

# Sustavna terapija melanoma

---

**Vraničić, Ivan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:223632>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-17**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Ivan Vraničić

SUSTAVNA TERAPIJA MELANOMA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Ivan Vraničić

SUSTAVNA TERAPIJA MELANOMA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Sandra Peternel, dr. med.

Komentor rada: dr. sc. Marin Golčić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv.prof.dr.sc. Aleksandra Pirjavec Mahić dr.med.
2. Doc.dr.sc. Maja Ilić Tomaš dr.med.
3. Izv.prof.dr.sc. Kristina Pilipović dr.med.

Rad sadrži 36 stranica, 2 slike, 0 tablica, 44 literaturna navoda.

## Sadržaj

1.	UVOD.....	4
2.	ETIOLOGIJA I ČIMBENICI RIZIKA MELANOMA .....	4
3.	PODJELA MELANOMA .....	6
4.	GENETSKE MUTACIJE MELANOMA.....	8
5.	DIJAGNOSTIKA MELANOMA.....	9
6.	STUPNJEVANJE MELANOMA .....	10
7.	KIRURŠKO LIJEČENJE MELANOMA.....	12
8.	ADJUVANTNA RADIOTERAPIJA MELANOMA.....	13
9.	ADJUVANTNA SUSTAVNA TERAPIJA MELANOMA .....	13
10.	IMUNOTERAPIJA .....	14
10.1.	Interferon- $\alpha$ .....	14
10.2.	Ipilimumab.....	15
10.3.	Nivolumab .....	16
10.4.	Pembrolizumab.....	19
11.	CILJANA ADJUVANTNA TERAPIJA .....	20
11.1.	Vemurafenib .....	20
11.2.	Dabrafenib .....	22
11.3.	Enkorafenib.....	22
11.4.	Rezistencija na BRAF inhibitore .....	23
12.	KEMOTERAPIJA MELANOMA .....	24
12.1.	Alkilirajući agensi .....	25
12.2.	Agensi koji ometaju mikrotubule.....	25
12.3.	Platina .....	26
12.4.	Kombinacija kemoterapije s novijim terapijama .....	26
13.	RASPRAVA .....	28
14.	ZAKLJUČAK .....	29
15.	SAŽETAK .....	31
16.	SUMMARY.....	32
17.	LITERATURA.....	33

## 1. UVOD

Melanom je tumor koji nastaje malignom transformacijom melanocita, stanica koje potječu iz neuralnog grebena. Njegov razvoj može biti *de novo* ili iz već postojećih nevusa kao što su displastični nevus, kongenitalni nevus i plavi nevus. Svaki melanom ima dvije komponente rasta, radijalnu i vertikalnu. Radijalna označava površinsko širenje melanoma, dok vertikalna njegovo dubinsko širenje i zahvaćanje dermisa pa prema tome označava i rizik za njegovo metastaziranje. Četiri osnovna tipa melanoma su površinsko šireći, nodularni, akralno lentiginozni i lentigo maligna melanom.(1) Patogenetski mehanizmi metastaziranja stanica melanoma imaju bitnu ulogu u razvoju lijekova koji bi se koristili kao sistemna terapija metastatske bolesti melanoma. Naime, mutirane stanice melanoma imaju mogućnost supresije imunskog sustava, a posebno limfocita T koji imaju citoskično djelovanje, proizvodeći određene proteine koji uzrokuju apoptozu stanica imunskog sustava.(2)(3) Iz tog razloga, u fokusu je razvoj i primjena terapije koja inhibira imunosupresivno djelovanje stanica melanoma i time onemogućuje njihovo širenje.

## 2. ETIOLOGIJA I ČIMBENICI RIZIKA MELANOMA

U posljednjem desetljeću incidencija invazivnih melanoma povećala se za 27 %. Trenutno rizik za razvoj melanoma kod prosječne osobe iznosi 2,5% kod bijelaca i 0,1 % kod osoba crne rase.(4) Dobno standardizirana stopa incidencije je 3.8/100 000 za muškarce i 3.0/100 000 za žene.(5) Ipak, incidencija melanoma po spolu se razlikuje ovisno o dobnoj skupini. Tako je melanom češći kod žena u populaciji mlađoj od 50 godina, a u populaciji

starijoj od 50 godina njegova incidencija naglo raste kod muškaraca. Ipak, njegova pojavnost u mlađoj životnoj dobi je također značajna, pa je to treći najčešći malignom u populaciji 20-39 godina života.(6) Novi Zeland i Australija su vodeće zemlje s incidencijom melanoma od 54/100 000 stanovnika. Razlog tomu je oštećenje ozonskog omotača koje u tim zemljama dovodi do povećane propusnosti ultraljubičastih (UV) zraka. Najveća incidencija u Europi je u zemljama Sjeverne Europe (Švedska, Finska i Norveška) te Njemačkoj i Ujedinjenom Kraljevstvu. Ova činjenica objašnjava da je jedan od rizičnih čimbenika za pojavu melanoma fototip kože I i II koji je vrlo prisutan u tim zemljama i jednako tako da je intermitentno izlaganje intenzivnom sunčevom zračenju koje uključuje i opekline od sunca tijekom ljetovanja.(7) Osim UV zračenja, još veći rizik nosi izlaganje drugim izvorima UV zračenja kao što su solariji. Kod osoba koje koriste solarije rizik za razvoj melanoma iznosi 75%, posebno ako su se solariji koristili u dobi prije 35. godine života. Melanom čini više od 80% smrti uzrokovanih kožnim tumorima.(5) Tijekom posljednjeg desetljeća zabilježen je značajan porast ukupnog petogodišnjeg preživljenja bolesnika s melanomom. Ovo povećanje preživljenja vjerojatno je posljedica poboljšanih terapijskih opcija u posljednjem desetljeću. Petogodišnje relativne stope preživljavanja, na temelju podataka od 2013. do 2019. iznose 93.5 %. Od toga petogodišnje preživljenje za lokalno ograničenu bolest (stadije I i II) iznosi 99.6 %, za stadij III iznosi 73.9 % i kod udaljenih metastaza 35,1%.(6)

### 3. PODJELA MELANOMA

Razlikujemo kutani (kožni) melanom i nekutani melanom koji je nastao mutacijom melanocita uvee oka (uključujući šarenicu), gastrointestinalnog sustava, moždanih ovojnica ili sluznice.(7) Melanin koji proizvode melanociti ima prvenstveno zaštitnu ulogu u koži jer apsorbira dio UV zraka. On također ima i određeni antioksidativni potencijal, ali jednako tako pod raznim okolišnim čimbenicima može imati i prooksidativni učinak. Time pospješuje učinak slobodnih kisikovih radikala koji posljedično oštećuju DNK melanocita, ali i ostalih stanica, pa se rizik za mutacije povećava.(7) Danas se razlikuje nekoliko osnovnih tipova melanoma, a to su površinsko šireći melanom koji je ujedno i najčešći od svih i čini do 70 % svih melanoma (Slika 1). Zbog svoje izražene radijalne faze rasta i kasne pojave vertikalne faze rasta, sporo infiltrira dermis pa nešto kasnije metastazira i time ima bolju prognozu od ostalih vrsta melanoma. Drugi najčešći je nodularni melanom koji ima izraženu vertikalnu fazu rasta i gotovo da nema radijalne faze, zbog čega vrlo brzo metastazira (Slika 2). On čini 30 % svih melanoma. Lentigo maligna melanom je povezan s kroničnim oštećenjima od sunca i češći je u starijoj populaciji, a nastaje iz smeđih makula koje su zapravo prekancerozne lezije na koži. Akralni lentiginozni melanom specifičan je za osobe crne rase kod kojih čini i do 75 % svih melanoma. On se pojavljuje i kod osoba bijele i žute rase, no nešto rjeđe. Specifična mjesta za pojavu ovog tipa melanoma su dlan i dorzum šake te subungvalno. Osim ova četiri najčešća tipa, pojavljuju se još i amelanotični melanom, Spitz melanom i dezmoplastični melanom koji su mnogo rjeđi.(8)





**Slika 1.** Površinsko šireći melanom

*Izvor: Peternel S., Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar Rijeka*



**Slika 2.** Nodularni melanom

*Izvor: Peternel S., Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar Rijeka*

Unatoč brzom nedavnom napretku u molekularnoj analizi tumora, koji omogućuje genomsku analizu velikih razmjera i visoke razlučivosti, "zlatni standard" za dijagnozu melanoma i dalje je patohistologija uz imunohistokemiju. Patogenetski, odnosno ovisno o prisutnosti solarne elastoze i određenih mutacija, melanome možemo podijeliti u dvije

skupine: one koji su povezani s kumulativnim solarnim oštećenjem i one koji nisu. Ta podjela temelji se na njihovim mutacijskim obilježjima, anatomskom mjestu i epidemiologiji.(2) Melanomi na koži kronično izloženoj suncu dalje su podijeljeni prema histopatološkom stupnju kumulativnog solarnog oštećenja okolne kože u one s niskim i visokim oštećenjem. U skupinu melanoma s niskim solarnim oštećenjem okolne kože ubraja se površinsko šireći melanom, dok melanomi s visokim solarnim oštećenjem obuhvaćaju lentigo maligna i dezmoplastični melanom te su često povezani s V600E mutacijama BRAF gena. Akralni melanomi, neki melanomi u kongenitalnim nevusima, melanomi u plavim nevusima i Spitz melanomi spadaju u melanome koji nisu vezani uz solarno oštećenje kože.(2)

#### 4. GENETSKE MUTACIJE MELANOMA

Od svih malignih novotvorina, melanom ima najveću učestalost mutacija i to do 100 mutacija po Mb (megabaza).(8) Mutacije su najčešće lokalizirane na genima uključenim u signalizaciju mitogen aktivirane protein kinaze (MAPK). MAPK je kaskadni sustav uključen u mitotsku aktivnost svake stanice, a aktivira se putem različitih mehanizama i receptora. Stimulacija ovih receptora aktivira proteine obitelji Ras (NRAS) uzrokujući kaskadnu aktivaciju serin/treonin kinaza (poput BRAF) i rezultira aktivacijom ERK kinaze (također poznate kao MAPK). Serin/treonin kinaza aktivira čimbenike transkripcije, čime se intenzivira transkripcija gena uključenih u rast, proliferaciju i migraciju stanica.(7) Prekomjerna aktivnost MAPK kinaznog puta može biti uzrokovana i mutacijama receptora kao što su c-Kit i RAS. Mutacije tih gena česte su kod akralnih melanoma i onih

uzrokovanih kumulativnim oštećenjima od sunca. Mutacije NRAS gena česte su kod nodularnog melanoma i onih kod koji se smatra da je glavni etiološki čimbenik bilo ultraljubičasto zračenje. Ta mutacija može se naći u do 20% melanoma. Za razliku od toga, mutacije BRAF gena češće su kod melanoma nastalih iz displastičnih nevusa. BRAF je serin/treonin kinaza koja izravno aktivira MEK kinazu. Na BRAF genu najčešća je mutacija zamjene timidina u adenin što rezultira zamjenom valina glutamatom u proteinskoj molekuli. Takva molekula aktivnija je što posljedično dovodi do veće aktivnosti MEK kinaze.(7) Potrebno je istaknuti i mutaciju koja značajno povećava rizik za razvoj melanoma i pojavljuje se u do 40% obitelji sklonih ovoj malignoj bolesti, a to je CDKN2A mutacija.(9) Testiranje na mutacije obavezno je kod svih pacijenata sa stadijem III i IV melanoma.(10)

## 5. DIJAGNOSTIKA MELANOMA

Kliničko prepoznavanje melanoma može biti izazovan proces zbog različitosti kliničke slike. Uz anamnezu gdje dermatolog treba posebnu pažnju posvetiti obiteljskoj anamnezi, brzini razvoja promjene i povijesti bolesti, obavezan je pregled dermatoskopom. Ovim se optičkim uređajem vizualiziraju sve promjene na koži kombinirajući vizualnu, komparativnu i dinamičku analizu. Vizualnom analizom dermatolog uočava jasno suspektne promjene na koži, a komparativnom se uspoređuju nevusi po cijelom tijelu i posebna se pozornost pridaje onoj pigmentnoj leziji koja odstupa od ostalih na tijelu pacijenta. Dinamička analiza razmatra brzinu razvoja tih promjena. Analiza se temelji na ABCDE akronimu gdje svako slovo predstavlja jednu

stavku pregleda. Slovo A označava asimetriju promjene koja uvijek budi sumnju na maligni potencijal. Slovo B označava rubove koji su kod melanoma često nepravilni. Slovo C označava promjenu boje ili prisutnost više boja istovremeno. Slovo D označava promjer kod kojeg uvijek treba posvetiti posebnu pažnju ako je veći od 6 mm. Posljednje slovo E označava evoluciju što bi zapravo odgovaralo dinamičkoj analizi tj. promatranju brzine razvoja promjene na koži. Nakon postavljanja sumnje na melanom, obavezna je njegova potvrda koja se redovito radi biopsijom. Biopsijom se uzima promijenjeno tkivo i patohistološki analizira. Razlikujemo ekscizijsku i incizijsku biopsiju. Ekscizijska biopsija podrazumijeva uklanjanje cijele lezije s rubom normalne kože do 3 mm, dok se kod incizijske biopsije odstranjuje samo dio lezije. Ako je moguće, uvijek se prednost daje ekscizijskoj biopsiji jer je rizik za recidiv i metastaziranje manji, dok incizijsku radimo samo kada su lezije prevelike ili imaju nepogodnu lokalizaciju, npr. na licu ili stopalu.(1)(11) U patohistološkoj analizi upotrebljavaju se različite metode kojima bi se identificirale promjene u strukturi i molekularnoj ekspresiji stanica bioptata. To podrazumijeva bojenje preparata, mikroskopiranje, imunohistokemiju, a po potrebi i molekularne tehnike.(11) Melanomi često eksprimiraju određene markere kao što su S100, HMB45, Melan A, tirozinaza, MITF i SOX10 te se i njihova detekcija koristi u dijagnostici melanoma.(9)

## 6. STUPNJEVANJE MELANOMA

Za inicijalno određivanje težine bolesti, najvažniji je patohistološki nalaz kojim se određuje veličina odnosno debljina primarne tumorske lezije i njeno zahvaćanje dubljih slojeva kože. Za to se koriste dva osnovna načina klasificiranja prema Clarku i prema Breslowu. Razlika između njih je to što stupnjevanje po Clarku uzima u obzir infiltraciju pojedinog sloja kože, dok stupnjevanje po Breslowu u obzir uzima infiltraciju tumora od površine kože u dubinu u milimetrima.(12)(13) Stupnjevanje melanoma odnosno procjena proširenosti bolesti prema TNM klasifikaciji uključuje i radiološku obradu kojom je potrebno utvrditi regionalnu limfadenopatiju i prisutnost udaljenih metastaza. T1 se definira kod melanoma tanjeg od 1 mm, a dijeli se na T1a kada je tumor tanji od 0.8 mm i bez ulceracije i T1b kada je s ulceracijom ili 0.8 do 1.0 mm sa ili bez ulceracije. T2 označava melanom debljine 1.0 do 2.0 mm, i opet se dijeli na T2a ili T2b na temelju prisutnosti ulceracije. T3 označava debljinu od 2.0 do 4.0 mm, te se opet dijeli na T3a ili T3b na temelju prisutnosti ulceracije. T4 označava debljinu tumora veću od 4.0 mm, i dijeli se na T4a ili T4b na temelju prisutnosti ulceracije. Limfna invazija dijeli se na N1 ako je zahvaćen jedan limfni čvor ili su prisutne *in-transit* metastaze, satelitske i/ili mikrosatelitne metastaze bez čvorova zahvaćenih tumorom. N2 označava dva ili tri tumorom zahvaćena čvora ili *in-transit*, satelitske i/ili mikrosatelitne metastaze s jednim tumorom zahvaćenim čvorom. N3 označava četiri ili više čvorova zahvaćenih tumorom, *in-transit*, satelitske i/ili mikrosatelitske metastaze s dva ili više čvorova zahvaćenih tumorom. Prema ovome se određuju stadiji bolesti koji imaju određeni prognostički značaj.

