

Suvremeni pristup terapiji metastatskog melanoma

Jerković, Ivona

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:184:737483>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-29**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ivona Jerković

SUVREMENI PRISTUP TERAPIJI METASTATSKOG MELANOMA

Diplomski rad

Rijeka, 2017.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ivona Jerković

SUVREMENI PRISTUP TERAPIJI METASTATSKOG MELANOMA

Diplomski rad

Rijeka, 2017.

Mentor rada: prof. dr. sc. Marija Petković, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Rad sadrži 49 stranica, 3 slike, 3 tablice, 30 literaturnih navoda.

Zahvala i posveta

Veliku zahvalnost dugujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Mariji Petković na strpljenju, pomoći i vodstvu prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala mojim roditeljima, sestri Doris, prijateljicama Danijeli i Mateji i dečku Dejanu na bezuvjetnoj podršci, strpljenju i razumijevanju tijekom cijelog studija.

Zahvaljujem se Nadi Klarić, doktorici medicine, koja me je ohrabrila da upišem Medicinski fakultet i podupirala me tijekom svih šest godina studija.

Ovaj rad posvećujem teti Slavici, barbi Sergiju i teti Graziji koji su uvijek bili moja podrška i oslonac.

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Svrha rada.....	2
3. Građa kože.....	3
4. Melanom.....	4
4.1. Epidemiologija	4
4.2. Čimbenici rizika	5
4.3. Klinička slika.....	6
4.4. Dijagnostički postupak i određivanje stadija bolesti	9
4.5. Prognostički faktori	16
5. Pregled terapijskih mogućnosti	18
5.1. Operativno liječenje	18
5.1.1. Reekscizija.....	18
5.1.2. Disekcija limfnih čvorova	19
5.2. Adjuvantna sistemska terapija.....	20
5.2.1. Niske i srednje doze interferona-alfa-2b	21
5.2.2. Visoke doze interferona i pegilirani interferon-alfa-2b	21
5.2.3. Biokemoterapija	22
5.2.4. Visoke doze ipilimumaba	23
5.3. Adjuvantna radioterapija	24
5.4. Terapija in tranzit metastaza.....	25
5.5. Liječenje bolesti s udaljenim metastazama	26
5.5.1. Imunoterapija.....	27
5.5.2. Ciljana terapija	31
5.5.3. Biokemoterapija	34
5.5.4. Terapija interleukinom 2	34
5.5.5. Citotoksična terapija.....	35
5.5.6. Palijativna radioterapija.....	35
5.6. NCCN preporuke za liječenje metastatskog melanoma	36
6. Praćenje pacijenata	40
7. Rasprava	41
10. Summary	45
11. Literatura	46
12. Životopis.....	49

Popis skraćenica i akronima

BCC (basal cell carcinoma) – bazocelularni karcinom

SCC (squamous cell carcinoma) – karcinom pločastih stanica

MI (mitotic index) – mitotički indeks

AJCC (American Joint Committee on Cancer) – Američko udruženje za rak

AAD (American Academy for Dermatology) – Američka akademija za dermatologiju

FDA (Food and Drug Administration) – Agencija za hranu i lijekove

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) – Nacionalna mreža za karcinome

SLNB (sentinel lymph node biopsy) – biopsija limfnog čvora čuvara

CLND (complete lymph node dissection) – kompletna disekcija limfnih čvorova

TLND (therapeutic lymph node dissection) – terapijska disekcija limfnih čvorova

FNA (fine needle aspiration) – aspiracija finom iglom

RFS (recurrence free survival) – vrijeme preživljenja bez povrata bolesti

PFS (progression free survival) – vrijeme preživljenja bez progresije bolesti

OS (overall survival) – ukupno preživljenje

DRS (durable response survival) – duljina trajanja odgovora na terapiju

MU (million units) – milijun jedinica

CVD – cisplatina, vinblastin i dakarbazin

T-VEC – Talimogen laherparepvec

1. Uvod

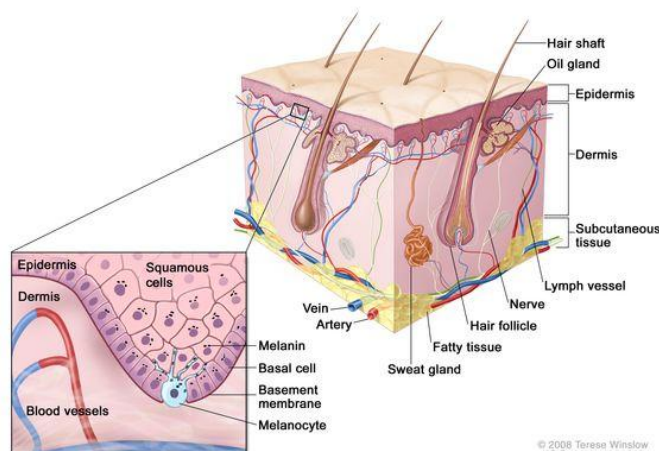
Melanom je maligni tumor podrijetla melanocita, stanica koje embrionalno potječu od stanica neuralnoga grebena te koje imaju veliku sposobnost migracije i diferencijacije u različite tipove stanica, pa tako i u melanocite. Melanocite možemo naći u epidermisu, sluznici, žilnici oka, leptomeningama i brojnim drugim mjestima, stoga su to sve lokacije na kojima možemo očekivati pojavu primarnog melanoma. Daleko se najčešće melanom razvija malignom transformacijom melanocita epidermisa. Udaljene metastaze nastaju limfogenim ili hematogenim putem širenja tumora, a mogu nastati gotovo bilo gdje u tijelu. Najčešće se ipak javljaju u plućima i jetri. [1] Uglavnom je bolest starijih osoba, iako se može javiti u bilo kojoj dobnoj skupini. Ukoliko se na vrijeme prepozna i liječi, često je izlječiva bolest. [2] Važan je javnozdravstveni problem zbog brzog porasta incidencije u populaciji tijekom posljednjih desetljeća, unatoč mogućnosti provođenja određenih preventivnih postupaka. Ako je bolest dijagnosticirana u ranijim stadijima, uspješno se liječi kirurški, a u višim stadijima javlja se potreba za dodatnom sistemskom terapijom. Terapijske mogućnosti u liječenju uznapredovale metastatske bolesti u posljednje su vrijeme sve šire i pridonose većim stopama preživljenja ovih pacijenata.

2. Svrha rada

Melanom je jedan od najmalignijih tumora današnjice. U ovom radu prikazane su dosadašnje spoznaje o epidemiologiji, etiopatogenezi, kliničkoj slici i dijagnostici melanoma. Poseban je naglasak stavljen na suvremene mogućnosti liječenja uznapredovale metastatske bolesti za koju su do unazad par godina bili dostupni samo klasični citostatici, poput dakarbazina koji je za ovu indikaciju u upotrebi već od 1970. godine. Od tada pa do 2011. godine terapijske mogućnosti bile su vrlo ograničene i slaboga uspjeha. Razvojem novih terapijskih modela imunoterapije i ciljane terapije otvara se nova nada da ćemo u skorijoj budućnosti značajno poboljšati stope preživljenja i kvalitetu života ovih pacijenata.

3. Građa kože

Koža je svojom površinom najveći organ u tijelu. Sastoji se od tri glavna sloja: epidermis, dermis i hipodermis ili potkožno tkivo. Epidermis je gornji sloj kože koji histološki grade stratificirani slojevi skvamoznih stanica koje produciraju keratin i stoga se nazivaju keratinociti. Stratificirani epidermis na mjestima gdje je koža tanka sastoji se od četiri sloja stanica, a na mjestima gdje je koža deblja od pet. Idući od dermisa prema površini to su: temeljni sloj (*stratum basale*), nazubljeni sloj (*stratum spinosum*), zrnati sloj (*stratum granulosum*), svijetli sloj (*stratum lucidum*) i rožnati sloj (*stratum corneum*). Temeljni sloj sadržava cilindrične ili kubične matične stanice koje se neprekidno dijele i omogućuju obnavljanje epidermisa. Nazubljeni sloj sastoji se od kubičnih stanica međusobno čvrsto povezanih s dezmosomima. U zrnatom sloju nalazi se tri do pet slojeva višekutnih stanica koje polako gube svoje organele i stvaraju sekret bogat lipidima koji sprječava ulazak vode i stranih tvari prema dubljim slojevima. Rožnati sloj je završni sloj koji se sastoji od 15 do 20 slojeva pločastih stanica bez jezgara, s citoplazmom bogatom keratinom. Melanociti su stanice podrijetla neuralnog grebena koje se nalaze ispod ili između stanica temeljnog sloja i u folikulima dlaka, a osnovna im je funkcija proizvodnja pigmenta melanina. Kada se ove stanice maligno promijene, brzo se dijele, probijaju bazalnu laminu, dolaze do dermisa gdje mogu ući u krvne i limfne žile i tako se širiti po tijelu. Tako nastaje maligni melanom. [3]



Slika 1. Građa kože [4]

4. Melanom

4.1. Epidemiologija

Prema učestalosti melanom je treći maligni tumor kože. Čini manje od 5% svih malignih tumora kože, ali među tom grupom ima najviši mortalitet. U Republici Hrvatskoj melanom čini 3 posto svih malignih tumora, a po incidenciji zauzima jedanaesto mjesto. [5] U posljednja četiri desetljeća incidencija melanoma raste. [1] Kod muškaraca raste brže nego ijedan drugi maligni tumor, a kod žena samo incidencija karcinoma pluća raste brže nego melanoma. Prema podacima za Sjedinjene Američke Države (SAD), ukupna stopa narasla je od 2002. do 2006. godine za 33% kod muškaraca i za 23% kod žena. Prema statističkim podacima, prikupljenima od 2009. do 2011., rizik da će muškarac tijekom svog života oboljeti od melanoma je 1:53, a za žene 1:34. Prema procjenama u 2016. godini u SAD-u je bilo 76 380 novooboljelih i 10 130 smrtnih slučajeva. No, broj novodijagnosticiranih slučajeva vjerojatno je i veći s obzirom da se u SAD-u mnogi površinski i melanomi in situ, koji su liječeni izvanbolnički, ne prijavljuju. [6]

Prema podacima Registra za rak u Hrvatskoj je 2012. godine zabilježen 531 novodijagnosticirani slučaj, među kojima je bilo 275 muškaraca i 256 žena. Izračunata stopa incidencije iznosila je 12,4/100000, odnosno 13,3/100000 za muškarce i 11,5/100000 za žene. Koliko je broj oboljelih narastao, ne samo u zapadnim zemljama nego i u Hrvatskoj, govori podatak kako je 1988. godine u Hrvatskoj bilo dijagnosticirano 168 novooboljelih osoba (87 žena i 81 muškarac), što je značajno manje nego 2012. Prema prognozama Agencije za rak Svjetske zdravstvene organizacije broj oboljelih će se i dalje povećavati. [7,8]

On je najčešće dijagnosticiran tumor u dobnoj skupini od 25 do 29 godina i drugi po učestalosti u dobnoj skupini od 15 do 29 godina. [1] Prosječna dob u kojoj se postavlja dijagnoza je 59 godina. U prosjeku, oboljela osoba gubi oko 20,4 godina potencijalnog životnog vijeka, dok taj podatak za sve maligne tumore iznosi 16,6 godina. [6]

4.2. Čimbenici rizika

Rizične faktore koji doprinose razvoju melanoma možemo podijeliti na intrinzične i ekstrinzične. Intrinzični su genetska predispozicija, karakteristična fenotipska obilježja i opterećena osobna ili obiteljska anamneza. Pod ekstrinzične ubrajamo neke okolišne faktore. U većem su riziku osobe muškoga spola, starije od 60 godina, one kod kojih su detektirani polimorfizmi gena koji pridonose riziku razvoja melanoma (CDKN2A, CDK4, MC1R i još neke mutacije stanica zametne loze). Rizični faktor je i opterećena obiteljska anamneza, pogotovo ako je više oboljelih osoba u obitelji, i pozitivna osobna anamneza na neke od ovih stanja: višestruke i/ili jake opekotine od sunca, prekanceroze poput aktinične keratoze, drugi zloćudni tumori kože (BCC, SCC), preboljela maligna bolest u djetinjstvu, imunokompromitiranost (transplantacija organa, HIV- infekcija itd.), rijetke genodermatoze poput Xeroderme pigmentosum. Smatra se da je negdje oko 5-10% melanoma nasljedno, a nasljeđivanje je poligeno. Fenotipska obilježja koja se smatraju visokorizičnima su: prisutnost atipičnih i displastičnih madeža, povećani broj madeža, svijetla put, crvena boja kose i plava boja očiju. Rizičnim se smatra i boravak u klimama s većim stupnjem insolacije, onima bliže ekvatoru, odlazak u solarije te pretjerana izloženost suncu. Povremena i intenzivna izloženost suncu češće se povezuje s pojavom melanoma na trupu i ekstremitetima uz povećan broj madeža po tijelu, dok se kronična izloženost suncu (npr. profesionalna izloženost pomoraca, poljoprivrednika i sl.) češće povezuje s razvojem melanoma na glavi, vratu i šakama uz manji broj madeža po tijelu. Iako su ovdje navedeni najvažniji rizični faktori, treba napomenuti kako od melanoma mogu oboljeti osobe bilo koje etničke skupine i kako se on može razviti i na mjestima koja uopće nisu izložena djelovanju sunca. [1,6,7]

4.3. Klinička slika

Više od 50 % melanoma nastaje iz naizgled zdrave kože i nalikuje madežima, a manji postotak nastaje iz madeža (njih oko 30%). U žena se najčešće nalazi na ekstremitetima, a kod muškaraca na trupu. Postoje četiri glavna tipa melanoma. Svaki od njih ima karakteristična obilježja: boju, oblik, lokaciju i način rasta. [1,9]

Površinsko- šireći melanom. Ovo je općenito najčešći tip melanoma i najčešći tip koji se dijagnosticira među mladim pacijentima. Javlja se u oko 70% svih slučajeva. Obično izgleda kao crno-smeđa mrlja koja se širi s madeža, često nepravilnih rubova i asimetrična. Poprilično dugo se širi radijalno u epidermisu prije nego što započne njegova infiltracija u dermis. Može se naći bilo gdje na tijelu, no najčešće se nalazi na trupu kod muškaraca i na nogama kod žena. [2,9]

Nodularni melanom. Nodularni melanom javlja se u 10-15% slučajeva. [10] Ima izraženu vertikalnu fazu rasta i brzo raste duboko u dermis. Izgleda kao kupolasta kvržica i na opip je dosta tvrd. Češće nego kod drugih tipova melanoma prisutne su ulceracije i krvarenja. Najčešće je lociran na trupu, iako se može naći bilo gdje na tijelu. [9] Otprilike 5% nodularnih melanoma su amelanotični. [11]

Lentigo maligna melanom. Ovaj tip tumora najsporije raste i prisutan je u 5-10% slučajeva. Najčešće se javlja u starijih osoba, iznad 70 godina i to na mjestima kronične izloženosti suncu, poput obraza, ušiju, ruku i gornjeg dijela trupa. Uz njega se ne veže prisutnost velikog broja madeža po tijelu. U početku izgleda kao tamna ravna mrlja s nejednakim rubovima i lako se može zamijeniti za bezazleni madež. Slično površinsko širećem melanomu dugo ostaje ograničen na epidermis prije nego što infiltrira u dublje slojeve. Ta vertikalna faza rasta javlja se u 5-30% slučajeva. [9,10]

Akralno lentiginozni melanom. Ovaj se tip melanoma ne povezuje s izloženošću UV zračenju. Lokaliziran je na dlanovima, tabanima ili ispod noktiju. Najčešće nalikuje na modricu koja ne prolazi. Subungualni mogu izgledati kao tamna pruga na noktu. To je općenito najrjeđi tip melanoma, ali je najčešći tip melanoma kod ljudi tamne puti. Kod ovog tipa melanoma se brže nego kod površinsko širećeg i lentigo maligna melanoma javlja vertikalna faza rasta. [9]

Ostali neuobičajeni tipovi melanoma su: mukozni lentiginozni melanom, dezmoplastični-neurotropni i verukozni, spitzoidni i polipoidni melanom. Svi ovi podtipovi čine manje od 5 % melanoma. Mukozni lentiginozni melanom razvija se iz melanocita sluznice koja oblaže dišni, gastrointestinalni i urogenitalni sustav te konjunktive. Čine oko 3% svih melanoma i češći su kod starijih osoba. Imaju agresivniji klinički tijek, što se dijelom pripisuje činjenici da se redovito otkrivaju u uznapredovalim stadijima jer ih se teže uočava nego promjene na koži. [1,7]

Primarni tumor može se nalaziti na žilnici oka, leptomeningama ili se njegova lokacija ni ne otkrije nego se bolest prezentira kao metastaze u koži, limfnim čvorovima ili udaljenim mjestima. Melanomi nepoznatog primarnog sijela, iz nepoznatog razloga, češće imaju indolentniji klinički tok. [12]

Najčešće je prvi znak melanoma madež ili mrlja na koži koja ne izgleda normalno. Može se prezentirati kao novonastali madež ili već postojeći madež koji je u zadnje vrijeme promijenio svoj izgled. No, većina melanoma ne nastaje iz već postojećih madeža, već *de novo*. [9]

Postoje neka obilježja prema kojima možemo prepoznati sumnjivi izgled madeža. Ista su definirana kao ABCDE pravilo ili kao pravilo ružnog pačeta. ABCDE je akronim koji označava pojmove: asimetrija (engl. asymmetry), nepravilnost rubova (engl. border irregularity), boja (engl. color), promjer (engl. diameter) i evolucija (engl. evolving).

Normalni su madeži obično okrugli ili ovalni, pravilnih rubova, ujednačene boje, manji od širine gumice na olovci i godinama ostaju istoga izgleda, eventualno s godinama nestanu. Suspekti madeži su asimetrični, nepravilnih rubova, šarolike boje, tj. izmjenjuju se tonovi smeđe i crne boje, veći su od promjera gumice na olovci i u zadnje vrijeme su promijenili svoja obilježja. Spontani nastanak ranica ili krvarenja madeža također mora pobuditi sumnju. [9]

Pravilo ružnog pačeta temelji se na činjenici da su madeži na tijelu jedne osobe uglavnom međusobno slični, dok melanom svojim izgledom odstupa od izgleda ostalih madeža na tijelu. Na primjer, među madežima koji su maleni i smeđi, melanom se može isticati kao veći i tamniji. Slično, među grupom velikih i tamnih madeža, melanom se može istaknuti kao mali i crveni. [2]

Klinički subtipovi kožnog melanoma su:

- CSD melanom – melanom na koži koja je oštećena tijekom kronične izloženosti suncu, potvrđena je prisutnost solarne elastoze (engl. chronic sun damage melanomas – CSD)
- non-CSD melanom - melanom na koži koja nije oštećena kroničnom izloženošću suncu (engl. non-chronic sun damage melanomas – non-CSD)
- akralni melanom - na tabanima, dlanovima i ispod noktiju
- melanom sluznice

Istraživanjima je utvrđeno da različiti subtipovi imaju i različite genetičke mutacije. Primjerice, utvrđeno je kako 56 % non-CSD melanoma ima BRAF mutaciju naspram znatno manjem postotku prisutnosti te mutacije kod ostalih subtipova. (21% kod akralnog, 6% kod CSD melanoma i 3 % kod melanoma sluznice). S druge strane, KIT mutacije su pronađene kod 39% melanoma sluznice, 36% akralnih i 28% CSD melanoma, a u 0% non- CSD

melanoma. Važnost ovih podataka proizlazi iz toga da su neke terapijske mogućnosti ovisne o prisutnosti određene mutacije (npr. BRAF – inhibitori koriste se samo u terapiji BRAF pozitivnih tumora). [6]

4.4. Dijagnostički postupak i određivanje stadija bolesti

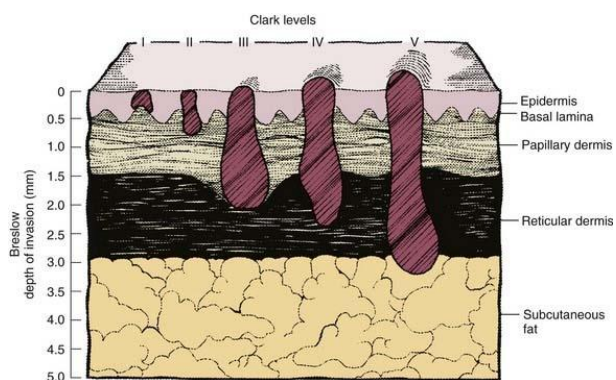
Dijagnoza melanoma u osnovi je patohistološka dijagnoza. Pacijentima sa suspektim lezijama treba učiniti ekscizijsku biopsiju lezije, poželjno s 1-3 mm okolnog tkiva jer prilikom izvođenja biopsije uvijek treba imati na umu eventualne daljnje postupke, kao što je biopsija limfnog čvora čuvara (SLNB), gdje preširoka ekscizija može kompromitirati uspješnost izvođenja ovoga postupka.

Ekscizijska biopsija ponekad se ne može izvesti ili ju je zahtjevno izvesti zbog specifične lokacije lezije (poput lica, dlanova, tabana, uha, subungualno) ili veličine lezije. U tim okolnostima radi se incizijska ili punch biopsija klinički najdebljeg dijela lezije. Ovi postupci trebali bi osigurati točnu patohistološku evaluaciju primarnog tumora bez da utječu na uspješnost provođenja konačne lokalne terapije. Ukoliko je početna biopsija neadekvatna ili se ne može dobiti točna patohistološka procjena tumora koja je bitna za odluku o terapiji, treba razmotriti rebiopsiju.

Biopsija struganjem može ugroziti točnu patohistološku dijagnozu, posebice procjenu debljine tumora, no prihvatljiva je za niskorizične lezije. Stručnjaci priznaju da se često melanom dijagnosticira tijekom rutinskog struganja nesumnjivih lezija u dermatološkoj ambulanti i kako je bilo koji način dijagnoze bolji nego da se tumor uopće ne otkrije.

Dobiveni materijal šalje se na patohistološku dijagnostiku. Uzorak mora pregledati iskusan dermatopatolog, s obzirom da ponekad može biti vrlo teško razlikovati benigne pigmentne lezije od ranog melanoma. Čak su i neke studije pokazale da se mišljenja iskusnih dermatopatologa znatno razlikuju. [1,6]

Patohistološki nalaz mora sadržavati sljedeće podatke: debljinu tumora prema Breslowu, podatak o prisutnosti ulceracija, mikrosatelita, čiste dezmozoplazije, mitotički indeks (MI, broj mitozu po milimetru kvadratom preparata) i stupnjevanje po Clarku u slučaju neulceriranih lezija manjih od 1 mm s nedefiniranim MI. [1,6] Američki patolog Alexander Breslow prvi je uočio važnost dubine invazije melanoma kao jednog od prognostičkih faktora. Ona se mjeri pomoću okularnog mikrometra od vrha zrnatog sloja pa do najdublje točke invazije. Izravno s tom vrijednošću korelira i preživljenje pacijenata s melanomom. Drugi američki patolog, ujedno i dermatolog, Wallace H. Clark, podijelio je rast melanoma u 5 stupnjeva. Stupnjevanje melanoma po Clarku i Breslowu prikazuje slika 2. [10] Danas se zna kako stupnjevanje po Clarku slabije korelira s prognozom, ali nam je i dalje vrlo važan pokazatelj kod ranije navedenih lezija (neulceriranih lezija manjih od 1 mm s nedefiniranim MI). Kod histološki dvosmislenih lezija treba razmotriti detekciju pojedinih genetskih mutacija CGH ili FISH metodom. Za pacijente u stadiju III treba navesti broj pregledanih limfnih čvorova, broj pozitivnih limfnih čvorova i podatak o eventualnom širenju tumora van kapsule limfnog čvora. U IV stadiju bolesti kliničari su dužni patologa izvijestiti o broju i lokaciji metastaza, a patolog mora patohistološki potvrditi metastatsku bolest kad god je to moguće. Također, u tom stadiju je poželjno testirati tumorsko tkivo na BRAF i KIT mutacije, što može biti presudno za odluku o daljnjim terapijskim postupcima. Ukoliko nema znakova metastatske bolesti, testiranje na ove mutacije nije potrebno. [6]



Slika 2. Stupnjevanje melanoma po Breslowu i Clarku [13]

Nakon što je dijagnoza patohistološki potvrđena, potrebno je uzeti detaljnu anamnezu, osobnu i obiteljsku, nastojeći detektirati pojedine rizične čimbenike. U fizikalnom se pregledu posebna pažnja mora posvetiti palpaciji limfnih čvorova. Uz to je potreban i detaljan dermatoskopski pregled cijeloga tijela. Tek nakon detaljnog patohistološkog nalaza, cjelovito uzete anamneze i fizikalnoga pregleda, pacijenta možemo smjestiti u jedan od 4 klinička stadija prema Američkom udruženju za rak (AJCC).

Za melanom postoji kliničko i patološko stupnjevanje. Klinički se stadiji određuju na temelju fizikalnog pregleda i patohistološkog nalaza biopsije primarnog tumora, a patološki stadiji na temelju kliničkog stadija uz rezultate pretrage limfnih čvorova ili drugih uzoraka tkiva uzetih tijekom kirurške obrade pacijenta. Određivanje stadija provodi tim stručnjaka koji se sastoji od: dermatologa, općeg kirurga, plastičnog kirurga i dermatopatologa. Stadiji nam ukazuju na prognozu pacijenta, a prema njima se i orijentiramo o terapijskim mogućnostima te postupcima daljnje obrade i praćenja pacijenta. Nakon smještaja pacijenta u određeni klinički stadij prema podacima dobivenim patohistološkom analizom primarnog tumora i detaljnim kliničkim pregledom pacijenta odlučujemo se o daljnjim dijagnostičkim postupcima, kao što su biopsija limfnog čvora čuvara, aspiracija finom iglom (FNA), slikovne dijagnostičke i laboratorijske pretrage.

