Suvremeni pristup liječenju melanoma

Kovačević, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:144202

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Petra Kovačević

Suvremeni pristup liječenju melanoma

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Petra Kovačević

Suvremeni pristup liječenju melanoma

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Romane Čeović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014/2015.

Mentor rada: doc. dr. sc. Romana Čeović

POPIS KRATICA :

AJCC- eng. American Joint Committee on Cancer

PHD – patohistološka dijagnoza

SMM – eng. Superficial Malignant Melanoma – površinski širući melanom

NM – nodularni melanom

LMM – lentigo maligni melanom

LM- lentigo melanom

ALM – akralni lentiginozni melanom

PET/CT- pozitronska emisijska tomografija/ kompjuterizirana tomografija

CNS- eng. Central Nervous System- središnji živčani sustav

FDA- eng. Food and Drug Administration

SADRŽAJ:

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD.....1

4. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA MELANOMA.....2

5. KLINIČKA SLIKA MELANOMA.....5

6. DIJAGNOSTIKA MELANOMA.....8

7. BIOLOŠKO PONAŠANJE MELANOMA.....10

8. PROGNOZA.....12

9. PREDRASUDE O MELANOMU.....17

10. LIJEČENJE MELANOMA.....20

10.1.Kirurško liječenje melanoma.....20

10.1.1. Široka ekscizija.....20

10.1.2. Disekcija limfnih čvorova.....21

10.2. Radioterapija.....22

10.3. Kemoterapija.....23

10.4. Imunoterapija.....25

10.4.1. Ipilimumab.....25

10.4.2. PD-1 inhibitori.....25

10.4.3. Citokini.....26

10.4.3.1. Interleukin- 2.....26

10.4.3.2. Interferoni.....28

10.4.4. Cjepiva.....30

10.4.5. Imiquimod 5% krema.....32

10.5. Ciljani lijekovi.....33

10.5.1.BRAF inhibitori.....33

10.5.1.1. Vemurafenib.....33

10.5.1.2. Dabrafenib.....35

10.5.2. MEK inhibitori.....36

10.5.2.1. Trametinib.....36

10.5.2.2. Dabrafenib + Trametinib.....37

10.5.3. Inhibitori C-KIT gena.....38

10.5.3.1. Imatinib.....38

11. ZAKLJUČAK.....39

12. ZAHVALE.....40

13. LITERATURA.....41

14. ŽIVOTOPIS.....46

SAŽETAK

Suvremeni pristup liječenju melanoma

Petra Kovačević

Melanom je zloćudni tumor podrijetlom od melanocita koji se ubraja među najzloćudnije tumore kože i sluznica. Zloćudnost ovog tumora očituje se u izrazitoj sklonosti ranom limfogenom i hematogenom metastaziranju. Incidencija melanoma u stalnom je porastu posljednjih desetljeća. Uglavnom se pojavljuje u osoba srednje životne dobi, češće u osoba fototipa 1 i 2. Sumnju na melanom moguće je postaviti kada se na koži nalazi pigmentirana lezija koja se mijenja tijekom vremena. Svakoj kožnoj leziji kod koje se primjeti promjena u boji, obliku, rubovima ili veličini treba posvetiti pozornost prema tzv. ABCDEFG pravilu. Kliničke značajke melanoma razlikuju se ovisno o anatomskoj lokalizaciji i tipu rasta lezije. Klinički se razlikuju četiri glavna tipa rasta melanoma: površinski širući melanom, nodularni melanom, lentigo maligni melanom i akralni lentiginozni melanom. Dijagnoza melanoma postavlja se na temelju kliničkog i dermatoskopskog pregleda, a potvrđuje patohistološkom analizom bioptata pigmentirane lezije odstranjene u cijelosti. Ukoliko se dijagnosticira u ranoj fazi, melanom se u visokom postotku uspješno liječi kirurškom ekscizijom. Kod uznapredovalih stadija melanoma uz kemoterapiju i radioterapiju koriste se i brojni suvremeni načini liječenja, npr. ciljane terapije genetskih mutacija u melanomu i imunomodulatorna terapija. U bolesnika oboljelih od melanoma iznimno je važno provoditi redovite kontrolne kliničke preglede te pridržavati se svih oblika fotozaštite.

Ključne riječi: melanom, dijagnoza, liječenje

SUMMARY

Modern approach to the treatment of melanoma

Petra Kovačević

Melanoma is a malignant tumor derived from melanocytes. Malignancy of this tumor is evident in the strong tendency for lymphatic and hematogenous metastases.The incidence of melanoma has steadily increased in recent decades. It usually occurs in middle-aged, more often in people with phototype 1 and 2. The suspicion of melanoma arises when a pigmented lesion which varies in time appears on the skin. In every skin lesion that has changes in color, shape, borders or size, attention should be paid to the ABCDEFG rule. However, clinical features of melanoma vary depending on the localization and type of a lesion growth. Clinically there are four main types of melanoma: superficial spreading melanoma, nodular melanoma, lentigo maligna melanoma and acral lentiginous melanoma. Diagnosis of melanoma is based on clinical examination and dermoscopy. Namely, the confirmation of diagnosis is being done by histopathological analysis of biopsy of pigmented lesion. When diagnosed in early phase, melanoma is highly curable with a surgical excision. However, in advanced stages, except chemotherapy and radiotherapy, some modern methods of treatment are being used, for example targeted therapy of genetic mutations in melanoma and immunotherapy. In patients with melanoma it is extremely important to provide regular clinical check- ups, as well as comply with the rules of photoprotection.

Key words: melanoma, diagnosis, treatment

3. UVOD

Melanom je zloćudni tumor podrijetlom od melanocita koji se ubraja među najzloćudnije tumore kože i sluznica. Melanom je važan javnozdravstveni problem, jer je odgovoran za 79% smrtnih slučajeva od malignoma kože (1). U Hrvatskoj je melanom, prema učestalosti pojavljivanja, među malignim tumorima na 11. mjestu te čini oko 3% svih malignoma (6).

Prosječna životna dob u kojoj se dijagnosticira melanom jest 50 godina, iako se u zadnje vrijeme dosta često dijagnosticira u mlađih osoba u dobi od 25 do 40 godina, a vrlo rijetko u djetinjstvu. Izuzetak je lentigo maligna melanoma koji se pojavljuje u starijoj životnoj dobi (uglavnom u sedmom desetljeću života).

Najvažniji okolišni etiološki čimbenik u razvoju ovog tumora je ultravioletno zračenje iz Sunčevog spektra. Od ostalih čimbenika važnu ulogu igraju i pozitivna obiteljska anamneza, tip kože, tip i broj nevusa, imunosupresija te prethodno dijagnosticiran melanom ili nemelanomski karcinom kože.

Melanom se klinički očituje kao pigmentirana lezija na koži, koja pokazuje vidljive promjene tijekom mjeseci ili godina. Zbog toga svaku kožnu leziju koja pokazuje promjenu boje, oblika, rubova ili veličine treba ozbiljno shvatiti i na vrijeme pregledati kod dermatovenerologa, koji će na temelju kliničke slike i dermatoskopije odlučiti je li potrebno kirurško odstranjenje u cijelosti i PHD ili redovito praćenje lezije.

Postoje 4 glavna histopatološka tipa melanoma: površinski širući melanom (SMM), nodularni melanom (NM), lentigo maligni melanom (LMM) i akralni lentiginozni melanom (ALM).

Prvi terapijski izbor u liječenju melanoma je kirurška ekscizija u cijelosti uz patohistološku analizu, nakon koje može slijediti reekscizija ožiljka ukoliko je dijagnoza potvrđena. Ako je tumor deblji od 1mm obavezno se provodi biopsija sentinelnog limfnog čvora, koja nam odgovara na pitanje je li potrebna daljnja kirurška intervencija. S napretkom znanosti, napreduju i istraživanja na području imunomodulatorne i ciljane terapije melanoma.

4. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA MELANOMA

Melanom se ubraja među najagresivnije tumore kože i sluznica, te je broj oboljelih u stalnom porastu. To je jedan od tumora s najvećom ekspanzijom u posljednjih nekoliko godina.

U Hrvatskoj je melanom, prema učestalosti pojavljivanja, među malignim tumorima na 11. mjestu i čini oko 3% svih malignoma (6). Međutim, prisutan je znatan porast incidencije od 149% za muškarce i 130% za žene. Prema podacima Registra za rak RH, u Hrvatskoj je u 2010. g. zabilježena stopa incidencije 13,8/ 100 000 za muškarce i 11,4/ 100 000 za žene, iz čega se može zaključiti kako je broj novooboljelih veći u muškaraca (10). Isto tako, najviši je mortalitet zabilježen u muškaraca starije životne dobi s prosječnom dobi pojavljivanja od 50 godina za oba spola. No, u posljednje vrijeme melanom se sve češće dijagnosticira mlađim osobama u dobi od 25-40 godina.