Stadij I ograničen je na bolesnike s niskorizičnim primarnim melanomima (T1a, T1b i T2a) bez dokaza o regionalnim ili udaljenim metastazama. Stadij II bolesti ograničen je na primarne tumore koji imaju veći rizik od recidiva (T2b, T3a, T3b, T4a i T4b), ali i dalje nemaju nikakve dokaze limfne bolesti ili udaljenih metastaza. Stadij III bolesti uključuje proširenost bolesti na regionalne limfne čvorove i/ili prisutnost satelitskih metastaza. Pacijenti s izoliranim metastazama u limfnim čvorovima, koži ili potkožnom tkivu koji nemaju prepoznatljivi primarni kožni melanom (T0) također se klasificiraju u stadij III. Na kraju, prisutnost udaljenih metastaza definira stadij IV melanoma.(14)

## 7. KIRURŠKO LIJEČENJE MELANOMA

Najučinkovitiji način liječenja melanoma je pravovremena kirurška intervencija. Ona značajno produljuje preživljenje pacijenta i smanjuje rizik od recidiva. Bitno je naglasiti da se kirurškim zahvatom ne uklanja samo melanom već i određeni dio zdrave kože oko njega. Veličina normalne kože koju je potrebno ekscidirati ovisi prvenstveno o debljini melanoma i dubini zahvaćanja dermisa.(12) Preuski zdravi rezni rubovi rezultiraju većim brojem lokalnih recidiva. Zbog toga širina kirurškog ruba mora biti razmjerno veća što su parametri tumora veći. Opseg kirurškog zahvata također ovisi i o lokalizaciji i histološkom tipu tumora. Osim primarnog tumora, u većini slučajeva se radi i biopsija sentinel limfnog čvora kojeg je prije operacije potrebno označiti radionuklidom <sup>99m</sup>Tc (tehnecij). Biopsija sentinel limfnog čvora radi se kod pacijenata stadija primarnog tumora T1b ili većeg, kod kojih nema kliničkih znakova limfadenopatije, a značajna je za daljnju

prognozu i liječenje bolesti. Na temelju rezultata patohistološke analize sentinel limfnog čvora omogućuje se sigurnije određivanje stadija bolesti. (12)(13)

#### 8. ADJUVANTNA RADIOTERAPIJA MELANOMA

Adjuvantna terapija je dopunsko liječenje koje se primjenjuje nakon primarnog liječenja, obično kirurške intervencije, kako bi se eliminirao rezidualni tumor i povećala vjerojatnost kontrole bolesti. Adjuvantna terapija melanoma ima u cilju onemogućiti recidiviranje iz potencijalne mikrometastatske bolesti. Budući da stanice melanoma imaju visoku sposobnost popravka subletalnih oštećenja, danas se najčešće primjenjuje hipofrakcionirana adjuvantna radioterapija u kojoj se primjenjuju visoke doze po frakciji, ali su one rjeđe.(12) Adjuvantno zračenje nakon operacijskog zahvata smanjuje rizik od recidiva u polju zračenja za približno 50 %, ali nema utjecaja na preživljenje bez recidiva i ukupno preživljavanje. Stoga, prema vodećim onkološkim National Comprehensive Cancer Network smjernicama iz 2024. godine, a i zbog dostupnosti učinkovite sustavne terapije, zračenje melanoma nakon operativnog zahvata se preporuča izrazito rijetko i samo u iznimnim situacijama te ne predstavlja uobičajenu praksu u modernom liječenju melanoma.(10)

#### 9. ADJUVANTNA SUSTAVNA TERAPIJA MELANOMA

Sustavna adjuvantna terapija treba se razmotriti kod bolesnika sa stadijem IIB-IV melanoma koji su bili podvrgnuti kirurškoj resekciji zbog povećanog rizika od recidiva bolesti i smrtnosti od melanoma. Zbog značajnih poboljšanja u preživljenju bez relapsa,

inhibitori programiranog proteina stanične smrti 1 (PD-1), BRAF inhibitori i MEK inhibitori (za BRAF-mutirani melanom) trenutno se koriste kao standardna pomoćna terapija za kirurški resecirani stadij III-IV melanoma.(15)

## 10. IMUNOTERAPIJA

### 10.1. Interferon- $\alpha$

Na molekularnoj razini, IFN- $\alpha$  ima višestruke učinke u različitim zloćudnim bolestima koji se kreću od antiangiogenih do snažnih imunoregulacijskih, uključujući indukciju diferencijacije, antiproliferativne i proapoptotske učinke. On pojačava odgovor dendritičkih stanica, stimulira stanično posredovanu citotoksičnost i povećava ekspresiju površinskih antigena povezanih s tumorom.(15)(16) Sustavna primjena IFN- $\alpha$  bila je jedina učinkovita terapijska opcija koja se koristila u dermato-onkološkoj rutini sve do pojave inhibitora imunoloških kontrolnih točaka i ciljane terapije.(16) U početku su se koristile srednje i visoke doze IFN- $\alpha$  kao jedan od modaliteta adjuvantnog liječenja.(10) Trajni učinak i na preživljenje bez relapsa i na ukupno preživljenje primijećen je samo kod režima koji koristi visoku dozu IFN- $\alpha$ 2b kao adjuvantne terapije za visokorizični kirurški resecirani melanom (stadij IIB ili III). Ipak, terapija s IFN- $\alpha$  relativno je kontroverzna i njezina opravdana primjena i doziranje predmet su mnogih rasprava. Nuspojave tijekom prvih tjedana liječenja su umor, bol i anoreksija, a dugotrajno liječenje često uzrokuje niz psihijatrijskih nuspojava, kao što su depresija, umor, nesanica, anksioznost i kognitivni poremećaji te mialgiju i mijelosupresiju.(17)(18) Obzirom na razvoj novih adjuvantnih lijekova, terapija s IFN- $\alpha$  više nije česta u uporabi.(15)