Tablica 1: VII klasifikacija melanoma po American Joint Comitee on Cancer – AJCC [7]

T klasifikacija		debljina (mm)	ulceracije/mitoze
T1		≤1	a: bez ulceracije ili mitoze <1mm ²
			b: s ulceracijom ili s mitozom <1mm ²
T2		1,01-2,0	a:bez ulceracije
			b:s ulceracijom
T3		2,01-4,0	a: bez ulceracije
			b: s ulceracijom
T4		> 4,0	a: bez ulceracije
			b: s ulceracijom
N klasifikacija		broj metastatskih limfnih čvorova	nodalne metastaze
N1		1	a: mikrometastaza
			b: makrometastaza
N2		2-3	a: mikrometastaza
			b: makrometastaza
			c: <i>in transit</i> metastaza bez pozitivnog limfnog čvora
N3		>4, konglomerat čvorova ili <i>in transit</i> metastatski satelit s pozitivnim limfnim čvorom	
M klasifikacija		prisutnost udaljenih metastaza	
M0		nema dokaza o prisutnosti udaljenih metastaza	
M1		prisutne su udaljene metastaze	a: metastaze u kožu, potkožje ili udaljene limfne čvorove
			b: metastaze na plućima
			c: bilo koje druge visceralne metastaze, izuzev plućnih
stadij	TNM	5-god. preživljenje (%)	10-god. preživljenje (%)
IA	T1a, N0, M0	98,9	97,4
IB	T1b, N0, M0	93,7	90,2
	T2a, N0, M0	90,5	84,1
IIA	T2b, N0, M0	76,6	65,2
	T3a, N0, M0	77,1	67,3
IIB	T3b, N0, M0	70,5	62,1
	T4a, N0, M0	66,8	56,3
IIC	T4b, N0, M0	55,7	47,5
IIIA	T1-4a, N1a, M0	-	-
	T1-4a, N2a, M0	-	-
IIIB	T1-4b, N1a, M0	-	-
	T1-4b, N2a, M0	-	-
	T1-4a, N1b, M0	58,6	49,7
	T1-4a, N2b, M0	49,9	43,6
	T1-4a, N2c, M0	67,6	59,2
IIIC	T1-4b, N1b, M0	52,2	36,6
	T1-4b, N2c, M0	32,9	32,9
	T1-4b, N3, M0	27,3	22,4
IV	M1a	17,9	14,1
	M1b	-	-
	M1c	-	-

Biopsija limfnog čvora čuvara (SLNB) je minimalno invazivna kirurška metoda koja nam služi za potvrdu ili isključenje subkliničkih metastaza u limfnim čvorovima kod pacijenata u I ili II stadiju bolesti. Pacijenti s pozitivnim nalazom imaju veći rizik povrata bolesti i mogu biti kandidati za kompletnu disekciju limfnih čvorova (CLND) i / ili adjuvantnu sistemsku terapiju. SLNB se gotovo uvijek provodi nakon početne biopsije tumora jer postoji bojazan da se nakon definitivne reekscizije mogu uništiti limfni putevi i tako smanjiti točnost SLNB postupaka. [6, 16] Nakon odstranjenja limfnih čvorova potreban je detaljan patohistološki pregled uzoraka. Ako se metastaze ne dijagnosticiraju na hematoksilin-eozin (HE) bojanjima potrebno je provesti imunohistokemijska bojanja (na HMB-45, Melan-A itd.). 5-40% pacijenata koje podvrgnemo SLNB od stadija I ili II prijeći će u stadij III. Među pacijentima s pozitivnom SLNB prognostički važan je broj pozitivnih limfnih čvorova, veličina i lokacija tumora unutar limfnog čvora te postoji li invazija kapsule limfnog čvora jer ti podaci ukazuju na mogućnost recidiva i vjerojatnost preživljenja. [7]

Prema NCCN (engl. National Comprehensive Cancer Network) smjernicama, ovaj postupak se u stadiju 0 ne preporučuje. Također, ne preporučuje se ni za tumore koji su tanji od 0.75 mm, osim ako ne postoji opravdana sumnja da je patohistološki nalaz primarnog tumora neadekvatan. Može se raditi i u slučaju da su prisutni neki od poznatih rizičnih faktora (kao što su ulceracije, visok MI i limfovaskularna invazija), no oni nisu česti kod ovih tumora. Općenito bi se SLNB trebao ponuditi onim pacijentima čiji je tumor deblji od 1.01 mm ili debljine 0.76-1.00 mm, ali uz prisutnost već prije navedenih rizičnih faktora. Treba naglasiti kako su ovo samo preporuke i da se svaki pacijent sagledava u odgovarajućem kliničkom kontekstu i odluka o izvođenju SLNB na kraju je zajednička odluka kliničara i pacijenta. Na primjer, ponekad se SLNB, iako jest indiciran, neće provoditi zbog pacijentove želje ili prisutnosti komorbiditeta. [6]

Jedan dio stručnjaka smatra kako SLNB ne bi trebao biti dio standardne procedure. Tvrdi kako se vrlo slične informacije o prognozi mogu dobiti i samo na temelju patohistološke evaluacije primarne lezije, kako podaci o povećanom preživljenju vezanom za bolest (engl. disease-specific survival, DSS) i povećanju razdoblja bez bolesti (engl. disease-free survival, DFS) nisu klinički relevantni jer nema adekvatnih podataka o povećanju ukupnog preživljenja (overall survival, OS) te kako jedan dio pozitivnih SLNB ne bi nikad prešao u klinički vidljive metastaze, a pacijenta se podvrgnulo nepotrebnom operativnom zahvatu. [14]

Tijekom SLNB komplikacije se javljaju u niskom postotku, prema nekim studijama od 5 do 10 %, značajnije manje nego tijekom CLND. Najčešće komplikacije su: dehiscijencija rane, infekcija rane, nastanak seroma, hematoma i razvoj limfedema. Rjeđe se javljaju oštećenja živaca, tromboflebitis, flebotromboza i krvarenje.

U stadijima 0, I i II vrlo je važan detaljan i pažljiv fizikalni pregled s naglaskom na palpaciju limfnih čvorova. Ukoliko kliničar nije siguran u nalaz svog fizikalnog pregleda, potrebno je nadopuniti ga ultrazvučnim pregledom regionalnih limfnih čvorova prije indiciranja SLNB. Ako se ultrazvučno prikažu suspektne lezije, potrebno ih je patohistološki potvrditi. Rutinsko provođenje druge slikovne dijagnostike (CT, MR, PET-CT) i laboratorijskih pretraga u ovim se stadijima ne preporučuje. O provođenju SLNB odlučuje se na temelju preporuka navedenih ranije.

U stadiju III, na temelju provedenih kliničkih studija, a u nedostatku uvjerljivih dokaza, sporazumno je donesena preporuka da se pacijentima u trećem stadiju bolesti slikovne dijagnostičke metode preporučuju kao dio osnovne obrade i u svrhu obrade specifičnih znakova i simptoma. Za one pacijente koji se prezentiraju s palpabilnim limfnim čvorovima poželjno je učiniti FNA biopsiju uvećanih limfnih čvorova. Studije su pokazale da je FNA visoko senzitivna i visoko specifična metoda za detekciju nodalnih metastaza. Kod onih s

ingvinofemoralnom limfadenopatijom potrebno je učiniti i CT ingvinalne regije kako bi se isključila udružena zdjelčna ili retroperitonealna limfadenopatija. Kako pacijenti u stadiju IIIC imaju visok rizik pojave metastaza u središnjem živčanom sustavu (SŽS), u ovoj grupi se preporučuje napraviti i početnu slikovnu dijagnostičku obradu te regije jer su metastaze u ovoj regiji povezane sa značajnim morbiditetom, lošijim uspjehom terapije i lošijom prognozom. Kod pacijenata sa satelitnim metastazama i in transit metastazama također je potrebna slikovna dijagnostička obrada sa svrhom određivanja proširenosti bolesti.

Kod pacijenata s metastatskom bolešću (stadij IV) poželjno je suspektne lezije biopsirati i dijagnozu patohistološki (PH) potvrditi. Izuzetak su metastaze u SŽS-u koje ne zahtijevaju PH potvrdu. Ovim pacijentima potrebno je napraviti i genetičku analizu mutacija ukoliko se kod njih razmišlja o uvođenju ciljane terapije. Također, poželjno je učiniti CT toraksa, abdomena i zdjelice, uz ili bez PET-CT snimanja. Zbog visokog rizika metastaza u SŽS potrebno je napraviti i slikovnu obradu te regije. Od krvnih pretraga preporučuje se napraviti LDH koji ima važnu prognostičku vrijednost.

PET-CT je ponukao veliki interes kao metoda koja bi mogla pridonijeti boljoj i češćoj dijagnostici subkliničkih oblika metastatske bolesti. Većina istraživanja je pokazala slabi doprinos i lošu osjetljivost u detekciji metastaza kod pacijenata s lokaliziranom bolešću. No, kod pacijenata u stadiju III bolesti pokazao se korisnijim, posebno u svrhu evaluacije lezija koje su okarakterizirane kao nejasne na CT snimanjima i za pregled područja koja se rutinski ne snimaju na CT-u, kao što su npr. ruke i noge. [6]

4.5. Prognostički faktori

Prognozu možemo temeljiti na prognostičkim faktorima koji su specifični za pacijente i onima koji su specifični za tumor. Najvažniji prognostički faktori specifični za tumor prema američkom udruženju AJCC su: debljina ili dubina invazije melanoma, mitotički indeks (MI), ulceracije i krvarenja primarnog tumora, broj zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova, prisustvo udaljenih metastaza, satelitskih i/ili in transit metastaza i povišene vrijednosti LDH. [1]

Satelitne metastaze definiraju se kao prisutnost tumorskih gnijezda promjera većeg od 0,05 mm na PH preparatu koja su odvojena od primarnog tumora s barem 0.3 mm normalnog tkiva.

In transit metastaze definirane su kao intralimfatični tumori u koži ili potkožnom tkivu koji su više od 2 cm udaljeni od primarnog tumora.

Mitotički indeks (MI) je dobar pokazatelj proliferacije tumora i izražava se kao broj mitoza na mm^2 . Posebno je značajan za pacijente s tumorom debljine manjom ili jednakom 1 mm gdje prisutnost samo jedne ili više mitoza na mm^2 doprinosi kategorizaciji pacijenta iz stadija 1A u stadij 1B.

Prisutnost satelitnih metastaza u uzorku isto je važan prognostički faktor s obzirom da se zbog njihove prisutnosti pacijent odmah kategorizira u najmanje 3B stadij.

Satelitne metastaze i in transit metastaze dio su biološkog kontinuuma limfogenog metastaziranja tumora i povezuju se s prognozom sličnom kao i kod pacijenata s klinički pozitivnim limfnim čvorovima, stoga njihova prisutnost kategorizira pacijente u stadij IIIC.

Među pacijentima s metastazama u limfnim čvorovima najvažniji prediktori preživljenja su klinički status limfnih čvorova (tj. jesu li palpabilni ili ne) i broj metastatskih limfnih čvorova.

Za pacijente s pozitivnom SLNB prognostički faktori su: broj pozitivnih čvorova, zahvaćenost pojedinog čvora, debljina primarnog tumora, MI, prisutnost ulceracija i dob pacijenta. Za pacijente s klinički pozitivnim limfnim čvorovima prognostički faktori uključuju: broj pozitivnih čvorova, širenje tumora izvan kapsule čvora, prisutnost ulceracija primarnog tumora i dob pacijenta.

Među pacijentima s udaljenim metastazama lokacija metastaza najvažniji je prognostički faktor. Prema AJCC razlikuju se tri kategorije od bolje prema lošijoj prognozi. U prvu kategoriju spadaju pacijenti s metastazama u koži, potkožju i udaljenim limfnim čvorovima, u drugu spadaju oni s plućnim metastazama, a u treću oni sa svim drugim visceralnim lokacijama metastaza, izuzev plućnih. Povećane vrijednosti LDH-a isto su nezavisni pokazatelj lošijeg ishoda pacijenata s metastatskom bolešću.

Američka akademija za dermatologiju (engl. American Academy of Dermatology - AAD) predlaže da se u prognostičke faktore doda i prisutnost vertikalne faze rasta tumora (VGP – vertical growth fase), infiltracije limfocita (TIL – tumor infiltrating lymphocytes) i regresije.

AAD također preporučuje da patolozi zabilježe radi li se o čistom dezmoplastičnom melanomu ili uz dezmoplaziju postoje još i vretenaste i/ili epiteloidne stanice jer to može utjecati na daljnje dijagnostičke i terapijske postupke.

