících kortikosteroidů v kombinaci s lokálními nebo systémově podanými antibiotiky [17].

V průběhu léčby MEK inhibitory musí být zvýšená pozornost věnována očním komplikacím, zejm. nově vzniklým poruchám vizu. Jejich příčinou může totiž být okluze retinální žíly či odchlípení sítnice. Před zahájením léčby by měl proto každý pacient podstoupit vstupní oftalmologické vyšetření. V případě vzniku očních obtíží v průběhu léčby je nutné pacienta neprodleně odeslat k očnímu lékaři. Základním opatřením v případě potvrzené oční komplikace související s léčbou je přerušení a dle vývoje i ukončení léčby.

Mezi méně časté, avšak klinicky závažné nežádoucí účinky patří kardiotoxicita projevující se poklesem ejekční frakce levé komory nebo její dysfunkcí. Opět je proto nutné mít k dispozici vstupní vyšetření – UZ srdce a po jednom měsíci léčby vyšetření zopakovat. Další vyšetření by měla následovat v pravidelných intervalech. Pokles ejekční frakce levé komory o 10 % od vstupního vyšetření nebo pokles pod hladinu normy je indikací k ukončení léčby. V průběhu léčby se mohou vyskytnout další vedlejší účinky, jako např. intersticiální pneumonitida, vznik či dekompenzace arteriální hypertenze, rhabdomyolýza nebo hemoragické projevy. Přístup k těmto vedlejším účinkům závisí na jejich závažnosti. Pokud nedochází k zlepšení stavu, mohou být důvodem k ukončení léčby.

Anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab)

Program death 1 (PD-1) receptor je vedle CTLA-4 dalším inhibičním receptorem na aktivovaných T buňkách. Na rozdíl od CTLA-4, který inhibuje aktivaci T lymfocytů v časném stadiu, přispívá PD-1 svou aktivitou k inhibici již aktivovaných T lymfocytů v periferní tkáni [18]. Fyziologickou úlohou této inhibice je zabránění autoimunitní reakci v průběhu imunitní odpovědi na infekci [19]. Pokud však dochází k chronické antigenní stimulaci, např. vlivem perzistence nádorových buněk v organizmu, vede trvalá aktivace receptoru PD-1 k vyčerpání až anergii antigen specifických T lym-

proLékaře.cz | 22.11.2026

Tab. 5. Nežádoucí účinky anti-PD-1 protilátky (v rámci různého dávkovacího schématu a různých nádorových onemocnění) s výskytem ≥ 1 % u všech pacienůt [24].

Ipilimumab (n = 296)		
Nežádoucí účinek (%)	**ALL G**	**G 3/4**
jakýkoliv nežádoucí účinek	41	6
pneumonitida	3	1
průjem	11	1
vyrážka	12	0
svědění	9	≤ 1
ALT elevace	4	1
AST elevace	3	1
hypotyreoidizmus	2	≤ 1

G – stupeň, ALL G – všechny stupně

focytů [20]. To je považováno za jeden z tzv. únikových (escape) mechanizmů, kterým nádorové buňky unikají kontrole imunitního systému [21]. PD-1 receptor má v současnosti dva známé ligandy. PD-L1 se nachází na široké škále nádorových buněk a na buňkách, které se vyskytují v nádorovém mikroprostředí jako důsledek odpovědi na inflamatorní stimul. PD-L2 má až 6krát vyšší vazebnou afinitu k PD-1 receptoru než PD-L1 a je exprimován na dendritických buňkách, makrofázích a nádorových buňkách [22,23]. Princip aktivity látek blokujících receptor PD-1 spočívá v přerušení negativní regulace ve výkonné fázi T lymfocytů. Ukazuje se, že touto inhibicí může docházet ke zvýšení cytotoxické aktivity T lymfocytů s méně vyjádřenou toxickou systémovou odpovědí. Hlavní příčinu lze spatřit v tom, že PD-1 se na rozdíl od CTLA-4 podílí na inhibici efektorových T lymfocytů, které již byly aktivovány konkrétním antigenním stimulem [19].

V současnosti jsou látky z této skupiny, jako např. pidilizumab, dostupné pouze v rámci klinických studií, a to většinou v rámci časných klinických fází.

Nivolumab je plně humánní IgG4 protilátka, která dosáhla dlouhodobé objektivní odpovědi u mnohých nádorů včetně maligního melanomu [24]. V současné době je dostupný pouze v rámci klinických studií, kde je podáván nejčastěji v dávce 3mg/kg každých 14 dní.

Prvním a doposud jediným lékem ze skupiny anti-PD-1 schváleným FDA (americkým úřadem pro kontrolu potravin a léčiv) je pembrolizumab – selektivní, plně humánní IgG4 protilátka. Pembrolizumab prokázal svoji účinnost u pokročilého maligního melanomu po progresi na jiné léčbě v rámci klinické studie fáze Ib a vykazuje stejně tak jako ostatní léky této skupiny dlouhotrvající léčebnou odpověď. Dávkovací schéma je 2 mg/kg jednou za tři týdny [25].

Přístup ke zvládání nežádoucích účinků indukovaných touto skupinou léků je obdobný jako v případě nežádoucích projevů vyvolaných protilátkami proti CTLA-4, které mají obdobnou etiopatogenezi. Prvním krokem je opět vyloučení jiné možné etiologie obtíží, ať už infekčních, či neinfekčních. Nejčastější nežádoucí účinky doprovázející léčbu anti-PD-1 jsou únava, kožní vyrážka, průjmy, nevolnost, snížená chuť k jídlu (tab. 5). Imunitně podmíněné nežádoucí účinky (irAEs) jsou obdobné jako u léčby anti-CTLA-4, ačkoliv se vyskytují v menší míře (průjmy, kožní vyrážky, endokrinopatie, hepatitidy apod.). Základním přístupem v managementu nežádoucích účinků vyššího stupně je přerušení podávání léku s pravidelnou monitorací vývoje stavu, při které často dochází k spontánní úpravě stavu s možností pokračování v léčbě.

Závažnou komplikací této skupiny látek je léčbou indukovaná pneumonitida. Ta může mít mírný nebo asymptomatický průběh diagnostikovatelný pouze na základě RTG vyšetření nebo se může jednat o život ohrožující pneumonitidu. Je proto nutné stav pacienta vždy konzultovat s pneumologem a event. zvážit bronchoskopické vyšetření k vyloučení jiné etiologie obtíží. V případě toxicity stupně 2 a vyšší je vhodné zvážit hospitalizaci pacienta k monitoraci plicních a životních funkcí. Lékem volby jsou opět kortikoidy.

Kombinace BRAF inhibice + + MEK inhibice

Rezistence k terapii BRAF inhibitory je spojena s reaktivací RAS-RAF-MEK-ERK signální dráhy [10]. Byly proto zahájeny studie kombinující podání BRAF a MEK inhibitoru. Tato dvojkombinace prokázala svou účinnost oddálením vzniku rezistence s přijatelným profilem toxicity [15,26].

V ČR je v současnosti dostupná léčba dvojkombinací dabrafenib (150 mg 2krát denně) + trametinib (2 mg jednou denně) v rámci specifického léčebného programu. Probíhají však i další studie zkoumající kombinaci těchto dvou skupin léků, jako např. vemurafenib + cobimetinib [27].

Oproti monoterapii BRAF či MEK inhibitory byl u této kombinace léčiv zaznamenán nižší výskyt kožní toxicity (vyrážka, hyperkeratóza, keratoakantomy, spinocelulární karcinomy kůže), hypertenze a průjmů. Častější byl naopak výskyt teplot (tab. 6) [26].

Přístup a zvládání nežádoucích účinků při léčbě touto dvojkombinací je stejný jako v případě monoterapie jednotlivými léky. Před zahájením léčby je vždy nutné mít k dispozici výsledky očního vyšetření, kožního vyšetření, UZ srdce, EKG a znát stav vnitřního prostředí (mineralogram, jaterní enzymy, ledvinné funkce) a krevní obraz. U žen je rovněž vhodné provést gynekologické vyšetření. Nutné jsou pravidelné klinické kontroly alespoň jednou za měsíc a pravidelné EKG a UZ srdce (jeden měsíc po zahájení léčby a dále každé tři měsíce), krevní obraz a biochemie séra (jednou za měsíc), kožní vyšetření a oční vyšetření (alespoň jednou za 3–6 měsíců).

Kombinace anti-CTLA-4 a anti-PD-1

Vzhledem k účinnosti jednotlivých léků ze skupin anti-CTLA4 a anti-PD-1, cílených na zvýšení aktivace především cytotoxických T lymfocytů, se jeví kombinační terapie těchto skupin léků jako opodstatněná [18,28]. V současné době probíhají klinické studie touto dvojkombinací nejen v terapii maligního melanomu, ale i dalších solidních tumorů. Přinášejí slibné výsledky nejen co se týče redukce nádorové masy, ale i vlivu na přežití, a to bez ohledu na BRAF status či přítomnost/absenci PD-L1 [29,30,31].

Kombinovaná léčba je však kromě vyšší účinnosti doprovázena také vyšší toxicitou. Můžeme se tak setkat i s nežá-

proLékaře.cz | 22.11.2026

Tab. 6. Nežádoucí účinky dabrafenibu ± trametinib hlášených u ≥ 20 % pacientů v jakékoliv skupině (dávkovací schéma kombinační léčby dabrafenib 150 mg, trametinib 2 mg) [26].

Nežádoucí účinek (%)	Dabrafenib (n = 53)		Combi 150/2 (n = 55)	
	ALL G	G 3/4	ALL G	G 3/4
jakákoliv nežádoucí účinek	100	43	100	58
horečka	26	0	71	5
únava	40	6	53	4
nauzea	21	0	44	2
zvracení	15	0	40	2
průjem	28	0	36	2
bolest hlavy	28	0	29	0
periferní edém	9	0	29	0
vyrážka	36	0	27	0
nechutenství	19	0	22	0
alopecie	34	0	5	0
cuSCC	19	17	7	5
kožní papiloma	15	0	4	0
hyperkeratóza	30	0	9	0
snížení EFLK	0	0	9	0
hypertenze	4	0	9	2
chorioretinopathie	0	0	2	2

G – stupeň, ALL G – všechny stupně, cuSSC – kožní dlaždicobuněčný karcinom

Tab. 7. Nežádoucí účinky ipilimumabu + nivolumabu (v různém dávkovacím schematu) které se vyskytli alespoň u jednoho pacienta [29].

Nežádoucí účinek (%)	Ipilimumab (n = 131)	
	ALL G	G 3/4
jakýkoliv nežádoucí účinek	93	53
pneumonitida	6	2
endokrinopatie	13	2
hepatopatie	23	15
průjem	14	6
kolitida	9	4
renální selhání	4	4
vyrážka	55	4
svědění	47	0
únava	38	0
horečka	21	0
bolest hlavy	11	0
zvracení	11	2

G – stupeň, ALL G – všechny stupně

doucími účinky vyšších stupňů (tab. 7). Jedná se především o hepatopatie, gastrointestinální potíže a renální postižení. Tyto, ale i méně závažné nežádoucí účinky jako kožní vyrážka apod. jsou však zvládnutelné pomocí standardních postupů pro irAEs zmíněných u terapie anti-CTLA4 a anti-PD-1. Bude nutné vyčkat na konečné výsledky probíhajících studií, abychom mohli posoudit, zda benefit z této kombinované léčby převýší rizika nežádoucích účinků.

Literatura

1. Lakomý R, Poprach A, Koukalová R. Současné možnosti léčby pokročilého a metastatického maligního melanomu. Onkologie 2013; 7(2): 65–68.
2. Peggs KS, Quezada SA, Korman AJ et al. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. Curr Opin Immunol 2006; 18(2): 206–213.
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363(8): 711–723. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
4. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011; 364(26): 2517–2526. doi: 10.1056/NEJMoa1104621.
5. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol 2012; 30(21): 2691–2697. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6750.
6. Arenbergova M, Puzanov I. Mutace BRAF: nový přístup k cílené léčbě melanomu. Klin Onkol 2012; 25(5): 323–328.
7. Davies H, Bignell GR, Cox C et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002; 417(6892): 949–954.
8. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011; 364(26): 2507–2516. doi: 10.1056/NEJMoa1103782.
9. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med 2012; 366(8): 707–714. doi: 10.1056/NEJMoa1112302.
10. Chapman PB. Mechanisms of resistance to RAF inhibition in melanomas harboring a BRAF mutation. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2013. doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.e80.
11. Sanchez-Laorden B, Viros A, Girotti MR et al. BRAF inhibitors induce metastasis in RAS mutant or inhibitor-resistant melanoma cells by reactivating MEK and ERK signaling. Sci Signal 2014; 7(318): ra30. doi: 10.1126/scisignal.2004815.
12. Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop JA. Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-related skin toxicities. Br J Dermatol 2012; 167(5): 987–994. doi: 10.1111/bjd.12010.
13. Sinha R, Larkin J, Fearfield L. Clinical resolution of vemurafenib-induced squamous cell carcinoma with topical 5-fluorouracil. Br J Dermatol 2014. In press 2014. doi: 10.1111/bjd.13415.
14. Montagut C, Settleman J. Targeting the RAF-MEK-ERK pathway in cancer therapy. Cancer Lett 2009; 283(2): 125–134. doi: 10.1016/j.canlet.2009.01.022.
15. Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2012; 367(2): 107–114. doi: 10.1056/NEJMoa1203421.
16. Grimaldi AM, Simeone E, Ascierto PA. The role of MEK inhibitors in the treatment of metastatic melanoma. Curr Opin Oncol 2014; 26(2): 196–203. doi: 10.1097/CCO.0000000000000050.
17. Melosky B, Burkes R, Rayson D et al. Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. Curr Oncol 2009; 16(1): 16–26.
18. Curran MA, Montalvo W, Yagita H et al. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107(9): 4275–4280. doi: 10.1073/pnas.0915174107.
19. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. N Engl J Med 2012; 366(26): 2517–2519. doi: 10.1056/NEJMe1205943.
20. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. Nature 2006; 439(7077): 682–687.
21. Taube JM, Anders RA, Young GD et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human

proLékaře.cz | 22.11.2026

melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. Sci Transl Med 2012; 4(127): 127–137. doi: 10.1126/scitranslmed.3003689.
22. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. Int Immunol 2007; 19(7): 813–824.
23. Latchman Y, Wood CR, Chernova T et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. Nat Immunol 2001; 2(3): 261–268.
24. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012; 366(26): 2443–2454. doi: 10.1056/NEJMoa1200690.
25. Ribas A, Hodi S, Kefford R et al. Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 in 411 patients (pts) with melanoma (MEL). J Clin Oncol 2014; 32 (Suppl): abstr. LBA 9000.
26. Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med 2012; 367(18): 1694–1703. doi: 10.1056/NEJMoa1210093.
27. ClinicalTrials-gov [homepage on the Internet]. coBRIM: a phase 3 study comparing GDC-0973 (cobimetinib), a MEK inhibitor, in combination with vemurafenib vs vemurafenib alone in patients with metastatic melanoma. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01689519?term=cobimetinib&rank=3.
28. Selby M, Engelhardt J, Lu L-S et al. Antitumor activity of concurrent blockade of immune checkpoint molecules CTLA-4 and PD-1 in preclinical models. J Clin Oncol 2013; 31 (Suppl): abstr. 3061.
29. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2013; 369(2): 122–133. doi: 10.1056/NEJMoa1302369.
30. Mskcc.org [homepage on the Internet]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A phase I/II study of nivolumab alone and with ipilimumab in patients with advanced or metastatic solid tumors. Available from: http://www.mskcc.org/cancer-care/trial/13-187.
31. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Study of nivolumab (BMS-936558) in combination with gemcitabine/cisplatin, pemetrexed/cisplatin, carboplatin/paclitaxel, bevacizumab maintenance, erlotinib, ipilimumab or as monotherapy in subjects with stage iiib/iv non-small cell lung cancer (NSCLC). Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01454102.
32. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012; 380(9839): 358–365. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X.
33. McArthur GA, Chapman PB, Robert C et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol 2014; 15(3): 323–332. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70012-9.