Stopa smrtnosti od melanoma u Hrvatskoj u zadnja je dva desetljeća porasla za 45% u muškaraca i 50% u žena, što je vjerojatno posljedica dijagnosticiranja melanoma u uznapredovalom stadiju (6).

Ako se melanom pravovremeno uoči i kirurški odstrani u ranoj fazi razvoja, izlječiva je bolest, što nije slučaj kod uznapredovalog stadija.

Postoji više različitih faktora rizika za razvoj melanoma. No, prisutnost jednog ili više faktora rizika ne mora značiti da će sigurno doći do razvoja melanoma, već se povećava šansa za njegov nastanak. Uz obiteljsku sklonost prema melanomu, prethodno dijagnosticiran melanom ili nemelanomski karcinom kože, tip i broj nevusa, tip kože i pigmentacije, te imunosupresiju, najvažniji okolišni čimbenik rizika je ultravioletno (UV) zračenje iz Sunčevog svjetla. Najopasniji dio Sunčevog svjetla su UVB zrake, koje svojim izravnim djelovanjem oštećuju deoksiribonukleinsku kiselinu (DNK) u stanicama kože te posljedično tome dolazi do karcinomskih promjena u melanocitima i keratinocitima. Jako važnu ulogu u tom procesu ima tumorsupresorski gen p53, koji se nalazi na kromosomu 17p. Taj gen u normalnim uvjetima popravlja oštećenu DNA, a ako popravak ne uspije inducira apoptozu stanice. Mutacije p53 gena uzrokuju u kožnim stanicama gubitak sposobnosti apoptoze inducirane UV svjetlom. Štoviše, nakon duljeg izlaganja UV svjetlu dolazi do klonske ekspanzije stanica.

Napredovanjem znanosti provode se brojna istraživanja melanoma, koja su fokusirana na otkrivanje molekularnih promjena u njegovom razvoju. Najčešće genske promjene ustanovljene u obiteljskom melanomu su mutirani tumorosupresorski geni CDKN2A i CDK4. Isto tako, ustanovljeno je da oko polovica melanoma ima mutaciju BRAF onkogena, koja nije nasljedna. Ta otkrića igraju vrlo važnu ulogu u brojnim istraživanjima, koja proučavaju mogućnosti ciljane molekularne terapije.

Najčešća prekursorska lezija za razvoj melanoma je displastični nevus. Prisutnost više takvih nevusa zove se displastični nevusni sindrom. Tada nastupa 10 puta veći rizik za razvoj melanoma (18).

Kod kongenitalnih melanocitnih nevusa isto tako postoji predispozicija za nastanak melanoma, ali u manjem broju slučajeva. Šanse za karcinogenezu kreću se od 0-10%, ovisno o veličini nevusa.

Važno je naglasiti da imunosuprimirane osobe imaju povećan rizik za razvoj karcinoma kože, posebno planocelularnog karcinoma. No, rizik je povećan i za nastanak melanoma. Na primjer, pacijenti kojima je transplantiran bubreg, zbog jake imunosupresije, imaju čak 6 do 8 puta veću šansu da obole od melanoma (28).

Danas je poznata činjenica da se tijekom djetinjstva i adolescencije apsorbira do 80% UV zraka, dok se ostalih 20% apsorbira u ostalim životnim razdobljima. Zbog navedenog, roditelje treba educirati da djecu posebno pažljivo štite od sunca.

5. KLINIČKA SLIKA MELANOMA

Na melanom treba posumnjati kada se na koži pojavi novonastala pigmentirana lezija ili kad se kod postojeće pigmentirane lezije primjeti promjena u boji, obliku, rubovima ili veličini. Kako bi se navedene promjene lakše pratile, osmišljeno je ABCDEFG pravilo (6).

A-asimetrija (eng. asymmetry)- nepravilan oblik, B- rubovi (eng. border)- nazubljeni, nepravilni, C- boja (eng. colour)- od svjetlosmeđe do tamnosmeđe, nehomogena boja, D- dijametar (eng. diameter)- svaki nevus veći od 6mm treba pobuditi sumnju na melanom, E- (eng. elevation)- zadebljanje i uzdignuće prethodno „ mirnog“ nevusa, F- (eng. feeling)- subjektivan osjećaj boli, svrbeža i peckanja, G- (eng. growth)- porast lezije. Osim navedenih promjena nevusa, važni su i klinički znakovi upale, pojave erozija i krvarenja.

„Znak ružnog pačeta“ je još jedan način kliničkog pristupa pigmentnim lezijama koje se po nekim kliničkim značajkama ističu i razlikuju od svih ostalih promjena na koži bolesnika te ih je potrebno operativno odstraniti u cijelosti i histološki analizirati (21).

Klinička obilježja melanoma variraju ovisno o lokalizaciji i vrsti rasta lezije, te stoga postoji više tipova melanoma:

- POVRŠINSKI ŠIREĆI MELANOM (SSM)

  Najčešći je oblik melanoma i čini 60- 70% svih melanoma. Najčešće se pojavljuje na donjim udovima žena i leđima u muškaraca. Javlja se u dobi od 30-50 godina, češće u žena. U horizontalnoj fazi rasta je ravna lezija smeđe do crne boje, a u vertikalnoj fazi postaje neravan i bradavičast.

- NODULARNI MELANOM (NM)

  Drugi je melanom po učestalosti, a najčešće se dijagnosticira između 40. i 50. godine života i to na području trupa, glave i vrata. Agresivniji je i obično tamniji od SSM-a , te se brzo razvija. Razlikuju se dva klinička tipa nodularnog melanoma, čvorasti i ravnorastući. Poseban oblik NM-a jako agresivnog tijeka jest polipoidni melanom. Čak i vrlo male lezije imaju metastatski potencijal.

- LENTIGO MALIGNI MELANOM (LMM)

  Čini oko 5-15% svih melanoma, te se dijagnosticira nakon 65. godine. Ima nedvojbenu povezanost s kroničnom izloženošću kože suncu, ponajprije na nosu i obrazima. Prekursorska lezija- lentigo melanoma (LM) očituje se kao smeđa mrlja različita oblika, veličine 3-6 cm. Pojavom čvorića na površini LM-a, moguć je prijelaz u lentigo maligni melanom (LMM).

- AKRALNI LENTIGINOZNI MELANOM (ALM)

  Obuhvaća 2-8% svih melanoma, te je time najrjeđi oblik. Razvija se u predjelu dlanova, tabana, općenito na okrajinama, te ispod noktiju. Najčešća je pojava u dobi nakon 65 godina, češće u muškaraca i pripadnika tamnijih rasa. Obilježava ga pojava nepravilnih makula smeđecrne boje. Uglavnom se dijagnosticira u uznapredovalom stadiju.

RJEĐI OBLICI MELANOMA:

- MELANOM SLUZNICA

  Najčešće se pojavljuje tamnosmeđa do crna lezija na sluznici nosa i usne šupljine, vulve i anorektalne regije. Dijagnoza se postavlja kasno s obzirom na lokalizaciju pa je stoga prognoza znatno lošija od melanoma kože.

- AMELANOTIČNI MELANOM

  Svaki od četiri tipa melanoma se može očitovati kao apigmentna lezija. Klinički se teško dijagnosticira, a očituje se kao ružičasta promjena boje mesa. Na njega treba posumnjati kod nejasnih erozivnih tumora na dlanovima i stopalima.

- DEZMOPLASTIČNI MELANOM

  Rijedak je oblik iznimno invazivnog melanoma. Klinički često podsjeća na dermatofibrom, a obilježava ga izrazita lokalna agresivnost, perineuralno širenje, sklonost recidivima i učestalo metastaziranje u limfne čvorove.

- VERUKOZNI MELANOM

  Klinički se očituje hiperkeratotičnom površinom nalik seborejičnoj keratozi, češće na udovima žena.

- NEVOIDNI MELANOM

  Nalikuje melanocitnom nevusu, a istovremeno ima metastatski potencijal melanoma. Pojavljuje se u manje od 1% slučajeva melanoma.

6. DIJAGNOSTIKA MELANOMA

Pravovremena dijagnoza glavni je preduvjet uspješnog liječenja melanoma. U dijagnostici iznimno važnu ulogu imaju osobna i obiteljska **anamneza**, detaljan **klinički pregled** i **patohistološka analiza**, dok je od neinvazivnih metoda neizostavna **dermatoskopija (dermoskopija).**

U anamnezi je važno pitati pacijenta o melanomu, displastičnim nevusima i sindromu displastičnog nevusa u obiteljskoj anamnezi, kao i radnu anamnezu, te navike izlaganja UV- zračenju.

Dermatoskopija (dermoskopija) je neinvazivna dijagnostička metoda, koja se obavlja in vivo, te omogućuje kliničaru bolju vizualizaciju staničnih struktura u epidermisu, dermoepidermalnih veza i dermisa, kao i bolje razlikovanje melanoma od benignih nevusa. Često se koristi ABCD pravilo dermoskopije, koje se sastoji od 4 kriterija: 1. *Asymmetry* (asimetrija) ,2. *Border sharpness* (oštrina rubova), 3. *Colour* (boja), 4. *Dermoscopic structures* (dermoskopske strukture).

Ta metoda ima vrlo visoku osjetljivost od 92.8% i specifičnost od 90% (31).

Isto tako, postoji još jedan algoritam pregleda promijenjene lezije na koži, a zove se „Glasgow 7- point check list". Njegovih 7 sastavnica su : nejednolikost boje (glavni kriterij), promjena velične, nepravilan oblik, promjer veći od 7mm, upala, krvarenje/vlaženje i promjena osjeta.

Temeljna dijagnostička metoda je **ekscizijska biopsija s patohistološkom analizom**. U slučaju nemogućnosti izvođenja ekscizijske biopsije, dopuštena je i incizijska biopsija, pošto je dokazano da takav postupak nema utjecaj na prognozu bolesnika s melanomom.

Vrlo važan dio dijagnostike melanoma čine **limfoscintigrafija** i limfatično obilježavanje, te **biopsija sentinel- čvora** (čvor- čuvar), zbog varijabilnosti i složenosti limfne drenaže.

Limfoscintigrafija je intradermalno injiciranje radioizotopa 99mTc-sulfur-koloida uz ožiljak prethodne biopsije uz snimanje gama-kamerom, pri čemu se označi jedan ili više sentinel- čvorova (29).

Biopsija sentinel- čvora je zahvat kojim se detektira sentinel- čvor, tako da se u područje oko tumora injicira radioaktivna tvar plave boje i promatra njezino širenje prema limfnim čvorovima, tj. širenje stanica melanoma. Ako dospije do limfnog čvora, on se vadi i šalje na patohistološku analizu. Na temelju ovih nalaza donosi se odluka o daljnjem kirurškom tretmanu bolesnika, kao i o eventualnom provođenju adjuvantne kemoterapije. Ako su stanice melanoma pronađene u sentinel limfnom čvoru, kirurg izvodi regionalnu limfadenektomiju.

Pretraga koja nam donosi najpreciznije podatke o lokalizaciji, veličini i obliku metastaza melanoma je **PET/CT** (pozitronska emisijska tomografija/ kompjuterizirana tomografija).

7. BIOLOŠKO PONAŠANJE MELANOMA

Zbog svoje morfološke raznolikosti melanom može varirati u boji, obliku, veličini, dubini prodora u slojeve kože te u sekundarnim promjenama kao što su ulceracije, erozije i stvaranje krasta. Tijekom razvoja melanom prolazi kroz radijalnu i vertikalnu fazu rasta. Najčešće su histološki vidljive obje faze rasta, no 10% melanoma (nodularnih) razvije samo vertikalnu fazu.

Radijalna ili horizontalna faza rasta jest faza koja se očituje tumorskim stanicama unutar epidermisa (melanoma *in situ)* ili u epidermisu i papilarnom dermisu, bez formiranja tumorskih masa.

U vertikalnoj fazi rasta dolazi do invazije dermisa s formiranjem tumorske mase. Ona nas upozorava na postojanje metastatskog potencijala tumora (6).

Melanomi u radijalnoj fazi rasta nemaju sposobnost metastaziranja, a ako se u cijelosti ekscidiraju, ne recidiviraju (12).

Metastatsko širenje moguće je limfnim putevima ili krvlju, a prve metastaze često se nalaze u regionalnim limfnim čvorovima. Kod hematogenog širenja najčešće su zahvaćeni jetra, pluća, mozak i kosti, no ne treba zaboraviti mogućnost metastaziranja u prednju očnu komoru (6).

Metastaze melanoma bez poznatog primarnog sijela vrlo su agresivne i povezane su s lošom prognozom. Ako se detaljnim dermatološkim, oftalmološkim, ginekološkim i urološkim pregledom, te PET/CT-om ne ustanovi primarno sijelo, smatra se da je primarno ishodište bio melanom na koži koji je u potpunosti regredirao.

Ispostavilo se da je kompletna regresija melanoma povezana s metastatskom bolešću i lošijom prognozom. Za razliku od toga, tanke lezije s parcijalnom regresijom povezuju se s boljom prognozom bolesti (33).

Satelitske i *in- transit* metastaze nerijetko su prisutne u limfogenom širenju prema regionalnim limfnim čvorovima. Satelitske metastaze formiraju novi tumor u radijusu od 2cm od primarng tumora, dok su *in- transit* metastaze smještene na više od 2 cm udaljenosti od primarnog tumora i regionalnih limfnih čvorova.

Kutane metastaze melanoma prisutne su kao nodusi u dermisu i supkutanome tkivu, te su histološki građene od epiteloidnih i/ ili *spindle* stanica bez upalne reakcije i veze s epidermisom.

U bolesnika s melanomom prisutan je povećan rizik za razvitak novog primarnog melanoma, koji se prema nekim istraživanjima kreće od 1% do 8% (37).

8. PROGNOZA

Postoje brojni prognostički čimbenici koji igraju važnu ulogu u bolesnika s melanomom. U kliničke čimbenike koji su povezani s lošijom prognozom ubrajaju se starija dob, muški spol, te lokalizacija tumora u području glave i vrata. Patohistološki kriteriji melanoma su: debljina tumora, histološki tip tumora, prisutnost ulceracije, mitotski indeks, prisutnost tumorinfiltrirajućih limfocita, limfokapilarna invazija te mikroskopski sateliti (6).

Do 2009. godine se stupanj invazije tumora određivao prema Clarkovoj i Breslowoj histološkoj klasifikaciji. *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 2009. godine donio je nove smjernice za stupnjevanje i klasifikaciju melanoma. Među promjenama u klasifikaciji važno je istaknuti da je kao važan prognostički čimbenk za melanom po prvi puta uvršten mitotski indeks, koji se uz debljinu tumora i ulceraciju, smatra važnim prognostičkim čimbenikom.

Clarkova klasifikacija se odnosi na dubinu prodora tumorskih stanica melanoma i ima 5 stupnjeva: I.stupanj- tumorske stanice su u epidermisu, II.stupanj- tumorske stanice probijaju bazalnu membranu i ulaze u papilarni dermis, ali ga ne ispunjavaju cijelog, III. stupanj- tumorske stanice ispunjavaju papilarni dermis, IV. stupanj- tumorske stanice ispunjavaju retikularni dermis, V. stupanj- tumorske stanice prodiru u subkutis. Prema najnovijem izdanju AJCC klasifikacije iz 2010. g., Clarkova dubina invazije važna je samo za definiranje T1b tumora, u slučaju kada nije moguće utvrditi mitotski indeks.

Breslowa klasifikacija melanoma odnosi se na debljinu samog tumora, koja se mjeri od zrnatog sloja do najdublje točke invazije pomoću okularnog mikrometra. Ova klasifikacija ima 4 stupnja: I. stupanj- tumori debljine do 0,75 mm, II. stupanj- tumori debljine 0,76- 1,5 mm, III. stupanj- tumori debljine 1,51-4,0 mm, IV. stupanj- tumori debljine veće od 4 mm. Prema AJCC klasifikaciji, podjela tumora prema debljini je sljedeća: T1- tumori debljine do 1 mm, T2- tumori debljine 1,01- 2,0 mm, T3- tumori debljine 2,01- 4,0 mm, T4- tumori debljine > 4 mm.

Revidirana AJCC klasifikacija (Tablica 1.) službeno je prihvaćena u siječnju 2010. godine u 7. izdanju *AJCC Cancer Staging Manuala*. Prema tim smjernicama, glavni pokazatelji u određivanju stadija melanoma su debljina tumora, ulceracije primarnog tumora, mitotički indeks, imunohistokemijski dokazane mikrometastaze te razina LDH u serumu (4).

Debljina tumora i dalje ostaje najvažniji prognostički čimbenik, te se njezino povećanje povezuje s lošijom prognozom. Ulceracija je područje potpunog gubitka epidermisa iznad tumora, koje nije povezano s prethodnim kirurškim zahvatom. Isto tako se smatra lošijim prognostičkim znakom, jer dolazi do većeg rizika od metastaza (5). Mitotički indeks je vrlo važno prognostičko mjerilo, a definira se kao broj mitoza na četvorni milimetar. Prisutnost jedne ili više mitoza na četvorni milimetar u melanomu debljine T1 smatra se lošim prognostičkim znakom. Porast koncentracije LDH u serumu u korelaciji je s lošom prognozom, jer se najčešće javlja kod udaljenih metastaza.

Tablica 1. TNM klasifikacija melanoma prema *American Joint Committee on Cancer*- AJCC, 2010. g.

Klasifikacija		**Debljina tm (mm)**	**Ulceracija/Mitoze**
T			
	Tis	NP	NP
	T1	< ili = 1,00	a: bez ulceracije i mitoza <1/mm2 b: s ulceracijom ili mitoze >= 1/mm2
	T2	1,01- 2,00	a: bez ulceracije b: s ulceracijom
	T3	2,01- 4,00	a: bez ulceracije b: s ulceracijom
	T4	>4,00	a: bez ulceracije b: s ulceracijom
N	Br. Metastatskih limfnih čvorova		Metastaze limfnih čvorova
N0	0		NP
N1	1		a: mikrometastaze* b: makrometastaze+
N2	2-3		a: mikrometastaze* b: makrometastaze+ c: *in transit* metastaze/sateliti bez metastatskih limfnih čvorova
N3	4+ metastatska čvora ili *in transit* metastaze/ sateliti s metastatskim čvorovima		
M		**Lokalizacija**	**Serumski LDH**
	M0	bez udaljenih metastaza	NP
	M1a	udaljene metastaze kože, potkožja ili limfnih čvorova	uredna
	M1b	plućne metastaze	uredna

	M1c	sve ostale visceralne metastaze	uredna
		bilo koja udaljena metastaza	povišena
Kratica NP- nije primjenjiva; LDH- laktat dehidrogenaza. *mikrometastaze- dijagnosticirane nakon sentinel biopsije limfnih čvorova +makrometastaze- klinički prepoznatljive metastaze limfnih čvorova, patohistološki potvrđene			

Tablica 2. Klinička i patološka klasifikacija melanoma. Basta i sur. 2014., Dermatovenerologija

	Klinička klasifikacija				**Patološka klasifikacija**		
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	bilo koji T	N>N0	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				IIIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					bilo koji T	N3	M0
IV	bilo koji T	bilo koji N	M1	IV	bilo koji T	bilo koji N	M1

9. PREDRASUDE O MELANOMU

Melanom je zloćudni tumor o kojem postoje brojne zablude i predrasude, ne samo medicinskih laika, već i liječnika. Uočivši to, prof. dr. sc. Mišo Virag napisao je nastavni tekst *„ Deset predrasuda i nešto više činjenica o melanomu“* za studentski časopis *Medicinar.* Obzirom da je tema mog diplomskog rada vezana uz melanom, ističem važnost nekih predrasuda o melanomu.

- Trauma je bitna u nastanku melanoma

  U vrijeme kada se nije znalo da razvoj melanoma počinje horizontalnim rastom tumorskih stanica, a da tek nakon toga slijedi prodor u dubinu kože, prva faza rasta bila je potpuno ignorirana, a bolest prepoznata tek kada bi se pojavio crni čvorić ili krvarenje. Budući da kod lokalno uznapredovalih tumora do krvarenja dolazi i nakon male traume, bolesnici bi kasnije dijagnosticiranu bolest povezivali s banalnom svakodnevnom traumom. No, danas je trauma odbačena kao faktor koji dovodi do maligne promjene nevusa (8).

- Udaljene metastaze česte su već kod dijagnoze

  Prema podacima koje godišnje publicira *American Cancer Society* (2004), samo 4% bolesnika u trenutku dijagnosticiranja melanoma ima udaljene metastaze. Američka akademija za dermatologiju preporučuje da pacijentima s prvim stadijem melanoma nije potrebno izvoditi Rtg snimku pluća. Naime, ispostavilo se da je učestalost lažno pozitivnih Rtg snimaka pluća bila čak 15%.

- Biopsija je zabranjena, jer postoji rizik diseminacije

  U prošlosti se melanom dijagnosticirao u vrlo kasnoj fazi, te je brzo metastaziranje pripisivano kirurškoj intervenciji, a ne razvoju bolesti. Odbijanje biopsije od strane pacijenata i kirurga doveli su do velikih problema. Prvo, odgađalo se postavljanje dijagnoze, koja se jedino može potvrditi biopsijom. Drugo, smatrajući kako ekscizija istovremeno mora biti i definitivna kirurška terapija, široko su ekscidirane i lezije za koje se kasnije histološki utvrdilo da nisu maligne. Isto tako smatralo se da je i incizijska biopsija izrazito opasna za bolesnika. No, niz radova je pokazao kako ona ne povećava rizik od recidiva, regionalne metastaze niti smrti od melanoma (7).

- Svaki je melanom potrebno široko odstraniti

  Navedena pretpostavka proizlazi iz vremena kada se nije znalo da se melanomi različitog stupnja invazije različito ponašaju. Široka ekscizija melanoma indicirana je zbog sposobnosti širenja tumora u limfne pukotine okolne kože gdje se mogu razviti tzv. satelitski čvorići. Staro pravilo za eksciziju iznosilo je 5 cm okolne kože. No, ispostavilo se da sklonost stvaranju satelitskih čvorova ovisi o stupnju invazije tumora u kožu, te su zbog te spoznaje širine resekcije postupno reducirane ovisno o stupnju primarne lezije.

- Zdravi rubovi su pokazatelj adekvatne operacije

  Kod melanoma je razlog za široku resekciju moguće postojanje satelitskih čvorića u limfnim pukotinama okolne kože, ali ti čvorići nisu direktne ekstenzije tumora, tj. nisu u kontinuitetu s lokalnim tumorom, pa tako i zdravi rubovi u okolini tumora ne znače adekvatnu operaciju.

- Najmaligniji tumor kože

  Mnogi ljudi misle kako je ova tvrdnja ispravna, no najmaligniji tumor kože je *Merkel cell* karcinom. Njegova stopa izliječenja je samo 30%, no srećom iznimno je rijedak.

10. LIJEČENJE MELANOMA

U timu za liječenje melanoma sudjeluju dermatolog, kirurg i onkolog. Ovisno o stadiju bolesti, mogućnosti liječenja su: kirurško odstranjenje u cijelosti, imunoterapija, genski ciljana terapija, kemoterapija te radijacijska terapija. Kod ranih stadija melanoma često je dovoljno samo kirurško odstranjenje, za razliku od uznapredovalih stadija melanoma koji često zahtijevaju kombinaciju više različitih terapija.

10.1. KIRURŠKO LIJEČENJE MELANOMA

Kirurško odstranjenje u lokalnoj anesteziji je prvi izbor u liječenju većine melanoma i najčešće konačna terapija ranih stadija melanoma. Provodi se nakon biopsije i patohistološke verifikacije te određivanja stadija bolesti.

10.1.1. Široka ekscizija

Prema sadašnjim preporukama, *melanoma in situ* (Tis) liječi se ekscizijom primarnog tumora i okolnog zdravog tkiva, kože i potkožja, sa širinom rubnog isječka zdravog okolnog tkiva od 0,5 do 1 cm. Kod melanoma tanjeg od 1mm ili debljine 1mm (T1) dovoljna je ekscizija širine 1 cm. Melanom debljine 1 do 2 mm (T2) zahtijeva rub isječka 1-2 cm, dok je za melanom debljine 2 do 4 mm (T3) prihvaćena širina rubnog isječka od 2cm, kao i kod bolesnika s primarnim tumorom debljim od 4 mm (T4).

Veličina kirurške ekscizije ne ovisi samo o debljini tumora, već isto tako i o sekundarnim promjenama (ulceracije), histološkom tipu te dobi i općem stanju bolesnika.

Bitno je naglasiti da su velike ekscizije melanoma stadija 3 i 4 lokaliziranih na licu (nos, vjeđe) ponekad teško izvedive, pa se iz funkcijskih i estetskih razloga rubovi mogu smanjiti (29).

Kod tako delikatnih lokalizacija kao što su centralni dio lica, područje oko očiju, na nosu, ustima i ušima, ponekad se primjenjuje Mohsova mikrografska kirurgija (32) . To je zahvat serijske ekscizije kožnih tumora i mapiranja operacijskog polja nakon čega slijedi patohistološka analiza svih reznih rubova. Prvo se uklanja tumor s minimalnim marginama, nakon čega se to tkivo pažljivo označava i mapira, te se izrađuju horizontalni kriostatski rezovi. Svi rubovi i baza preparata se histološki pregledavaju s ciljem izbjegavanja mogućnosti rezidue i najmanjeg dijela tumora (29). Time se isto tako omogućuje pošteda okolnog zdravog tkiva. Danas se Mohsova kirurgija u liječenju melanoma primarno koristi kod bolesnika s dijagnozom *melanoma in situ* i tankim invazivnim melanomima (32). U primjeni su brojne rekonstrukcijske metode koje se određuju prema veličini i lokalizaciji rane, nakon ekscizije. Te metode uključuju slobodno zatvaranje rane, vezani režanj, lokalni režanj, slobodne kožne presatke, slobodni i perforatorski režanj.

