

Sistemsko zdravljenje melanoma

Systemic treatment of melanoma

Prof.dr. Janja Ocvirk, dr.med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana

Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Koper

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana

Povzetek

Melanom je bil eden izmed rakov, kjer je bilo sistemsko zdravljenje zelo malo učinkovito, kar pa se je v zadnjih 14 letih spremenilo, saj je v sistemsko zdravljenje te bolezni prišlo kar nekaj novih zdravil, ki jih lahko med seboj tudi kombiniramo. Ker ima več kot 50% melanomov mutacijo *BRAF* so se najprej uveljavila tarčna zdravila, ki jih uporabljamo v kombinaciji. – *BRAF* in *MEK* zaviralci in so namenjena tistim s prisotno *BRAF* mutacijo. Za celotno populacijo pa je bil največji preboj prihod imunoterapije z zdravili iz skupine zaviralcev imunskih nadzornih točk. Omenjeno je vodilo tudi v izrazito izboljšanje preživetja bolnikov z melanomom. Danes že več kot 90 % bolnikov preživi več kot pet let po diagnozi.

Ključne besede: melanom, *BRAF* inhibitorji, *MEK* inhibitorji, imunoterapija, zaviralci imunskih nadzornih točk

Uvod

Onkologija je brez dvoma eno najhitreje razvijajočih se področij medicine. S prihodom tarčnih zdravil se je začela nova era, ki je odprla pot v zdravljenje prenekatere oblike raka, ki so bile do takrat slabo obvladane oziroma je bilo na voljo le malo zdravil. Vse močnejša so spoznanja, da je uspešnost zdravljenja v močni soodvisnosti od poznavanja biologije tumorja, saj je jasno, da rak ni enovita bolezen, temveč ravno nasprotno, zelo heterogena in so celo pri isti diagnozi biološke značilnosti posameznih tumorjev zelo raznolike. Vse bolj gredo raziskave tudi v smeri vloge imunskega sistema pri nastanku rakavih bolezni. In prav na tem področju se v zadnjem času tudi dogajajo

zelo pomembni preboji, ki so sprva najbolj zaznamovali zdravljenje napreduvalih oblik melanoma.

Sistemsko zdravljenje melanoma

Melanom je bil eden izmed rakov, kjer je bilo sistemsko zdravljenje zelo malo učinkovito, kar pa se je v zadnjih 14 letih spremenilo, saj je v sistemsko zdravljenje te bolezni prišlo kar nekaj novih zdravil, ki jih lahko med seboj tudi kombiniramo. Omenjeno je vodilo tudi v izboljšanje preživetja bolnikov z melanomom. Danes že več kot 90 % bolnikov preživi več kot pet let po diagnozi.

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*. Na voljo imamo več kombinacij. Zdravila iz teh dveh skupin so pomembno podaljšala preživetje bolnikov z napreduvalo boleznijo. Z nekoč enoletnega ali še manj, danes že več kot 50 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. Za bolnike z mutacijo *BRAF* se je tudi v dopolnilnem zdravljenju že uveljavila kombinacija *BRAF* in *MEK* inhibitorjev.

Druga zelo pomembna skupina novih zdravil, ki je svojo uspešno, dokazano učinkovito pot začela ravno pri melanoma je imunoterapija. Z imunoterapijo označujemo zdravila, ki spodbujajo imunski sistem našega telesa za prepoznavanje in uničevanje malignih celic. Pri melanomu so učinkoviti zaviralci imunskih kontrolnih točk, kot so inhibitorji PD-1, receptorja programske smrti 1, sama ali v kombinaciji z imunoterapijo, ki je protitelo proti CTL4. Zdravila iz obeh skupin lahko tudi kombiniramo. Omenjeno zdravljenje se je že uveljavilo kot standardno zdravljenje napreduvala melanoma pred nekaj leti. Imunoterapija je učinkovita pri vseh bolnikih, ne glede na prisotnost *BRAF* mutacije in vodi v 3-letna preživetja, ki so krepko nad 40 %, del pa se jih nadaljuje v petletna. Po raziskavah ena tretjina do polovica bolnikov lahko preživi tudi pet let in več. Še bolj učinkovita pa je kombinacija imunoterapije z nivolumabom in ipilimumabom tako pri *BRAF* mutiranih kot ne mutiranih. To je tudi najbolj učinkovito zdravljenje doslej, je pa povezano z največ neželenimi učinki.

Najnovejša zdravila, ki prihajajo v zdravljenje napredovalega melanoma so iz skupine LAG 3 inhibitorjev, kjer že imamo na voljo kombinacijo z anti PD-L1 zdravili za tisto skupino bolnikov, pri katerih je izraženost PD- L1 manj kot 1% in kjer je monoimunoterapija manj učinkovita.

Raziskave zadnjih let so pokazale, da je pomembno tudi zaporedje zdravljenj pri bolnikih z napredovalim *BRAF* mutiranim melanomom. Najboljše rezultate dosežemo, če najprej zdravimo z imunoterapijo in ob napredovanju s kombinacijo *BRAF* in *MEK* inhibitorjev, vsaj v skupini brez večjih simptomov. Ostajajo pa skupine bolnikov, kjer je še kar nekaj odprtih vprašanj. Bolniki s sočasnimi boleznimi niso vedno kandidati za vse vrste zdravljenja, bolniki z možganskimi zasevki imajo najslabšo prognozo.

Imunoterapija z zaviralci PD-L1 v monoterapiji je uporabna tudi v dopolnilnem zdravljenju bolnikov z melanomom stadija II in III. Klinične raziskave zadnjih dveh let pa so pokazale tudi, da je imunoterapija lahko učinkovita tudi v neoadjuvantnem pristopu, kjer bolnike z resektabilnim stadijem IIIC,D in resektabilnem stadiju IV najprej začnejo zdraviti z imunoterapijo. Po 2-3 aplikacijah sledi operacija in nato nadaljevanje zdravljenja z imunoterapijo. Omenjen pristop daje boljše rezultate, kot adjuvantno oz dopolnilno zdravljenje pri omenjenih skupinah bolnikov.

Zaključek

Glede na to, da se zdravljenje hitro spreminja, temu sledijo tudi posodobitve smernic. V tujini jih je celo več letno, NCCN smernice so imele lani kar 4 in letos že 2 posodobitvi. Letos smo posodobili tudi slovenska priporočila za zdravljenje kožnega melanoma, ki ravno tako vsebujejo vse novosti.

Viri

Priporočila za obravnavo bolnikov z melanomom. Pridobljeno s https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_za_obravnavo_bolnikov_z_melanomom_koze_2024.pdf

Ameriške smernice NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Pridobljeno s https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf