

## **SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA MELANOMA**

**Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.**

*Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana*

*Medicinska Fakulteta Ljubljana, Vrazov trg 2, Ljubljana*

Če je bilo zdravljenje napredovalega melanoma še pred 15 leti skoraj neučinkovito, pa se je v zadnjih nekaj letih stanje močno spremenilo in v sistemsko zdravljenje te bolezni je prišlo kar nekaj novosti. Na voljo imamo veliko novih zdravil, ki jih lahko med seboj zdravniki kombinirajo. Na odločitev o izbiri zdravljenja vpliva več dejavnikov, med drugim tudi prisotnost tako imenovane mutacije BRAF, stadija bolezni in bolnikovega splošnega stanja. Bolnike, ki imajo izraženo mutacijo BRAF – teh je nekoliko več kot polovica vseh –, lahko zdravimo z več zdravili kot tiste, ki te mutacije nimajo. Bolnike z mutacijo BRAF lahko zdravimo z zdravili iz skupine inhibitorjev BRAF in MEK. Zdravila iz teh dveh skupin so pomembno podaljšala preživetje bolnikov. Z nekoč enoletnega ali še manj zdaj že več kot 40 odstotkov bolnikov živi tri leta in več. Tarčna terapija je tista, ki deluje na točno določeno tarčo, v tem primeru je tarča na malignih melanomskih celicah in je to BRAF mutacija, zdravila pa so v obliki tablet. Zagotovo daleč največji premik v zdravljenju malignega melanoma je pomenil prihod imunoterapije. Z imunoterapijo označujemo zdravila, ki spodbujajo imunski sistem našega telesa za prepoznavanje in uničevanje malignih celic. Že vrsto let imamo ipilimumab, ki je protitelo proti CTL4, ki je nekoliko manj učinkovit v monoterapiji kot so inhibitorji PD-1, receptorja programske smrti 1, kamor sodita pembrolizumab in nivolumab. Uporabljamo ju že nekaj let.

Imunoterapija je namenjena vsem bolnikom z metastatskim malignim melanomom ne glede na BRAF mutacije. Tudi ta terapija veliko doprinese. Če je že ipilimumab doprinesel 20 % petletna preživetja, imamo tu 3-letna preživetja, ki so krepko nad 30 %, del pa se jih nadaljuje v petletna. Po raziskavah ena četrtna do tretjina bolnikov lahko preživi tudi pet let. Še bolj učinkovita pa je kombinacija imunoterapije z nivolumabom in ipilimumabom tako pri BRAF mutiranih kot nemutiranih. Uveljavila pa se je tudi kombinacija nivolumaba z relatlimabom, ki je namenjena bolnikom z nizko izraženim PD-L1. Kombinirana imunoterapija je tudi najbolj učinkovito zdravljenje doslej, je pa povezano z največ neželenimi učinki. Kombinacija treh zdravil - imunoterapije in BRAF in MEK inhibitorjev, pa ni prinesla izrazitega izboljšanja preživetja v primerjavi z imunoterapijo v monoterapiji ali kombinacijo BRAF + MEK inhibitorjev in se zato ni uveljavila v redni klinični praksi. Za izbiro zdravljenja je pomemben patohistološki izvid, molekularni biomarkerji, kot je mutacija BRAF, obseg razširjenosti bolezni, bolnikovo stanje zmogljivosti in sočasne bolezni. Pri bolnikih z BRAF mutacijo pa tudi izbira linij zdravljenja, načeloma ima imunoterapija v prvem zdravljenju prednost pred tarčno terapijo, saj tako zaporedje vodi v daljša preživetja.