## 10.2. Ipilimumab

Ipilimumab je prvi lijek svoje vrste koji je Američka agencija za hranu i lijekove odobrila u sustavnoj terapiji melanoma. To je monoklonsko IgG1 protutijelo s poluvremenom života od 12-14 dana koje blokira CTLA-4 receptore limfocita T. Budući da CTLA-4 svojom aktivacijom ima inhibicijski učinak na limfocite T, tako ipilimumab svojim blokirajućim učinkom na CTLA-4 receptore omogućuje aktivaciju imunskog odgovora na stanice tumora. Dok se odgovor na kemoterapiju obično vidi unutar prvih tjedana ili mjeseci terapije, odgovor na ipilimumab može biti prilično odgođen. Nadalje, kod nekih pacijenata liječenih ipilimumabom, u početku će se činiti da imaju progresivnu bolest, ali će u konačnici postići odgovor, što nazivamo pseudoprogresijom.(19)(20) U randomiziranom dvostruko slijepom ispitivanju faze 3 CheckMate 238, pacijenti su bili podvrgnuti potpunoj resekciji melanoma stadija IIIB, IIIC ili IV te su parenteralno primali terapiju ipilimumabom u dozi od 10 mg/kg svaka 3 tjedna za četiri doze i zatim svakih 12 tjedana. Nakon 12 mjeseci, stopa preživljenja bez recidiva bila je 60.8% u skupini koja je primala ipilimumab, a nakon 18 mjeseci, stopa je iznosila 52.7%. Još bolji rezultati preživljenja nakon 5 godina terapije ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg postignuti su u studiji E1609, gdje su iznosili 72%.(21) Tijekom Checkmate 238 ispitivanja, 98.5% pacijenata koje je primalo terapiju ipilimumabom je prijavilo neku vrstu nuspojave. Stopa ozbiljnih nuspojava bilo kojeg stupnja bila je 40.4%, a 42.6 % svih nuspojava rezultiralo je prekidom terapije.(22) Snažna sposobnost blokade CTLA-4 da aktivira imunološki sustav može rezultirati tkivno specifičnom upalom karakteriziranom kao imunološki povezani

štetni događaj. Tkiva koja su najčešće zahvaćena uključuju kožu (dermatitis), gastrointestinalni trakt (enterokolitis), jetru (hepatitis) i endokrine organe (hipofizitis, tireoiditis). Tijekom studije E1609, 50.6% pacijenata je razvilo određeni stupanj kolitisa tijekom terapije ipilimumabom u dozi 3 mg/kg. Slijedeća najučestalija nuspojava bila je dermatitis koji se pojavio kod 46.7% pacijenata, a hepatitis se pojavio kod 18.6% ispitanika.(21) Slučajevi enterokolitisa mogu imati ozbiljne posljedice ako se odgovarajuće liječenje ne započne odmah. Liječenje uključuje prekid terapije i sustavnu primjenu imunosupresivnih lijekova, među kojima najčešće kortikosteroida.(19)(20) Prekid terapije u studiji E1609 bio je potreban u 34.9 % ispitanika koji su primali terapiju ipilimumabom od 3 mg/kg i u 54.1% ispitanika kod terapije dozom od 10 mg/kg. Ipak, tijekom studije zabilježeno je 11 smrtnih slučajeva od kojih je 6 bilo uzrokovano teškim kolitisom.(21) Trajanje same terapije je predmet rasprava, a neka klinička ispitivanja dopuštaju dodatne, takozvane doze "održavanja", ipilimumaba koje se primjenjuju svaka tri mjeseca nakon završetka prve 4 doze. Alternativno, neka su ispitivanja dopuštala ponovljeno doziranje ili terapiju "reindukcije" korištenjem izvornog rasporeda indukcije od četiri doze. Trenutačno, indikacije za ipilimumab ograničavaju njegovu upotrebu na bolesnike sa stadijem IV ili neoperabilnim stadijem III melanoma, budući da korist ipilimumaba za raniji stadij bolesti nije utvrđena.(10)(19)(20)(23)

### 10.3. Nivolumab

Nivolumab je monoklonsko IgG4 protutijelo koje pripada skupini inhibitora imunoloških kontrolnih točaka, a djeluje na receptor programirane smrti-1 (PD-1) limfocita T. Taj

receptor ima ključnu ulogu u razvoju centralne i periferne tolerancije imunološkog sustava, no stanice melanoma ga koriste kako bi prigušile imunološki odgovor limfocita T. Nivolumab se koristi za liječenje metastatskog i inoperabilnog melanoma u monoterapiji ili češće u kombinaciji s drugim lijekovima.(10)(24) Ispitivanje IMMUNED pokazalo je značajna poboljšanja u preživljenju bez recidiva za adjuvantnu primjenu nivolumaba s ipilimumabom, kao i za adjuvantnu primjenu samo nivolumaba u pacijenata sa stadijem IV melanoma. Stopa četverogodišnjeg preživljenja bez recidiva iznosila je 31.4% u skupini koja je primala samo nivolumab, dok je stopa ukupnog četverogodišnjeg preživljenja iznosila 72.6%.(25) Liječenje nivolumabom rezultiralo je značajno duljim preživljenjem bez recidiva nego primjena ipilimumaba.(22) Ipak, nivolumab se često koristi u kombinaciji s ipilimumabom zbog svog dvostrukog učinka na dvije kontrolne točke. IMMUNED studija je pokazala značajno veću stopu ukupnog preživljenja (83.8%) i preživljenja bez recidiva (64.2%) kod pacijenata koji su primali dvojnju imunoterapiju nivolumabom s ipilimumabom.(25) Navedena kombinacija trenutno je jedna od najučinkovitijih u kliničkoj praksi, ali istovremeno praćena i značajnim nuspojavama. U IMMUNED studiji, stope nuspojava 3. i 4. stupnja povezanih s liječenjem pojavile su se u 71% ispitanika skupine koja je primala nivolumab s ipilimumabom, ali nije bilo smrtnih slučajeva povezanih s liječenjem.(25) Također, terapija nivolumabom posebno se često primjenjuje kod pacijenata s uznapredovalim melanomom bez BRAF mutacija. Obzirom da PD-1 receptor ima ulogu u razvoju tolerancije imunskog sustava, nuspojave tijekom terapije nivolumabom često su autoimune prirode i mogu zahvaćati bilo koji organski sustav. Tijekom prethodno spomenute CheckMate 238 studije, 96.9% bolesnika u skupini

koja je primala nivolumab prijavilo je bilo kakvu vrstu nuspojave od čega je 14.4% pripadalo stupnjevima 3 ili 4 za koje su istraživači smatrali da su povezane s ispitivanim lijekom, a stopa ozbiljnih nuspojava koje su bile razlogom prekida terapije bila je 9.7%.(22) Nuspojave najčešće zahvaćaju kožu i gastrointestinalni sustav, obično se manifestirajući proljevom ili kolitisom (24.3%) i osipom (19.9%) te izraženim umorom (34.5%).(22) Rijetka, ali ozbiljna nuspojava je teški autoimuni pneumonitis zbog kojeg je odmah potrebno prekinuti terapiju i započeti sa sustavnom primjenom kortikosteroida.(24)

Osim kombinacije s ipilimumabom, postoje i nove kombinirane terapije kao što je nivolumab i relatimab. Relatimab je protutijelo koje blokira LAG-3 receptor, molekulu koja se eksprimira na površini CD4+ i CD8+ T limfocita, negativno utječe na proliferaciju T stanica, inducira iscrpljenost T stanica, i često se eksprimira zajedno s PD-1. Upravo zbog toga što je ekspresija oba receptora istovremeno česta, kombinacija relatimaba s nivolumabom pokazala je značajno poboljšano preživljenje bez progresije bolesti u bolesnika s uznapredovalim melanomom koji prethodno nisu bili liječeni u usporedbi s monoterapijom nivolumabom.(26)(27) Dvostruko slijepo randomizirano ispitivanje RELATIVITY-047 pokazalo je slične rezultate u korist kombinirane terapije nivolumaba s relatimabom. Postotak bolesnika s preživljenjem bez progresije bolesti nakon 12 mjeseci iznosio je 47.7% u skupini koja je liječena kombinacijom nivolumaba i relatimaba za razliku od skupine liječene samo nivolumabom gdje je postotak iznosio 36.0%.(28) Ipak, u pacijenata kod kojih je ekspresija PD-1 bila 1% ili veća, medijan preživljenja bio je vrlo sličan u obje terapijske skupine (15.7 mjeseci u skupini relatlimab–nivolumab i 14.7

mjeseci u skupini liječenoj nivolumabom).(28) Kombinirana terapija je ipak pokazala veću stopu nuspojava 3. i 4. stupnja (18.9%) od monoterapije (9.7%). Najčešće nuspojave bile su svrbež (23.4%), umor (23.1%) i osip (15.5%), a najčešća autoimuna nuspojava bio je tireoiditis (18.0 %). Sveukupno su se dogodila 3 smrtna slučaja među pacijentima koji su primali kombiniranu terapiju nivolumaba s relatimabom (0.8 %) za koje su istraživači smatrali da su povezani s liječenjem (hemofagocitna limfocitocitoza, akutni plućni edem i pneumonitis).(28) Osim u adjuvantnoj terapiji, ova kombinacija lijekova trenutno se ispituje i za neoadjuvantnu terapiju. Rani početak neoadjuvantne terapije potencijalno dovodi i do iskorjenjivanja mikrometastaza.(26) Iako se liječenje prve linije možda kreće prema novoj kombinaciji anti-LAG-3/PD-1 zbog boljeg sigurnosnog profila, još uvijek nedostaju podaci o dugoročnom preživljenju.

#### 10.4. Pembrolizumab

Pembrolizumab je monoklonsko protutijelo usmjereno protiv PD-1 receptora. Njegovo djelovanje je slično nivolumabu i odobren je za liječenje metastatskog i neoperabilnog melanoma, no postoje dokazi o koristi njegove primjene i u ranijem stadiju melanoma. U randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji faze III KEYNOTE-716 u bolesnika s reseciranim stadijem IIB ili IIC melanoma, pembrolizumab kao adjuvantna terapija značajno je poboljšao preživljenje bez recidiva i preživljenje bez udaljenih metastaza u usporedbi s placeboom. Procijenjena 36-mjesečna stopa preživljenja bez recidiva bila je 76.2% za skupinu tretiranu pembrolizumabom i 63.4% u placebo skupini.(29) Najčešći način primjene je infuzija od 200 mg koja se daje tijekom 30 minuta svaka tri tjedna.(30)

Nuspojave povezane s liječenjem pojavile su se kod 82.6% bolesnika u skupini koja je primala pembrolizumab od čega je 17.2% bilo stupanj 3 i 4. Najčešće nuspojave bile su svrbež (24.6%), proljev (18.6%) i umor (21.5%). Profil imunskih nuspojava uključuje bolesti kao hipotireozu (15.9%), hipertireozu (10.1%) i kolitis (4.1%). (29)(30) Ovaj lijek je također ispitan u kombinacijama s različitim s ostalim lijekovima s ciljem postizanja boljeg terapijskog učinka.

## 11. CILJANA ADJUVANTNA TERAPIJA

Obzirom da mutacije melanoma često uključuju mutacije BRAF/MEK kinaznog sustava, razvoj ciljane terapije fokusirao se na te bitne kontrolne točke. Bolesnici s metastatskim melanomom koji nose različite mutacije BRAF V600 pokazuju različite stupnjeve kliničkog odgovora na ciljanu terapiju BRAF i MEK inhibitorima, pri čemu tumori BRAF V600E pokazuju veće stope odgovora od onih s drugim mutacijama V600.(10)(31)

### 11.1. Vemurafenib

Vemurafenib je prvi selektivan inhibitor mutiranog BRAF V600E. Inhibicija aktivnosti kinaze BRAF-a sprječava signaliziranje iz puta MAP i blokira proliferaciju malignih stanica koje sadrže ovu specifičnu mutaciju. Bitno je naglasiti da terapija vemurafenibom nije djelotvorna za pacijente bez BRAF V600 mutacije. Sam lijek može se primjenjivati oralno po 960 mg dva puta dnevno. Studija BRIM8 procijenila je adjuvantnu monoterapiju vemurafenibom u bolesnika s reseciranim melanomom s pozitivnom mutacijom BRAF V600. Primarni ishod preživljenja bez bolesti nije postignut u skupini koja je primala

placebo, pa stoga analiza skupine koja je primala vemurafenib pokazuje brojčanu korist u preživljenju bez bolesti u odnosu na placebo.(32) Nuspojave terapije najčešće uključuju kožne manifestacije kao što su makulopapulozni osipi, hiperkeratoza i fotosenzitivnost. Jedna od opasnijih kožnih nuspojava je novonastali karcinom pločastih stanica, koji se obično manifestira već u prvom tjednu od početka terapije, ali nije indikacija za njezin prekid već se liječi kirurški. Najčešće nuspojave 3. i 4. stupnja u studiji BRIM8 kod skupine koja je primala vemurafenib bili su keratoakantom (10%), artralgiya (7%), karcinom skvamoznih stanica (7%) i osip (6%), a najčešća ozbiljna nuspojava bio je karcinom bazalnih stanica, koji je prijavljen u 3% bolesnika koji su primali terapiju vemurafenibom.(32) Jedna od opcija prevencije nuspojave karcinoma kože je kombinacija vemurafeniba i MEK inhibitora, budući da se nuspojava vjerojatno razvija zbog prevelike MAP kinazne aktivnosti u stanicama.(31) Iz tog razloga kombinacija BRAF i MEK inhibitora ima prednost nad monoterapijom BRAF inhibitorom.(33) Randomizirana studija faze III coBRIM pokazala je poboljšano petogodišnje preživljenje bez progresije bolesti (14%) i ukupno petogodišnje preživljenje (31%) uz dodatak kobimetiniba vemurafenibu u usporedbi s vemurafenibom u bolesnika s prethodno neliječenim uznapredovalim melanomom s pozitivnom mutacijom BRAF V600. Pireksija (2%) i dehidracija (2%) bile su najčešće ozbiljne nuspojave prijavljene u skupini koja je primala kobimetinib i vemurafenib. Ukupno je umrlo 47% u skupini koja je primala kobimetinib i vemurafenib i 58% u skupini koja je primala vemurafenib, a uzrok smrti bila je progresija bolesti kod većine bolesnika. Ovom studijom potvrđena je dugoročna klinička korist terapijske kombinacije kobimetiniba i vemurafeniba.(34)

### 11.2. Dabrafenib

Dabrafenib je adenozin trifosfat kompetitivni inhibitor BRAF V600E kinaze sa snažnim antitumorskim djelovanjem. Dnevna doza je 150 mg i uzima se oralno. Nuspojave terapije vrlo su slične vemurafenibu i uključuju pireksiju (11.6%) i razvoj karcinoma pločastih stanica (11%).(35) Treba naglasiti da je terapija dabrafenibom pokazala veću učinkovitost kod pacijenata koji imaju BRAF V600E mutaciju nego kod onih koji imaju V600K mutaciju.(35) Ukupno preživljenje je također duže u skupini s V600E, u usporedbi s pacijentima s V600K. Različit odgovor između pacijenata koji nose V600E i onih s V600K mutacijom još nije sasvim razjašnjen. Danas se dabrafenib najčešće kombinira s MEK inhibitorom trametinibom.(35) Trametinib je inhibitor MEK1/2 koji cilja kinazu nizvodno od BRAF-a u MAPK putu i također je aktivan u monoterapiji melanoma s mutiranim BRAF-om, ali s nižom učinkovitošću od BRAF inhibitora. Budući da mu metabolizam zaobilazi jetru, odličan je za kombinaciju s drugim ciljanim lijekovima koji se metaboliziraju putem jetrenih enzima.(35) COMBI-d studija potvrdila je superiornost kombinacije dabrafeniba sa trametinibom nad monoterapijom dabrafenibom u bolesnika s BRAF V600E/K mutiranim melanomom s ukupnom stopom odgovora 67% u odnosu na 51% u monoterapiji.(36)

### 11.3. Enkorafenib

Enkorafenib je BRAF inhibitor odobren za liječenje neoperabilnog ili metastatskog melanoma s mutacijom BRAF V600E ili BRAF V600K u dozi od 450 mg jednom dnevno u kombinaciji s binimetinibom 45 mg dva puta dnevno. Binimetinib je nekompetitivni



inhibitor MEK 1/2 kinaze. Ovaj MEK inhibitor izvorno je bio namijenjen za liječenje autoimunih bolesti gdje je prekinut zbog nedostatka učinkovitosti u kliničkom ispitivanju faze 2 za reumatoidni artritis.(37)

Studija COLUMBUS dokazala je veću učinkovitost kombinacije enkorafeniba s binimetinibom i monoterapije enkorafenibom u usporedbi s vemurafenibom. Kombinirana terapija rezultirala je stopom preživljenja bez progresije od 54% i ukupnim odgovorom na terapiju od 63% za razliku od odgovora na monoterapiju enkorafenibom koji je iznosio 51% i 40% na terapiju vemurafenibom. Najčešće nuspojave 3. i 4. stupnja tijekom kombinirane terapije bile su povišenje  $\gamma$ -glutamilttransferaze (9%) i kreatin kinaze (7%). Nuspojave koje su bile mnogo manje učestale tijekom kombinirane terapije su bile kožne nuspojave kao npr. svrbež (10%), osip (13%), palmoplantarna eritrodizesteziya (7%), papilom kože (6%) i keratoakantom (2%).(38)

#### 11.4. Rezistencija na BRAF inhibitore

Iako su BRAF inhibitori prvi lijekovi koji su postigli značajnu učinkovitost kod metastatskog i adjuvantnog liječenja melanoma, njihov povoljan učinak je ograničen čestim razvojem rezistencije, dok 15% pacijenata uopće ne reagira na terapiju. Stoga ostaje nekoliko izazova koje treba riješiti kako bi se optimizirala učinkovitost ovih lijekova i smanjili neuspjesi liječenja. Uobičajene rezistentne mutacije u melanomu su BRAF fuzije, BRAF amplifikacija, mutacije homologa virusnog onkogeno neuroblastoma RAS (NRAS) i MEK1/2. Genetske i epigenetske promjene reaktiviraju prethodno blokirane puteve MAPK, aktiviraju alternativne signalne puteve i uzrokuju prijelaz epitela u

mezenhim. Nakon što se razvije rezistencija na BRAF inhibitor, tumorsko mikrookruženje se vraća u nisko imunogeno stanje.(39) Čini se da BRAF inhibitori induciraju razvoj sekundarnog primarnog tumora kroz paradoksalnu aktivaciju MAPK signalnog puta u stanicama koje nemaju BRAF mutacije.(35) Međutim, čini se da stopa razvoja rezistencije nije povezana s antitumorskim djelovanjem inhibitora BRAF (tj. brzina kojom inhibitor BRAF ubija stanice osjetljive na liječenje nema utjecaja na brzinu razvoja rezistentnih klonova).(39) Ispitivanje COMBI-d potvrdilo je da kombinirano liječenje dabrafenibom i trametinibom rezultira poboljšanim preživljenjem bez progresije bolesti i poboljšanim ukupnim preživljenjem s manjom kožnom toksičnošću, a takve kombinacije sada su standardna ciljana terapija za pacijente s BRAF-mutiranim melanomom.(40) Osjetljivost BRAF-mutiranog melanoma na BRAF ili MEK inhibitore može se povećati kombiniranom inhibicijom puta PI3K/AKT, koji ima sinergističke učinke u induciranju apoptoze, a trenutno su u tijeku i klinička ispitivanja koja kombiniraju BRAF i MEK inhibitore s inhibitorima imunoloških kontrolnih točaka.

## 12. KEMOTERAPIJA MELANOMA

Kemoterapijski pristup liječenju melanoma bio je prvi način sustavnog liječenja uznapredovalog melanoma. Ipak, melanom je jedna od malignih novotvorina koju je najteže liječiti kemoterapijskim pristupom, obzirom na slab odgovor na terapiju. Prije 2011. godine, rezultati liječenja su bili loši, ograničeni na palijativne terapije koje su nudile malu ili nikakvu korist za preživljavanje. Prije razvoja ipilimumaba i vemurafeniba, jedino liječenje za koje se znalo da dovodi do dugotrajne remisije kod pacijenata s

melanomom bile su visoke doze IL-2.(41) Studije su izvijestile o odgovorima u 10-15% bolesnika s 5-godišnjim preživljenjem u samo 2-6% bolesnika. Unatoč lošoj statistici preživljenja, lijekovi kao što je dakarbazin ili kombinacija lijekova na bazi platine i paklitaksela bili su standard liječenja dugi niz godina, zbog nedostatka drugih korisnih terapijskih opcija.(42)

### 12.1. Alkilirajući agensi

Dakarbazin i temozolomid su alkilirajući agensi koji oštećuju DNK uvođenjem alkilnih skupina u gvaninske baze, što na kraju dovodi do stanične smrti putem apoptoze. Dakarbazin je povezan sa stopom odgovora od približno 10-20% i preživljenjem bez progresije bolesti od približno tri do šest mjeseci. Profil nuspojava dakarbazina je pretežno određen mučninom, povraćanjem i supresijom koštane srži u obliku leukopenije i anemije. Temozolomid je analog dakarbazina koji se metabolizira jednako kao dakarbazin i ima vrlo sličan profil nuspojava. Dok je profil nuspojava ova dva lijeka vrlo sličan, supresija koštane srži temozolomida ima širi spektar, uključujući limfopeniju koja je ovisna o dozi, pri čemu su populacije CD4+ i CD8+ T regulatornih stanica posebno pogođene. To bi se površno moglo smatrati nedostatkom u liječenju melanoma, bolesti koja ima važnu imunološku komponentu. Ipak, oba lijeka prolaze krvno-moždanu barijeru, pa su pogodni za liječenje metastaza u mozgu.(41)

### 12.2. Agensi koji ometaju mikrotubule

Ovi agensi inhibiraju polimerizaciju tubulina, zaustavljaju stanice u metafazi i na kraju dovode do apoptoze. Razni članovi ove klase ispitivani su kao pojedinačni lijekovi za terapiju melanoma, uključujući vindesin/vinblastin, vinkristin i vinorelbin. Odgovor na terapiju vinkristinom iznosi 10-20%, a nuspojave uključuju perifernu neuropatiju, kao najčešću, mijelosupresiju i alopeciju. Danas se vrlo rijetko koriste samostalno u terapiji melanoma, već češće kao kombinirana terapija s ostalim kemoterapeuticima, posebno dakarbazinom.(41)(43)

### 12.3. Platina

Lijekovi na bazi platine bili su prvenstveno razvijeni za terapiju epitelnih tumora, te su cisplatina i karboplatina pokazali samo skromnu aktivnost u liječenju melanoma. Opisane stope odgovora monoterapije cisplatinom su bile vrlo varijabilne u rasponu od 0 do preko 50%, većinom 15-20%, zbog čega se češće kombinira s ostalim kemoterapeuticima.(41)

### 12.4. Kombinacija kemoterapije s novijim terapijama

Dva agensa koja su se najčešće kombinirala s kemoterapijom bili su IFN- $\alpha$  i IL-2. Ti su agensi kombinirani s raznim kemoterapijskim koktelima u brojnim i različitim protokolima liječenja. Kombinacija kemoterapije i imunoterapije pokazala je značajno bolji odgovor, ali uz značajno veću toksičnost, dok je kombinacija s antiangiogenim lijekom bevacizumabom pokazala samo blago poboljšanje rezultata. Obzirom na nedostatak

učinka na ukupno preživljenje u metastatskom okruženju, ne postoji standardna uloga kemoterapije u adjuvantnom ili neoadjuvantnom liječenju.(42)

### 13. RASPRAVA

Melanom je maligna novotvorina s velikim brojem mutacija i visokom stopom metastaziranja, a njegova je incidencija u porastu u cijelom svijetu. Značajni čimbenici rizika za pojavu melanoma su pozitivna obiteljska anamneza, prisutnost kongenitalnih i displastičnih nevusa te intermitentno izlaganje intenzivnom sunčevom zračenju. Klinička slika ovisi o samoj vrsti melanoma, redovito se dijagnosticira tijekom dermatoskopskog pregleda uz daljnju uporabu patohistološke i molekularne dijagnostike. Terapija melanoma, posebno u uznapredovalim stadijima, od samih početaka je bila izazovna jer je odgovor na standardnu terapiju do tada dostupnim kemoterapeutima bio vrlo loš, a ukupno preživljenje nisko. Razvojem molekularne dijagnostike razjašnjeni su mehanizmi i vrste mutacija u nastanku melanoma temeljem čega je stvorena paleta lijekova koji ciljaju specifične molekule i stanične mehanizme, što predstavlja pravu revoluciju u liječenju uznapredovale bolesti. Čimbenici koji utječu na odabir terapije su rizik od recidiva tj. veličina i proširenost primarnog tumora, zatim status BRAF mutacija, dob i komorbiditeti pacijenta. U osoba s lokaliziranom bolesti bez pozitivnog sentinel limfnog čvora indicirana je samo kirurška terapija. Kod pacijenata sa stadijem IIB i IIC, gdje je primarni tumor veći od 4 mm ili veći od 2 mm, ali ulceriran i bez metastaza u limfnim čvorovima, koristimo adjuvantnu imunoterapiju nivolumabom ili pembrolizumabom. Liječenje stadija III određuje se prema statusu BRAF mutacija, gdje divlji tip BRAF gena zahtjeva terapiju samo nivolumabom ili pembrolizumabom, a BRAF mutirani tip kombiniranu terapiju dabrafenibom i trametinibom. Kod onih u stadiju III bolesti s metastazama u limfnim čvorovima gdje su oni već uvećani kliničkim pregledom,

preporučuje se neoadjuvantna terapija pembrolizumabom, a ako je pak riječ o mikroskopskim metastazama u limfne čvorove onda se preporučuje adjuvantna terapija nivolumabom ili pembrolizumabom. Za bolesnike u IV stadiju bolesti, bez obzira na status mutacije BRAF V600, koji su bili podvrgnuti primarnom definitivnom liječenju svih sjela bolesti kirurškim zahvatom ili terapijom zračenjem, preporučuje se adjuvantna imunoterapija kombinacijom nivolumaba i ipilimumaba, uz doze održavanja održavanja nivolumaba u trajanju od godinu dana. Ipak, bitno je naglasiti da se terapijski pristupi mogu razlikovati ovisno o dostupnosti lijekova i drugim ekonomskim faktorima.(44)

#### 14. ZAKLJUČAK

Kožni melanom je najmalignija novotvorina kože čija dijagnostika i proces liječenja moraju biti vrlo precizni zbog rizika brze progresije i velike smrtnosti. Osim dermatoskopskog nalaza, bitan je i fizikalni status pacijenta, posebno status limfnih čvorova te patohistološki nalaz koji donosi detalje o vrsti i debljini melanoma. Prema tom nalazu potrebno je prilagoditi kompletan dijagnostički i terapijski pristup koji zahtijeva specijalno sastavljen interdisciplinarni tim dermatologa, onkologa, kirurga, patologa, specijalista nuklearne medicine i radiologa. U obzir se uzimaju određeni rizični čimbenici pacijenta, dostupnost i cijena terapije te najnovije smjernice za liječenje pojedinog stadija bolesti. Najveći napredak postignut je u imunoterapiji i ciljanoj terapiji. Imunoterapija uporabom inhibitora kontrolnih točaka poput ipilimumaba, pembrolizumaba i nivolumaba, pokazala je izuzetne rezultate u produženju preživljavanja i postizanju potpune remisije kod nekih pacijenata. Ciljana terapija, koja uključuje

lijekove usmjerene na specifične genetske mutacije melanoma kao što su BRAF i MEK mutacije, omogućila je personaliziranu terapiju i poboljšala izgleda za mnoge pacijente. Kombinacija ovih lijekova pokazala je još bolji ishod liječenja jer utječe na više mehanizama odjednom pa je stoga izrazito važno i dalje tražiti i klinički evaluirati što učinkovitije lijekove i njihove kombinacije za daljnji napredak u liječenju melanoma.



## 15. SAŽETAK

Kožni melanom je maligna novotvorina melanocita čija je incidencija u stalnom porastu. Čimbenici rizika su intermitentno izlaganje intenzivnom sunčevom zračenju, prisutnost displastičnih i kongenitalnih nevusa, pozitivna obiteljska anamneza na melanom i fototip kože I i II. Dijagnostika melanoma temelji na detaljnom dermatoskopskom i fizikalnom pregledu te patohistološkom nalazu. Liječenje je potrebno prilagoditi stadiju bolesti, a uključuje kiruršku intervenciju ako je ona moguća te adjuvantnu terapiju. Sustavna adjuvantna terapija doživjela je pravu revoluciju razvojem imunoterapije i ciljane terapije i postala je standard u liječenju melanoma. Imunoterapijski lijekovi sprječavaju inhibiciju stanične imunosti koja stanicama melanoma omogućava izbjegavanje imunološkog odgovora. Ciljana terapija pak blokira stanične mehanizme bitne u procesu proliferacije pa na taj način zaustavlja rast i umnožavanje stanica melanoma. Ponekad su u uporabi i određene kombinacije ovih dviju terapija ili u kombinaciji sa sustavnom kemoterapijom. U ovom radu su prikazani osnovni terapijski pristupi sustavnom liječenju melanoma te njihova primjena u određenim stadijima bolesti.

Ključne riječi: ciljana terapija, imunoterapija, melanom

## 16. SUMMARY

Cutaneous melanoma is a malignant neoplasm of melanocytes, with constantly increasing incidence. Risk factors are intermittent exposure to intense solar radiation, the presence of dysplastic and congenital nevi, a positive family history of melanoma, and skin phototypes I and II. Melanoma diagnosis is based on detailed dermatoscopic and physical examination and pathohistological findings. Treatment must be adapted to the stage of the disease, and includes surgical intervention if possible and adjuvant therapy. Systemic adjuvant therapy experienced a real revolution with the development of immunotherapy and targeted therapy and became the standard in the treatment of melanoma. Immunotherapy prevents the inhibition of cellular immunity that allows melanoma cells to evade the immune response. Targeted therapy, on the other hand, blocks cellular mechanisms essential in the proliferation process, thus stopping the growth and multiplication of melanoma cells. Sometimes certain combinations of these two therapies are used and sometimes with systemic chemotherapy. This paper presents the basic therapeutic approaches in the systemic treatment of melanoma and their application in certain stages of the disease.

Key words: targeted therapy, immunotherapy, melanoma

## 17. LITERATURA

1. Heistein JB, Acharya U, Mukkamalla SKR. Malignant Melanoma. 2023 May 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan (citirano 25.2.2024.)
2. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma. Ital J Dermatol Venereol 2021;156(3):300-21.
3. Villani A, Potestio L, Fabbrocini G, Troncione G, Malapelle U, Scalvenzi M. The Treatment of Advanced Melanoma: Therapeutic Update. Int J Mol Sci 2022;23(12):6388.
4. Melanoma: Facts & stats about skin cancer. (n.d.). Melanoma Research Alliance. <https://www.curemelanoma.org/about-melanoma/melanoma-101/melanoma-statistics-2> (citirano 8.6.2024.)
5. Facts & Statistics - AIM at Melanoma Foundation. (2024, April 25). AIM at Melanoma Foundation. <https://www.aimatmelanoma.org/facts-statistics/> (citirano 8.6.2024.)
6. Antonio C Buzaid, Jeffrey E Gershenwald. Tumor, node, metastasis (TNM) staging system and other prognostic factors in cutaneous melanoma. In UpToDate. Connor RF (Ed), Wolters Kluwer.
7. Strashilov S, Yordanov A. Aetiology and Pathogenesis of Cutaneous Melanoma: Current Concepts and Advances. Int J Mol Sci 2021;22(12):6395.
8. Santourlidis S, Schulz WA, Araúzo-Bravo MJ, Gerovska D, Ott P, Bendhack ML, i sur Epigenetics in the Diagnosis and Therapy of Malignant Melanoma. Int J Mol Sci 2022;23(3):1531.

9. Gosman LM, Tăpoi DA, Costache M. Cutaneous Melanoma: A Review of Multifactorial Pathogenesis, Immunohistochemistry, and Emerging Biomarkers for Early Detection and Management. *Int J Mol Sci* 2023;24(21):15881.
10. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(12):1884-1901.
11. Susan Swetter, Alan C Geller. Melanoma: Clinical features and diagnosis. In UpToDate. Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (citirano 8.5.2024.)
12. Eduard Vrdoljak, Ingrid Bleac Lovasić i sur. Klinička onkologija. Medicinska naklada Zagreb, 2018.
13. Jasna Lipozenčić, Aida Pašić i sur. Dermatološka onkologija. Medicinska naklada Zagreb, 2009.
14. Antonio C Buzaid, Jeffrey E Gershenwald. Tumor, node, metastasis (TNM) staging system and other prognostic factors in cutaneous melanoma. In UpToDate. Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (citirano 5.6.2024.)
15. Tarhini AA, Gogas H, Kirkwood JM. IFN- $\alpha$  in the treatment of melanoma. *J Immunol* 2012;189(8):3789-93.
16. García-Ortega MB, Aparicio E, Griñán-Lisón C, Jiménez G, López-Ruiz E, Palacios JL, i sur. Interferon-Alpha Decreases Cancer Stem Cell Properties and Modulates Exosomes in Malignant Melanoma. *Cancers (Basel)* 2023;15(14):3666.
17. Kovacs D, Kovacs P, Eszlari N, Gonda X, Juhasz G. Psychological side effects of immune therapies: symptoms and pathomechanism. *Curr Opin Pharmacol* 2016;29:97-103.

18. Bertram G, Katzung. Temeljna klinička farmakologija. Medicinska naklada Zagreb. 2020.
19. Callahan MK, Postow MA, Wolchok JD. Immunomodulatory therapy for melanoma: ipilimumab and beyond. *Clin Dermatol* 2013;31(2):191-9.
20. Letendre P, Monga V, Milhem M, Zakharia Y. Ipilimumab: from preclinical development to future clinical perspectives in melanoma. *Future Oncol* 2017;13(7):625-36.
21. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, Rao UNM, Cohen GI, Hamid O, i sur. Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North American Intergroup E1609. *J Clin Oncol* 2020;38(6):567-75.
22. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, i sur. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19):1824-35.
23. Eddy K, Chen S. Overcoming Immune Evasion in Melanoma. *Int J Mol Sci* 2020;21(23):8984.
24. Rendon A, Rayi A. Nivolumab. [Updated 2022 Dec 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567801/> (citirano 9.5.2024.)
25. Livingstone E, Zimmer L, Hassel JC, Fluck M, Eigentler TK, Loquai C, i sur. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): final results of a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet* 2022;400(10358):1117-29.
26. Albrecht LJ, Livingstone E, Zimmer L, Schadendorf D. The Latest Option: Nivolumab and Relatlimab in Advanced Melanoma. *Curr Oncol Rep* 2023;25(6):647-657.

27. Boutros A, Tanda ET, Croce E, Del Mastro L, Lambertini M, Spagnolo F. Activity and safety of first-line treatments for advanced melanoma: A network meta-analysis. *Eur J Cancer* 2023;188:64-79.
28. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, i sur. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2022;386(1):24-34.
29. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, i sur. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2022;399(10336):1718-29.
30. Flynn JP, Gerriets V. Pembrolizumab. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546616/> (citirano 10.5.2024.)
31. Khaddour K, Kurn H, Zito PM. Vemurafenib. 2023 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. (citirano 11.5.2024.)
32. Maio M, Lewis K, Demidov L, Mandalà M, Bondarenko I, Ascierto PA, i sur. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(4):510-20.
33. Jeffrey A Sosman. Systemic treatment of metastatic melanoma with BRAF and other molecular alterations. In UpToDate. Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (citirano 11.5.2024.)

34. Ascierto PA, Dréno B, Larkin J, Ribas A, Liskay G, Maio M, et al. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. *Clin Cancer Res* 2021;27(19):5225-35.
35. Banzi M, De Blasio S, Lallas A, Longo C, Moscarella E, Alfano R, Argenziano G. Dabrafenib: a new opportunity for the treatment of BRAF V600-positive melanoma. *Onco Targets Ther* 2016;9:2725-33.
36. Long GV, Stroyakovsky DL, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin JMG, et al. COMBI-d: A randomized, double-blinded, Phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib to dabrafenib and trametinib placebo as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAFV600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*; 32(15 suppl): 9011.
37. Tran B, Cohen MS. The discovery and development of binimetinib for the treatment of melanoma. *Expert Opin Drug Discov* 2020;15(7):745-54.
38. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(5):603-15.
39. Proietti I, Skroza N, Bernardini N, Tolino E, Balduzzi V, Marchesiello A, et al. Mechanisms of Acquired BRAF Inhibitor Resistance in Melanoma: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2801.

40. Zhong J, Yan W, Wang C, Liu W, Lin X, Zou Z, i sur. BRAF Inhibitor Resistance in Meslanoma: Mechanisms and Alternative Therapeutic Strategies. *Curr Treat Options Oncol* 2022;23(11):1503-21.
41. Luke JJ, Schwartz GK. Chemotherapy in the management of advanced cutaneous malignant melanoma. *Clin Dermatol* 2013;31(3):290-7.
42. Lee KA, Nathan P. Cutaneous Melanoma - A Review of Systemic Therapies. *Acta Derm Venereol* 2020;100(11):adv00141.
43. Awosika AO, Below J, Das JM. Vincristine. [Updated 2023 Oct 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537122/> (citirano 25.5.2024.)
44. Jeffrey A Sosman. Adjuvant and neoadjuvant therapy for cutaneous melanoma. In UpToDate. Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (citirano 26.5.2024.)



## 18. ŽIVOTOPIS

Ivan Vraničić je rođen 5. rujna 1999. u Dubrovniku gdje je pohađao Osnovnu školu Lapad i srednju školu Biskupijske klasične gimnazije Ruđera Boškovića s prvom javnosti. 2018. godine je upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, a tijekom svog studija je bio i suosnivač i član vijeća Studentske sekcije za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci i sudjelovao u studentskim i internacionalnim kongresima.