Preživljenje ovisi o stadiju u kojem je bolest otkrivena. Procjenjuje se da se u SAD-u u 84% oboljelih prezentira kao lokalno proširena bolest, u 9% kao regionalno proširena bolest i u 4% s već udaljenim metastazama. Općenito, prognoza je odlična za pacijente s lokalno proširenom bolešću i primarnim tumorom debljine manje od 1.0 mm čije 5-godišnje preživljenje iznosi 90%, a za one s lokalno proširenom bolešću i primarnim tumorom debljine veće od 1.0 mm varira od 50-90%, ovisno o vrijednosti debljine tumora i prisutnosti ulceracija i visokog mitotičkog indeksa. Vjerojatnost da će biti zahvaćeni i regionalni limfni

čvorovi raste proporcionalno debljini tumora i ukoliko su prisutne ulceracije ili visok mitotički indeks. U slučaju regionalno proširene bolesti, stope preživljenja naglo se smanjuju na 20-70%, dok kod pacijenata s udaljenim metastazama padaju na manje od 10%. Međutim, neki pacijenti s udaljenim metastazama imaju indolentniji klinički tijek bolesti koji se biološki dosta razlikuje od većine pacijenata s uznapredovalom bolešću. Nadalje, nove terapijske mogućnosti, dostupne pacijentima s uznapredovalom bolešću, uspjele su osigurati dugotrajniju remisiju većem broju pacijenata. [6,11]

5. Pregled terapijskih mogućnosti

5.1. Operativno liječenje

Kirurški zahvat je primarni način liječenja melanoma kad god je to moguće. Osnovni cilj je odstraniti tumor u cijelosti. U određenim slučajevima bit će indicirana i disekcija limfnih čvorova. [9]

5.1.1. Reekscizija

Reekscizija obuhvaća odstranjenje tumora u cijelosti, nakon izvedene ekscizijske biopsije, uz dio okolnog zdravog tkiva koji nazivamo kirurški rubovi. Veličina kirurških rubova prije svega ovisi o debljini tumora. [9] Tablica prikazuje trenutačno aktualne preporuke o veličini kirurških rubova u ovisnosti o debljini tumora.

Tablica 2. Sigurni rubovi kod reekscizije [6]

Debljina tumora	Preporučena veličina kirurških rubova
In situ	0,5 – 1,0 cm
≤ 1,00 mm	1,0 cm
1,01 – 2,00 mm	1 – 2 cm
2,01 – 4,00 mm	2,0 cm
> 4,00 mm	2,0 cm

Veličina rubova može se prilagoditi prema anatomskim specifičnostima lokacije na kojoj se zahvat izvodi ili želji za boljim konačnim kozmetičkim ishodom. Postupak se može izvesti u općoj ili regionalnoj anesteziji. Preferira se regionalna anestezija, no ukoliko je tumor velik, smješten na zahtjevnoj lokaciji i ukoliko je indicirano učiniti disekciju limfnih čvorova u istom aktu, izvest će se u općoj anesteziji. [9]

Iako je kirurška ekscizija zlatni standard, kod nekih pacijenata možemo razmotriti i neke alternativne mogućnosti liječenja kao što su lokalna terapija primarnog tumora imikvimodom ili zračenjem tog područja. Ovi terapijski pristupi najčešće se koriste u slučajevima lentigo maligna melanoma, a indicirani su kod pacijenata s komorbiditetima koji mogu predstavljati ograničavajući čimbenik za kirurški zahvat ili kod takvih lokacija tumora koje će ostaviti velike kozmetičke defekte. [2]

5.1.2. Disekcija limfnih čvorova

Kod pacijenata s negativnom SLNB elektivna disekcija limfnih čvorova se ne preporučuje. Pacijenti s pozitivnom SLNB uobičajeno se upućuju na kompletnu disekciju limfnih čvorova (CLND). Razlozi za to su mnogobrojni. Naime, ukoliko se disekcija provela dok još zahvaćenost limfnih čvorova nije bila klinički vidljiva (već ustanovljena na SLNB), preživljenje je veće, a morbiditet je manji nego kad se ta operacija izvodi nakon otkrivanja klinički pozitivnih limfnih čvorova. Nadalje, poznato je da postoji mogućnost da su mikrometastaze prisutne i u ostalim limfnim čvorovima koji postupkom SLNB-a nisu odstranjeni i da one imaju i svoju prognostičku vrijednost. Studije su pokazale kako se u otprilike 20% pacijenata nakon CLND ustanove metastaze u ne-sentinel limfnim čvorovima. Stručnjaci koji se protive izvođenju ovog postupka navode kako je postupak skup i donosi visok morbiditet, a da zapravo nikad nije jasno dokazana klinička korist za ovu grupu pacijenata, s obzirom da ta grupa već u trenutku dijagnoze nosi rizik od razvitka udaljenih metastaza. Rezultati nekoliko retrospektivnih analiza pokazuju kako CLND u odnosu na

praćenje može produžiti razdoblje bez recidiva bolesti (engl. recurrence free survival, RFS), ali nije značajno povezano s poboljšanjem ukupnog preživljenja (engl. overall survival, OS) ili preživljenja specifičnog za melanom (engl. melanoma – specific survival). CLND u načelu doprinosi adekvatnom stupnjevanju, a njezin učinak na regionalnu kontrolu bolesti i ukupno preživljenje još uvijek treba istražiti.

Kada se disekcija limfnih čvorova provodi kod pacijenata s klinički pozitivnim metastazama u limfnim čvorovima, naziva se terapijska disekcija limfnih čvorova (engl. therapeutic lymph node dissection, TLND). Ona se povezuje s petogodišnjim stopama preživljenja od 30-50% ovisno o broju pozitivnih limfnih čvorova, prisutnosti širenja tumora van kapsule limfnog čvora i rizičnim faktorima vezanima uz primarni tumor.

Ponekad se disekcija limfnih čvorova indicira i kod pacijenata s udaljenim metastazama. Cilj takvog postupka je postići bolju kontrolu područja regionalnih limfnih čvorova. Tada se ona naziva paliјativna disekcija limfnih čvorova. [6]

5.2. Adjuvantna sistemska terapija

Za adjuvantno liječenje melanoma kod onih pacijenata čiji je tumor u potpunosti odstranjen tijekom operativnog zahvata, uobičajeni kemoterapijski protokoli pokazali su se neučinkovitima. Za tu je svrhu u širokoj primjeni godinama bio korišten interferon (IFN), ali rezultati najnovijih istraživanja podupiru dva novija pristupa adjuvantnom liječenju, a to su:

1. biokemoterapija, kombinacija imunoterapije (IFN, IL-2) i kemoterapije
2. terapija inhibitorima kontrolne točke (ipilimumab)

Prospektivna klinička istraživanja trenutačno istražuju uspješnost ciljane terapije kao i različite kombinacije već postojećih terapija.

Za pacijente u stadiju IB ili IIA mogući postoperativni postupci su uključanje u neku od kliničkih studija ili praćenje.

Za pacijente u stadiju IIB ili IIC mogući postoperativni postupci su uključanje u neku od kliničkih studija, praćenje ili primjena visokih doza IFN-alfa.

Za pacijente u stadiju III s kompletno kirurški odstranjenim tumorom postoperativno se može provesti terapija s visokim dozama IFN-alfa ili pegiliranim IFN-om, biokemoterapijom ili visokim dozama ipilimumaba. Odabir najprikladnije terapijske opcije ovisi o brojnim faktorima, kao što su dob pacijenta, podležeće bolesti, rizik relapsa, ali i pacijentova želja. [6]

5.2.1. Niske i srednje doze interferona-alfa-2b

Adjuvantna terapija niskim dozama IFN uobičajeno se primjenjivala subkutano, 3 dana u tjednu u dozi od 3 milijuna jedinica (MU, eng. million units) na dan. U studijama su ispitivane različite sheme primjene srednjih doza interferona kod pacijenata s potpuno kirurški odstranjenim melanomom, ali u visokom riziku od relapsa. Kontrolna skupina bili su pacijenti koji nisu primali adjuvantnu terapiju nego su se samo pratili. Pacijenti s in transit metastazama bili su isključeni. Rezultati su pokazali kako takva terapija ne donosi statistički značajno poboljšanje preživljenja pacijenata.

Adjuvantna terapija srednjim dozama IFN primjenjivala se subkutano, 3 do 5 dana u tjednu, u dozi od 5-10 MU na dan. Isto kao i kod niskodozažnog IFN, randomizirane prospektivne studije pokazale su kako nema statistički značajnog poboljšanja u preživljavanju pacijenata.

Zbog proturječnosti rezultata ne preporučuje se koristiti niske ili srednje doze IFN-alfa. [6]

5.2.2. Visoke doze interferona i pegilirani interferon-alfa-2b

Adjuvantna terapija visokim dozama interferona uključuje najprije indukciju s 20 MU po m² IFN na dan, davanog intravenski kroz 5 dana u tjednu tijekom jednog mjeseca, a zatim

održavanje subkutanom administracijom interferona u dozi od 10 MU na dan kroz 3 dana u tjednu tijekom 11 mjeseci. Ova shema ispitivana je u 5 velikih randomiziranih prospektivnih kliničkih studija. Rezultati su varirali od studije do studije, ali bez obzira na to zaključci su bili slični. Pokazano je kako ovakva terapija može doprinijeti statistički značajnom poboljšanju u vremenu preživljavanja bez relapsa bolesti, a ponekad i u ukupnom preživljenju pacijenata (OS), ali samo kratkoročno. Čini se da tijekom dužeg razdoblja ovi učinci prestaju. Postoji pretpostavka da bi klinička korist ovakve terapije bila ograničena na specifičnu skupinu pacijenata, ali je još nejasno koja bi bila obilježja skupine koja bi mogla imati koristi od takve terapije. Također, s ciljem smanjenja toksičnosti, ispitivane su različite sheme primjene visokodozažnog IFN, no za sada nijedna nije pokazala veću kliničku korist nego standardna shema.

Pegilirani IFN-alfa-2b isto je ispitivan kao jedna od mogućnosti adjuvantne terapije. Primjenjivan je najprije subkutano tijekom 8 tjedana u dozi od 6 µg/kg u svrhu indukcije, a zatim u dozi od 3 µg/kg tjedno u svrhu održavanja tijekom 5 godina. Zaključeno je kako statistički značajno povećava preživljenje bez recidiva bolesti (RFS), ali nema učinka na ukupno preživljenje (OS).

Visoke doze IFN-alfa i pegilirani IFN prikladne su opcije za pacijente u stadiju III bolesti s potpuno odstranjenim tumorom, no zbog svoje toksičnosti u nekim su ustanovama napuštene. Odluka o terapiji IFN-om mora se donijeti na individualnoj osnovi, uzimajući u obzir korist i potencijalne nuspojave ovakve terapije. [6]

5.2.3. Biokemoterapija

Biokemoterapija se smatra jednom od prikladnih opcija za adjuvantno liječenje melanoma. Definira se kao bilo koja shema koja uključuje kombinaciju kemoterapije i imunoterapije. U jednoj velikoj randomiziranoj studiji uspoređivao se učinak terapije

cisplatinom, vinkristinom, dakarbazinom, IL-2 i IFN-om prema monoterapiji visokim dozama IFN-alfa-2b. Pacijenti prve skupine koji su primali biokemoterapiju češće su do kraja dovršavali terapiju koja je trajala 8 tjedana, prema pacijentima koji su primali monoterapiju IFN-om koja je trajala 52 tjedna. U prvoj skupini ih je 80% primilo sve doze terapije, dok u drugoj samo 42 %. Također, rezultati su pokazali kako biokemoterapija povećava preživljenje bez recidiva bolesti (RFS), ali ukupno preživljenje i petogodišnja stopa preživljenja nisu se značajno razlikovali između ove dvije skupine. Tijekom liječenja biokemoterapijom nuspojave su se pojavile u 76% pacijenata, a u skupine liječene IFN-om u 68% pacijenata. Kod prvih se najčešće javljala hipotenzija, a zatim toksični efekti na hematološkom i gastrointestinalnom sustavu te metabolički toksični učinci. Kod drugih je najčešće primijećeno povišenje jetrenih enzima. [6,15]

5.2.4. Visoke doze ipilimumaba

Inhibitori ciljne točke, relativno su nova terapijska opcija čija je osnovna funkcija ciljana inhibicija molekula koje sudjeluju u aktivaciji T stanica sa svrhom poticanja imunološkog sustava na borbu sa stanicama raka. Ipilimumab, jedan od tih lijekova, je monoklonsko protutijelo usmjereno na CTLA-4 receptor. Pokazao je svoju uspješnost u liječenju metastatske bolesti pa je odlučeno testirati ga i kao oblik adjuvantne terapije. Američka agencija za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA) odobrila ga je za adjuvantno liječenje u lipnju 2015. Studije su pokazale povećanje preživljenja bez recidiva (RFS) te ga je zato FDA odobrila za korištenje u adjuvantnoj terapiji prema sljedećoj shemi uzimanja: prve 4 doze svaka 3 tjedna, i to 10 mg/kg, zatim svakih 12 tjedana 10 mg/kg tijekom 3 godine ili dok se ne javi povrat bolesti ili dok se ne pokažu neprihvatljivi toksični učinci. Kao adjuvantna terapija, ipilimumab je isto pokazao povećanje RFS-a. RFS je za pacijente liječene ipilimumabom iznosio 26,1 mjeseci, a za one koji su dobivali placebo 17.1 mjeseci. Važno je i naglasiti kako se za liječenje metastatske bolesti koriste manje doze, od 3

mg/kg, a primijećeno je kako više doze nose i veću vjerojatnost javljanja nuspojava. Tako su metaanalize pokazale da su nuspojave čak 3-4 puta češće u grupi pacijenata koja prima 10 mg/kg nego 3 mg/kg ipilimumaba.

Adjuvantna terapija visokim dozama ipilimumaba može se preporučiti svim pacijentima u stadiju III A, IIIB i IIIC bolesti. Zbog njegovih visokih postotaka toksičnosti kada se koristi u visokim dozama, odabir pacijenata mora biti vrlo pažljiv. Naime, teške nuspojave javljaju se u oko 50% slučajeva. Stoga treba uzeti u obzir stupanj rizika ponovnog povrata bolesti, pacijentove podležeće bolesti i procijeniti koje su njegove mogućnosti da podnese eventualne nuspojave terapije. [6,15,16]

5.3. Adjuvantna radioterapija

Adjuvantna radioterapija rijetko je potrebna nakon adekvatne ekscizije primarnog tumora. Jedna od iznimaka može biti dezmoplastični neurotropni melanom (DNM) koji je karakteristično lokalno vrlo agresivan. Prema studijama u kojima se istraživao učinak adjuvantne radioterapije u liječenju DNM, zaključeno je kako radioterapija omogućava bolju lokalnu kontrolu bolesti u slučaju DNM i u ovim se slučajevima preporučuje provesti, pogotovo ako postoji sumnja u negativnost kirurških rubova.

Studije su pokazale kako adjuvantna radioterapija područja regionalnih limfnih čvorova omogućava bolju lokalnu kontrolu bolesti u tom području i smanjuje mogućnost ponovnog javljanja metastaza u limfnim čvorovima, no ne utječe na ukupno preživljenje (OS) i sa sobom nosi značajno veći morbiditet nego kod pacijenata koji nisu podvrgnuti radioterapiji. Stoga su mišljenja stručnjaka na ovu temu još uvijek podijeljena. Poželjno je odluku donesti na individualnoj osnovi, uzimajući u obzir stanje pacijenta (prije svega komorbiditete), karakteristike bolesti (lokacija, broj, veličina pozitivnih limfnih čvorova) i moguće interakcije između radioterapije i sistemske terapije. [6, 16]

5.4. Terapija in tranzit metastaza

In tranzit metastaze mogu se javiti izolirano ili se u sklopu s drugim metastatskim procesima. Pacijenti kod kojih se jave izolirane in transit metastaze nose visok rizik od pojave udaljenih metastaza. Postoji nekoliko terapijski opcija koje tada treba uzeti u obzir. To su lokalna, regionalna i sistemska terapija. Lokalna terapija djeluje na in tranzit metastaze, ali ima mali ili upitni učinak na pojavu novih lezija. Za razliku od nje regionalna i sistemska terapija mogu odgoditi ili spriječiti pojavu regionalnih ili udaljenih metastaza. Razumno je započeti terapiju lokalno, a u slučaju nezadovoljavajućeg ili kratkotrajnog odgovora nastaviti s regionalnom ili sistemskom terapijom.

Lokalna terapija prije svega obuhvaća eksciziju lezija, no ukoliko kirurgija nije moguća, ako pacijent odbija operaciju ili su prethodne resekcije bile neuspješne moguće je primijeniti i neke druge oblike lokalne terapije kao što su: intralezijska injekcija, lokalna ablacija i topička primjena imikvimoda ili radioterapije.

Za intralezijsku injekciju najčešće se koristi T-VEC (eng. Talimogene laherparepvec). T-VEC je modificirani herpes simplex virus koji inducira lizu tumorskih stanica i povećava koncentraciju GM-CSF-a na mjestu lezije u koju je ubrizgan. Nuspojave uključuju reakcije na mjestu injekcije kao što su bol, oteklina ili celulitis te sistemske nuspojave kao što su umor, povraćanje i simptome nalik na gripu (engl. flu-like symptoms). Osim T-VEC mogu se koristiti i IL-2, BCG i dr. [6, 17]

Za lokalnu ablaciju koristio se ugljikov dioksid; ova je metoda bila dobra zbog minimalne toksičnosti, ali je ipak zamijenjena suvremenijim metodama liječenja.

Topičkom terapijom imikvimodom može se postići djelomičan ili potpun odgovor kod pacijenata s kožnim metastazama, no njegova je učinkovitost malena kod metastaza koje su locirane duboko u dermisu ili u potkožnom tkivu.

Radioterapija se može upotrijebiti za pacijente s neresektabilnim simptomatskim regionalnim recidivima za koje nemamo bolje opcije.

Za pacijente s regionalnim recidivom melanoma koji je ograničen na jedan ekstremitet, a koji nisu pogodni za liječenje lokalnim pristupom, primjenjujemo **regionalnu terapiju**. Ona obuhvaća izoliranu perfuziju uda (engl. isolated limb perfusion, ILP) i izoliranu infuziju uda (engl. isolated limb infusion, ILI). Na ovaj se način mogu primjenjivati visoke doze citotoksičnih lijekova samo u zahvaćenog regiji, izbjegavajući ili smanjujući pojavu toksičnih učinaka koji se javljaju kada se lijek daje sistemno. Najčešće korišteno citotoksično sredstvo u ovim postupcima je melfalan, sam ili u kombinaciji s aktinomycinom D ili TNF-alfa. Prednost ILI naspram ILP je u tome što je taj postupak manje invazivan, tehnički jednostavniji za izvesti, aplikacije se mogu ponavljati, pogodan je za starije pacijente te nosi manju toksičnost i morbiditet. Nedostatak je taj što je stopa odgovora na terapiju nešto viša kod ILP metode, točnije 73% za ILI, a 90% za ILP. Oba postupka moraju se izvoditi u centrima koji su za to specijalizirani. [6, 18]

5.5. Liječenje bolesti s udaljenim metastazama

Paleta lijekova dostupnih za liječenje metastatskog melanoma širi se velikom brzinom. Već prva generacija novih lijekova koji djeluju ili kao ciljane terapija (engl. targeted therapy) ili kao imunoterapija pokazali su značajno veću stopu odgovora na terapiju i bolji konačni ishod u odnosu na klasične kemoterapijske sheme. Također, trenutačno je u tijeku veliki broj istraživanja koji ispituju neke nove terapijske mogućnosti, što imunoterapije, što ciljane terapije ili kombinacije već postojećih lijekova.

5.5.1. Imunoterapija

Imunološki sustav ima mogućnost identificirati i uništiti određene maligne stanice, taj proces zove se imunološki nadzor. Stanja koja ugrožavaju imunološki sustav mogu dovesti do toga da maligne stanice izbjegnu tom imunološkom nadzoru. Onog trenutka kada su ga prvi puta uspješno izbjegle i započele svoju proliferaciju, njihova genetska i fenotipska plastičnost omogućuje im da razviju dodatne mehanizme kojima novonastajući tumor može izbjeći imunološkom nadzoru, suprotstaviti se njegovom djelovanju ili čak njegovo djelovanje upotrijebiti za svoju korist. Melanom je poznat po svojoj snažnoj povezanosti s imunološkim sustavom koja je poznata već od 1987. godine kada je u patohistološkim preparatima primijećen veliki broj limfocita koji infiltriraju tumorsko tkivo (engl. tumor-infiltrating lymphocytes –TILs) i koji pokazuju citolitičku aktivnost prema maligno promijenjenim melanocitima. Cilj je imunoterapije pojačati odgovor imunološkog sustava kako bi uspješno nadvladao ili zaobišao te tumorske mehanizme. [1]

Inhibitori imunološke kontrolne točke. Jedna od najučinkovitijih skupina imunoterapijskih lijekova su inhibitori imunoloških kontrolnih točaka (engl. checkpoint inhibitors) na koje stanice raka djeluju kako bi smanjile aktivnost domaćinovog imunološkog sustava. Na primjer, aktivacija T pomoćničkih stanica, koja se pokreće nakon vezanja liganda limfocita na receptor na antigen prezentirajućoj stanici, može biti modulirana preko dodatnih interakcija između nekih drugih liganda i receptora koji su izraženi na ovima stanicama. Primjer za to su dva receptora na T- stanicama, koji nakon što se aktiviraju određenim ligandom, pokreće se signalna kaskada koja može blokirati aktivaciju T-stanica i na taj način ograničiti imunološki odgovor. Najpoznatiji takvi receptori su citotoksični limfocitni antigen 4 (engl. cytotoxic T lymphocyte antigen – 4, CTLD-4) i protein programirane stanične smrti 1 (engl. programmed cell death protein 1, PD-1). CTLD-4 receptor nalazi se na površini T-stanica i ima sposobnost vezanja na protein B7 koji se nalazi na površini antigen prezentirajućih stanica. Nakon

njihove interakcije pokreće se kaskada koja inhibira aktivaciju T-stanica. PD-1 receptor, također se nalazi na površini T-stanica. On ima sposobnost vezanja na PD-L1 ligand na tumorskom tkivu čime se opet inaktivira funkcija T-stanica i tako tumorske stanice izmiču imunološkome nadzoru. Protutijela usmjerena na ove receptore blokiraju interakciju između liganda i receptora, samim time i inhibiciju aktivacije T-stanica i tako pospješuju imunološki odgovor. Ovoj skupini lijekova pripadaju ipilimumab, nivolumab i pembrolizumab. [22]

Protutijelo na CTLD-4 – Ipilimumab. Ipilimumab je monoklonsko protutijelo usmjereno na CTLD-4 receptor. Studije podupiru upotrebu ovog lijeka za terapiju uznapredovale bolesti jer su rezultati tih studija pokazali povećani postotak odgovora na terapiju (engl. response rate), duljinu trajanja odgovora na terapiju (engl. response duration), vrijeme preživljenja bez progresije bolesti (engl. progression free survival, PFS) i ukupno preživljenje (OS) kod pacijenata koji prije jesu ili nisu bili liječeni drugim lijekovima. Najvažnije, produljeno praćenje pokazalo je povećanje petogodišnjeg preživljenja. Ono je za pacijente liječene ipilimumabom iznosilo 18%, a one liječene dakarbazinom 9%. FDA je definirala poželjnu dozu kao 3 mg/kg, svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa kao indukcijsku terapiju, a zatim ista doza svaka 3 mjeseca u svrhu terapije održavanja. [6,21]

Protutijela na PD-1 – pembrolizumab i nivolumab. Pembrolizumab i nivolumab su monoklonska protutijela usmjerena na PD-1 receptore. Randomizirane studije su pokazale kako **pembrolizumab** kao monoterapija povećava stopu odgovora na terapiju kao i vrijeme preživljenja bez progresije bolesti (PFS) u odnosu na kemoterapiju ili ipilimumab. Rezultati jedne studije pokazuju kako i povećava ukupno preživljenje u odnosu na ipilimumab. Studija objavljena 2016. godine pokazala je kako je prosječno preživljenje pacijenata liječenih pembrolizumabom bilo oko 23 mjeseca, a 40% njih preživjelo je više od 3 godine od početka terapije. Preporučena doza je 2 mg/kg svaka 3 tjedna sve do progresije bolesti ili pojave nepodnošljivih toksičnih učinaka. [2,6]

Rezultati dvaju studija u kojima je završena treća faza istraživanja upotrebe **nivolumaba** kod pacijenata koji prije nisu liječeni, pokazali su kako on donosi više stope odgovora na terapiju, povećava PFS i OS u odnosu na kemoterapiju. Također, postotak teških nuspojava bio je manji kod upotrebe nivolumaba u odnosu na kemoterapiju. One su se u skupini pacijenata liječenih dakarbazinom javile u 17,6% (najčešće na gastrointestinalnom i hematološkom sustavu), a u skupine liječene nivolumabom u 11,7% slučajeva (najčešće karakterističan umor - *fatigue*, pruritus i mučnina). [20,21]. Zapanjujuće, krivulja preživljenja pokazuje kako bi nivolumab mogao dovesti do povećanja stope dugoročnog preživljenja u najmanje 50% pacijenata. Nivolumab je ispitivan i u grupi pacijenata koja je već prije bila liječena. Rezultati studija pokazuju visoku stopu odgovora na terapiju i dobru podnošljivost lijeka, no da bi se ocijenio PFS i OS potrebno je daljnje praćenje. Rezultati jedne studije objavljene 2016. godine pokazali su kako je prosječno preživljenje pacijenata liječenih nivolumabom bilo oko 17 mjeseci, 42% njih preživjelo je više od 3 godine, a 34% više od 5 godina od početka terapije. Preporučena doza je 3 mg/kg svaka 2 tjedna do progresije bolesti ili pojave nepodnošljivih toksičnih učinaka. [2,6]

Kombinirana terapija inhibitorima imunološke kontrolne točke. Protutijela na CTLD-4 i na PD-1 mogu djelovati sinergistički. Dok protutijela na CTLD-4 povećavaju aktivnost T – limfocita, ona na PD-1 mogu spriječiti iscrpljenje tih aktiviranih limfocita u perifernim tkivima i usmjeriti njihovu aktivnost na tumorsko tkivo. Dvije randomizirane studije pokazale su kako je kombinacija ipilimumaba i nivolumaba značajno poboljšala postotak odgovora na terapiju i vrijeme preživljenja bez progresije bolesti (engl. progression free survival, PFS) u odnosu na monoterapiju ipilimumabom kod pacijenata koji prije nisu bili liječeni. Potrebna su daljnja istraživanja da se utvrdi utjecaj ove kombinacije na OS. Također, primijećena je i povećana učestalost toksičnih učinaka terapije ukoliko se ova dva lijeka kombiniraju, nego ako se primjenjuju kao monoterapija. Teže nuspojave zabilježene su kod

55% pacijenata liječenih kombiniranom terapijom, 27% pacijenata liječenih ipilimumabom i 16% pacijenata liječenih nivolumabom.[21,22]

Zbog visokog postotka toksičnosti kombinirane terapije, nastoje se utvrditi biomarkeri koji bi mogli pomoći pri selekciji onih pacijenata kod kojih unatoč toksičnosti moramo primijeniti kombiniranu terapiju kako bismo postigli adekvatan odgovor na terapiju te kako bismo isključili one pacijente koji bi sličnu kliničku korist imali i primjenom samo jednog lijeka, a uz manju vjerojatnost razvoja teških nuspojava. [23,24]

Ovi se lijekovi primjenjuju neovisno o statusu BRAF mutacije u tumorskom tkivu, tj. je li mutacija prisutna ili ne.