10.1.2. Disekcija limfnih čvorova

Nakon histološke potvrde dijagnoze melanoma ekscizijskom biopsijom, slijedi provjera limfnih čvorova najbližih melanomu, tj. sentinel- čvora u koji se primarno drenira tumor. Biopsija sentinel- čvora važna je kod određivanja stadija bolesti i odabira vrste kirurškog zahvata, a indicirana je kod nepalpabilnih limfnih čvorova u svih tumora debljih od 1,00 mm. U određenim slučajevima radi se sentinel biopsija ako postoji ulceracija ili su IV./ V. stupanj po Clarku.

Sentinel limfni čvor se pregledava imunohistokemijski, a kod potvrde metastaza indicirana je kompletna *limfadenektomija.*

10.2. RADIOTERAPIJA

Melanom je najmanje radiosenzitivan od svih tumora kože, no određen postotak metastataza melanoma kompletno regredira nakon radioterapije, poglavito metastaze na mozgu (34). Zbog toga bi radioterapija trebala doći u obzir samo u situacijama kada je operacija melanoma neizvediva (19). Od ostalih indikacija za radioterapiju bitno je navesti lentigo maligna melanom na licu starijih bolesnika, zatim poslijeoperacijsku radioterapiju kod dezmoplastičnog melanoma glave i vrata, u debelih ili ulceriranih melanoma, pozitivnih resekcijskih rubova ako nema mogućnosti reekscizije, te u lokalnih recidiva. Isto tako, poslijeoperacijska se radioterapija može koristiti i pri liječenju regionalnih limfnih metastaza, a indicirana je kod ekstrakapsularnog prodora, multiplih pozitivnih limfnih čvorova (više od 4), te limfnih čvorova većih od 3 cm. Neka istraživanja su čak dokazala da izlaganje radioterapiji nakon limfadenektomije, u pacijenata visokog rizika, dovodi do kontrole regionalnog povratka bolesti, ali nažalost ne i do utjecaja na ukupno preživljenje (23).

Ovisno o dijelu tijela koji se zrači, može doći do određenih nuspojava, kao što su gubitak kose, promjene na koži slične opekotinama od sunca, umor, mučnina, gubitak apetita, povraćanje...

U slučaju kombinacije radioterapije s kemoterapijom, dolazi do još većih nuspojava.

10.3. KEMOTERAPIJA

Kemoterapija je još jedna vrsta adjuvantne terapije melanoma. Koristi se kod uznapredovalih stadija melanoma, iako u današnje vrijeme sve rjeđe zbog pojave novih imunomodulatornih i genski ciljanih lijekova. Kemoterapija nije toliko učinkovita u liječenju melanoma, kao kod nekih drugih karcinoma, ali može utjecati na smanjenje simptoma ili produljenje preživljenja kod nekih pacijenata.

Kemoterapija se daje u ciklusima. Nakon svakog ciklusa, koji traje po nekoliko tjedana, slijedi vremenski period odmora, kako bi se organizam oporavio.

U monoterapiji se najčešće primjenjuje *dakarbazin* koji ima povoljan terapijski učinak u bolesnika s metastazama melanoma u koži i potkožju. Odgovor na terapiju dakarbazinom je generalno nizak (7.5-12.1.%), a kompletni odgovor na terapiju je manji od 5% (26). No usprkos tome, dakarbazin ostaje glavna terapija u bolesnika s metastatskim melanomom.

Koristi se i *temozolomid,* peroralni citostatik širokog spektra. On je oralni analog dakarbazina s poboljšanom biodostupnošću i penetracijom u CNS, no ima vrlo slični postotak odgovora na terapiju, kao i kod dakarbazina.

U polikemoterapiji se još uvijek koristi protokol CVD (cisplatin, vinblastin, dakarbazin), pošto je u nekim istraživanjima potvrđeno da je biokemoterapija (CVD+ interleukin 2+ interferon alfa-2b) povezana s povećanom toksičnošću i da nema razlike u ukupnom preživljenju između grupe liječene samo s CVD i grupe liječene s biokemoterapijom (3).

Hiperdinamička izolirana perfuzija zahvaćenog uda je opcija liječenja kod bolesnika s *in- transit* metastazama. To je vrsta kemoterapije koja se izvodi tijekom kirurškog zahvata tako da se krvotok ruke ili noge zahvaćene melanomom odvoji od krvotoka ostatka tijela. To omogućuje primjenu visokih doza kemoterapeutika izravno u zahvaćeni ud, bez izlaganja ostalih organa toj tvari. Time se izbjegavaju brojne sistemske nuspojave.

Kemoterapija primijenjena sistemno izaziva određene nuspojave, ovisno o vrsti lijeka i dozi te vremenskom periodu uzimanja. Nuspojave mogu biti gubitak kose, gubitak apetita, mučnina i povraćanje, proljev, povećani rizik od infekcija zbog leukopenije, povećan rizik krvarenja zbog trombocitopenije, umor, itd. Nuspojave obično prestanu sa završetkom uzimanja terapije.

10.4. IMUNOTERAPIJA

Cilj imunoterapije je putem određenih lijekova stimulirati bolesnikov imunološki sustav kako bi prepoznao i uništio stanice karcinoma. Postoji više različitih vrsta imunoterapije, koje se koriste ili istražuju za liječenje uznapredovalog melanoma.

10.4.1. Ipilimumab

Ipilimumab je sintetizirano monoklonalno protutijelo, po uzoru na ljudski protein imunog sustava. Usmjeren je protiv citotoksičnog T-limfocitnog antigena-4 (CTLA-4), proteina koji u tijelu drži pod kontrolom T- limfocite. Blokirajući aktivnost CTLA-4, ipilimumab pojačava imunosni odgovor organizma protiv stanica melanoma. Rezultati dosadašnjih istraživanja su obećavajući, budući da pokazuju povećano ukupno preživljenje, pogotovo u kombinaciji s dakarbazinom (24, 25).

Najčešće nuspojave ovog lijeka su umor, proljev i pruritus, no vrlo rijetko može doći do ozbiljnih nuspojava, jer imunološki sustav počne napadati zdrave organe te ih oštećuje.

10.4.2. PD-1 inhibitori

Pembrolizumab i nivolumab su monoklonska protutijela, samo što za razliku od ipilimumaba djeluju na drugi protein imunološkog sustava. Taj protein se zove PD-1, te drži pod kontrolom T- limfocite. Njegovom blokadom pojačava se odgovor imunološkog sustava na stanice melanoma. U pacijenata s uznapredovalim melanomom, koji su već bili liječeni ipilimumabom, ovi lijekovi mogu dovesti do smanjenja tumora.

Wolchock i sur. su 2013. godine dokazali da kombinacija nivolumaba i ipilimumaba u bolesnika s metastatskim melanomom dovodi do čak 80% regresije tumora (41).

Primjena PD-1 inhibitora dovodi do nuspojava kao što su umor, kašalj, pruritus, konstipacija, proljev i mučnina. Kao i ipilimumab, ovi lijekovi mogu dovesti do razvoja autoimunosti, što dovodi do oštećenja brojnih zdravih organa.

10.4.3. Citokini

Citokini su produkti stanica imunološkog sustava. Oni imaju ključnu ulogu u regulaciji rasta i aktivnosti ostalih imunih i krvnih stanica. Sintetski se citokini mogu, kao adjuvansi, davati zajedno s tumorskim cjepivima ili se mogu koristiti samostalno za jačanje imunološkog sustava. Citokini koji su svojom primjenom našli mjesto u liječenju melanoma su *interleukin-2 (IL-2) i interferon- alfa.*

10.4.3.1. Interleukin-2

Interleukini su skupina citokina koji djeluju kao kemijski signali među bijelim krvnim stanicama. Luče ga CD4+ T- limfociti. Kada je interleukin-2 (IL-2) bio odobren od strane FDA (1992. godine) za liječenje uznapredovalog raka bubrega, postao je prva prava imunoterapija odobrena za samostalno korištenje u liječenju raka. Otada je odobreno i liječenje metastatskog melanoma interleukinom. IL-2 se može koristiti samostalno ili se može kombinirati s drugim oblicima imunoterapije, kao s cjepivima.

IL-2 pomaže imunim stanicama da brže rastu i množe se, dakle nema izravan učinak na tumorske stanice. To je jedini citokin koji je odobren za liječenje IV. stadija melanoma.

U istraživanjima gdje se IL-2 koristio u visokim dozama kao monoterapija kod uznapredovalog melanoma, zabilježen je odgovor na terapiju od 16%, sa 6% bolesnika kod kojih je došlo do kompletnog odgovora, a više od pola njih živjelo je bez bolesti slijedeće dvije godine (26). Štoviše, visoke doze IL-2 imaju učinak i na visceralne metastaze i velike tumore (2).

Nedavno je dokazano da kombinacija IL-2 s peptidnim cjepivom pokazuje bolji odgovor i preživljenje bez progresije bolesti, za razliku od monoterapije interleukinom-2 (35).

Sistemske visoke doze IL-2 povezane su s brojnim teškim nuspojavama, koje otežavaju terapiju interleukinom-2 u velikog broja pacijenata. Te nuspojave uključuju kardijalnu toksičnost, trombocitopeniju, hipotenziju, gripi slične simptome, mučninu i povraćanje, hipoalbuminemiju, te čak neurološke i psihijatrijske smetnje.

Iz toga proizlazi da bi liječenje s IL-2 trebalo biti kontraindicirano u bolesnika s ugroženim općim zdravstvenim stanjem ili kardiovaskularnom patologijom.

10.4.3.2. Interferoni

Ova vrsta citokina, otkrivena 1950-ih, pomaže tijelu da se obrani od virusnih infekcija i karcinoma, tako što djeluje antiproliferativno i imunomodulatorno. Vrste interferona (IFN) ime su dobile prema prva tri slova grčke abecede: IFN-alfa, IFN-beta, i IFN-gama. U liječenju tumora se koristi samo *IFN-alfa*. Sva njegova djelovanja nisu dovoljno razjašnjena, ali moguće je da djeluje na slijedeće načine:

- Izravno usporavanje rasta stanica raka
- Usporavanje angiogeneze, rasta novih krvnih žila koje su tumoru potrebne za rast
- Navodi stanice raka da proizvode više antigena, što ih čini lakše vidljivima imunološkom sustavu, koji ih uništava
- Jača sposobnost NK stanica i drugih stanica imunološkog sustava koje napadaju rak uz pomoć antitijela

Budući je interferon alfa, nakon kirurgije, jedini odobreni lijek za terapiju visoko-rizičnih melanoma, nužno je uložiti napore kako bi se prepoznali pacijenti kojima bi terapija interferonom alfa mogla najviše koristiti, tj. koji su interferon- alfa senzitivni, kako bi se izbjegao nepotrebni razvoj nuspojava u osoba kojima takvo liječenje ne bi bilo korisno. Trenutno se provode istraživanja u kojima se ispituje učinak kombinacije interferona s drugim novim lijekovima na produljenje očekivanog trajanja života u osoba s visoko-rizičnim melanomom.

Interferon- alfa 2b bio je prvo imunoterapeutsko sredstvo koje se koristilo kao adjuvantna terapija u liječenju melanoma stadija IIB/III. On ostaje glavna i jedina adjuvantna terapija kod melanoma debljih od 4 mm ili kod metastaza u limfne čvorove (27). Jedna retrospektivna studija, gdje se istraživao kombinirani učinak IFN-alfa 2b i kirurškog zahvata u visoko rizičnog melanoma (stadij IIC/III), dovela je do 48% dvogodišnjeg i 36% petogodišnjeg perioda preživljenja bez relapsa bolesti (17). S druge strane, u istraživanjima kombinacije kemoterapeutika i IFN-alfa za razliku od monoterapije kemoterapijom, nije dokazana njihova zajednička učinkovitost.

U novijim istraživanjima potvrđen je značajan pozitivni učinak na period preživljenja bez relapsa bolesti, nakon dugoročne adjuvantne terapije (5 godina) pegiliranim *IFN-alfa 2b* u stadiju III melanoma (14).

U metaanalizi učinkovitosti IFN-alfa 2b, kojom je obrađeno 6000 bolesnika, nađeno je statistički značajno produljenje intervala bez bolesti, te povećanje petogodišnjeg preživljenja (reduciran rizik smrti za 3%). Posebna je prednost smanjenja smrtnosti zabilježena kod ulceriranih melanoma, ali nije zabilježena značajnost visine doze, kao ni dužina primjene IFN- alfa 2b (40). Da bi interferon djelovao, potrebna je dati visoku dozu tog lijeka, no mnogi bolesnici ne mogu to podnijeti zbog jakih nuspojava, koje uključuju umor, mučninu, povraćanje, vrućicu, mijelosupresiju, mijalgije, pa čak i depresiju. Kod prepisivanja visokih doza interferona treba paziti na moguće kontraindikacije, a to su: trudnoća i laktacija, aktivna autoimuna bolest, imunosupresija, dekompenzirana jetra, bolesti bubrega, mijelosupresija, teške infekcije, nekontrolirane bolesti štitnjače, aktivna psorijaza i teška mentalna bolest. Isto tako treba posebno pripaziti na bolesnike s dijabetesom, kardiovaskularnim bolestima, plućnim bolestima, epilepsijom i drugim bolestima CNS-a (32).

10.4.4. Cjepiva

Cjepiva u terapiji uznapredovalih melanoma predmet su brojnih istraživanja i vrlo su obećavajuća strategija liječenja, ali za sada niti jedna studija nije dokazala značajnu učinkovitost.

Cilj cjepiva je potaknuti imunološki sustav bolesnika, kako bi se pojačalo uništenje tumorskih stanica. Postoje dvije kategorije anti-melanomskih cjepiva, bazirane na vrsti antigena: antigen-definirana cjepiva i cjelostanična cjepiva. *Antigen-definirana cjepiva* sastoje se od prethodno izoliranih antigena, kao kod peptidnih cjepiva, sastavljenih od pročišćenih proteinskih fragmenata koji su izraženi u tumoru. *Cjelostanična cjepiva* se sastoje od tumorskih stanica, a dijele se na *alogena i autologna cjepiva*. Smatra se da bi veću prednost trebala imati autologna cjepiva, pošto ona sadrže vlastite tumorske stanice od bolesnika, dok se alogena cjepiva sastavljaju od melanomskih stanica drugih bolesnika. Velike nade su se polagale u istraživanja alogenog cjepiva *Canvaxin*, koje se sastojalo od zračenih stanica 3 različite stanične linije. Njima se dodao Bacille Calmette-Guerin (BCG), te se uspoređivao učinak s placebom u stadiju III i IV melanoma postoperativno. Istraživanje je prijevremeno prekinuto jer nije pokazalo razlike u preživljenju u usporedbi s placebom (36).

Cjepivo u koje se polažu velike nade je *Melacine,* alogeno cjepivo sastavljeno od liziranih stanica iz dvije stanične linije melanoma primijenjenih s detoksiciranim Freundovim adjuvantom. Studija je uključivala pacijente kod kojih je reseciran melanom srednje debljine (1.5-4 mm, Clark IV) s negativnim limfnim čvorovima. Procijenjeno petogodišnje preživljenje bez relapsa bolesti bilo je 65%, a u opservacijskoj grupi 63%.

Ti rezultati nisu bili previše značajni, no daljnjom analizom se ustanovilo da bolesnici koji imaju izražene određene HLA haplotipe, imaju petogodišnje preživljenje bez relapsa bolesti čak do 83%, za razliku od opservacijske grupe sa 59% (33).

Tim novim saznanjima terapija cjepivima dobiva veće značenje u liječenju melanoma, a primjenom cjepiva pravim pacijentima u pravo vrijeme i u dobro odabranoj kombinaciji adjuvanta i imunomodulatorne tvari, može se uvelike poboljšati terapija uznapredovalog melanoma.

10.4.5. Imiquimod 5% krema

Imiquimod je sintetski imidazokinolon, koji djeluje kao modulator imunološkog odgovora, posjeduje antivirusna i antitumorska svojstva, te stoga ima veliki potencijal u liječenju karcinoma kože. Njegova aktivnost rezultira sekrecijom pro-inflamatornih citokina (IFN-alfa i gama, TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, IL- 10, IL- 12), koji simuliraju lokalni stanični imunološki odgovor protiv abnormalnih epitelijalnih stanica (20).

Imiquimod se koristi u liječenju aktiničke keratoze, bazocelularnog i planocelularnog karcinoma kože, ali isto tako se može primijeniti i kod početnih stadija melanoma, baš zbog svoje sposobnosti da reducira proliferaciju i invazivnost melanomskih stanica. Mnogi objavljeni prikazi slučajeva pokazuju da je imiquimod efikasan do 93% (klinički) i 74.1% (histološki) u liječenju lentigo maligna (30), zatim u melanoma koji se ne mogu liječiti ekscizijom i radioterapijom, te kod melanoma koji se protežu do retikularnog dermisa (39). S druge strane, neka istraživanja pokazuju vraćanje bolesti i invazivnu progresiju nakon liječenja lentigo maligna s imiquimod 5% kremom (42).

Imiquimod krema primjenjuje se kod određenih slučajeva lentigo maligna, kao u slučaju recidiva poslije operativnog zahvata ili kod nemogućnosti izvođenja operativnog zahvata.

Najčešće nuspojave, koje se javljaju kod primjene imiquimoda, ograničene su na područje aplikacije lijeka te uključuju eritem, ulceracije, edem i ekskoracije. Od sistemskih nuspojava mogući su simptomi slični gripi, umor, proljev, mijalgije i glavobolja.

10.5. CILJANI LIJEKOVI

Ciljana terapija je oblik liječenja koji koristi određene lijekove za identifikaciju ili napad specifičnih stanica tumora bez ugrožavanja normalnih, zdravih stanica. Do te ideje se došlo saznanjem da se melanomske stanice razlikuju od zdravih stanica u određenim genskim mutacijama, čime su se pokrenula brojna istraživanja u cilju otkrivanja lijekova koji djeluju na te određene promjene.

10.5.1. BRAF inhibitori

Era ciljane terapije u melanomu počela je s otkrićem mutacije serin- treonin kinaze BRAF, koju posjeduje oko 40-60% melanoma. Ta aktivna mutacija se u 80-90% slučajeva sastoji od supstitucije glutaminske kiseline za valin na aminokiselini 600 (V600E mutacija) s većinom ostatka koji se sastoji od supstitucije na lokusu V600. Melanomi koji nose BRAF mutaciju aktiviraju put mitogen aktivirajuće protein kinaze (MAPK) , te potiču proliferaciju stanica, dok apoptozu preveniraju (32).

10.5.1.1. Vemurafenib

Vemurafenib je niskomolekularni inhibitor serin-treonin kinaze gena BRAF, za peroralnu primjenu. Mutacije na genu BRAF u kojima dolazi do supstitucije valina na aminokiselinskom mjestu 600 rezultiraju konstitutivnom aktivacijom BRAF proteina, što može uzrokovati proliferaciju stanica i kada nisu prisutni čimbenici rasta uobičajeno potrebni za proliferaciju. Neklinički podaci dobiveni u biokemijskim pokusima pokazuju da vemurafenib može snažno inhibirati BRAF kinaze s aktivirajućim mutacijama kodona 600.

Ovaj BRAF inhibitor smanjuje veličinu tumora u oko polovine bolesnika s metastatskim ili inoperabilnim melanomom, u kojih je nađena V600 mutacija BRAF gena. Isto tako, produljuje vrijeme do ponovnog rasta tumora, iako kasnije u svih bolesnika tretiranih s vemurafenibom dođe do progresije bolesti (9).

U bolesnika liječenih vemurafenibom zabilježeni su slučajevi planocelularnog karcinoma kože, koji uključuju one klasificirane kao keratoakantom ili podtipove miješanog keratoakantoma, a liječe se ekscizijom. U svih se bolesnika preporučuje dermatološka procjena prije započinjanja liječenja te rutinski nadzor tijekom terapije.

Najčešće nuspojave (> 30%) prijavljene kod liječenja vemurafenibom uključuju artralgiju, umor, osip, fotosenzitivne reakcije, mučninu, alopeciju i pruritus.

10.5.1.2. Dabrafenib

Dabrafenib je isto tako inhibitor RAF kinaze. Onkogene mutacije BRAF uzrokuju aktivaciju RAS/RAF/MEK/ERK puta. BRAF mutacije identificirane su u visokoj učestalosti u određenim tumorima, uključujući oko 50% melanoma. Najčešća BRAF mutacija je V600E, koja predstavlja oko 90% BRAF mutacija koje nalazimo u melanomima. Pretklinički podaci dobiveni u biokemijskim ispitivanjima pokazali su da dabrafenib inhibira BRAF kinaze s aktiviranom mutacijom kodona 600.

Dabrafenib je indiciran kao monoterapija u liječenju odraslih bolesnika s inoperabilnim ili metastatskim melanomom s BRAF V600 mutacijom.

Jedna studija faze III usporedila je aktivnost dabrafeniba sa standardnom kemoterapijom dakarbazinom u 250 do tada ne tretiranih bolesnika s inoperabilnim melanomom završne faze bolesti. Bolesnici koji su primali dabrafenib imali su značajno bolji odgovor (53% v 19%) te dulje vrijeme do progresije bolesti (5,1 v 2,7 mjeseci) (22).

Najučestalije nuspojave na lijek (15%) su hiperkeratoza, glavobolja, pireksija, artralgija, umor, mučnina, papilom, alopecija, osip i povraćanje.

U bolesnika liječenih s dabrafenibom zabilježeni su slučajevi planocelularnog karcinoma kože, ali rjeđe nego kod liječenja vemurafenibom. Isto tako moguća je pojava novog primarnog melanoma, zatajenja bubrega (<1%), uveitisa, pankreatitisa, te produljenja QT intervala (3%).

10.5.2. MEK inhibitori

Kao što je već rečeno, najčešća BRAF mutacija, V600E, za kojom slijedi V600K, zaslužne su za 95% mutacija BRAF gena u svih pacijenata s melanomom. Aktivirani BRAF fosforilira i aktivira MEK (engl. mitogen-activated extracellular signal regulated kinase, MEK) proteine, koji posljedično tome aktiviraju put MAP kinaza. Taj put zadužen je za regulaciju proliferacije i opstanka tumorskih stanica.

U prekliničkim modelima humanog melanoma, BRAF i MEK inhibitori su uspjeli inducirati smrt tumorskih stanica i inhibirati njihovu proliferaciju (13).

MEK proteini su sastavni dijelovi signalnog puta kinaze regulirane izvanstaničnim signalima (engl. extracellular signal-regulated kinase, ERK). Kod melanoma i drugih vrsta raka, spomenuti signalni put često aktiviraju mutirani oblici BRAF gena, koji aktivira MEK.

10.5.2.1. Trametinib

Trametinib je reverzibilan, visoko selektivan, alosterički inhibitor aktivacije mitogenom aktivirane kinaze 1 regulirane izvanstaničnim signalima (MEK1) i MEK2 te inhibitor aktivnosti MEK kinaze. Trametinib inhibira aktivaciju MEK proteina koju uzrokuje BRAF gen te inhibira aktivnost MEK kinaze. Time inhibira rast staničnih linija melanoma s mutacijom BRAF V600.

Najčešće nuspojave kod primjene trametiniba (≥20%) uključuju osip, proljev, umor, periferni edem, mučninu i akneiformni dermatitis.

Uz to može doći i do pojave anemije, oštećenja vida, disfunkcije lijeve klijetke, hipertenzije, krvarenja, te pneumonitisa.

U studiji nazvanoj METRIC, faze III, uspoređena je aktivnost MEK inhibitora trametiniba s kemoterapijom u bolesnika koji imaju BRAF mutaciju te su postignuti povoljni rezultati u bolesnika s uznapredovalim melanomom u odgovoru na terapiju (24% v 7%) te u vremenu do progresije bolesti (4,8 v 1,5 mjeseci).

Ova studija je značajna i po tome jer je trametinib potvrđen kao prvi MEK inhibitor koji je produžio preživljavanje u bolesnika s BRAF-mutiranim metastatskim melanomom (16).

10.5.2.2. Dabrafenib + trametinib

U jednoj studiji je istraživan učinak kombinacije trametiniba i dabrafeniba, BRAF inhibitora, u cilju odgode razvitka rezistencije na liječenje i smanjenja toksičnosti koje je povezano s BRAF inhibitorima (15). Njihova kombinacija rezultirala je duljim periodom preživljenja bez progresije bolesti i duljim sveukupnim preživljenjem, za razliku od korištenja samog BRAF inhibitora. Isto tako zabilježena je manja incidencija planocelularnog karcinoma kože, keratoakantoma, alopecije i hiperkeratoze.

Za pacijente koji su kandidati za ciljanu terapiju, preporučuje se započeti terapiju s kombinacijom dabrafeniba i trametiniba, bolje nego monoterapijom.

10.5.3. Inhibitori C-KIT gena

Mutacije u C-KIT genu prisutne su u 15-20 % bolesnika s akralnim ili mukoznim melanomom. Te genske promjene su češće u melanoma koji nastaju na određenim dijelovima tijela, kao što su dlanovi, tabani, ispod nokta, u ustima i na područjima kronično izloženima suncu.

10.5.3.1. Imatinib

Imatinib je inhibitor kinaze koji se primjenjuje u liječenju malignoma kao što su kronična mijeloična leukemija i gastrointestinalni stromalni tumor, no našao je primjenu i u melanomima s izraženom aktivnošću C-KIT gena.

Neki prikazi slučajeva su pokazali značajan odgovor na imatinib u određenih bolesnika (11), a trenutno se njegova uloga proučava u većim studijama.

.

11. ZAKLJUČAK

Terapijski izbor u liječenju melanoma je kirurško odstranjenje tumora u cijelosti uz patohistološku analizu. Nakon patohistološke potvrde melanoma slijedi daljnje kirurško liječenje koje uključuje reeksciziju ožiljka i biopsiju sentinelnoga limfnog čvora (SLNB) za bolesnike s tumorom debljine veće od 1 mm. Kad god je moguće, savjetuje se kirurško odstranjenje metastatskih promjena. Posljednjih godina intenzivno se istražuju novi lijekovi za liječenje metastatskog melanoma. Do 2011. godine, jedini odobreni način liječenja metastatskog melanoma bio je dakarbazin i visoke doze citokina interleukina-2, s malim postotkom pozitivnog odgovora na terapiju, te brojnim nuspojavama. Otkriće mutacije BRAF gena u većine melanoma i komplementarni napredak u razumijevanju imunološkog sustava, rezultirali su novim ciljanim terapijama (vemurafenib, dabrafenib) i imunomodulatornim terapijama (ipilimumab, peg IFN-alfa 2b..). U tijeku su istraživanja cjepiva za liječenje melanoma, isto kao i kombinacije raznih već postojećih antitumorskih lijekova. Uz sve navedene suvremene metode liječenja melanoma ne smije se zaboraviti na važnost prevencije nastanka melanoma. Prevencija se provodi edukacijom pučanstva o pravilnoj zaštiti od sunca, već od najranije životne dobi, primjeni zaštitnih krema i mehaničke fotozaštite, te provođenju samopregleda. Osnovni cilj prevencije i kontrolnih pregleda pigmentnih lezija je rana dijagnoza melanoma, jer je ona od presudne važnosti za tijek bolesti i uspjeh liječenja melanoma.

12. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Romani Čeović, koja mi je savjetima i ustupljenom literaturom pomogla u pisanju diplomskog rada. Isto tako bih se zahvalila svojoj obitelji, koja mi je oduvijek podrška i bez kojih bi ovaj studij bio puno teži.

13. LITERATURA

1. American Cancer Society. *Skin Cancer.* www.cancer.org
2. Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, et al. (2000) High- doze recombinant interleukin-2 therapy for patients with metastatic melanoma: long-term survivaln update. Cancer J Sci Am 6(suppl 1):S11.
3. Atkins MB, Lotze MT, Lee S, et al. (2008) Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2 and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 26:5748-5754.
4. Balch C. M, Gerchenwald J. E (2009) Final version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. JCO 27: 6199-6206.
5. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, et al. (1980) The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. Cancer 45:3012-3017.
6. Šitum M. Melanom (2014). U: Basta-Juzbašić A (Ur.) Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada, str 687-703.
7. Bong JL, Herd RM, Hunter JA (2002) Incisional biopsy and melanoma prognosis. J Am Acad Dermatol 46:690-4.
8. Briggs JC (1984) The role of trauma in the aetiology of malignant melanoma: a review article. Br J Plast Surg 514-6.
9. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al.(2011) Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 364:2507.

10. Croatian National Cancer Registry, Croatian National Institute of Public Health. Cancer Incidence in Croatia 2008. Bulletin No 33.

11. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. (2006) Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. J Clin Oncol 24:4340-4346.

12. Damjanov I, Jukić S, Nola M(2011), Patologija, treće, dorađeno i nadopunjeno izdanje, Zagreb, Medicinska naklada.

13. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. (2002) Mutations of the BRAF gene in human cancer.Nature 417:949-54.

14. Eggermont AM, Suciu S, Santinami M, et al. (2008) Adjuvant therapy with pegylated interferon- alfa 2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomized phase III trial. Lancet 372:117-126.

15. Flaherty K, Daud A, Weber JS, et al. (2014) Updated overall survival (OS) for BRF113220, a phase 1-2 study of dabrafenib (D) alone versus combined dabrafenib and trametinib (D+T) in pts with BRAF V600 mutation-positive (+) metastatic melanoma (MM) (abstract 9010). American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting.

16. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. (2012) Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 367:107.

17. Fluck M, Kamanabrou D, Lippold A, et al. (2005) Dose-dependent treatment benefit in high-risk melanoma patients receiving adjuvant high-dose interferon-alfa 2b. Cancer Biother Radiopharm 20(3):280-289.

18. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. (2005) Meta- analysis of risk factors for cutaneous melanoma. I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 41(1): 28-44.
19. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, et al. (2008) Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. Melanoma Res 18(1):61-67.
20. Gaspari AA, Tyring SK, Rosen T (2009) Beyond a decade of 5% imiquimod topical therapy. J Drugs Dermatol 8:467-474.
21. Grob JJ, Bonerandi JJ (1998) The „ ugly duckling“ sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. Arch Dermatol 134: 103- 104.
22. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. (2012) Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 380:358.
23. Henderson MA, Burmeister B, Thompson JF, et al. (2009) Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: results of an intergroup randomized trial (ANZMTG 01.02/TROG 02.01.). J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 27(15S):LBA9084.
24. Hersch E, Weber J, Powderly J, et al. (2009) Long-term survival of patients with advanced melanoma treated with ipilimumab with or without dacarbazine. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 27(15S):9038.
25. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 363(8): 711-23.

26. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, et al. (2007) Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. J Clin Oncol 25(34):5426-5434.
27. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. (1996) Interferon- alfa 2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol 14:7-17.
28. Le Mire L, Hollowood K, Gray D, et al. (2006) Melanomas in renal transplant recipients. Br J Dermatol 154(3): 472-477.
29. Lipozenčić J, Pašić A (2009) Dermatološka onkologija, prvo izdanje, Zagreb, Medicinska naklada.
30. Missall TA, Fosko SW (2009) The use of imiquimod to minimize the surgical defect when excising invasive malignant melanoma surrounded by extensive melanoma in situ, lentiginosus type. Dermatol Surg 35(5):868-874.
31. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, et al. (1994) The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. J Am Acad Dermatol 30: 551- 559.
32. Rigel DS, et al (2011) Cancer of the skin 2-nd ed.,New York, Elsevier Inc.
33. Ronan SG, Eng AM, Briele HA, et al. (1987) Thin malignant melanomas with regression and metastases. Arch Dermatol 123: 1326- 1330.
34. Sause WT, Cooper JS, Rush S, et al. (1991) Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 20:429-432.
35. Schwarzentruber DJ, Lawson D, Richards J, et al. (2009) A phase III multiinstitutional randomized study of immunization with the gp100:209-217(210M) peptide followed by high-dose IL-2 compared with high-dose IL-2

alone in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 27(18s) Abstr CRA9011.

36. Sondak VK, Liu PY, Tuthill RJ, et al. (2002) Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate- thickness, node-negative melanoma with an allogenic tumor vaccine: overall results of a randomized trial of the Southwest Oncology Group. J Clin Oncol 20(8):2058-2066.

37. Stam- Posthuma JJ, Van Duinen C, Scheffer E et al. (2001) Multiple primary melanomas. J Am Acad Dermatol 44:22.

38. Steinmann A, Funk JO,Schuler G, et al. (2000) Topical imiquimod treatment of a cutaneous melanoma metastasis. J Am Acad Dermatol 43(3):555-556.

39. Turza K, Dengel LT, Harris RC, et al. (2010) Effectiveness of imiquimod limited to dermal melanoma metastases, with simultaneous resistance of subcutaneous metastasis. J Cutan Pathol 37(1):94-8.

40. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suciu S. (2003) Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. Cancer Treat Rev 29(4): 241-52.

41. Wolchock J.D,Kluger D, Callahan M.K, et al. (2013) Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Eng J Med 369:122-133.

42. Woodmansee CS, McCall MW. (2009) Recurrence of lentigo maligna and development of invasive melanoma after treatment of lentigo maligna with imiquimod. Dermatol Surg 35(8):1286-1289.

14.ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Petra Kovačević

Datum i mjesto rođenja: 13.06.1990., Zagreb

Adresa: Vinogradska 41, 10 000 Zagreb

E- mail: petrakovacevic13@hotmail.com

Rođena sam 13. lipnja 1990.u Zagrebu, gdje sam pohađala OŠ Petra Zrinskog, a nakon toga XVIII. gimnaziju. Tečno govorim engleski i njemački (C1 razina). Oduvijek se aktivno bavim sportom, te sam stoga 2009. položila tečaj za instruktora aerobike. Iste godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. Prvi semestar 5. godine sudjelovala sam u ERASMUS razmjeni studenata u Hamburgu. Na Universitatsklinikum Eppendorf u Hamburgu sam uspješno odslušala i položila sve predmete. Na ljeto 2014.g. položila sam tečaj za ILS (Immediate Life Support) certifikat u sklopu Dubrovnik Summer School for Emergency Medicine.