Trenutačno su u tijeku studije koje istražuju sigurnost i korisnost ovih lijekova kod pacijenata s metastazama na mozgu.

Nuspojave koje se vežu uz primjenu imunoterapije uglavnom su upalne ili autoimunosne prirode, nastale zbog smanjene tolerancije vlastitog tkiva, proliferacije aktiviranih T-stanica i porasta proupalnih citokina u zdravim tkivima i organima, a kao posljedica korištenja lijekova. Imunološki posredovane nuspojave mogu se javiti u bilo kojem organu. Za razliku od kemoterapije koja direktno ubija ili oštećuje stanice, imunoterapija to čini indirektno preko niza složenih imunoloških procesa. Stoga i ne čudi činjenica da učestalost pojave, kao i ozbiljnost nuspojava često nisu ovisne o dozi te da smanjenje doze ne donosi poboljšanje. Većina nuspojava vezanih uz ipilimumab, nivolumab i pembrolizumab su autoimune prirode.

Kod monoterapiju ipilimumabom ili njegove kombinacije s protutijelom na PD-1 najčešće se javljaju nuspojave na koži (osip, pruritus, vitiligo), gastrointestinalnom sustavu (dijareja) i karakterističan umor zvan *fatigue*. One se obično jave već vrlo brzo nakon početka terapije. Od težih oblika toksičnosti najčešće se javljaju hepatitis i endokrinopatije (hipofizitis, hipotireoidizam, hipertireoidizam), a uglavnom se javljaju kasnije tijekom terapije. Nuspojave

se javljaju češće kada se ipilimumab kombinira s protutijelom na PD-1. [6] Otprilike 60% pacijenata na monoterapiji ipilimumabom razvije imunološki posredovane nuspojave. Njih oko 15% razvije teške nuspojave kao što su: teški kolitis (8%), endokrinopatije (<2%), teške kožne lezije (<2%) i oštećenje jetre (<1%). Većina tih nuspojava uspije se sanirati unutar 6-8 tjedana davanjem kortikosteroida. [22]

Prema istraživanjima, nuspojave se kod korištenja protutijela na PD-1 kao monoterapije, javljaju rjeđe nego kod upotrebe ipilimumaba, bilo samog, bilo u kombinaciji. Prilikom njihove upotrebe najčešće nuspojave su karakterističan umor - *fatigue* i artralgijska. Također, manji je postotak javljanja teških komplikacija zbog kojih se mora prekinuti liječenje. Iznimka su pneumonitis i nefritis, koji se javljaju u manje od 5% slučajeva, ali češće nego kod upotrebe ipilimumaba. Za sada nema prospektivnih randomiziranih studija koje uspoređuju toksičnost pembrolizumaba u odnosu na nivolumab. Pacijentima s podležućom autoimunom bolešću se ova terapija generalno ne preporučuje. [6,23]

Trenutačno se ispituju još neki lijekovi iz ove skupine: pidilizumab, protutijelo na PD-1 i atezolizumab, protutijelo na PD-L1. [2]

5.5.2. Ciljana terapija

BRAF i MEK inhibitori. Po prilici polovica pacijenata (između 40-60%) s metastaziranim kožnim melanomom ima mutiran BRAF, gen koji kodira jednu unutarstaničnu kinazu u MAPK signalnom putu. Najčešća je mutacija zamjena glutamina s valinom na poziciji 600, što se označava kao V600E mutacija. Rjeđe dolazi do supstitucije valina s lizinom (V600K mutacija) ili argininom (V600R mutacija). Ostale supstitucije su znatno rjeđe. Inhibitori BRAF pokazuju kliničku učinkovitost kod V600 mutacija. FDA je vemurafenib odobrila 2011., a dabrafenib 2013. godine, za one pacijente kod koji je licenciranim testom utvrđena prisutnost ove mutacije u tumorskom tkivu. Inhibitori MEK, još

jedne kinaze MAPK signalnog puta koja slijedi nakon BRAF-a, mogu potencirati učinke BRAF inhibitora. Recentne velike randomizirane studije koje ispituju učinkovitost i sigurnost kombinacije BRAF i MEK inhibitora značajno su utjecale na preporuke o terapiji uznapredovalog melanoma. [1]

Vemurafenib i dabrafenib razvijeni su da blokiraju BRAF u prisutnosti mutacije na položaju V600. Ispitivanjima je potvrđeno kako monoterapija vemurafenibom ili dabrafenibom pokazuje veću stopu odgovora na terapiju, veći PFS i OS naspram kemoterapije i kod onih pacijenata koji jesu i koji nisu prije bili liječeni. Međutim, unatoč inicijalno visokih stopa odgovora na terapiju, trajanje odgovora je relativno kratko, u prosjeku 6-8 mjeseci zbog razvoja rezistencije na lijek kao posljedice reaktivacije MAPK signalnog puta ili aktivacije alternativnih puteva kao PI3K/AKT/mTOR. [25]

Kako bi se nadvladala rezistencija na BRAF inhibitore, istražuju se lijekovi koji bi djelovali na nižim nivoima MAPK signalnog puta. Neki od njih su i u upotrebi, na primjer MEK inhibitori, trametinib i cobimetinib. Ovi lijekovi djeluju na MEK1 i MEK2, signalne molekule koje se u MAPK signalnom putu nalaze na nižoj razini nego BRAF. Kao monoterapija, ovi su lijekovi od ograničene koristi, no u kombinaciji s BRAF inhibitorom potenciraju učinak ovih prvih. Kombinirana terapija dabrafenib/trametinib odobrena je 2014., a vemurafenib/cobimetinib 2015. godine. [1]

Kombinacija dabrafeniba i trametiniba pokazuje poboljšane stope odgovora na terapiju, trajanje odgovora, PFS i OS u odnosu na monoterapiju dabrafenibom. Pacijenti liječeni ovom kombinacijom postigli su ukupno preživljenje (OS) od 25,1 mjeseci, 51% njih preživjelo je dvije godine od početka terapije. Slično, i kombinacija vemurafeniba i cobimetiniba pokazuje povećane stope odgovora na terapiju i PFS, a za određivanje učinka na OS potrebno je daljnje praćenje. [26] Ovi podaci vrijede za skupinu pacijenata koja prvotno nije bila liječena ni

monoterapijom BRAF inhibitorima, ni nekim drugim lijekom. Za one koji su već prije liječeni, postoji malo kliničkih podataka. Jedna je studija pokazala kako pacijenti, čija je bolest progredirala tijekom monoterapije BRAF inhibitorima, imaju niske stope odgovora na kombiniranu terapiju dabrafenibom i trametinibom, kraće trajanje tog odgovora i manji porast PFS i OS. [6]

Učestale nuspojave tijekom monoterapije BRAF inhibitorima su umor zvan *fatigue*, artralgiya, mialgija, pireksija, alopecija i kožne pojave. Kožne pojave tijekom terapije ovim lijekovima vrlo su različite, a neke od njih i vrlo teške i ozbiljne. Javlja se osip, pruritus, fotosenzitivnost, keratoakantom, papilom, hiperkeratoza, aktinička keratoza, ali i skvamozni karcinom kože. Nuspojave se javljaju sa sličnom učestalošću i kod monoterapije i kod kombinacije lijekova. [6,20]

Budućnost razvoja ciljane terapije leži u uspješnosti sprječavanja razvoja rezistencije na lijek. Na tome se danas intenzivno radi. Smatra se da bi uvođenje trećeg inhibitora moglo nadvladati razvoj rezistencije tumora. U tu svrhu istražuju se inhibitori o ciklinu ovisne kinaze, inhibitor receptora za tirozin kinazu (uključujući receptor za fibroblastni faktor rasta i vaskularni endotelni faktor rasta, lijek usmjeren na sprječavanje aktivacije alternativnog signalnog puta i oni koji bi poticali proces apoptoze). Najveći izazov predstavlja kako otkriti koji je točno glavni mehanizam rezistencije i vrijedi li taj mehanizam za sve prisutne metastaze kod pojedinog pacijenta. Također, uvođenjem sve više lijekova kao kombinaciju, nameće se sve veća vjerojatnost razvoja nepodnošljivih nuspojava. [27]

KIT inhibitori. C-KIT je receptor tirozin kinaze koji aktivira MAPK signalni put što dovodi do proliferacije stanica. Mutacije ovog receptora se uglavnom povezuju s mukoznim ili akralnim tipom melanoma. Trenutačno je u drugoj fazi ispitivanja imatinib, inhibitor KIT koji prema podacima iz studija pokazuje ukupnu stopu odgovora na terapiju od 20-30%. U svim

studijama do sad provedenima bilo je uključeno veliki broj pacijenata s mukoznim melanomom (od 46-71%) i rezultati pokazuju kako je odgovor bolji u toj skupini pacijenata, nego kod onih s kožnim melanomom. Osim imatiniba, trenutačno se ispituju i neki drugi lijekovi iz ove skupine poput sunitiniba, nilotiniba i masatiniba. Kako bi se ustvrdili kandidati koji bi mogli imati potencijalnu korist od ovog lijeka, potrebno je testirati tumorsko tkivo na KIT mutaciju. [6,20]

5.5.3. Biokemoterapija

Biokemoterapija je kombinacija kemoterapije i bioloških lijekova. Od kemoterapeutika koristi se dakarbazin, temozolamid, cisplatina, vinblastin i nitrozourea, a od bioloških lijekova IFN-alfa i IL-2. U ispitivanju učinkovitosti biokemoterapije s CVD (cisplatina, vinblastin, dakarbazin), IL-2 i IFN naspram samo CVD, utvrđen je veći postotak odgovora na terapiju i PFS, ali nije poboljšala kvalitetu odgovora na terapiju (engl. quality of response) ni OS, a primjena je donijela veći broj nuspojava nego kod upotrebe CVD izolirano. Zbog učestalih i teških nuspojava načelno se ne preporučuje. [6]

5.5.4. Terapija interleukinom 2

Istraživači su primijetili kako pacijenti kod kojih je prisutan veliki broj limfocita u tumorskom tkivu imaju dugotrajnije preživljenje. Zaključili su kako je to vjerojatno posljedica izraženijeg protutumorskog djelovanja imunološkog sustava. Stoga je već 1980. godine interleukin 2 testiran kao lijek koji bi doveo do imunološki posredovane lize tumorskih stanica. Stopa odgovora na ovakvu terapiju bila je niska (manje od 20%), ali oni pacijenti koji su uspjeli ostvariti potpuni odgovor na terapiju, često su imali dugotrajan učinak terapije i visok postotak petogodišnjeg preživljenja. No, ovakva terapija je visokotoksična i zahtijeva pažljivu selekciju pacijenata, učestalo i detaljno praćenje te strogo pridržavanje protokola o primjeni lijeka i terapiji nastalih nuspojava. Zbog toksičnih učinaka IL-2 je izašao iz šire upotrebe. [6,23]

5.5.5. Citotoksična terapija

Najčešće se koriste dakarbazin, cisplatina, vinblastin, temozolamid i paklitaksel s ili bez karboplatine. Svi oni pokazali su skromne postotke odgovora na terapiju, uglavnom manje od 20%, bilo kad su se koristili kao prva ili kao druga linija liječenja. Niti jedan od njih nije značajno utjecao na produljenje života. [6]

Dakarbazin je u upotrebi od 1970. godine. Postotak odgovora na terapiju je između 10-20 %, a rijetko je zabilježen potpuni odgovor. U randomiziranim studijama utvrđeno je kako nema utjecaja na OS. Može se koristiti kao monoterapija ili se kombinira s cisplatinom i vinblastinom (CVD protokol) ili karmustinom ili tamoksifenom. [2]

Temozolamid je alkilirajući agens koji je u randomiziranim studijama pokazao vrlo sličan učinak kao i dakarbazin.

Karboplatina i paklitaksel pokazuju stopu odgovora na terapiju od 11-17%. Često se koristi kao druga ili treća linija terapije, a povezana je s manjom toksičnošću nego terapija dakarbazinom. [11]

5.5.6. Palijativna radioterapija

Radioterapija može biti korisna u palijativnom liječenju simptomatskih metastaza. Može pomoći pri umanjivanju ili uklanjanju 40 do 50% simptoma koji nastaju kao posljedica metastatske bolesti, poput bolova u kostima, bolova zbog pritiska na kralježničku moždinu ili neuroloških ispada. Uspjeh terapije vjerojatniji je ako se koriste doze veće od 4 greja (Gy) po frakciji. Korištenje visokih doza treba prilagoditi općem stanju i komorbiditetima pacijenta, kao i tkivu ili organu koje se namjerava zračiti. Na primjer, primijećeno je da visoke frakcijske doze zračenja imaju bolji učinak od nižih u slučaju krvarenja povezanih s tumorom, a dok ta zavisnost kod palijativnog zračenja moždanih ili koštanih presadnica nije primijećena. [28]

5.6. NCCN preporuke za liječenje metastatskog melanoma

Poželjno je da kod pacijenata s metastatskom bolešću odluku o liječenju donese multidisciplinarni tim liječnika. Ukoliko se radi o solitarnoj visceralnoj metastazi poželjno je istu kirurški odstraniti. Prije odluke o kirurškom liječenju moguće je i pacijenta najprije jedno kratko vrijeme pratiti uz davanje sistemske terapije i redovite kontrole kako bi se isključila mogućnost da je ta metastaza samo prva od brojnih visceralnih metastaza i kako bi se ispravniije odabrali pacijenti pogodni za kirurški zahvat. Ukoliko je kirurškim zahvatom kompletno odstranjeno tumorsko tkivo, pacijent se može pratiti ili mu se može ponuditi neka od opcija adjuvantnoga liječenja. Pacijenti kod kojih tumorsko tkivo nije u potpunosti odstranjeno liječe se kao i oni s diseminiranom bolešću koji nisu podvrgnuti kirurškom zahvatu.

Diseminiranu bolest možemo liječiti davanjem sistemske terapije i uključivanjem u neku od kliničkih studija. Ukoliko pacijent iz nekoga razloga ne može primiti terapiju, na primjer zbog lošeg općeg stanja, nastoji se pružiti što bolja palijativna skrb. Kod pacijenata sa simptomima koji su direktna posljedica širenja tumora, može se razmotriti palijativna resekcija ili radioterapija lezija.

Prva linija sistemske terapije. Prva linija lijekova obuhvaća: blokatore kontrolne točke, BRAF inhibitore ili uključenje u neku od kliničkih studija. Od blokatora kontrolne točke, kao prva linija liječenja, preporučuje se monoterapija pembrolizumabom ili nivolumabom ili pak kombinacija nivolumaba i ipilimumaba. Ovi lijekovi se mogu primijeniti bez obzira na status BRAF mutacije. Monoterapija ipilimumabom više se ne preporučuje kao prva linija liječenja jer su istraživanja pokazala bolji ishod liječenja ukoliko se primijene neki od prethodno navedenih lijekova. Odluku o tome treba li upotrijebiti monoterapiju jednim od protutijela na PD-1 ili kombiniranu terapiju nivolumabom i ipilimumabom treba donijeti uzimajući u obzir činjenicu da kombinirana terapija, unatoč nešto većim stopama PFS, nosi znatno veći rizik od

teških imunološki posredovanih komplikacija. Prilikom donošenja odluke procjenjuje se opće stanje pacijenta, njegovi komorbiditeti, lijekovi koje uzima i spremnost za suradnju.

Za pacijente s pozitivnom BRAF mutacijom kao lijek prve linije može se ponuditi jedan od BRAF inhibitora, sam ili u kombinaciji s jednim od KIT inhibitora (dabrafenib/trametinib ili vemurafenib/cobimetinib). Preporučuje se kombinirana upotreba jer donosi bolju učinkovitost i ne značajno veću toksičnost u odnosu na monoterapiju. Iako je FDA odobrila trametinib za upotrebu u monoterapiji, isti se ne preporučuje radi slabijeg učinka u odnosu na monoterapiju BRAF inhibitorima. Kod pacijenata s pozitivnom V600 mutacijom postoji dvojba treba li kao prvu liniju liječenja upotrijebiti BRAF inhibitor ili inhibitor kontrolne točke. Trenutačno su u tijeku istraživanja koja bi trebala utvrditi koji bi bio bolji izbor. S obzirom da se odgovor na terapiju inhibitorima kontrolne točke razvija nakon nešto dužeg vremena, poželjno bi bilo BRAF inhibitore upotrijebiti onda kada postoji simptomatska bolest, brza progresija ili se čini kako se opće stanje pacijenta pogoršava. Pacijenti dobrog općeg stanja, manjih i asimptomatskih lezija mogu biti dobri kandidati za inhibitore kontrolne točke, s obzirom da se može malo sačekati na odgovor na terapiju. Na odabir najpovoljnije opcije mogu utjecati i pacijentovo opće stanje, komorbiditeti, lijekovi koje dodatno uzima, liječnikova procjena o suradnji pacijenta i na kraju, želja samog pacijenta.

Druga linija sistemske terapije. Kada se nakon terapije lijekovima prve linije, javi progresija ili se ostvari maksimalna klinička korist od terapije lijekovima prve linije, odluka o daljnjem liječenju temelji se na pacijentovom ECOG statusu. Pacijentima s lošim ECOG statusom, 3 i 4, treba pružiti najbolju moguću palijativnu skrb. Pacijenti s boljim ECOG statusom, 0,1 ili 2 imaju niz opcija, ovisno o prisutnosti BRAF mutacije i lijekovima kojima su prije liječeni. Terapija izbora može uključivati monoterapiju BRAF inhibitorom, kombiniranu terapiju BRAF inhibitorom i KIT inhibitorom, monoterapiju inhibitorom ciljne točke ili kombinaciju nivolumaba i ipilimumaba. Kao lijek druge linije preporučuje se i

monoterapija ipilimumabom. U drugoj liniji nije preporučljivo upotrijebiti lijek iz istog razreda kao terapiju prve linije. Iako protutijela na CTLD-4 i na PD-1 pripadaju inhibitorima kontrolne točke, ne smatraju se lijekovima istoga razreda jer djeluju na različite molekule. Stoga se, na primjer, kod pacijenata koji su prije primali nivolumab, sada može primijeniti ipilimumab. Pacijenti čija je bolest progredirala nakon terapije BRAF inhibitorima, vjerojatno ne bi imali koristi od kombinirane terapije BRAF i MEK inhibitorima te vrijedi i obrnuto. Kod pacijenata čija je bolest progredirala nakon terapije inhibitorima kontrolne točke, mogu se primijeniti visoke doze IL-2, biokemoterapija, klasičnu kemoterapija ili terapija imatinibom kod tumora s aktivnom c-KIT mutacijom. [6]

ECOG* skala stanja bolesnika	ocjena
Obavlja normalne aktivnosti	0
Simptomi prisutni, bez smanjenja aktivnosti	1
Povremeno u krevetu, ali manje od 50% dnevnog vremena	2
Leži u krevetu više od 50% dnevnog vremena	3
Ne može ustati iz kreveta	4

* ECOG (Estern Cooperative Oncology Group)

Slika 3. ECOG skala stanja bolesnika [29]

Terapija metastaza u središnjem živčanom sustavu. Istraživanja su pokazala kako se kod 40 – 60% pacijenata s metastatskim melanomom u jednom trenutku razviju metastaze u području središnjeg živčanog sustava. Prosječno preživljenje od trenutka kada se detektiraju metastaze u SŽS je 4 mjeseca, a one su ujedno i jedan od vodećih uzroka smrti ovih pacijenata. [30] Stoga je terapija toga područja prioritet, kako bi se odgodila ili spriječila pojava intratumorskih krvarenja, epileptičkih napada i neuroloških ispada. Vrsta terapije ovisi o simptomima, broju i lokaciji postojećih lezija. Stereotaktička radiokirurgija (SRS) i zračenje cijelog mozga (WBRT) mogu biti primarne terapijske opcije ili se koristiti nakon kirurškog odstranjenja lezija. SRS je u odnosu na WBRT dugoročno sigurnija metoda i obično se ranije dostiže stadij stabilne bolesti pa se tako i prije može krenuti s uključivanjem pacijenata u neku od kliničkih studija. Kod pacijenata s pozitivnom BRAF mutacijom i prisutnošću visceralnih i SŽS metastaza, kao prva linija liječenja može se ponuditi terapija BRAF inhibitorima ili njihova kombinacija s KIT inhibitorima uz, po potrebi, primjenu radioterapije. Nakon što se postigne stabilizacija bolesti u SŽS-u, daljnje terapijske mogućnosti jednake su kao i za pacijente bez metastaza na mozgu. Kod pacijenata sa SŽS i ekstrakranijalnim metastazama, sistemska terapija može se davati tijekom ili poslije terapije metastaza SŽS-a, s iznimkom visokih doza IL-2. Za njega se pokazalo da ima slabu učinkovitost kod ovih pacijenata i da može uzrokovati pogoršanje edema mozga. Istodobna primjena radioterapije i sistemske terapije mora biti pažljivo procijenjena zbog mogućeg povećanja toksičnosti, posebno u slučaju istodobne primjene radioterapije i BRAF inhibitora. [6]

6. Praćenje pacijenata

Tablica 3. Planovi praćenja prema stadijima [8]

Plan praćenja		
Stadij I	A	Anamneza, fizikalni i dermatološki pregled svakih šest mjeseci tijekom prve dvije godine, a zatim jednom godišnje. Dermatološki pregled potreban je doživotno. Moguća potreba praćenja tumorskih biljega.
	B	Anamneza, fizikalni i dermatološki pregled te pretrage iz krvi (kompletna krvna slika, jetrene probe) svakih tri do šest mjeseci tijekom prve tri godine, potom svakih šest do dvanaest mjeseci tijekom iduće dvije godine, a zatim jednom godišnje. Rendgen pluća te ultrazvuk limfnih čvorova i abdomena svakih šest do dvanaest mjeseci tijekom pet godina, a nakon toga prema potrebi. Dermatološki pregled potreban je doživotno. Moguća potreba praćenja tumorskih biljega.
Stadij II	A	(kompletna krvna slika, jetrene probe) svakih tri do šest mjeseci tijekom prve tri godine, potom svakih šest do dvanaest mjeseci tijekom iduće dvije godine, a zatim jednom godišnje. Rendgen pluća te ultrazvuk limfnih čvorova i abdomena svakih šest do dvanaest mjeseci tijekom pet godina, a nakon toga prema potrebi. Dermatološki pregled potreban je doživotno. Moguća potreba praćenja tumorskih biljega.
	B	
	C	
Stadij III	A	Anamneza, fizikalni i dermatološki pregled te pretrage iz krvi (kompletna krvna slika, jetrene probe) svakih tri do šest mjeseci tijekom prve tri godine, potom svakih šest do dvanaest mjeseci tijekom iduće dvije godine, a zatim jednom godišnje. Rendgen pluća te ultrazvuk limfnih čvorova i abdomena svakih šest do dvanaest mjeseci tijekom pet godina, a nakon toga prema potrebi. Dermatološki pregled potreban je doživotno. Moguća potreba praćenja tumorskih biljega. Zbog određivanja proširenosti bolesti moguće je da će biti potreban CT toraksa, abdomena i zdjelice ili PET-CT, te MR mozga od stadija IIIB.
	B	
	C	
Stadij IV		Rendgen pluća, te ultrazvuk limfnih čvorova i abdomena svakih šest mjeseci. Zbog određivanja proširenosti bolesti moguće je da će biti potreban CT toraksa, abdomena i zdjelice ili PET-CT, te MR mozga. Moguća potreba praćenja tumorskih biljega. Dermatološki pregled potreban je doživotno.

7. Rasprava

Melanom je značajan javnozdravstveni problem. Na globalnoj razini incidencija kroz godine brzo raste. Primjer je i Hrvatska gdje je broj novooboljelih sa 168 osoba 1988. godine porastao na 531 novooboljelu osobu u 2012. godini. Hrvatska se nalazi među zemljama srednje stope incidencije, ali visoke stope mortaliteta. Nažalost, za razliku od sjevernih i zapadnih europskih zemalja, u Hrvatskoj incidencija blago nastavlja rast, a stope mortaliteta ne opadaju. Nadalje, iako se melanom pretežito javlja u starijoj populaciji, nije zanemariva činjenica da je prvi po učestalosti u dobnoj skupini od 25 do 29 godina i drugi po učestalosti u dobnoj skupini od 15 do 29 godina. Također, treba spomenuti i da se jedan značajan broj oboljelih nalazi u dobnoj skupini od 18 do 65 godina, to jest, obolijevaju mladi i radno sposobni ljudi. Ne smije se zaboraviti da je nastanak melanoma jednim dijelom moguće prevenirati. Kako je jedan od glavnih rizičnih faktora za nastanak melanoma izloženost UV zračenju, potrebni su i već se provode nacionalni programi o podizanju svijesti o štetnosti izlaganju UV zrakama i načinima zaštite. Uobičajene preporuke su izbjegavanje boravka na otvorenom u doba najvećeg UV indeksa (ljeti između 10-16 sati), korištenje zaštitnih krema i sunčanih naočala te izbjegavanje odlaska u solarije. Osobama koje imaju veći broj madeža na tijelu i/ili opterećenu obiteljsku anamnezu preporučuju se redovite samokontrole i dermatoskopske kontrole. Kao što je već rečeno, melanom je jedan od najmalignijih tumora današnjice. Prognoza je odlična za pacijente u stadiju I i iznosi 90%, u stadiju II 50-90%, a kod stadija III naglo opada na 20-70%, dok za pacijente s udaljenim metastazama (stadij IV) iznosi manje od 10%. Primjetno je kako petogodišnje stope preživljenja strmoglavo opadaju sa stadijem u kojem se postavi dijagnoza. Razlog tome prvenstveno leži u kasnoj dijagnostici. Naime, za melanom ne postoji neki specifični test probira, a dijagnoza se postavlja tek nakon biopsije suspektne lezije. Suspektu leziju liječniku obično prijavljuju pacijenti sami, a kako se melanom u početku pojavljuje kao lezija nalik na madež i uglavnom ne boli, takvi

simptomi ne predstavljaju pacijentu potrebu da se javi liječniku. Često se nalazi i na teško vidljivim lokalizacijama, na primjer, leđima, što isto doprinosi kasnom javljanju pacijenata. Što se pacijent ranije javi, terapija je jednostavnija, a uspješnost veća. Najveće teškoće javljaju se pri odabiru terapije za pacijente s metastatskom bolešću. Melanom slovi kao radiorezistentan tumor, a tradicionalni kemoterapijski protokoli pokazali su malu uspješnost u liječenju ove skupine pacijenata. Na sreću, od 2011. godine paleta registriranih lijekova za terapiju metastatskog melanoma ubrzano se širi te je pacijentima dostupna suvremena terapija u vidu ciljane terapije i imunoterapije koja u randomiziranim kliničkim pokusima pokazuje veću uspješnost od standardne kemoterapije i opravdana je nada da ćemo u skorijoj budućnosti uspješno produžiti životni vijek pacijenata s metastaziranim melanomom. No, i ta mogućnost sa sobom nosi i određene probleme. Prije svega, to su sve „mladi“ lijekovi. Svaki od njih sa sobom nosi svoje nuspojave, a vjerojatno su nam mnoge od njih još nepoznate. Edukacija pacijenata o prijavljivanju nuspojava i pravovremeno prepoznavanje i liječenje istih važna je zadaća liječnika i nužna je za postizanje dobre kvalitete života ovih pacijenata. Nadalje, podatci iz dobivenih studija moraju se uzeti s određenom rezervom, uzimajući u obzir da su u iste pacijenti bili uključivani po strogim kriterijima. Cijene ovih lijekova vrlo su visoke zbog čega nisu ni dostupne mnogim pacijentima. Što se tiče Hrvatske, na osnovnoj listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje trenutačno su samo vemurafenib i dabrafenib (BRAF inhibitori). U veljači 2017. godine na listu je stavljen i lijek pembrolizumab.

Za kraj, u moru prikupljenog znanja, ne smije se zaboraviti sagledati pacijenta kao individuu. Sve preporuke i protokole treba prilagoditi pacijentu kojeg liječnik ima pred sobom, s obzirom na njegovo opće zdravstveno stanje, ali i njegove želje. Današnjem pacijentu informacije su lako dostupne te liječnik mora biti na raspolaganju da mu eventualne nejasnoće otkloni i zajedno s njim odabere najprihvatljiviji način liječenja.

8. Zaključci

1. Melanom je treći maligni tumor kože po učestalosti, ali prvi po smrtnosti.
2. Osim na koži može se javiti i na sluznicama, žilnici oka, moždanim ovojnicama.
3. Melanom se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi.
4. Dijagnostika melanoma u osnovi je patohistološka te pacijentima sa suspektnim lezijama treba učiniti ekscizijsku biopsiju kože.
5. Kirurški zahvat je primarni način liječenja melanoma kad god je to moguće. Osnovni cilj je odstraniti tumor u cijelosti.
6. Tradicionalni kemoterapijski protokoli imaju slabu uspješnost u liječenju metastatskog melanoma.
7. Suvremena terapija melanoma obuhvaća primjenu imunoterapije i ciljane terapije.
8. Imunoterapija uključuje protutijela na CTLD-4 receptore (ipilimumab) i na PD-1 inhibitore (nivolumab i pembrolizumab).
9. Ciljana terapija uključuje BRAF-inhibitore (vemurafenib i dabrafenib), MEK inhibitore (trametinib i cobimetinib) i KIT inhibitore (imatinib).
10. Suvremena terapija u kliničkim pokusima pokazuje statistički značajno bolje rezultate liječenja u odnosu na kemoterapiju.
11. Ukoliko se na vrijeme prepozna i liječi, često je izlječiva bolest.

9. Sažetak

Melanom je maligni tumor podrijetla melanocita. Najmaligniji je tumor kože, iako je po učestalosti tek na trećem mjestu. Osim na koži, javlja se na svim mjestima gdje se nalaze melanociti – sluznica, žilnica oka, leptomeninge. Najčešće se javlja u područjima visoke insolacije, a najvišu incidenciju bilježi Australija. To ne čudi jer se kao jedan od glavnih rizičnih faktora spominje izloženost sunčevom zračenju. Kod mlađih se, prije svega, povezuje s višestrukom akutnom izloženosti suncu, a kod starijih se više povezuje s kroničnom izloženošću suncu. Fenotipska obilježja osobe također se smatraju važnim rizičnim faktorom. U većoj opasnosti su osobe svijetle puti, svijetle boje očiju i kose. Samo se 5-10% melanoma povezuje s genetski naslijeđenim materijalom, no pozitivna obiteljska anamneza mora ukazati na povećani oprez. Povećan broj displastičnih madeža ili madež koji svojim izgledom odudara od ostalih madeža na tijelu, onaj koji odstupa od ABCDE pravila, mora pobuditi kliničku sumnju na melanom. Suspektu leziju treba odstraniti i patohistološki okarakterizirati. O nalazu fizikalnog pregleda i izvještaju patologa ovise daljnji dijagnostični i terapijski postupci. Primarna terapijska opcija u liječenju melanoma je kirurgija, no u slučaju metastatske bolesti indicirana je sustavna primjena lijekova. Kao prva linija liječenja preporučuju se BRAF inhibitori, sami ili u kombinaciji s MEK inhibitorima ili imunoterapijski lijekovi, isto kao monoterapija ili kombinacija lijekova. U slučaju nedostupnosti ovih lijekova, razvoja rezistencije ili pojave toksičnih učinaka, primjenjuju se tradicionalni kemoterapijski protokoli. Pacijentima čije loše opće stanje ne dozvoljava primjenu terapije, moramo osigurati najbolju moguću palijativnu skrb.

Ključne riječi: melanom, imunoterapija, ciljana terapija, kemoterapija

10. Summary

Melanoma is a malignant tumor that originates from melanocytes. Melanoma ranks third in the overall number of skin cancers but it is the most malignant of them all. Except on the skin, it may occur at other sites, such as mucosa, the choroid and leptomeninges. It is the most common in areas of high insolation, therefore the highest incidence is recorded in Australia. Considering the fact that the main risk factor is exposure to sunlight, this incidence is not surprising. In children and young adults it is primarily associated with multiple acute sun exposure, and in the elderly with chronic sun exposure. Phenotypic characteristics are also considered as an important risk factor. People with fair skin, light – colored eyes and hair are at greater risk. Only 5 – 10 % of melanomas are associated with inherited genetic material, but positive family history should indicate increased caution. Increased number of dysplastic moles or a mole that differs from other moles on the body, moles deviating from ABCDE rule, should arouse clinical suspicion of melanoma. Suspicious lesion should be excised and histologically evaluated. Further analysis and therapeutic procedures depend on physical examination findings and a pathology report. The primary therapeutic option in the melanoma treatment is surgery, but if metastatic disease is present, systemic therapy is indicated. BRAF inhibitors are recommended as first line treatment, alone or in combination with MEK inhibitors. For BRAF mutation negative patients immunotherapeutic drugs are recommended as first line treatment , as well as a single agent or combination therapy. If such a treatment is unavailable, if patients develop resistance or toxic adverse effects, traditional chemotherapy may be administered. For patients whose general health condition does not allow the application of therapy, we need to ensure the best possible palliative care.

Keywords: melanoma, immunotherapy, targeted therapy, chemotherapy

11. Literatura

1. Cancer.gov [Internet]. National Cancer Institute. [citirano 25. siječnja 2017.].
Dostupno na: <https://www.cancer.gov/types/skin/hp>
2. Skincancer.org [Internet]. Skin Cancer foundation. [citirano 25. siječnja 2017.].
Dostupno na: <http://www.skincancer.org/skin-cancer-information/melanoma>
3. Junqueira LC, Carneiro J. Osnove histologije, udžbenik i atlas prema 10. američkom izdanju. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
4. Pinterest.com [Internet]. Pinterest. [preuzeto 02. Veljače 2017.]. Dostupno na: <https://www.pinterest.com/pin/359654720215320663/>
5. Basta – Juzbašić A. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2014. /27/
6. Coit DG, Thompson JA et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines version 1.2017. Melanoma. 2016 Nov 10.
7. Herceg D, Čeović R, Dotlić S, Ilić I, Mijatović D, Vrbanc D i sur. Kliničke preporuke Hrvatskog društva za internističku onkologiju za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika/ca oboljelih od melanoma kože.
8. Šitum M, Barbarić J, Vurnek M, Kirac I, Stanec M, Vrdoljak DV. Liječenje melanoma. Vodič za pacijente. Zagreb: KBC Sestre milosrdnice; 2016.
9. SheadvAD, Hanisch JL, Marlow L, Clarke R, Kidney S. National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Patients version 1.2016. Melanoma. 2016.
10. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
11. Medscape.com [Internet]. Medscape. [citirano: 27. siječnja 2017.] Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/280245-overview#a1>
12. Savoia P, Fava P, Osella-Abate S, Nado T, Comessati A, Quaglino P et al. Melanoma of unknown primary site: a 33-year experience at the Turin Melanoma Centre. Melanoma Research. 2010 June; p 227-232.

13. Clinicalgate.com [Internet]. Clinicalgate. [preuzeto 2. Veljače 2017.]. Dostupno na: <http://clinicalgate.com/the-management-of-head-and-neck-melanoma-and-advanced-cutaneous-malignancies/>
14. Skincancer.org [Internet]. Skin Cancer foundation. [citirano 30. siječnja 2017.]. Dostupno na: <http://www.skincancer.org/publications/the-melanoma-letter/summer-2015-vol-33-no-1/sentinel/13/>
15. Van Akkooi AC, Atkins MB, Agamata SS, Lorigan P. Surgical Management and Adjuvant Therapy for High-Risk and Metastatic Melanoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016; 35:e505-14.
16. Cancer.net [Internet]. American Society of Clinical Oncology (ASCO). [citirano: 30. siječnja 2017.]. Dostupno na: <http://www.cancer.net/cancer-types/melanoma/treatment-options>
17. Orloff M. Spotlight in talimogene laherparepvec for the treatment of melanoma lesions in the skin and lymph node. Oncolytic Virother. 2016, Oct 4; 5:91-98.
18. Grunhagen DJ, Kroon HM, Verhoef C. Perfusion and infusion for melanoma in transit metastases in the era of effective systeme therapy. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015; e528-384
19. Ancuceanu R, Neagu M. Immune based therapy for melanoma. Indian Journal of Medical Research, 2016 February, 143 (2):135-144.
20. Niezgoda A, Niezgoda P, Czajkowski R. Novel Approaches to Treatment of Advanced Melanoma: A Review on Targeted Therapy and Immunotherapy. BioMed Research International. 2015 May.
21. Diamantopoulos P, Gogas H. Melanoma immunotherapy dominates the field. Annals of Translational Medicine. 2016; 4(14):269.

22. Bhatia S, Tykodi S, Lee MS, Thompson AJ. Systemic Therapy of Metastatic Melanoma: On the Road to Cure. *Oncology Journal, Melanoma*. 2015 February.
23. Redman MJ, Gibney TG, Atkins BM. Advances in immunotherapy for melanoma. *BMC Medicine*. 2016; 14:20.
24. Bender C, Hassel CJ, Enk A. Immunotherapy of Melanoma. *Oncology Research and Treatment*. 2016; 39:369-376.
25. Pinto R, De Summa S, Strippoli S, Pilato B, Azzariti A, Guida G et al. The next generation of metastatic melanoma: uncovering the genetic variants for anti-BRAF therapy response. *Oncotarget* Vol. 7 No. 18. 2016 February 03.
26. Ascierto AP, Marincola MF, Atkins BM. What's new in melanoma? Combination!. *Journal of Translational Medicine*. 2015; 13:213.
27. Sullivan R, Lo Russo P, Boerner S, Dummer R. Achievements and Challenges of Molecular Targeted Therapy in Melanoma. *American Society of Clinical Oncology Educ Book*. 2015; 177-86.
28. Cancernetwork.com [Internet]. UBM Medica. [citirano 30. siječnja 2017.]. Dostupno na: <http://www.cancernetwork.com/oncology-journal/systemic-therapy-metastatic-melanoma-road-cure>
29. Drugidoktor.hr [Inernet]. Promeritus savjetovanje. [preuzeto 2. Veljače 2017.]. Dostupno na: <http://drugidoktor.hr/rak-plu-a-4-dio-lije-enje-rak-plu-a-ne-malih-stanica/ecog-skala/>
30. Cohen JV, Tawbi H, Margolin KA, Amravdi R, Bosenberg M, Brastianos PK et al. Melanoma Central Nervous System Metastases: Current Approaches, Challenges, and Opportunities. *Pigment Cell and Melanoma Reshearch*. 2016 November; p 627-642.

12. Životopis

Ivona Jerković rođena je u 02. ožujka 1993. godine u Rijeci. Pohađala je Osnovnu školu „Fran Franković“ u Rijeci. Obrazovanje je nastavila kao učenica jezičnog razreda Prve riječke hrvatske gimnazije. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja sudjelovala je u brojnim županijskim i državnim natjecanjima. Aktivno govori engleski, talijanski i njemački jezik. Nakon završetka srednje škole 2011. godine upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci.