



Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

Zbornik radova Melanom

Lincender Cvijetić, Lidija

2019

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/items/72617e1c-84f9-47bc-8330-c1bd4e9c3500>

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/>



MELANOM



AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE
АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЈЕТНОСТИ БОСНЕ И ХЕРЦЕГОВИНЕ
ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS OF BOSNIA AND HERZEGOVINA

SPECIAL EDITIONS
VOLUME CLXXX

Department of Medical Sciences
Volume 53

Round table with international participation
“Melanoma”

Sarajevo, April 21, 2018

Proceedings

Editor
Lidija Lincender-Cvijetić

SARAJEVO 2019



AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE
АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЈЕТНОСТИ БОСНЕ И ХЕРЦЕГОВИНЕ
ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS OF BOSNIA AND HERZEGOVINA

POSEBNA IZDANJA
KNJIGA CLXXX

Odjeljenje medicinskih nauka
Knjiga 53

Okrugli sto s međunarodnim učešćem
“Melanom”

Sarajevo, 21. april 2018. godine

Zbornik radova

Urednica
Lidija Lincender-Cvijetić

SARAJEVO, 2019.

Zbornik radova s Okruglog stola s međunarodnim učešćem “MELANOM”
Sarajevo, 21. april 2018. godine

Izdavač

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

Za izdavača

Akademik Miloš Trifković

Urednica

Akademkinja Lidija Lincender-Cvijetić

Recenzenti

Maja Banjin, Dražan Erić, Lidija Kandolf-Sekulović, Mirjana Malić, Željko Mijušković, Asja Prohić, Gordan Srkalović, Dubravka Šimić, Berislav Topić

Lektura

Adnan Arnautlija, Zenaida Karavdić, Marija Zelenika

Prevod

Adnan Arnautlija, Marina Prlić

DTP

Narcis Pozderac

Štampa

Dobra knjiga d.o.o. Sarajevo

Tiraž

120

Sarajevo, 2019.

EBSCO

ISBN 978-9926-410-45-2

SADRŽAJ

*Dubravka Šimić, Maja Vujica, Jasna Zeljko Penavić,
Marina Prlić, Anita Gunarić*

POVEZANOST ČIMBENIKA RIZIKA I UČESTALOSTI OBOLJEVANJA OD MELANOMA KOŽE.....	7
CONNECTION BETWEEN RISK FACTORS AND FREQUENCY OF SKIN MELANOMA.....	20

Maja Banjin, Amina Jalovčić, Velda Smajlbegović

CILJANA TERAPIJA I METASTATSKI MELANOM	21
TARGETED THERAPY AND METASTATIC MELANOMA	33

Inga Marijanović, Teo Buhovac, Gordana Beriç Jozić

KEMOTERAPIJA U LIJEČENJU METASTATSKOG MELANOMA	34
CHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF METASTATIC MELANOMA ..	43

Lidija Kandolf Sekulovic

TOXICITIES OF TARGETED THERAPY AND IMMUNE-RELATED ADVERSE DRUG REACTIONS OF IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF METASTATIC MELANOMA.....	44
TOKSIČNOSTI CILJANE TERAPIJE I IMUNOLOŠKI UZROKOVANE NUSPOJAVE NA LIJEKOVE IMUNOTERAPIJE U LIJEČENJU METASTATSKOG MELANOMA	57

Faris Foço, Aiša Rašiti, Salih Saračević

MELANOMI MAKSILOFACIJALNE REGIJE - EPIDEMIOLOŠKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA S HIRURŠKI TRETIRANIM MELANOMOM	58
MAXILLOFACIAL REGION MELANOMA – EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH SURGICALLY TREATED MELANOMA	75

POVEZANOST ČIMBENIKA RIZIKA I UČESTALOSTI OBOLIJEVANJA OD MELANOMA KOŽE

*Dubravka Šimić¹, Maja Vujica², Jasna Zeljko Penavić¹,
Marina Prlić¹, Anita Gunarić¹*

¹Klinika za kožne i spolne bolesti Sveučilišne kliničke bolnice Mostar i Medicinski fakultet
Sveučilišta u Mostaru, ²Dom zdravlja Mostar, Mostar, Bosna i Hercegovina
e-mail: simicdubravka@gmail.com

Lektorica za B/H/S jezik: Marija Zelenika
Prevoditeljica na engleski jezik: Marina Prlić

Primljen: 2018, prihvaćen: 2018, objavljen: 2019.

Institucije u kojima je rad urađen: Klinika za kožne i spolne bolesti SKB Mostar,
Zavod za Patologiju SKB Mostar, Klinika za onkologiju SKB Mostar.

Apstrakt

Uvod. Melanom (*lat. melanoma*) je rjeđi od nemelanomskih tumora kože, ali je nepredvidivog ponašanja i veće smrtnosti. U nastanku, kasnije i u razvoju melanoma važnu ulogu imaju dob i spol, debljina promjene, izloženost ultraljubičastom zračenju i opekotine nastale nakon izlaganja suncu, te obiteljsko naslijeđe. **Cilj:** Cilj rada je istražiti rizične čimbenike u nastanku melanoma i učestalost obolijevanja u Sveučilišnoj kliničkoj bolnici u Mostaru. **Materijali i metode.** U istraživanje su uključeni bolesnici s melanomom koji se liječe u Klinici za kožne i spolne bolesti Sveučilišne kliničke bolnice Mostar, kojima je od 2012. do 2016. histološki potvrđena dijagnoza bolesti, ukupno 104 bolesnika. **Rezultati.** Srednja dob bolesnika je $\bar{X}=55,11$. Nije dokazana statistički značajna razlika u obolijevanju između spolova. Najčešći smještaj melanoma je na leđima (34,3%). Nije dokazana statistički značajna povezanost između smještaja melanoma i dobnih skupina ($p=0,356$), niti između spolova i debljine melanoma po Breslowu ($p=0,222$). Najčešća debljina po Breslowu je 5 (46,3 %). Najučestaliji je tip kože 2 (62%), s opekotinama kao posljedicom izlaganja suncu (73,9%), nastalim većinom u djetinjstvu (68,3%). Većina oboljelih ima negativnu obiteljsku anamnezu za melanom (94,2 %). **Zaključak.** Melanom se najčešće pojavljuje u ljudi svjetlije puti (tip kože 2), na leđima, u šestom desetljeću života, podjednako u oba spola. Najučestaliji je nodularni oblik melanoma, debljine 5 po Breslow-u. Melanom je češći kod osoba koje su u djetinjstvu imali opekotine kao posljedicu neprimjerenog izlaganja suncu. Nije pronađena statistički značajna povezanost obolijevanja od melanoma i obiteljske anamneze.

Ključne riječi: melanom, lokalizacija, Breslow, tip kože, opekotine.

Uvod

Melanom (*lat. melanoma*) je zloćudni tumor koji se najčešće pojavljuje na koži, ali primarna lokalizacija bolesti može biti na sluznici oka, u gastrointestinalnom i urogenitalnom traktu i na mozgu (1). Lokalno je agresivan i sklon je ranom limfogenom i hematogenom metastaziranju. Incidencija melanoma kože (MK) varira ovisno o spolu i dobi bolesnika, zemljopisnoj širini i visini i anatomsom smještaju (2).

Spol se smatra prognostičkim čimbenikom u nastanku MK. Biološke razlike među spolovima imaju važnu ulogu i odnose se na različito zdravstveno ponašanje. Gotovo jedna trećina promjena u muškaraca smještena je na leđima, stoga je kasnije primjećuju, pa se u većini slučajeva radi o debljim MK s lošijom prognozom (3). Međutim, razlog za promatrane spolne razlike može ići dalje od društvenih razlika. Utjecaj hormona u nastanku MK kao razlog dvostruko većeg preživljavanja među oboljelim ženama u odnosu na oboljele muškarce još je nedovoljno istražen (4). Nadalje, rezultati dosadašnjih istraživanja među spolovima u nastanku MK u dječjoj dobi pokazuju rjeđe obolijevanje prije puberteta u djevojčica u odnosu na dječake, ove se razlike pripisuju ulozi estrogena u nastanku MK, no još uvijek nisu potvrđene (5). Isto tako nije dokazana uzročna veza u istraživanjima koje se odnose na rizik nastanka MK u odnosu na hormonalni i reproduktivni faktor, kao i na kontracepciju, korištenje hormonske nadomjesne terapije, trudnoću i menopauzu (6). Postojanje odnosa između hormona i nastanka MK ostaje i dalje predmetom budućih istraživanja.

MK se može pojaviti u svakoj životnoj dobi. Oko 50 % MK nastaje u ljudi starijih od 50 godina života, dok je bolest prije puberteta rjeđa. Prema statističkim podacima obolijevanje od (7) MK često je u „naponu života“, prosječna životna dob u kojoj se dijagnosticira bolest je prva polovina šestog desetljeća, gotovo desetljeće prije nego se pojavljuje većina ostalih, čestih, zloćudnih tumora (npr. tumor dojke, debelog crijeva, pluća ili prostate) (8).

Pojedina anatomska mjesta na tijelu pokazuju veću sklonost razvoja bolesti među različitim etničkim skupinama (9). Najčešća lokalizacija MK u muškaraca bijele rase su trup, gornji ekstremiteti, glava i vrat, a u žena potkožnice, leđa, gornji ekstremiteti, glava i vrat (10).

Četiri su klinička tipa bolesti: površinsko šireći melanom, nodularni melanom, lentigo maligni melanom i akralni lentiginozni melanom. U najvećem broju oboljelih iznad sedamdeset godina starosti dijagnosticira se površno šireći oblik bolesti, dok je u ostaloj životnoj dobi najčešće diganosticirani tip nodularni melanom (11).

Debljina MK je najznačajniji prognostički čimbenik u daljem razvoju bolesti, deblji melanomi brže metastaziraju putem krvi i limfe (12). Debljina MK po Breslow klasifikaciji predstavlja debljinu mjerenu od najpovršnijeg dijela epidermisa do najdubljeg dijela dermisa u kojem su prisutne tumorske stanice i podijeljena je u 5 stadija (7, 10).

Dvije skupine čimbenika su važne u nastanku MK: čimbenici domaćina i okolišni čimbenici. Čimbenici domaćina u nastanku MK su obiteljska sklonost bolesti, odnosno prethodno dijagnosticiran melanom ili nemelanomski tumor kože, vrsta i broj nevusa, tip kože i imunosupresija. MK može nastati na prethodno nepromijenjenoj koži (*de novo*) ili iz prekursorskih lezija kao rezultat maligne transformacije iz aktiviranih ili genetski izmijenjenih epidermalnih melanocita. Prekursorske lezije uključuju kongenitalne i stečene melanocitne nevuse, netipične nevuse, lentigo maligna, a rjeđe plavi nevus i *xeroderma pigmentosum* (13).

Najvažniji okolišni čimbenik u nastanku melanoma je ultraljubičasto (UV) zračenje. MK je povezan s intenzivnim i povremenim (intermitentnim) izlaganjem sunčevu svjetlu. Učestalost bolesti na predjelima kože koji su povremeno intenzivno izloženi UV zračenju, kod muškaraca trup, a kod žena donji udovi, potvrda su ove tvrdnje (14). Intenzitet UV zračenja ovisi o duljini puta kroz atmosferu, godišnjem dobu, dijelu dana, geografskoj širini, nadmorskoj visini te o oblačnosti i čistoći zraka. Nekoliko minuta izlaganja suncu dovoljno je za nastanak neposredne pigmentacije, dok je za pojavu crvenila na koži dovoljno nekoliko sati. Ako su u pitanju mjeseci i godine izlaganja Suncu, utjecaj UV zračenja je nepovoljniji (15). Nekontrolirano izlaganje kože djelovanju UV zraka može rezultirati opekotinama. Osim crvenila kože, opekotine obilježava i nastanak mjehura. U nastanku MK od osobitog su značaja upravo opekotine nastale u djetinjstvu. U starijih ljudi, često onih čiji rad zahtjeva dugovremeni boravak na otvorenom prostoru i koji su kronično izloženi suncu, MK je češći na odjećom nepokrivenim dijelovima tijela (lice, vrat, uške). Važan čimbenik rizika u nastanku MK je tip kože koji se u dermatologiji određuje pomoću *Fitzpatrick*-ove ljestvice (*Fitzpatrick skin typing test*; ili *Fitzpatrick phototyping scale*) ili numeričke klasifikacije kojom se procjenjuje reakcija kože na izlaganje UV zračenju (9). Početna se podjela odnosila na boju kože i očiju, no pokazala se nedostatnom, stoga je proširena na ponašanje kože nakon izlaganja UV zračenju, odnosno mogućnosti tamnjenja kože. Po ovoj ljestvici postoji 6 osnovnih tipova kože (16). Od MK češće obolijevaju osobe svijetle kože (tip kože 1 i 2), sklone nastanku opekotina već nakon kraćeg izlaganja suncu (17, 18).

U nastanku MK važna je uloga obiteljskog naslijeđa. Pozitivna obiteljska anamneza nađe se u 10-15% oboljelih (19). Ako je više bližih srodnika jedne obitelji imalo melanom, u tom je slučaju mogućnost pojave bolesti veća. Postojanje MK u dva srodnika predstavlja dvostruko veći rizik, a ako je MK u obitelji imalo tri ili više bližih srodnika rizik nastanka je gotovo 100%, dok su višestruki primarni melanomi rjeđi i njihova učestalost iznosi od 0,2 – 8,6% (19).

Cilj

Cilj rada je povezati rizične čimbenike važne u nastanku MK i utvrditi broj oboljelih u Sveučilišnoj kliničkoj bolnici (SKB) Mostar u razdoblju 2012. – 2016. godine.

Ispitanici i metode

Provedena je retrospektivna studija u Klinici za kožne i spolne bolesti SKB Mostar, u razdoblju od 1. 1. 2012. do 31. 12. 2016. godine.

Ispitanici i parametri istraživanja

U istraživanje su uključeni bolesnici kojima je kliničkim i dermatoskopskim pregledom dijagnosticiran MK, a potom bolest potvrđena histopatološki u Zavodu za patologiju SKB Mostar u navedenom razdoblju. Kriteriji uključivanja obuhvatili su protokol za MK Klinike za kožne i spolne bolesti, registar Zavoda za patologiju i Klinike za onkologiju SKB Mostar za razdoblje od 2012. – 2016. Iz istraživanja su isključeni svi bolesnici kojima je bolest potvrđena u drugom centru, izvan SKB u Mostaru. Parametri obuhvaćeni istraživanjem su: broj oboljelih po godinama istraživanja, spol, dob, anatomska lokalizacija, debljina MK po Breslow klasifikaciji, tip kože, tip MK, postojanje sunčanih opekotina u djetinjstvu i obiteljska anamneza za postojanje MK.

Statistička obrada podataka: za prikaz nominalnih varijabli korišteni su frekvencija i postotak. U analizi nominalnih varijabli korišten su χ^2 i Fisher-ov egzaktni test. Mogućnost pogreške prihvaća se pri $p \leq 0,05$, te su razlike između skupina bile prihvaćene kao statistički značajne za $p \leq 0,05$. Vrijednosti p koje se nisu mogle iskazati do najviše tri decimalna mjesta prikazane su kao $p \leq 0,001$. Za statističku analizu dobivenih podataka korišten je programski sustav SPSS for Windows (inačica 17.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, SAD) i Microsoft Excel (inačica Office 2007, Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD).

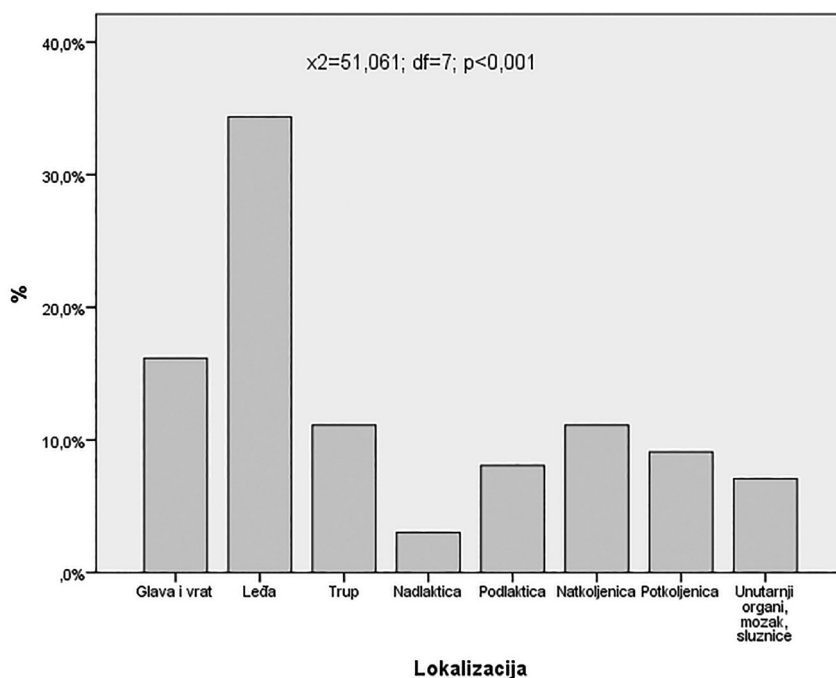
Rezultati

Tablica 1. Ukupan broj oboljelih od MK po godinama istraživanja i spolu

GODINA	MUŠKARCI	ŽENE	UKUPNO
2012.	11	12	23
2013.	9	11	20
2014.	13	6	19
2015.	13	5	18
2016.	7	17	24
UKUPNO	53	51	104

Ukupno je u petogodišnjem istraživanju zabilježeno 104. oboljelih od MK, 53 muškarca i 51 žena. Najveći broj oboljelih zabilježen je 2016., a najmanji 2015. U odnosu na spol, neznatnu većinu oboljelih činili su muškarci (Tablica 1.).

Najmlađi bolesnik je imao 15, a najstariji 88 godina. Srednja životna dob bolesnika je $\bar{X}=55,11 \pm 16,21$.



Slika 1. Zastupljenost MK prema anatomskom smještaju

Prema rezultatima istraživanja najčešći smještaj MK je na leđima (34,3%), a najrjeđi na nadlaktici (Slika 1.).

Tablica 2. Zastupljenost MK prema anatomskom smještaju u odnosu na dob bolesnika

	Dob						χ^2	P
	15-39		40-65		66-88			
	N	%	N	%	N	%		
Lokalizacija							14,550	0,356*
Glava i vrat	2	11,1	4	8,3	10	30,3		
Leđa	7	38,9	17	35,4	10	30,3		
Trup	1	5,6	7	14,6	3	9,1		
Nadlaktica	0	0,0	3	6,2	0	0,0		
Podlaktica	2	11,1	2	4,2	4	12,1		
Natkoljenica	4	22,2	5	10,4	2	6,1		
Potkoljenica	1	5,6	6	12,5	2	6,1		
Sluznice	1	5,6	4	8,3	2	6,1		

*Fisherov egzaktni test

U tablici su prikazane razlike u anatomskom smještaju MK u odnosu na tri dobne skupine: mlađa dobna skupina (15-39), srednja dobna skupina (40-65) i starija dobna skupina (66-88). Koristeći Fisherov test, nije pronađena statistički značajna razlika između dobnih skupina u odnosu na smještaj bolesti. U mlađe i srednje dobne skupine MK je bio najčešće smješten na leđima (38,9% kod mlađe i 35,4% kod srednje dobne skupine), dok je u starije dobne skupine MK podjednako često bio smješten na glavi i vratu i leđima (30,3 %) (Tablica 2.).

Tablica 3. Debljina MK prema Breslow klasifikaciji u odnosu na dob

	Dob						χ^2	P
	15-39		40-65		66-88			
	N	%	N	%	N	%		
Breslow							4,808	0,799*
1	2	14,3	8	21,1	4	13,3		
2	4	28,6	6	15,8	4	13,3		
3	0	0,0	4	10,5	1	3,3		
4	2	14,3	4	10,5	5	16,7		
5	6	42,9	16	42,1	16	53,3		

*Fisherov egzaktni test

U tablici su prikazane razlike u debljini tumora prema Breslow klasifikaciji između dobnih skupinama. Koristeći se Fisherovim testom, nije nađena statistički značajna razlika među dobnim skupinama u odnosu na debljinu MK po Breslow klasifikaciji. Kod svih dobnih skupina, najčešća debljina

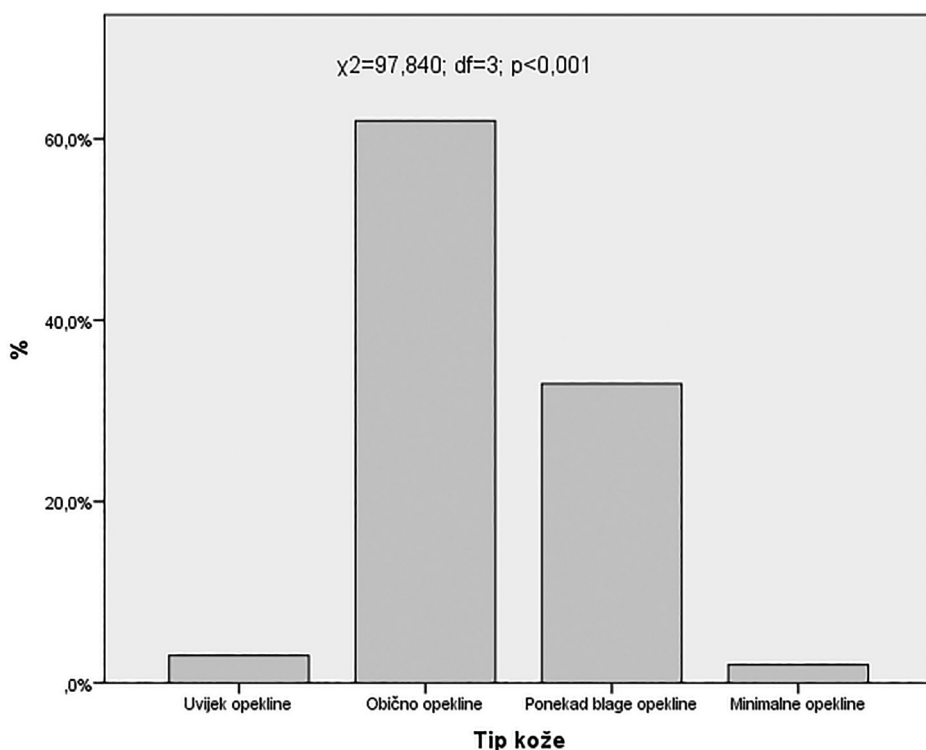
MK je bila 5 po Breslow klasifikaciji (42,9% kod mlađe, 42,1% kod srednje, 53,3% kod starije dobne skupine) (Tablica 3.).

Tablica 4. Razlike između spolova u opekotinama nastalim kao posljedica sunčanja u djetinjstvu u bolesnika s MK

	Spol				χ^2	P
	M		Ž			
	N	%	N	%		
Opekotine od sunca					0,308	0,579*
Ne	15	28,3	18	35,3		
Da	38	71,7	33	64,7		

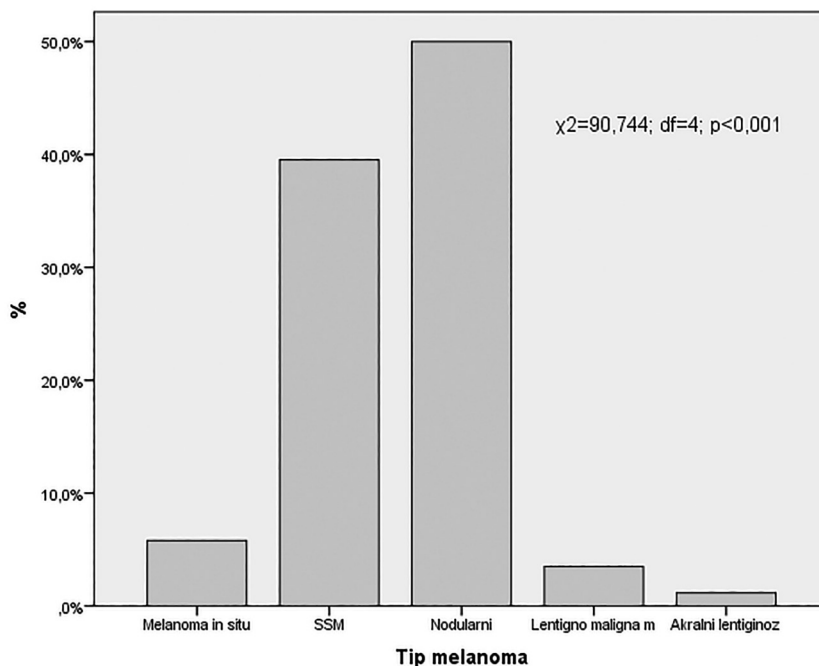
*Fisherov egzaktni test

Koristeći χ^2 i Fisherov test, nije nađena značajna razlika između spolova u nastanku opekotina nakon izlaganja suncu u bolesnika s MK. Opekotine u djetinjstvu kao posljedicu nekontroliranog izlaganja suncu nešto češće su navodili muškarci (71,7%) (Tablica 4.).



Slika 2. Zastupljenost tipa kože u bolesnika s MK

Prema rezultatima istraživanja u bolesnika oboljelih od MK najčešće zastupljeni je tip 2 kože po Fitzpatrick-u (62%), uočene razlike u odnosu na ostale tipove kože su statistički značajne (Slika 2.).



Slika 3. Zastupljenost tipa MK

Prema rezultatima istraživanja najzastupljeniji je bio nodularni tip MK (50%), potom SSM (43%), u odnosu na ostala dva tipa razlike su statistički značajne (Slika 3.).

Rasprava

U istraživanju provedenom u razdoblju od 2012. do 2016. godine uključena su 104 bolesnika oboljela od MK. Istraživanje nije dokazalo značajne godišnje varijacije u broju oboljelih od MK u petogodišnjem praćenju. U ranijem istraživanju provedenom u razdoblju od 1997. do 2003. na istom mjestu, MK je dijagnosticiran u 205 bolesnika, a prosječna kumulativna stopa incidencije bila je 42,86% / 100 000 (20). Procjena incidencije melanoma u 2012. godini prema EUCAN-u (European Cancer) u Bosni i Hercegovini iznosila je 2,5 (na 100 000 stanovnika), ali zbog nepostojanja jedinstvenog registra za rak u državi, podatci nisu vjerodostojni. Istovremeno, postoje značajni nedostaci

u epidemiološkim informacijama dostupnim i u drugim državama, posebno istočnog dijela Europe (21). Procjena incidencije MK u Europi otkriva velike razlike između europskih zemalja koje su moguće povezane s nepotpunim registrima pa tako procijenjena incidencije MK varira od 19,2 u Švicarskoj do 2,2 u Grčkoj. Najveće stope obolijevanja su zabilježene u Švicarskoj, Norveškoj, Nizozemskoj, Danskoj, Švedskoj, Sloveniji i Velikoj Britaniji, a najmanje u Albaniji, Bosni i Hercegovini, Moldaviji, Grčkoj, Rumunjskoj i Cipru (22).

Prema rezultatima ovog istraživanja muškarci su nešto češće obolijevali od MK, ali nije dokazana statički značajna razlika u obolijevanju između spolova. Isti je rezultat i u prethodnom istraživanju urađenom u SKB Mostar, pa je potvrđeno da smo u skupini zemalja u kojima ne postoji statistički značajna razlika u obolijevanju od MK između spolova (22). S druge strane, u zemlji s visokom incidencijom MK, Australiji, utvrđena je podjednaka raspoređenost među spolovima ali s blago većom stopom obolijevanja u osoba ženskog spola, što se navodi i u većini do sada objavljenih radova u kojima je istraživani odnos između spolova i obolijevanje od MK (23,10). Istraživanje provedeno u Iranu pokazalo je suprotne podatke, muškarci su 1,5 puta češće obolijevali od MK u odnosu na žene, a razlika među spolovima u ovom je istraživanju povezana s običajima pokrivanja tijela i rjeđom zaposlenosti i boravku žena izvan kuće (24).

Prema do sada objavljenim istraživanjima koja se odnose na anatomske smještaj, MK u muškaraca najčešće je smješten na trupu, potom glavi i vratu, a u žena na potkoljenicama, trupu i na glavi (7). Ovo istraživanje je, sukladno većini do sada objavljenih, pokazalo da je najčešći anatomske smještaj MK u mlađe i srednje dobne skupine na leđima, a u starijoj se dobnoj skupini podjednako često pojavljuje na leđima i glavi i vratu (7). Slične rezultate navodi Cicarma sa suradnicima nakon dvadeset sedmogodišnjeg praćenja bolesnika s MK provedenog u Norveškoj, prema kojem dominiraju MK na mjestima koja su povremeno izložena suncu, prvenstveno na trupu u oba spola, a incidencija MK smještenih na glavi i vratu u starije dobne populacije u oba spola se povećava svake godine (25). U Francuskoj je retrospektivno istraživanje MK dijagnosticiranih između 1980. i 2004. godine pokazalo stalni porast MK smještenih pretežno na leđima muškaraca, za razliku od istraživanja provedenog u Sjedinjenim Američkim Državama prema kojem su MK smješteni na trupu češće dijagnosticirani u žena (26,27). Uzevši u obzir dostupne podatke iz literature koji se odnose na spol bolesnika i smještaj bolesti, može se zaključiti da je kod muškaraca MK češći na trupu u usporedbi s drugim

anatomskim mjestima na tijelu u svim dobnim skupinama, a da se u starijoj dobnoj skupini, posebno iznad sedamdesete godine starosti povećava broj oboljelih kod kojih je smještaj bolesti na glavi i vratu, posebno u ženske populacije (23). MK donjih udova prema rezultatima do sada objavljenim u literaturi relativno su rjeđi u svim dobnim skupinama kod muškaraca, dok se njihov broj povećava kod žena u petom desetljeću života (28).

Nodularni tip MK može se pojaviti na bilo kojem mjestu, ali je najčešći na povremeno suncu izloženim dijelovima trupa (29). Rezultati ovog istraživanja koji se odnose na učestalost pojedinih kliničkih tipova MK pokazuju da je većina bolesnika imala upravo nodularni tip MK dijagnosticiran u kasnom stadiju bolesti, odnosno većinu bolesnika su činili oni s debljinom 5 po Breslow klasifikaciji, potom površinsko šireći melanom, a ostala dva tipa bolesti, akralni i lentiginozni su imala statistički malu zastupljenost. Debljina MK prema Breslow klasifikaciji, kao važan prognostički čimbenik, glavna je odrednica stadija bolesti (30). Nije dokazana statistički značajna razlike u debljini MK po Breslow klasifikaciji između spolova i dobnih skupina prema rezultatima ovog istraživanja. Iako se spol smatra važnim neovisnim prognostičkim čimbenikom u daljem razvoju bolesti prema podacima manjeg broja istraživanja muškarci imaju povećan rizik i učestalije metastaze što predviđa lošiji ishod bolesti u usporedbi s osobama ženskog spola. Odnos između spolova u nastanku i razvoju melanoma kao prognostičkog čimbenika zahtjeva dalja istraživanja (31-33).

Važan rizični čimbenik u nastanku melanoma je tip kože. Ovo istraživanje je pokazalo da većina bolesnika ima kožu sklonu nastanku opekotina nakon izlaganja suncu i nemogućnošću tamnjenja, odnosno tip kože 2. S obzirom da dosadašnja istraživanja potvrđuju da je za nastanak MK važno povremeno, intenzivno, odnosno intermitentno, izlaganje UV zračenju i postojanje sunčanih opekotina, ovo istraživanje govori u prilog tome i pokazalo je statistički značajnu razliku bolesnika koji su imali opekotine većinom u djetinjstvu nakon izlaganja suncu i obolijevanja od MK. Meta-analizom 51 objavljenih studija o povezanosti opekotina kao posljedice izlaganja suncu i nastanka MK utvrđeno je da je nastanak bolesti povezan s opekotinama tijekom svih životnih razdoblja (34). Adolescencija pokriva najkraće vremensko razdoblje ali ima najveći utjecaj u nastanku bolesti, iako je većina studija obuhvaćena ovom analizom, kao i naše istraživanje, usredotočena na opekotine nastale u dječjoj dobi. Nadalje, analize pokazuju povećan rizik od MK za opekotine nastale u odraslom životnom dobu (35). Ipak, analize ukazuju na jaču povezanost opekotina i svjetlijeg tipa kože u nastanku MK (36-40).

Kao i u većini ostalih zloćudnih tumora, u nastanku MK važno je obiteljsko naslijeđe. Studije pokazuju da 10-15 % oboljelih od MK ima pozitivnu obiteljsku anamnezu (19). Prema rezultatima ovog istraživanja nije dokazana statistički značajna razlika između povezanosti obiteljskog naslijeđa i nastanka MK, a razlog tomu može biti mali broj ispitanika. Učestalost MK može biti pod utjecajem interakcije gena i okoliša što još uvijek nije u cijelosti razjašnjeno (41).

Zaključak

Melanom kože (MK) se najčešće pojavljuje kod ljudi koji imaju tip kože 2 prema Fitzpatrick-ovoj ljestvici, na leđima, u šestom desetljeću života, podjednako u oba spola. Najučestaliji je nodularni tip MK, debljine 5 po Breslow klasifikaciji. Češći je kod osoba koje su u djetinjstvu imali opekotine kao posljedicu neprimjerenog izlaganja suncu. Nije pronađena statistički značajna povezanost obolijevanja od melanoma i postojanja melanoma među članovima obitelji.

Reference

1. Duvančić T, Madiraca D, Šitum M. Epidemiologija melanoma. U: Šitum M (ur) i sur. Melanom. Medicinska naklada Zagreb, 2016;5-9.
2. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. In Vivo 2014; 28: 1005–11.
3. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2011;29:1239-46.
4. Schmidt A, Nanney LB, Boyd AS, King LE, Ellis DL. Oestrogen receptor- β expression in melanocytic lesions. Exp. Dermatol 2006;15:971–80.
5. de Giorgi V, Mavilla C, Massi D et al. Estrogen receptor expression in cutaneous melanoma. Arch. Dermatol 2009;145:30–6.
6. Koomen ER, Joosse A, Herings et al. Estrogens, oral contraceptives and hormonal replacement therapy increase the incidence of cutaneous melanoma: a population-based case–control study. Ann. Oncol 2009;20(2):358–64.
7. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. Clin Dermatol. 2009;27:3–9.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics. 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:7.
9. Kundu RV, Patterson S. Dermatologic conditions in skin of color: Part I. Special considerations for common skin disorders. Am Fam Physician 2013; 87: 850–6.
10. Guy GP Jr, Thomas CC, Thompson T, et al. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015;64:591.
11. Lee HY, Chay WY, Tang MB, Chio MT, Tan SH. Melanoma: differences between Asian and Caucasian patients. Ann Acad Med Singapore 2012; 41: 17–20.
12. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. Lancet.2015;687–701.

13. Crowson AN, Magro CM, Sanchez-Carpintero I, Mihm MC Jr. The precursors of malignant melanoma. In: Dummer R, Nestle FO, Burg G (eds). *Cancers of the skin. Recent results in cancer research*, vol 160. Berlin, Heidelberg: Springer, 2002: 75–84.
14. Cevenini G, Borzelli G, Rubegni P, Massai MR, Andreassi L, Barbini P. Modified Kurhunenloewe expansion for evaluation skin – colourassociated melanoma risk factors. *Comput Biol Med.* 2000;30:171–89.
15. Whiteman D, Green A. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med.* 1999;340:1341–8.
16. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199–206.
17. Roberts WE, Skin Type Classification Systems Old and New. *Dermatol Clin.* 2009;27(4):529-33.
18. Sachdeva S. Fitzpatrick skin typing: Applications in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75:93-6.
19. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatolog.* 2014;170 :11-19.
20. Šimić D, Topić I, Zeljko Penavić J. Epidemiological and clinical characteristics of malignant melanoma in area of West Herzegovina from 1997 to 2010. *Coll Antropol.* 2011;35(2):137-40.
21. European Cancer Observatory (ECO) International Agency for Research on Cancer (IARC). Preuzeto s: <http://eco.iarc.fr/>. Pristup:10.1.2018.
22. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
23. Garcovich S, Colloca G, Sollena P, et al. Skin Cancer Epidemics in the Elderly as An Emerging Issue in Geriatric Oncology. *Aging and Disease.* 2017;8(5):643-61.
24. Noorbala MT, Kafaie P. Analysis of 15 years of skin cancer in central Iran (Yazd) *Dermatol Online J.* 2007;13(4):145-51.
25. Cicarma E, Juzeniene A, Porojnicu AC, Øyvind S. Bruland OS, Moan J. Latitude gradient for melanoma incidence by anatomic site and gender in Norway 1966-2007. *J Photochem Photobiol B.* 2010 ;101(2): 174–8.
26. Lipsker D, Engel F, Cribier B, Velten M, Hedelin G. Trends in melanoma epidemiology suggest three different types of melanoma. *Br J Dermatol.* 2007;157:338–43.
27. Bradford PT, Anderson WF, Purdue MP, et al. Rising melanoma incidence rates of the trunk among younger women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(9):2401–6.
28. Juhl AL, Byers TE, Robinson WA, Morelli JG, Crane LA. The anatomic distribution of melanoma and relationships with childhood nevus distribution in Colorado. *Melanoma research.* 2009;19(4):252-9.
29. Hunter HL, Dolan OM, McMullen E, Donnelly D, Gavin A. Incidence and survival in patients with cutaneous malignant melanoma: experience in a UK population, 1984-2009. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):676–8.
30. Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, et al. Gender-Related Differences in Outcome for Melanoma Patients. *Annals of Surgery.* 2006;243(5):693-700.
31. McMasters KM, Noyes RD, Reintgen DS, et al. Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. *J Surg Oncol.* 2004;86:212–223.

32. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery*. 2001;130:151–6.
33. Chao C, Martin RC, Ross MI, et al. Correlation between prognostic factors and increasing age in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:259–64.
34. Dennis LK, VanBeek MJ, Beane Freeman LE, Smith BJ, Dawson DV, Coughlin JA. Sunburns and risk of cutaneous melanoma, does age matter: a comprehensive meta-analysis. *Annals of epidemiology*. 2008;18(8):614–27.
35. Chaudru V, Chompret A, Bressac-de Paillerets B, Spatz A, Avril MF, Demenais F. Influence of genes, nevi, and sun sensitivity on melanoma risk in a family sample unselected by family history and in melanoma-prone families. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(10):785–95.
36. Youl P, Aitken J, Hayward N, Hogg D, Liu L, Lassam N, et al. Melanoma in adolescents: a case-control study of risk factors in Queensland, Australia. *Int J Cancer*. 2002;98(1):92–8.
37. Matichard E, Verpillat P, Meziani R, Gerard B, Descamps V, Legroux E, et al. Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants may increase the risk of melanoma in France independently of clinical risk factors and UV exposure. *J Med Genet*. 2004;41(2):e13.
38. Veierod MB, Weiderpass E, Thorn M, Hansson J, Lund E, Armstrong B, et al. A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(20):1530–8.
39. Siskind V, Aitken J, Green A, Martin N. Sun exposure and interaction with family history in risk of melanoma, Queensland, Australia. *Int J Cancer*. 2002;97(1):90–5.
40. Westerdahl J, Ingvar C, Masback A, Olsson H. Sunscreen use and malignant melanoma. *Int J Cancer*. 2000;87(1):145–50.
41. Cockburn M, Hamilton A, Mack T. The simultaneous assessment of constitutional, behavioral, and environmental factors in the development of large nevi. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(2):200–206.

CONNECTION BETWEEN RISK FACTORS AND FREQUENCY OF SKIN MELANOMA

Abstract

Introduction. Melanoma is less common than non-melanoma skin tumors, but has unpredictable behavior and higher mortality. In the beginning, and later in the development of melanoma, age, gender, changes in thickness, ultraviolet radiation and burns after sun exposure, as well as family heritage, play an important role. **Aim.** The aim of the study is to investigate the risk factors for melanoma and the frequency of illness in the University Clinical Hospital Mostar. **Materials and methods.** The study includes melanoma patients treated at the Department for Dermatology and Venereology University Clinical Hospital Mostar, histologically confirmed the diagnosis of the disease at 104 patients, between 2012. and 2016. **Results.** The mean age of the melanoma patient is $X_{\geq} = 55,11$. There was no statistically significant difference in gender identity. The most common site of melanoma is on the back (34.3%). There was no statistically significant correlation between melanoma and age groups ($p = 0.356$), or between gender and thickness of melanoma by Breslow classification ($p = 0.222$). The most common thickness in Breslow classification is 5 (46.3%). The most common type of skin by Fitzpatrick skin typing test was type 2 (62%), with burns as a result of sun exposure (73.9%), mostly caused in childhood (68.3%). Most of patients have a negative family history of melanoma (94.2%). **Conclusion.** Melanoma is most common in people with lighter skin (skin type 2), on the back, in the sixth decade of life, equally in both gender. Most commonly is the nodular type of melanoma, and thickness is 5 by Breslow classification. Melanoma is more common in people who have had burns in their childhood as a result of inappropriate exposure to sunlight. The statistically significant association between melanoma and family history was not found.

Key words: melanoma, localisation, Breslow, skin type, sunburn.

CILJANA TERAPIJA I METASTATSKI MELANOM

*Maja Banjin^{1,2}, Amina Jalovčić¹, Velda Smajlbegović¹*¹Klinički centar Univerzitet Sarajevo, Klinika za onkologiju²Fakultet zdravstvenih studija, Univerzitet u Sarajevu*banjinmaja@yahoo.com*

Lektorica za B/H/S jezik: Zenaída Karavdić

Lektor za engleski jezik: Adnan Arnautlija

Primljen: 2018, prihvaćen: 2018, objavljen: 2019.

Apstrakt

Melanom je globalni zdravstveni problem s kontinuiranim porastom u incidence. Rezultati tretmana metastatskog melanoma su, do skorašnjih napredovanja u terapijama, bili slabi, s medijanom ukupnog preživljavanja (OS) od 7,5 mjeseci i petogodišnjom stopom preživljavanja 6%.

U kliničkim istraživanjima za metastatski melanom, selektivni inhibitori BRAF gena, vemurafenib i dabrafenib, pokazali su značajnu antitumorsku aktivnost i poboljšanje u OS i PFS kada se porede s dakarbazinom.

Međutim, skoro će svaki pacijent tretiran BRAF inhibitorima imati progresiju bolesti, a tumori pokazuju reaktivacije MAPK puta u vrijeme pojave rezistencije. Specifična BRAF inhibicija vodi ka paradoksalnoj aktivaciji ćelija s RAS divljim "wild" genom uzvodno u MAPK putu i iz tih razloga vodi rezistenciji na terapiju, ćelijskoj proliferaciji i povećanoj stopi RAS kožnog toksiciteta. Pretklinički podaci sugerisali su da inhibitori MEK gena u MAPK putu mogu da zaustave rast i isprovociraju ćelijsku smrt kod nekih BRAF pozitivnih melanomskih tumora. Selektivni inhibitori MEK1 i MEK2 su cobimetinib i trametinib. Kombinovanjem BRAF+MEK inhibicije postiže se produženje terapijskog odgovora, odgađanje rezistencija i smanjuje pojava novih kutanih SCC/KA udruženih s BRAF inhibicijom. Kombinacija dabrafenib+ trametinib i vemurafenib+cobimetinib odobrena je za pacijente s neresktabilnim ili metastatskim melanomom s tumorima koji imaju mutaciju na BRAF genu.

Klinička vrijednost intermitentne terapije za sada nije definisana. Podaci iz kliničkih istraživanja sugerišu da selekcionirani pacijenti mogu imati benefit od terapije uprkos razvijanju novih metastaza. Uvođenje ovih terapija u adjuvantno područje može dodatno poboljšati ishod i liječenje ove bolesti.

Ključne riječi: melanom, BRAF gen, ciljana terapija.

Uvod

Personalizovana medicina

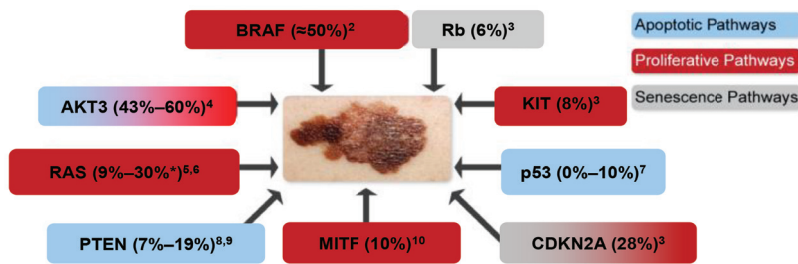
Od samih začetaka medicine, kroz cijelu njenu historiju, najvažniji cilj je bio razumjeti osnovni mehanizam koji dovodi do bolesti, i na osnovu tih saznanja su stvarani odgovarajući terapijski pristupi. Zbog nedostatka patofizioloških znanja, napredovanje u medicini je bilo zasnovano na empirijskom pristupu, pa je posljedično i farmakologija bila vođena idejom stvaranja jednog ili više medicinskih proizvoda sa ciljem tretiranja velike populacije pacijenata “zaraženih” jednom bolesti. Ova vrsta pristupa “jednog odgovarajućeg broja za sve” pomagala je u nekim medicinskim stanjima, kao što su bolovi ili glavobolje, ali je vremenom postalo jasno da je neke bolesti, kao što su različite vrste malignih oboljenja, teško uklopiti u ovaj klasični doktrinarni pristup (1).

U posljednje dvije decenije prošlog vijeka, terapijski pristup je usmjeren na samu abnormalnost maligne ćelije, na procese prenosa signala i puteve prometa proteina, koji regulišu funkcije ćelije. Molekularna ciljana (biološka) terapija je potpuno novi oblik liječenja, koji zahtijeva sveobuhvatne informacije o porijeklu bolesti na molekularnom nivou i potpun uvid u kompleksnost faktora koji dovode do pojave bolesti. Moderni, opšteprihvaćeni izraz za ovaj novi pravac u onkološkom liječenju je “personalizovana medicina”, koja se u literaturi imenuje različitim sinonimima, kao stratificirana, precizna, molekularna, genomska ili krojena medicina (2-7). Pod pojmom personalizovane medicine u užem smislu podrazumijevamo sistematsku upotrebu informacija o individualnom bolesniku sa ciljem odabira optimalne prevencije i liječenja. Značaj ovog pristupa u medicini proizlazi iz činjenice da svaka osoba ima svoj specifičan genomsko-proteomski, odnosno molekularni profil, koji je odgovoran za specifičnost pa i ozbiljnost njegove bolesti, kao i za način na koji će ta osoba reagovati na lijekove.

Molekularni putevi, zasnovani na poznavanju genetskih karakteristika, identifikovali su moguće terapijske ciljeve za određene grupe pacijenata unutar naizgled jedinstvenog kliničkog fenotipa ili bolesti (8). Stratificiranje kompleksnih i heterogenih grupa pacijenata na ovaj način dovelo je do boljeg definisanja subgrupa bolesti, sa preciznijim odnosom rizika i benefita (9, 10). Selekcioniranje pacijenata koji će odgovoriti na dati lijek i izbjegavanje izlaganja potencijalnim neželjenim efektima pacijenata koji neće odgovoriti na terapiju povećava efikasnost datog lijeka, smanjuje rizik od nepotrebnih neželjenih efekata ili interakcije lijekova koji bi mogli izazvati ozbiljne komplikacije i znatno povećati troškove liječenja (11).

Personalizovana medicina i melanom

Napreci u razumijevanju procesa karcinogeneze, identifikacija genetskih mutacija i imunoloških puteva kojima se prenose signali važni za regulaciju ćelijskog rasta bila je baza za razvoj i napredak u saznanjima o metastatskom melanomu. U procesu melanogeneze udružene su brojne alteracije molekula (Slika 1), a te molekule su sastavni dijelovi signalnih puteva. Važni putevi ćelijske signalizacije su identificirani, oni imaju važnu ulogu u nastanku melanoma, a predstavljaju i ciljana mjesta za nove terapije. Do sada su detektovana dva puta koja su označena kao odgovorna za regulaciju proliferacije: mitogen aktivirana protein kinaza (MAPK) i phosphatidylinositol-3-kinaza (PI3K) putevi.

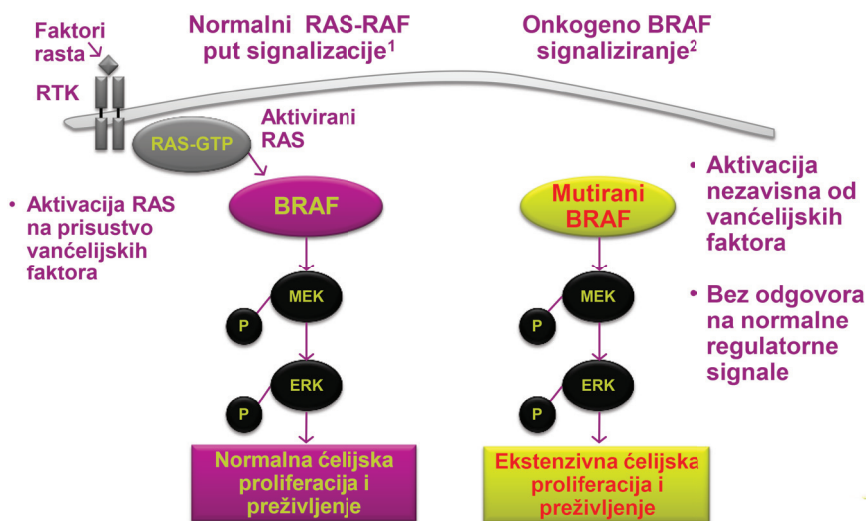


Slika 1. Molekularni putevi signalizacije u melanomu

Pošto su ovi putevi deregulirani već u ranim melanomskim formacijama, melanociti gube sposobnost kontrole proliferacije već na samom početku melanogeneze. I MAPK i PI3K put su posredovani RAS onkogenom. U MAPK kaskadni signalni put uključeno je nekoliko kinaza, pa se ovaj put zove i RAS/RAF/MEK/ERK put. Uloga mitogen aktivirane kinaze u signalnom kaskadnom putu (MAPK) je da reguliše ćelijski rast, preživljenje i proliferaciju.

Pozitivno razdoblje za melanom počelo je 2002. godine, kada je grupa molekularnih biologa u Engleskoj otkrila da jedan od ključnih gena koji kontrolišu ćelijski ciklus i MAP kinazni put, gen BRAF, posjeduje tačkastu mutaciju (zamjena jedne baze u kodonu) koja trajno aktivira gen, ne samo 2-3 puta već više od 800 puta. Na taj način signali koje normalne ćelije trebaju da bi aktivirale proliferaciju nisu isključivo ovisni o epigenetskim promjenama ili vanjskim faktorima. To praktično znači da ćelije melanoma mogu same sebe stimulirati na proliferaciju (autokrini mehanizam) i da ne moraju zavisiti o promjeni ekspresije gena (označavanje DNK i “messenger” RNA metilacijom citozina, promjena konfiguracija histona). Dalji veliki napredak dogodio se nakon što su biotehničke kompanije otkrile strukturu ovog mutiranog proteina i na osnovu toga proizveli prve inhibitore MAP kinaznog puta.

Kod većine pacijenata sa melanomom (90%) MAPK put se aktivira mutacijom B-RAF ili N-RAS gena, a rijetko se dešavaju obje mutacije istovremeno. Kod 50% pacijenata sa melanomom kože, eksponiranih intermitentnom ekstenzivnom UV zračenju, nalazi se mutacija B-RAF gena označena kao V600E (posljedica zamjene aminokiseline valin sa glutaminom). U fiziološkim uslovima RAS-RAF put je pod kontrolom mitogenih signala (12-14). Kod mutiranja BRAF gena u tumorskoj ćeliji dolazi do pojačane stimulacije rasta, redukcije apoptoze, povećane aktivnosti i invazivnosti transformiranih melanocita i razvoja neoangiogeneze (Slika 2).

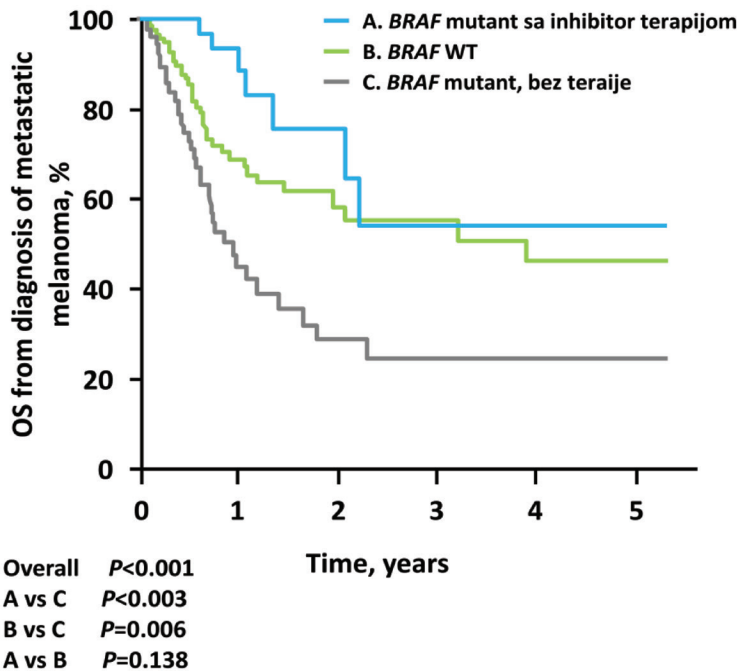


Slika 2. Shematski prikaz – mutacija u BRAF genu i nastanak tumora

Pored toga što je najčešća, BRAF mutacija je karakteristika agresivnije bolesti. Pacijenti sa BRAF mutiranim melanomom najčešće su mlađe životne dobi i imaju lošiju prognozu nego BRAF wild tip melanoma (kako je pokazano još 2012. godine u prospektivnom istraživanju u Australiji), koja se signifikantno promijeni kada se ordinira terapija BRAF inhibitorima (Slika 3).

Po dosadašnjim saznanjima ukupno preživljavanje je kraće kod pacijenata sa BRAF mutacijom (8.5 v.s. 5.7 mjeseci), ali vrijeme od dijagnostikovanja do metastaziranja nije ovisno o postojanju BRAF mutacije (15,16). BRAF mutacija nema prognostičkog značaja na preživljavanje pacijenata sa primarnim melanomom (16-18). BRAF mutacije se češće nalaze kod pacijenata sa melanomom kože trupa, mlađih od 50 godina. B-RAF je aktiviran RAS-om, kao i C-RAF, a oba su sposobni da aktiviraju MEK, sljedeću kinazu u MAPK kaskadi. Kod

melanoma sa N-RAS mutacijom, prije će se aktivirati C-RAF nego B-RAF, ali za razliku od B-RAF-a, C-RAF u melanomu nema poznate mutacije (19, 20).



Slika 3. Prospektivno istraživanje uticaja *BRAF* mutacije na preživljavanja kod pacijenata sa melanomom u Melanoma Institute Australija (2012)

Novi terapijski pristup u liječenju melanoma

Postojanje kaskadnih puteva kojim se prenose signali bitni za funkcioniranje ćelija, dovelo je do otkrića malih molekula tirozin kinaznih inhibitora koji mogu blokirati i onemogućiti aktivnost tumorskih ćelija.

U liječenju uznapredovalog melanoma danas postoje dva vrlo različita terapijska pristupa. Prvi je ciljanje aberantnih intraćelijskih signalizacija, na prvom mjestu u *BRAF*/MEK signalnom putu. Drugi pristup je ciljanje imunog sistema. Tu spadaju inhibitori bitnih tačaka (checkpoint inhibitors) koji djeluju protiv citotoksičnih T limfocita udruženih sa antigenom 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 CTLA4) i oni koji djeluju protiv programirane smrti (PD1).

Neki od ovih lijekova su još uvijek u fazi istraživanja, ali postoji dovoljno podataka o njima da se na osnovu karakteristika tumora i veličine metastatske bolesti može praviti selekcija pacijenata za optimalnu terapiju, uz kontrolu

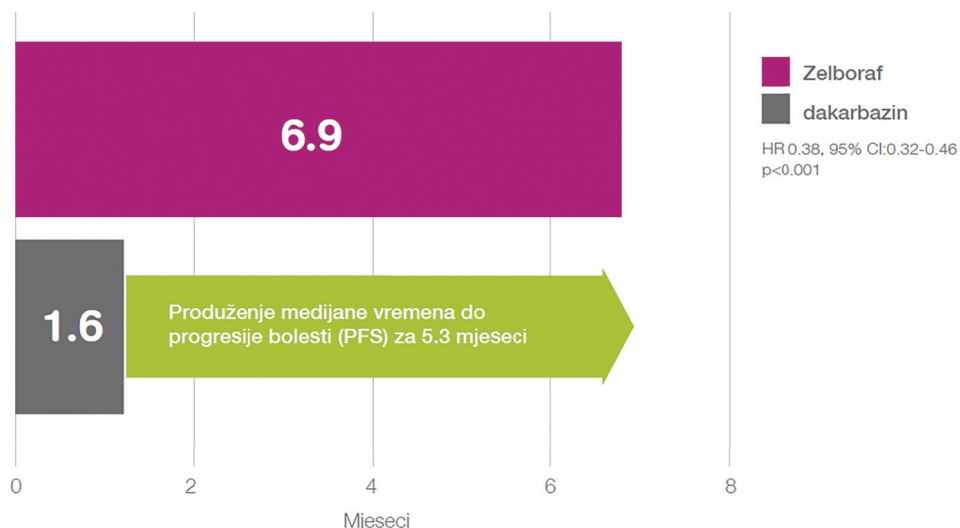
neželjenih efekata koji su različiti za ove terapijske pristupe. Svaka od ovih terapija se uvodi sa ciljem postizanja najboljeg terapijskog rezultata uz, koliko je to god moguće, postizanje i dobrog kvaliteta života za vrijeme liječenja.

Terapijski pristup metastatskom melanomu ciljanjem mutiranog BRAF gena u MAPK ćelijskom signalnom putu

U nastojanju da se postigne BRAF inhibicija, stvoreni su selektivni inhibitori, kao vemurafenib i dabrafenib (21, 22). Studije sa BRAF kinaza inhibitorima vemurafenibom i dabrafenibom su pokazale visoku stopu odgovora i produženje preživljenja za pacijente sa BRAF V600E mutacijama, dok kod tumora koji nemaju mutaciju (BRAF wild tip melanoma) izostaje terapijski odgovor.

BRAF kinazni inhibitori su prvi puta primljenjeni u liječenju metastatskog melanoma 2011. godine nakon objavljivanja izvještaja BRIM-3 studije koja je ispitala efikasnost vemurafeniba – inhibitora serin-tironin kinaze u poređenju sa primjenom citostatika dacarbasina (DTIC). Rezultati studije su potvrdili veću efikasnost vemurafeniba u ukupnom preživljavanju (OS) za 4 mjeseca u odnosu na terapiju DTIC-om, za 62% je smanjen rizik od progresije bolesti (Slika 4), a ukupna stopa odgovora na terapiju je bila 57% (Slika 5).

Post hoc analiza vremena do progresije bolesti

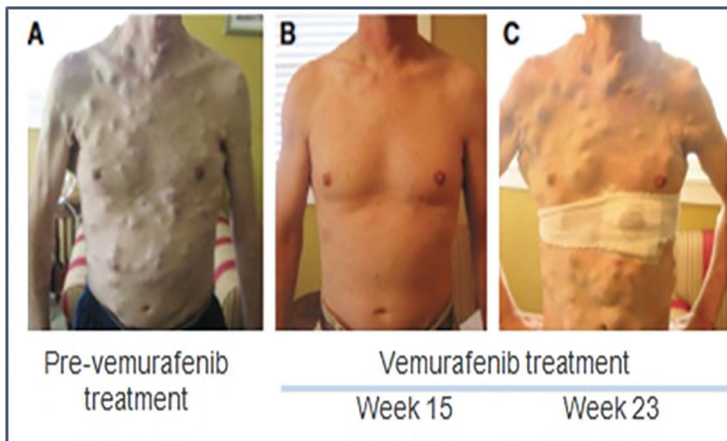


Slika 4. Kliničko istraživanje BRIM3 – grafički prikaz preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) kod pacijenata sa metastatskim melanomom

	Dakarbazin (n=338)	Zelboraf® (n=337)
Srednje vrijeme praćenja, mjeseci (IQR)	9,5 (3,1–14,7)	12,5 (7,7–16)
Ukupna stopa odgovora, %	8,6	57
Kompletan odgovor*	1,2	5,6
Parcijalan odgovor	7,4	51,3

Slika 5. Kliničko istraživanje BRIM3 – tabelarni prikaz objektivne stope odgovora (ORR) kod pacijenata sa metastatskim melanomom

Nažalost, uprkos visokoj stopi inicijalnog terapijskog odgovora monoterapijom B-RAF inhibitorima, kod 50% pacijenata dolazi do relapsa bolesti unutar 6 mjeseci, kao posljedica razvijanja rezistencije na lijek (Slika 6) (23).



Slika 6. Prikaz slučaja pacijenta sa metastatskim melanomom tretiranim BRAF inhibitorom

Interesantna pojava u toku terapije BRAF inhibitorima je spontano nastajanje skvamocelularnih karcinoma i keratoakantoma na koži kod 20% pacijenata. Pojava sekundarnih tumora je djelimično posljedica razvijanja RAS mutacije, koja preferira signalizaciju kroz C-RAF, a ne kroz B-RAF. Na sreću, ove lezije su lako hirurški odstranjive (24). Također je otkriveno da B-RAF inhibicija u B-RAF mutiranim melanomskim ćelijama rezultira gubitkom signalizacije kroz ERK, ali i aktivacijom MAPK puta u B-RAF “wild linijama”. Posljedica inhibicije vezivanja za B-RAF je povećanje hetero i homo dimerizacije B-RAF i C-RAF i aktivacija C-RAF-a sa povećanjem nisvodne signalizacije (25). Ovi podaci potvrđuju neophodnost saznanja o

molekularnom profilu tumora prije nego što se dizajnira terapija. Za terapiju malim molekulama inhibitorima kinaza ova saznanja su neophodna, ne samo da bi se smanjila toksičnost već i da bi se povećala stopa odgovora.

Terapijski pristup metastatskom melanomu ciljanjem BRAF i MEK gena u MAPK ćelijskom signalnom putu

U nastojanju da se tretiraju pacijenti čija je bolest progredirala na terapiju BRAF inhibitorima, provedene su mnoge studije sa ciljem da odrede kompenzacione mehanizme unutar tumorskih ćelija koje se dovode u vezu sa sekundarnom rezistencijom na terapiju B-RAF inhibitorima. Proces sekundarne rezistencije se dešava na oba puta, mutacijama na RAS-genu ili uzvodnim tirozin kinaza receptorima kao što su PDGFR i ERBB2, kao i mutacijama na C-RAF-u (26).

Nizvodni članovi signalnog puta su također u igri, kao što je aktivacija mutacije MEK-a ili amplifikacija gena enkodiranog COT (27, 28). Izvan MAPK puta, rezistencija se dešava i kroz povećanje aktivnosti paralelnog proliferativnog puta, PI3K.

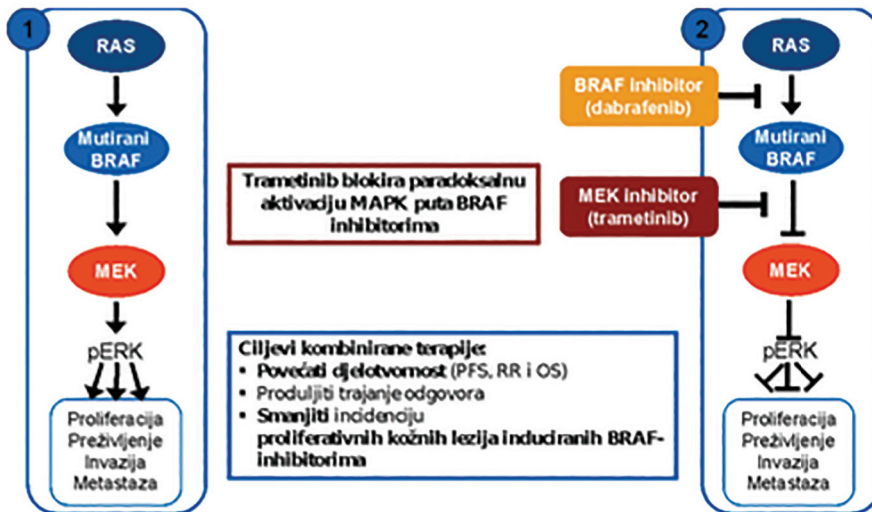
U cilju prevazilaženja rezistencije na BRAF inhibitore, počele su se istraživati druge metode ciljanja MAP kinaznog puta. Nizvodno od RAF-a u MAPK putu su MEK i ERK, i oba se i dalje ispituju u terapiji metastatskog melanoma. Specifični inhibitori MEK1/MEK2, trametinib i cobimetinib, testirani su i kod B-RAF mutiranih i N-RAS mutiranih, a B-RAF “wild type” tumora, i u obje skupine je postignut parcijalni odgovor od 20% u trajanju 3,3 mjeseca, a povećani toksicitet je posljedica blokade MAPK puta u svim ćelijama, a ne samo u karcinomskim (29).

Kako je MEK inhibicija dokazala selektivnost i efikasnost kod B-RAF mutiranih pacijenata, istraživana je kombinacija MEK inhibitora i B-RAF inhibitora. Podloga za ovu kombinovanu terapiju je bila u djelovanju na paradoksalno aktivisane ćelije preko MEK kinaza puta koje su RAF wild-type. Na ovaj način se smanjuje toksičnost na koži i drugim organima, a odgađa se rezistencija na terapiju (slika 7).

U skladu sa ovim konceptom, prvi rezultati kombinovane terapije BRAF i MEK inhibitora su bili pokazani u COMBI-d trajalu, koji je kombinovanu terapiju dabrafeniba i trametiniba poredio sa monoterapijom BRAF inhibitora dabrafeniba.

Podaci su bili vrlo ohrabrujući i dalje su potvrđeni kroz drugu kombinaciju vemurafeniba (BRAF inhibitora) i cobimetiniba (MEK inhibitora). Ova

kombinacija je takođe testirana u randomiziranoj kliničkoj studiji faze 3 (co-BRIM) sa primarnim ciljem testiranja PFS. Studija je potvrdila bolje rezultate kombinovane terapije u odnosu na monoterapiju sa vemurafenibom.



Slika 7. Shematski prikaz: Kombinacija BRAF + MEK inhibitora produžava terapijski odgovor, odgađa rezistenciju i smanjuje pojavu kožnih SCC (skvamocelularnih karcinoma) i akantoma koji su udruženi sa BRAF inhibicijom.

Treća studija COMBI-v je testirala po prvi put benefit u preživljavanju sa kombinacijom dabrafenib i trametinib u poređenju sa vemurafenibom. Više od 1600 pacijenata je uključeno u ovu studiju, a 700 je randomizirano i tretirano. Ova studija je ranije zaustavljena, jer su pacijenti liječeni kombinovanom terapijom postigli signifikantno bolje ukupno preživljavanje u odnosu na one koji su primali vemurafenib. Signifikantnost je viđena i u OS i u PFS i potvrdila koncept da ciljanje i BRAF-a i MEK-a u MAPK putu vodi kliničkom benefitu (Slika 8) (30-32).

COMBI-V ^[a]			coBRIM ^[b]		
Measure	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Measure	Vemurafenib + cobimetinib (n = 247)	Placebo + Vemurafenib (n = 248)
Median OS, mos (95% CI)*	26.1 (22.6, 33.1)	17.8 (15.6, 20.7)	Median OS, mos (95% CI)*	22.3 (20.3, NE)	17.4 (15.0, 19.8)
2-yr OS, %	53	39	1-yr OS, %	74.5	63.8
3-yr OS, %	45	31	2-yr OS, %	49.1	38.6
			3-yr OS, %	37.4	31.1
*Treatment arms comparison: HR, 0.66 (95% CI, 0.56, 0.83)			*Treatment arms comparison: HR, 0.76 (95% CI, 0.60, 0.96); P =.0188		
COLUMBUS ^[c]					
Measure	Binimetinib + Encorafenib (COMBO 450)	Vemurafenib			
PFS, % (95% CI)	14.9 (11, 18.5)	7.3 (5.6, 8.2)			
HR, 0.54 (95% CI: 0.41, 0.71); P <.001					

Slika 8. Rezultati postignuti u kliničkim istraživanjima sa kombinovanim terapijama BRAF i MEK inhibitora kod metastatskog melanoma

Kombinovanjem BRAF + MEK inhibicije postiže se produženje terapijskog odgovora, odgađa rezistencija i smanjuje pojava novih kutanih SCC/KA udruženih sa BRAF inhibicijom.

Na osnovu rezultata velikih kliničkih istraživanja, kombinovane terapije vemurafenib + cobimetinib i dabrafenib + trametinib uvrštene su u sve relevantne terapijske vodiče kao i terapijska linija za pacijente sa BRAF pozitivnim metastatskim melanomom. Uzorci tumorskog tkiva pacijenata sa uznapredovalim kutanim melanomom prije definisanja terapije trebaju se testirati na prisustvo ili odsutnost mutacije u BRAF genu.

Nove strategije i dileme

Melanom krije još mnoge izazove za koje danas nemamo odgovor. Na prvom mjestu je problem rezistencije koja se kod melanoma ispoljava kao stečena – kod signalne i kod imunoterapije, ali i kao primarna, koja je posljedica izrazite heterogenosti melanoma. Zato sljedeći korak koji nudi terapijski uspjeh predstavlja kombinacija MAP kinaznih inhibitora sa imunoterapijom, jer je imunoterapija neovisna o ćelijskom ciklusu i proliferaciji. Melanom je vrlo heterogena bolest, ne samo unutar jednog tumora već između tumora, pa su istraživanja usmjerena na subgrupe pacijenata koji imaju jedinstvene mutacije van MAP kinaznog puta i u bliskoj budućnosti pored testiranja BRAF

mutacija spektar će se proširiti kako bismo dobili bolju sliku o važnim genetskim vozačima bolesti. Ovo su neke od prepreka koje zahtijevaju dalja intenzivna istraživanja i blisku saradnju genetičara, molekularnih biologa i kliničara da bi se moglo efikasno boriti sa ovim čestim, komplikovanim i smrtonosnim tumorom koji ubija po jednog pacijenta u svijetu svakog sata.

Zaključak

Značajan napredak u dešifrovanju molekularne genetike, epigenetike, mreža kojima upravljaju kinaze i metodama poboljšanja imuniteta da bi se postigli personalizirani i pozitivni rezultati, uistinu je dao novu nadu pacijentima koji boluju od melanoma. Vanredni terapijski rezultati u kliničkim studijama su sada već potvrđeni kroz klinička iskustva i sve češće se dobijaju izvještaji o remisijama koje traju godinama. Ovakvi rezultati su na prvom mjestu važni za pacijente sa melanomom, ali ukazuju i na pobjede onkologije u borbi sa malignom bolesti. Studije koje su u toku će dalje rasvijetliti selekciju pacijenata za određene terapije i optimalno sekvenciranje ovih terapijskih opcija.

Reference

1. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med.* 2001;7(5):201-4.
2. Roden DM, Tyndale RF. Genomic medicine, precision medicine, personalized medicine: what's in a name? *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(2):169-72.
3. Bieber T. Stratified medicine: a new challenge for academia, industry, regulators and patients. London: Future Science; 2013.
4. Shen B, Hwang J. The clinical utility of precision medicine: properly assessing the value of emerging diagnostic tests. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(6):754-6.
5. Ross JS, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, Leschly N, et al. Breast cancer biomarkers and molecular medicine. *Expert Rev Mol Diagn.* 2003;3(5):573-85.
6. Eng C. Molecular genetics to genomic medicine practice: at the heart of value-based delivery of healthcare. *Mol Genet Genomic Med.* 2013;1(1):4-6.
7. Smart A, Martin P, Parker M. Tailored medicine: whom will it fit? The ethics of patient and disease stratification. *Bioethics.* 2004;18(4):322-42.
8. Trusheim MR, Berndt ER, Douglas FL. Stratified medicine: strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6(4):287-93.
9. Olson JE, Bielinski SJ, Ryu E, Winkler EM, Takahashi PY, Pathak J, et al. Biobanks and personalized medicine. *Clin Genet.* 2014;86:50-5.
10. Suh KS, Sarojini S, Youssif M, Nalley K, Milinovic N, Elloumi F, et al. Tissue banking, bioinformatics, and electronic medical records: the front-end requirements for personalized medicine. *J Oncol.* 2013;368751.
11. Fernald GH, Capriotti E, Daneshjou R, Karczewski KJ, Altman RB. Bioinformatics challenges for personalized medicine. *Bioinformatics.* 2011;27(13):1741-8.

12. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417:945-954. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12068308>.
13. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1239-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343559>.
14. Dhillion AS, Hagan S, Rath O, Kolch W. MAP kinase signaling pathways in cancer. *Oncogene* 2007;26:3279-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17496922>.
15. Ekedahl H, Cirenajwis H, Harbst K, et al. The clinical significance of BRAF and RAS mutations in a clinic-based metastatic melanoma cohort. *Br J Dermatol*. 2013;169:1049-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23855428>.
16. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417:949-54.
17. Meckbach D, Bauer J, Pflugfelder A, et al. Survival according to BRAF-V600 tumor mutations – an analysis of 437 patients with primary melanoma. *PLoS One*. 2014;9.
18. Meckbach D, Keim U, Richter S, et al. BRAF-V600 mutations have no prognostic impact in stage IV melanoma patients treated with monotherapy. *PLoS One*. 2014;9:e89218.
19. Dumaz N, Hayward R, Martin J, et al. In melanoma, RAS mutations are accompanied by switching signaling from BRAF to CRAF and disrupted cyclic AMP signaling. *Cancer Res*. 2006;66:9483-91.
20. Emuss V, Garnett M, Mason C, Marais R. Mutations of C-RAF are rare in human cancer because C-RAF has a low basal kinase activity compared with B-RAF. *Cancer Res*. 2005;65:9719-26.
21. Lee JT, Li L, Brafford PA, et al. PLX4032, a potent inhibitor of the B-Raf V600E oncogene, selectively inhibits V600E-positive melanomas. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010;23:820-7.
22. Bremer R, Gillette S, Kong J, et al. Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:3041-6.
23. Sullivan RJ, Flaherty K. MAP kinase signaling and inhibition in melanoma. *Oncogene*. 2013;32:2373-9.
24. Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med*. 2012;366:207-15.
25. Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature*. 2010;464:431-5.
26. Fedorenko IV, Paraiso KH, Smalley KS. Acquired and intrinsic BRAF inhibitor resistance in BRAF V600E mutant melanoma. *Biochem Pharmacol*. 2011;82:201-9.
27. Johannessen CM, Boehm JS, Kim SY, et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature*. 2010;468:968-72.
28. Wagle N, Emery C, Berger MF, et al. Dissecting therapeutic resistance to RAF inhibition in melanoma by tumor genomic profiling. *J Clin Oncol*. 2011;29:3085-96.
29. Ascierto PA, Schadendorf D, Berking C, et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14:249-56.
30. Robert C, et al. *Ann Oncol*. 2016;27:vi379-vi400.
31. Ascierto PA, et al. *Lancet Oncol*. 2016;17:1248-60.
32. Dummer R, et al. *SMR* 2016.

TARGETED THERAPY AND METASTATIC MELANOMA

Abstract

Melanoma is a global health burden with increasing incidence over time. Before the recent advances in the treatment of metastatic melanoma, disease outcomes were poor, with a median overall survival (OS) of approximately 7.5 months and a 5-year survival rate of approximately 6%. In the clinical trials for metastatic melanoma, selective inhibitors of BRAF gen, vemurafenib and dabrafenib, have demonstrated dramatic antitumor activity, and improvement in OS and PFS when compared with DTIC. However, virtually every patient treated with an inhibitor of BRAF eventually has disease progression, and tumours demonstrated re-activation of the MAP kinase pathway at the time of resistance. BRAF specific inhibition leads to paradoxical upregulation of the MAPK pathway in RAS wild-type cells, and therefore promotes treatment resistance, cell proliferation and increases the rate of RAS-related skin toxicities. Preclinical data suggested that MEK inhibitors can restrain growth and induce cell death of some BRAF-mutated human melanoma tumours. Cobimetinib and trametinib are orally available, small-molecules, selective inhibitors of MEK1 and MEK2. Combined BRAF+MEK inhibition allows for prolonged treatment response and delayed resistance and minimizes onset of new cutaneous SCC/KA associated with BRAF inhibition. The combination of dabrafenib+ trametinib and vemurafenib+ cobimetinib is approved for patients with metastatic melanomas that carry the BRAF mutation. All patients with advanced cutaneous melanoma should have their tumours assayed for the presence or absence of a driver mutation at the V600 site in BRAF. The clinical value of intermittent therapy remains unclear. Clinical trial data suggest that selected patients can continue to benefit from treatment, despite development of new metastases. Moving these treatments to the adjuvant setting might further improve the outcome and cure the disease.

Key words: melanoma, BRAF gen, targeted therapy.

KEMOTERAPIJA U LIJEČENJU METASTATSKOG MELANOMA

Inga Marijanović, Teo Buhovac, Gordana Berič Jozić

Klinika za onkologiju, Sveučilišna klinička bolnica Mostar
inga.marijanovic71@gmail.com

Lektorica za B/H/S jezik: Zenaida Karavdić
Prevodilac za engleski jezik: Adnan Arnautlija

Primljen: 2018, prihvaćen: 2018, objavljen: 2019.

Apstrakt

Melanom je zloćudni tumor pigmentiranih stanica kože – melanocita. Riječ je o tumoru kože s najvećom smrtnošću. Incidencija melanoma je u porastu. Današnji standard liječenja metastatskog melanoma u svijetu je primjena terapije u vidu monoklonskih protutijela – ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab i tzv. ciljane terapije vemurafenibom i dabrafenibom s dodatkom MEK inhibitora (kobimetinib, trametinib) u slučaju BRAF mutacije. U mnogim dijelovima svijeta navedena terapija nije dostupna. U Bosni i Hercegovini se u novije vrijeme uvode u upotrebu gore navedene terapije, međutim kemoterapija se i dalje primjenjuje kod velikog broja pacijenata s metastatskim melanomom. Iako istraživanja nisu pokazala benefit u preživljenju u pacijenata s metastatskim melanomom liječenih kemoterapijom, postoji više citostatika koji su pokazali stopu odgovora između 10% i 20%. Moguća je i kombinacija kemoterapije s biološkom terapijom interferonom ili interleukinom 2. Cilj ovog članka je pokazati koje su terapijske opcije primjenjive u pacijenata u zemljama u kojim standardna terapija za metastatski melanom nije široko dostupna te kakav je učinak navedene terapije.

Ključne riječi: metastatski melanom, kemoterapija, biokemoterapija.

Uvod

Melanomi nastaju malignom transformacijom melanocita (pigmentiranih stanica kože). Incidencija melanoma je slična u muškaraca i žena, ipak, inače je nešto češći u muškaraca. Međutim, u novije vrijeme bilježi se porast incidencije u oba spola. Rizični čimbenici za nastanak melanoma su svijetla koža, izloženost suncu i UZ zračenju, pozitivna osobna i obiteljska anamneza na

melanome, prisutnost displastičnih i atipičnih nevusa na koži te neke genetske mutacije. Iako se ne radi o najčešćem tumoru kože, riječ je o tumoru koji ima najveću stopu smrtnosti od svih tumora kože. S obzirom na to i na porast incidencije sve veća važnost se pridaje prevenciji ove bolesti. Lokalizirana bolest se liječi kirurški. Prediktivni čimbenici za nastanak udaljenih metastaza su debljina lezije, prisutnost ulceracije, mitotska aktivnost i zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova. Standard liječenja metastatskog melanoma je primjena imunoterapije monoklonskim protutijelima i tzv. ciljane terapije. Iz razloga što navedena terapija nije dostupna u svim dijelovima svijeta u liječenju metastatskog melanoma se i dalje uvelike primjenjuje kemoterapija i biokemoterapija.

Kemoterapija u liječenju metastatskog melanoma

Melanomi spadaju u relativno neosjetljive tumore na kemoterapiju. Liječenje kemoterapijom kao adjuvantnom terapijom nije pokazalo pozitivne rezultate, stoga se kemoterapija kao modalitet liječenja primjenjuje samo kod metastatske bolesti. Istraživanja u pacijenata s metastatskim melanomom liječenih kemoterapijom nisu pokazala benefit u ukupnom preživljenju. Kemoterapija kao modalitet liječenja preporučuje se samo ako klinička istraživanja te imunoterapija, odnosno kinazni inhibitori koji su prema kliničkim istraživanjima pokazali benefit u ukupnom preživljenju, nisu dostupni.

Dakarbazin (DTIC) se smatra prvom linijom liječenja kemoterapijom u pacijenata sa metastatskim melanomom (1). DTIC je odobren 1970. godine za liječenje metastatskog melanoma na osnovu ukupne stope odgovora. Ima stopu odgovora između 10% i 20% pacijenata, s tim da je potpuna i trajnija remisija bolesti vrlo rijetka. Učinak na ukupno preživljenje nije dokazan. Daje se intravenski u dozi od 200–250 mg/m²/d tokom 5 dana ili u jednoj dozi od 800–1000 mg/m² svake 3–4 sedmice.

Liječenje temozolamidom pokazalo je slične rezultate poput dakarbazina (prosječno preživljenje 7,7 mjeseci nasuprot 6,4 mjeseci). Istraživanja nisu pokazala značajnu razliku u ukupnom preživljenju, vremenu do progresije bolesti i stopi odgovora (2). Prednost mu je penetracija u središnji živčani sustav te peroralna primjena.

Sličnu stopu odgovora kao dakarbazin imaju i derivati nitrozureje lomustin i karmustin. Ostali citostatici koji su pokazali skroman učinak u pacijenata s metastatskim melanomom su vinka alkaloidi, analozi platine i taksani (3, 4).

Polikemoterapija se ne preporučuje kao prvolinijska terapija jer nije pokazala benefit u preživljenju u odnosu na monokemoterapiju i povezana je

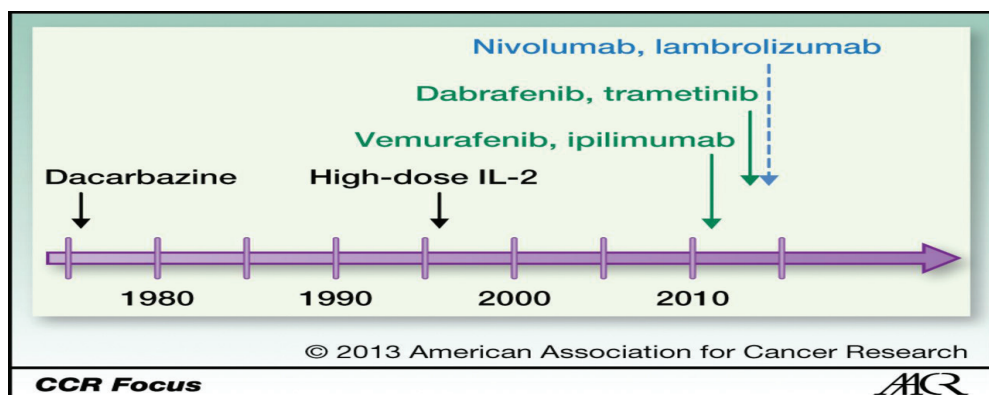
s većom toksičnošću (5, 6). Najpoznatiji polikemoterapijski protokoli su Dartmouth protokol (CBDT; svaka tri tjedna – cisplatin 25mg/m² 1.–3. dan, BCNU 150 mg/m² 1. dan svaki drugi ciklus, dakarbazin 220 mg/m² 1.–3. dan s tamoksifenom ili bez njega 20–40 mg/dan) i CVD protokol (cisplatin 20 mg/m², vinblastin 2 mg/m² i dakarbazin 800 mg/m² – 1.–4. dan u trodnevnim intervalima).

U agresivnoj simptomatskoj metastatskoj bolesti može se primijeniti polikemoterapija, kao inicijalna terapija – u prvoj liniji cisplatina, vindezin i dakarbazin sa stopom odgovora od 40% ili kombinacija paklitaksela i karboplatine u drugoj liniji (7, 8). U značajnom broju slučajeva navedena kemoterapija dovodi do parcijalnog odgovora i stabilizacije bolesti, ali bez učinka na ukupno preživljenje.

Biokemoterapija u liječenju metastatskog melanoma

U novije vrijeme rade se istraživanja na kombinaciji kemoterapije i interferona alfa, odnosno interleukina 2 – tzv. biokemoterapija koja je pokazala poboljšanje u stopi odgovora, ali ne i u ukupnom preživljenju (9). Istraživanja su pokazala da liječenje imunoterapijom (npr. ipilimumab) i liječenje MAP (mitogen aktivirani protein) kinaznim inhibitorima (npr. vemurafenib u pacijenata s V600 mutacijom BRAF gena) dovode do benefita u ukupnom preživljenju pacijenata s metastatskim melanomima (10, 11). U pacijenata s BRAF V600 mutiranim metastatskim melanomom današnji standard liječenja je kombinacija BRAF i MEK inhibitora, npr. kombinacija vemurafeniba i kobimetiniba, te dabrafeniba i trametiniba, a sve se više spominju i novije terapijske opcije poput enkorafeniba i binimetiniba (12-14).

Biokemoterapija u liječenju malignog melanoma podrazumijeva terapijski protokol koji uključuje primjenu i kemoterapije i biološke terapije, uglavnom IFN i/ili IL-2. Počela se razvijati ranih 1990-ih godina s ciljem povećanja stope odgovora i postizanja trajne remisije u pacijenta s metastatskim malignim melanomom (Slika 1). U početku se terapija ordinirala sekvencijski zbog zabrinutosti oko nuspojava istovremene primjene. Pokušava se i s primjenom nižih subkutanih doza IL-2 u ambulantnim uvjetima. *Legha i suradnici* razvili su prvi konkomitantni biokemoterapijski protokol koji s vremenom doživljava modifikacije (15). U novije vrijeme istraživanja su usmjerena i na primjenu biokemoterapije u adjuvantnom liječenju.

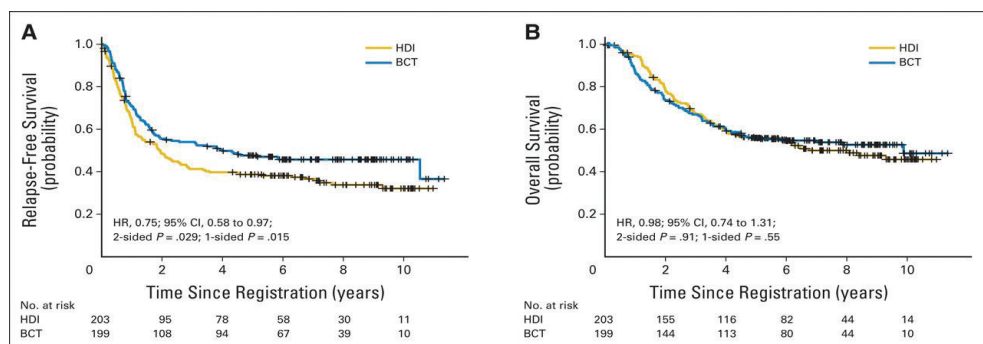


Slika 1. Vremensko razdoblje u kojem su odobreni lijekovi za liječenje metastatskog melanoma od strane FDA (engl. Food and Drug Administration)

Adjuvantna biokemoterapija bi se mogla razmatrati u liječenju pacijenata s kompletno operiranim visoko rizičnim stadij III malignim melanomom. Navedeno se temelji na rezultatima SWOG S0008 studije (16). Navedena studija faze III uspoređivala je adjuvantnu biokemoterapiju cisplatin, vinblastin, dakarbazin, IL 2 i IFN s monoterapijom visokodoznim IFN alfa-2b. Uključivala je pacijente s kompletno operiranim kožnim melanomom, stadij III bolesti, osim niskorizičnih pacijenata – stadij IIIA-N1a (primarni tumor bez ulceracije s mikrometastazama u jednom sentinel limfnom čvoru).

Biokemoterapija se sastojala od iv. primjene cisplatine 20 mg/m² dan 1–4, vinblastin 1,2mg/m² 1.–4. dan, dakarbazin 800 mg/m² 1. dan, IL-2 9 MU/m² 1.–4. dan i IFN alfa 2b 5 MU/m² 1.–5. dan, te terapija ponovljena na dan 8., 10., 12. Ordinirana su 3 ciklusa navedene terapije svake tri sedmice. Monoterapija IFN alfa-2b ordinirana je u dozi od 20 MU/m² dnevno iv. kroz 5 dana u sedmici, 4 sedmice, potom 10MU/m² sc. tri puta sedmično kroz 48 sedmica.

Nakon medijana praćenja od 7,2 godine pacijenti liječeni biokemoterapijom imali su bolji medijan preživljenja bez znakova relapsa bolesti (RFS, 4 godine nasuprot 1,9 godine, HR 0,75, $p=0,03$) u odnosu na monoterapiju, bez razlike u medijanu ukupnog preživljenja (OS, 9,9 nasuprot 6,7 godina, HR 0,97) i stopi petogodišnjeg preživljenja (56% obje skupine) između navedene dvije terapijske skupine (Slika 2). Stopa nuspojava gradusa 3 do 5 bila je visoka i slična u obje skupne (76% nasuprot 64%). Profil nuspojava bio je različit. Primjena IFN alfa-2b praćena je s učestalijom pojavom porasta jetrenih enzima, a biokemoterapija s učestalijom hipotenzijom, hematološkim, gastrointestinalnim i metaboličkim nuspojavama.



Slika 2. Rezultati SWOG S008 studije – (A) preživljenje bez povrata bolesti i (B) ukupno preživljenje. HDI – visokodozni interferon, BCT – biokemoterapija

Međutim, s obzirom na to da je liječenje adjuvantnom biokemoterapijom pokazalo korist ograničenu na RFS bez poboljšanja OS te visoku toksičnost navedenog liječenja, biokemoterapija se za sada ne savjetuje u adjuvantnom liječenju.

Novija istraživanja su pokazala benefit liječenja adjuvantnom imunoterapijom nivolumabom, pembrolizumabom, ipilimumabom (17-19). Kombinacija dabrafeniba i trametiniba također je pokazala benefit u adjuvantnoj terapiji pacijenata s BRAF mutiranim melanomom stadija 3 (20).

U liječenju pacijenata s metastatskim melanomom, biokemoterapija (dakarbazin, cisplatin i vinblastin ili nitroourea, plus IFN alfa i IL-2) je u studijama faze II i III postigla stope odgovora od 21% do 64% te stopu potpunog odgovora od 7,5% do 21% slučajeva (1, 21-23).

Mala randomizirana studija faze III (190 pacijenata) uspoređivala je sekvencijsku biokemoterapiju (dakarbazin, cisplatin i vinblastin – CVD plus IL-2 i IFN) s kemoterapijom po CVD protokolu (24). Biokemoterapija je poboljšala stopu odgovora (48% nasuprot 25%, $p=0,001$), medijan vremena do progresije (TTP, 4,9 nasuprot 2,4 mjeseca, $p=0,008$) i preživljenje (medijan 11,9 nasuprot 9,2 mjeseca, $p=0,06$).

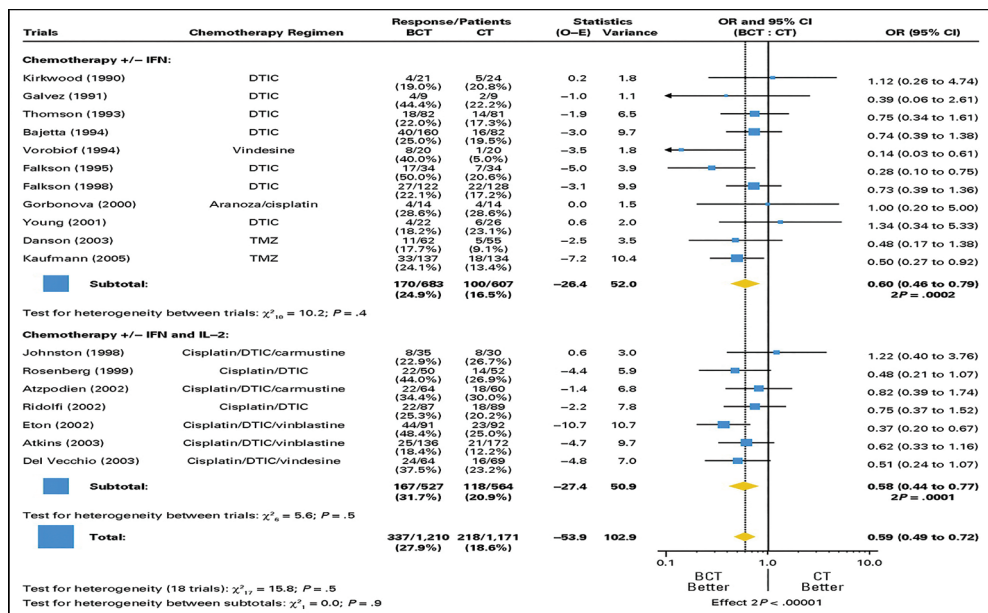
U randomiziranoj Intergroup E3695 studiji faze III (395 pacijenata) konkomitantna biokemoterapija (CVD plus IL-2 i IFN alfa-2b) je blago povećala stopu odgovora i vrijeme do progresije (PFS) u odnosu na samu CVD kemoterapiju, ali nije poboljšala preživljenje pacijenata niti rezultirala trajnijim odgovorom, a praćena je izraženim nuspojavama (gradus ≥ 3 u 95% pacijenata) (25).

Pokušaji smanjivanja toksičnosti biokemoterapije primjenom subkutanog IL-2 u ambulantnim uvjetima, također nisu pokazali korist u odnosu na samu kemoterapiju (26).

Metaanaliza 18 randomiziranih studija s preko 2600 pacijenata pokazala je da biokemoterapija, točnije dodatak IFN alfa i IL-2 kemoterapiji, značajno povećava stopu odgovora, ali navedeno ne doprinosi boljem preživljenju pacijenata (Slika 3) (16).

Značajno je spomenuti i liječenje tzv. "lokalnom imunoterapijom" – talimogene laherparepvec (T-VEC). Riječ je o genetski modificiranoj, herpes simpleks virus 1 onkolitičkoj terapiji koja se koristi za lokalne kožne, potkožne i nodalne lezije (27).

Zaključno, biokemoterapija u liječenju pacijenata s metastatskim melanomom prema rezultatima dosadašnjih studija povećava stopu odgovora, ali bez poboljšanja preživljenja. Navedena se terapija u određenim slučajevima može razmotriti u liječenju metastatskog melanoma. S obzirom na izraženu toksičnost ne bi je trebalo primjenjivati u centrima bez značajnog kliničkog iskustva i koji nemaju mogućnosti zbrinjavanja nuspojava (28).



Slika 3. Odgovor na terapiju u istraživanjima biokemoterapija (BCT) nasuprot kemoterapija (CT) u pacijenata s metastatskim melanomom

Diskusija

Onkologija je trenutno jedna od najdinamičnijih grana medicine. Napredak u onkologiji u kombinaciji s drugim granama medicine poput farmakologije,

imunologije, patologije, kirurgije, itd. doveo je do postavljanja novih standarda u liječenju malignih bolesti. Do 2011. godine i odobrenja za vemurafenib i ipilimumab, u liječenju metastatskog melanoma isključivo se koristila kemoterapija, a u rijetkim su se centrima uz kemoterapiju primjenjivali interferon i interleukin 2. Navedene terapije nisu pokazale impresivne rezultate – klinička istraživanja nisu dokazala benefit u preživljenju u pacijenata s metastatskim melanomom. Međutim, od 2011. godine u terapiju za metastatski melanom uvode se nove tretmanske opcije poput ipilimumaba, nivolumaba, pembrolizumaba, vemurafeniba i dabrafeniba. U ovom trenutku u tijeku su brojna klinička istraživanja vezana za primjenu ovih lijekova samih ili u kombinaciji u liječenju metastatskog melanoma, kao i istraživanja koja testiraju potpuno nove lijekove u ovoj populaciji pacijenata. Bosna i Hercegovina spada u zemlje u kojima navedena terapija nije široko dostupna zbog svoje cijene i u kojoj nema velikog broja kliničkih istraživanja vezanih za metastatski melanom. S obzirom na te činjenice, kemoterapija je standard liječenja u pacijenata s metastatskim melanomom u Bosni i Hercegovini, ali i u mnogim drugim dijelovima svijeta. U 2018. godini planira se uvođenje novih terapijskih opcija (imunoterapija monoklonskim protutijelima, ciljane terapija) za metastatski melanom u Bosni i Hercegovini što će doprinijeti značajno boljem liječenju tih pacijenata.

Zaključak

Pacijenti s metastatskim melanomom u Bosni i Hercegovini se uglavnom liječe primjenom kemoterapije. Rezultati kliničkih istraživanja o primjeni kemoterapije u pacijenata s metastatskim melanomom nisu impresivni. Iako je danas u svijetu standard liječenja u tih pacijenata drugačiji, terapija koja se preporučuje zbog iznimno visoke cijene nije bila dostupna u Bosni i Hercegovini. Potrebno je naći nove načine financiranja te kroz razne programe ili klinička istraživanja učiniti takvu terapiju što je moguće dostupnijom.

Reference

1. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000 Mar;19(1):21-34.
2. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase iii study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2000;18:158-66.
3. Atkins MB. The treatment of metastatic melanoma with chemotherapy and biologics. *Curr Opin Oncol.* 1997;9:205-13.

4. Einzig AI, Hochester H, Wiernik PH, Trump DL, Dutcher JP, Garowski E, et al. A Phase II study of Taxol in patients with malignant melanoma. *Invest New Drugs*. 1991;9:59-64.
5. Costanza M, Nathanson L, Schoenfeld D, Wolter J, Colsky J, Regelson W, et al. Results with methyl-CCNU and DTIC in metastatic melanoma. *Cancer*. 1997;40:1010-5.
6. Costanzi JJ, Vaitkevicius VK, Quagliana JM, Hoogstraten B, Coltman CA Jr, Delaney FC. Combination chemotherapy for disseminated malignant melanoma. *Cancer*. 1975;35:342-6.
7. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, Plager C, Chawla S, Benjamin R. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine, and dacarbazine (cvd) for metastatic melanoma. *Cancer*. 1989;64:2024-9.
8. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P, et al. Results of a phase iii, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage iii or stage iv melanoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:2823-30.
9. Keilholz U, Conrad C, Legha SS, Khayat D, Scheibenbogen C, Thatcher N, et al. Results of interleukin-2-based treatment in advanced melanoma: a case record-based analysis of 631 patients. *J Clin Oncol*. 1998;16:2921-9.
10. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with braf v600e mutation. *N Engl J Med*. 2011;364:2507-16.
11. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711-23.
12. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867-76.
13. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al.: Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9992):444-51.
14. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandal M, Liskay G, et al.: Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:603-15.
15. Legha SS, Ring S, Bedikian A, Plager C, Eton O, Buzaid AC, et al. Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) and biotherapy using interleukin-2 and interferon-alpha. *Ann Oncol*. 1996;7:827-35.
16. Flaherty LE, Othus M, Atkins MB. Tuthill JR, Thompson JA, Vetto JT, et al. Southwest Oncology Group S0008: a phase III trial of high-dose interferon Alfa-2b versus cisplatin, vinblastine, and dacarbazine, plus interleukin-2 and interferon in patients with high-risk melanoma – an intergroup study of cancer and leukemia Group B, Children's Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2014(Nov 20);32(33):3771-8.
17. Weber J, Mandal M, Del Vecchio M, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1824-35.

18. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1789-1801.
19. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):522-30.
20. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1813-23.
21. O'Day SJ, Gammon G, Boasberg PD, Martin MA, Kristedja TS, Guo M, et al. Advantages of concurrent biochemotherapy modified by decrescendo interleukin-2, granulocyte colony-stimulating factor, and tamoxifen for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 1999;17:2752-61.
22. Keilholz U, Goey SH, Punt CJ, Proebstle TM, Salzmann R, Scheibenbogen C, et al. Interferon alfa-2a and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma: a randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1997;15:2579-88.
23. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol.* 2007;25:5426-34.
24. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzadi AC, Hodges C, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from phase III randomised trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:2045-52.
25. Atkins MB, Hsu J, Lee S, Cogen GI, Flaherty LE, Sosman JA, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:5748-54.
26. Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M, Romanini A, Labianca R, Freschi A, et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1600-7.
27. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(25):2780-8.
28. Buzaid AC, Atkins M. Practical guidelines for the management of biochemotherapy-related toxicity in melanoma. *Clin Cancer Res.* 2001;7:2611-9.

CHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF METASTATIC MELANOMA

Abstract

Melanoma is a malignant tumour of pigmented skin cells – melanocytes. It is a skin tumour with the highest mortality rates. Melanoma incidence is on the rise. Today's standard in treatment of metastatic melanoma in the world is the use of monoclonal antibodies – ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab and the so-called targeted therapies with vemurafenib and dabrafenib with the addition of a MEK inhibitor (cobimetinib, trametinib) in the case of BRAF mutation. In many parts of the world, the mentioned therapy is not available. Aforementioned therapies have started to be introduced recently in Bosnia and Herzegovina, however, chemotherapy is still being used on a large number of patients with metastatic melanoma. Although research have not shown benefit in survival in patients with metastatic melanoma treated with chemotherapy, there are several cytostatics that showed a response rate between 10 and 20%. A combination of chemotherapy with biological therapy with interferon or interleukin 2 is also possible. The purpose of this article is to demonstrate which therapy options are applicable to patients in countries where standard metastatic melanoma therapy is not widely available, as well as the effect of said therapies.

Key words: metastatic melanoma, chemotherapy, bio-chemotherapy.

TOXICITIES OF TARGETED THERAPY AND IMMUNE-RELATED ADVERSE DRUG REACTIONS OF IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF METASTATIC MELANOMA

Lidija Kandolf Sekulovic

Department of Dermatology, School of Medicine,
Military Medical Academy, Belgrade, Serbia
lkandolfsekulovic@gmail.com

Language editor for English: Adnan Arnautlija
Translator into Bosnian/Croatian/Serbian: Adnan Arnautlija

Submitted: 2018, accepted: 2019, published: 2018

Abstract

Targeted therapy and immunotherapy changed the treatment landscape for metastatic melanoma, which is chemotherapy resistant cancer. In pre-innovation era, the overall survival of patients with metastatic melanoma was 6 months, while today 5-year overall survival rate of 34% (and 50% in good prognostic groups) is evident. However, both treatments have their side effects, and cutaneous are the most frequent. Treating physicians in oncology centres, but also primary care specialists, need to be aware of their spectrum which differs for each class of drug: BRAF inhibitors, MEK inhibitors and immunotherapy with anti-PD1 and anti-CTLA4. While BRAF inhibitors have the most prominent adverse effects which are class specific, there are also drug-specific adverse effects. For example, vemurafenib causes photosensitivity, which is not specific for dabrafenib, while dabrafenib induces pyrexia, that occurs much less frequently with other BRAF inhibitors. Cutaneous rash and cutaneous neoplasms which develop due to paradoxical activation of RAS signalling are described with BRAF inhibitor monotherapy. These side-effects are much less common in combination therapy with BRAF and MEK inhibitor, but MEK inhibitor itself causes characteristic acneiform eruption, and serous retinopathy. Immune related adverse drug reactions are a hallmark of the immune checkpoint inhibitor immunotherapy, which can affect every organ system, and most commonly skin, lungs and gastrointestinal system, with differential frequencies recorded with anti-CTLA4 therapy and anti PD-1 therapy. Skin reactions most frequently include pruritus and eczematous reactions, as well as vitiligo-like hypopigmentation, which is linked

to the better response to treatment. In this review, frequent and rare side effects are presented, as well as the current algorithms for their treatment.

Key words: melanoma, immune related adverse events, toxicity, targeted therapy, checkpoint inhibitors.

Introduction

Targeted therapy and immunotherapy changed the treatment landscape for metastatic melanoma, which is chemotherapy resistant cancer. In pre-innovation era, the overall survival of patients with metastatic melanoma was 6 months, while today 5-year overall survival rate of 34% (and 50% in good prognostic groups) is evident (1-5). However, both treatments have its side-effects, and cutaneous are the most frequent.

In recent decades, the treatment of cancer was revolutionized with the development of targeted therapy which inhibits certain cell signalling pathways. At the same time, new mechanism-based adverse effects of these drugs, that can affect every organ system, have been recognized. Treating physicians have become more acquainted with these adverse effects that have completely different profile in comparison to the standard chemotherapy. All these side effects can be class specific, occurring due to the primary drug target in cancer cells that also mediates physiologic functions in normal cells and tissues. Also, they can be drug specific, and different between the different drugs in the same class. Finally, they can be tumour specific, since it is recognized that the same drug can have different profile of side-effects in different tumours (6-10).

Toxicities of targeted therapy

In metastatic melanoma, 40-60% of patients have BRAF mutation detected in the tumour. BRAF is one of the signalling molecules in MAPK pathway (Figure 1). BRAF gene mutation is the early event in oncogenesis, which makes it suitable target for the treatment of metastatic melanoma. Dual inhibition of MAP kinase pathway with BRAF and MEK inhibitors is the standard first, or second line treatment for BRAF-mutated metastatic melanoma (1-5).

Currently, there are 3 different BRAFi and MEKi available for the treatment of metastatic melanoma (Table 1) with different class specific and drug specific adverse effects.



Figure 1. Follicular rash in a patient during first month of treatment with vemurafenib

Table 1. Frequency of side effects of targeted therapy for the treatment of metastatic melanoma (9, 11-14)

	Vemurafenib	Dabrafenib	Encorafenib	Trametinib	Vemurafenib Cobimetinib	Dabrafenib Trametinib	Encorafenib Binimetinib
Rash	68 (16)	30 (0)	45 (5)	57 (8)	73 (17)	27 (0)	23 (1)
Cutaneous SCC	21 (21)	10 (4)	9 (1)	0	6 (5)	7 (5)	4 (0)
Diarrhoea	33 (1)	8 (0.4)	14 (2)	43 (0)	33.3 (7)	36 (2)	36 (3)
Arthralgia	56 (6)	19 (<1)	44 (9)	NR	38 (3)	24 (0)	26 (1)
Fatigue	33 (3)	18 (1)	25 (1)	26 (4)	37 (5)	53 (4)	29 (2)
Nausea	37.3 (1)	13 (0.4)	NR	18 (1)	41.3	36(0.4)	NR
Vomiting	14 (1)	7 (<1)	NR	13 (1)	24.3	30.3 (0.4)	NR
Cardiac	10 (2)	3 (2)	2 (1)	7 (1)	17 (3)	9 (0)	8 (2)
Ophthalmologic	9 (4)	2 (0)	1 (0)	9 (<1)	27 (3)	2 (2)	13 (2)
Liver laboratory abnormalities	36 (11)	26 (2)	7 (2)	24 (2)	26 (11)	27(2)	14 (6)
CPK increase	3 (<1)	NR	1 (0)	NR	35 (12)	2.9	23 (7)
Photosensitivity	41.4(4)	3 (0)	4 (0)	NR	28 (2)	4 (0)	5 (1)
Pyrexia	22.8 (<1)	32(4)	15 (1)	NR	26 (2)	52 (7)	18 (4)

Class specific toxicities of BRAF inhibitors

The hallmark of BRAF inhibition is development of skin rash (follicular, Figure 1), pyrexia, arthralgia, hyperkeratosis, diarrhoea and elevation of creatine kinase (9, 11-14). Also, due to the paradoxical activation of RAS pathway, development of new cutaneous neoplasms was reported in up to 20% of patients, most frequently skin papillomas and low-grade cutaneous squamous cell carcinomas (Figure 2). Rarely, eruptive nevi and new primary melanoma were also reported, pointing out to the need for repeated dermatologic exams during the treatment. The role of dermatologist in multidisciplinary oncology team is therefore invaluable for early diagnosis of skin neoplasms, that should be removed and therapy continued. Also, its role in the management of cutaneous rash is very important, since it can secure better compliance to treatment and, thus, improve treatment outcomes (9, 11-14).



Figure 2. Diffuse hair thinning and newly developed low grade cSCC in a patient on vemurafenib

Drug specific toxicities of BRAF inhibitors

Monotherapy with any BRAF inhibitors can induce follicular rash, hyperproliferative skin lesions and hyperkeratosis of the palms and soles with

erythrodysesthesia. Also, curling of hair and alopecia are very frequent (9, 11-14).

Vemurafenib. Photosensitivity is very frequent in treated patients and can be very severe. It is UVA-induced and it was found that in certain patients can appear even indoor with high-energy fluorescent lamps. Thus, rigorous sun protection is mandatory, that can have a significant effect on quality of life of treated patients, especially those living in regions with more sunny days (9, 11-14).

Dabrafenib. The hallmark of dabrafenib treatment is pyrexia, which develops with yet unknown mechanism. It can occur during treatment with other BRAF inhibitors but is most frequent with dabrafenib. The treatment of pyrexia involves stopping of treatment and reintroduction, and if it is recurrent, corticosteroids should be introduced, since paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs are ineffective (3, 9).

Encorafenib. Encorafenib is new BRAF inhibitor with slightly better safety profile, and less frequent photosensitivity and pyrexia side effects in comparison to vemurafenib and dabrafenib, but in general the frequency of other side effects is similar (15).

Class specific toxicities of MEK inhibitors

MEK inhibitors (cobimetinib, trametinib, binimetinib) induce liver enzymes abnormalities, but also specific ophthalmologic and cardiovascular side effects that need special precautions. Serous retinopathy and retinal detachment and retinal vein occlusion have been reported and ophthalmologic exam is advised before starting the treatment and if clinically indicated during treatment (9, 11-14). Also, decreased ejection fraction or ventricular dysfunction can occur, and cardiac ultrasound is also mandatory before and every 3 months during treatment, in addition to monthly ECG that must also be performed before each monthly cycle of BRAF inhibitor therapy. In contrast to follicular rash that develop on BRAF inhibitor therapy, acneiform rash similar to the one induced with EGFR inhibitors is typical for MEK inhibitors (Figure 3). Also, palmar-plantar hyperkeratotic erythrodysesthesia can also be induced with MEK inhibitors (9, 11-14).

Toxicity of BRAFi and MEKi combination therapy

The combination of BRAFi and MEKi was found to be superior in efficacy in comparison to monotherapy, but also safer. This unique observation that side effects are less frequent with combination has been rarely reported in



Figure 3. Acneiform eruption on vemurafenib plus cobimetinib attributed to cobimetinib

oncology until now (Table 1). This is especially evident for the most frequent skin toxicity: new malignant skin neoplasms (cSCC, keratoacanthomas, hyperproliferative skin lesions), rash and alopecia. Some of the toxicities are more frequent with combination: pyrexia and chills, fatigue, diarrhoea and vomiting (9, 11-14).

Treatment of targeted therapy toxicity

Side effects of targeted therapy are grade based on CTCAE v.2 classification and algorithms for their management are published and also included in product information. Cutaneous toxicity recommendations for each of the specific eruption were made, also based on their specific grading published in 2012 (9, 11-14).

General recommendation for treatment of targeted therapy side effect and reduction of dose are given in Tables 2 and 3.

Immune-related side effects of immuno-oncology therapy

Checkpoint inhibitors that are used in the treatment of metastatic melanoma exert their effect through blockage of checkpoints in immune response, molecules that are important in termination of immune response in the lymph node (CTLA-4) and in peripheral tissue (PD-1). Thus, their inhibition with

Table 2. General recommendation for treatment of targeted therapy toxicity

Grade 1	Grade 2	Grade 3 and 4
Continue TT, symptomatic therapy, diagnostic work-up	Interruption of treatment, until grade 1, then reintroduce in decreased dose If reappear, second interruption until grade 1 then reintroduce with further dose reduction Diagnostic work-up Symptomatic therapy	Interruption of treatment until grade 1, then reintroduce in decreased dose Diagnostic work-up Symptomatic therapy Consider switching to other BRAFi+MEKi

TT, targeted therapy;

Table 3. Dose reductions for BRAF and MEK inhibitors

Drug (initial dosage)	First reduction	Second reduction	Third reduction
Vemurafenib (960 mg)	720 mg	480 mg	-
Cobimetinib (60 mg)	40 mg	20 mg	-
Dabrafenib (150 mg)	100 mg	75 mg	50 mg
Trametinib (2 mg)	1.5 mg	1 mg	0.5 mg

monoclonal anti-CTLA-4 and anti-PD1 antibodies releases the breakage of immune tolerance and leads to very wide spectrum of immune related adverse events. Induction of autoimmune inflammation in various organs, and skin, lung, liver and endocrine glands are most frequently reported (Table 4) (6-8). Furthermore, more rare neurologic manifestations, myositis, myocarditis, uveitis can also develop, but any organ can be affected.

The frequency and severity of checkpoint inhibitor-induced irAE differ between anti-CTLA-4 (ipilimumab) and anti-PD1 antibodies (pembrolizumab, nivolumab) with combination immunotherapy being more toxic (Table 4) (6-8).

Cutaneous adverse events. These are the most frequent toxicities of checkpoint inhibitors. They are reported in up to 40% of patients and include generalised pruritus, dermatitis, exanthema, urticaria and vitiligo-like depigmentation (6-8) (Figure 5). Infusion reactions are described in up to 2% of patients, and can be treated with prolongation of infusion time, as well as with corticosteroids. Also, rare cases of toxic epidermal necrolysis are described. Although they are quite frequent, grade 3-4 skin reactions develop in 1-2% of patients. Most patients are treated with emollients and local corticosteroids, as well as systemic corticosteroids and antihistamines, and for pruritus, gabapentin and pregabalin are advised. Development of vitiligo-like

Table 4. Frequency of immune related side effects of checkpoint inhibitors

	Ipilimumab all % (gr 3-4%)	Nivolumab all, % (gr 3-4%)	Pembrolizumab all % (gr 3-4, %)	Nivolumab; Ipilimumab all % (gr 3-4%)
Skin	54.6 (2.5)	38.4 (1.1)	21 (1)	61.9 (6.4)
Rash	21.6 (1.4)	16.9 (0.4)	21 (1)	31.2 (3.2)
Pruritus	34.4 (0.3)	18.4 (0.1)		33.4 (1.7)
Gastrointestinal	42.3 (11.5)	17.7 (1.7)	20 (1)	46.4 (15.7)
Diarrhoea	43 (8.8)	17.2 (1.3)		33.6 (6.2)
Colitis	14 (9.6)	1.1 (0.6)		11.8 (8.4)
Pulmonary	2.2 (0.6)	2 (0.1)	4 (1)	7.6 (1.2)
Pneumonitis	2 (0.6)	1.8 (0.1)		6.9 (1.2)
Endocrine	11.8 (2.5)	10.8 (0.6)	8 (1)	29.7 (4.9)
Thyroid	6.4 (0)	10.1 (0.1)	NR	18.9 (0.9)
Hypophysitis	4.2 (2.2)	0.4 (0.3)		8.6 (1.7)
Renal	NR	1.5 (0.5)	2 (1)	4.7 (1.7)
Hepatic	0.7 (0.1)	6.9 (2.2)	18(1)	29 (17.4)
Lab abnormal.	NR	0.4 (0.1)		18.2 (8.4)
Infusion reactions	NR	4.8 (0.3)	NR	2.5 (0)
irAE	86.2 (27.7)	86.3 (20.8)		95.8 (58.5%)
Treatment discontinuation	16.1 (14.1)	11.5 (7.7)		39.6 (31)



Figure 4. Generalized eczema that developed during treatment with pembrolizumab



Figure 5. Vitiligo-like depigmentation in a patient with near complete response to pembrolizumab



Figure 4. / Figure 5. MMA Belgrade patient

depigmentation in patients treated with anti-PD1 and anti-CTLA-4 has been linked to better and durable responses (16) (Figure 6).

Pulmonary irAE. These adverse drug reactions have been more frequently reported in non-small cell lung cancer than in melanoma, where they occur in up to 14% of patients, grade 3 or 4 in up to 2% of patients. Pneumonitis is the most frequent and it presents with dry, unproductive cough, tachypnoea and dyspnoea, cyanosis and fatigue. In chronic form it develops in interstitial fibrosis after 6-9 months. Diagnostic work up is needed to exclude respiratory infections. The median time to development of pneumonitis was 19 weeks in studies with pembrolizumab and 9 weeks in case of nivolumab. Early diagnosis is necessary and treatment with 1 mg/kg BW or 2-4 mg/kg BW for grade 3-4 is necessary (6-8, 10, 17, 18).

Gastrointestinal irAE. Diarrhoea and colitis develop in 17% of melanoma patients treated with nivolumab and in up to 2.8% of patients treated with pembrolizumab. However, with ipilimumab the older anti-CTLA-4 antibodies severe colitis with bowel perforation was also reported leading to lethal outcome in the first reported studies, probably because of the inexperience with this class of drug, late diagnosis and failure to introduce treatment early (6-8, 10, 17, 18).

Patients with colitis present with diarrhoea fever, abdominal pain, rectal bleeding, weight loss and nausea and vomiting, IF grade 2, it is crucial to withhold therapy, perform diagnostic work-up and exclude other causes (e.g. *Clostridium difficile* infection or other bacterial/viral pathogens), perform colonoscopy with biopsy if diarrhoea is persistent and introduce high dose corticosteroid to prevent further complications and bowel perforation. If corticosteroids are not effective, infliximab must be introduced. Autoimmune colitis resolves with therapy in 1-2 weeks and when grade 1, therapy can be continued. Patients that have history of autoimmune colitis on ipilimumab can be treated with anti-PD1 therapy, usually without this adverse event.

Endocrine side effects. The most frequent endocrine toxicity is autoimmune thyroiditis which is more common in anti-PD1 treatment in comparison to anti-CTLA-4. In contrast, ipilimumab frequently induces autoimmune hypophysitis. Frequent monitoring of thyroid function before and during therapy is advised. In cases with headache, visual disturbances and tiredness, cortisol and sodium check is necessary to exclude autoimmune hypophysitis. Also, iatrogenic autoimmune diabetes mellitus can develop, with high glucose levels and need for insulin treatment. Endocrine events develop from 4 to 18 weeks. Treatment should be continued with hormonal substitution (6-8, 10, 17, 18).

Other irAE. Of renal events, nephritis is the most common and develops in up to 3% of patients. Hepatic drug related events manifest as asymptomatic increased AST, ALT, GGT and also rarely bilirubin, with a median time to onset of 4-19 weeks (6-8, 10, 17, 18).

All major oncology organisations have developed recommendations for the treatment of irAE which are also based on CTCAE grading of adverse events (Table 5) (17, 18).

Early diagnosis and treatment of immune related adverse events is very important to prevent further complications of treatment that can lead to fatal outcome, as is the case with bowel perforation due to severe autoimmune colitis. Early introduction of high dose corticosteroid therapy (2 mg/kg BW) is mandatory, as well as diagnostic work-up to exclude disease progression or infection. IF corticosteroids are not effective, infliximab for autoimmune colitis, mycophenolate mofetil for autoimmune hepatitis should be started. For endocrine toxicity, the treatment is usually continued with hormonal substitution.

In conclusion, new treatments for metastatic melanoma have changed the prognosis for patients, with a significant proportion of patients being alive after years of treatment. However, their introduction is accompanied by emergence of new and not completely understood side effects and their early recognition and treatment can lead to better compliance and better treatment outcomes.

Table 5. General principles of irAE treatment based on CTCAE classification

Grade 1*	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Continue ICI** therapy, symptomatic therapy, close follow-up	Grade 2 Hold ICI therapy Diagnostic work-up Start corticosteroid therapy and resume ICI when corticosteroid is tapered to ≤ 10 mg/day and patient remains symptom-free (grade ≤ 1) If irAE returns on resuming ICI: Grade ≤ 2 : temporarily hold ICI Grade ≥ 3 : permanently discontinue ICI If using combination anti-CTLA-4/anti-PD-1 immunotherapy, continue anti-PD-1 agent only	Withhold ICI; Start corticosteroid therapy and consider resuming ICI when corticosteroid is tapered to ≤ 10 mg/day and patient remains symptom-free (grade ≤ 1) If irAE returns: permanently discontinue ICI Consider hospitalization	permanently discontinue ICI and hospitalize

*grading based on CTCAE 4 classification version 2; **ICI - immune checkpoint inhibitor

References:

1. Ugurel S, Röhm J, Ascierto PA, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. *Eur J Cancer*. 2017; 83:247-257.
2. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003; 4:748-59.
3. Long GV, Eroglu Z, Infante J, et al. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 1; 36(7):667-673.
4. Callahan MK, Kluger H, Postow MA, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Updated Survival, Response, and Safety Data in a Phase I Dose-Escalation Study. *J Clin Oncol*. 2018; 36(4):391-5.
5. Hodi S, Kluger H, Sznol M, et al. Durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial. *AACR 2016 Annual Meeting New Orleans*; 2016: abstract CT001.
6. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016; 60:190-209.
7. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016; 60:210-25.
8. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016; 45:7-18.
9. Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol* 2015; 7(2):122-36.
10. Ascierto PA, Bastholt L, Hersey P, Cinat G, Eggermont AM, Hauschild A, Espinosa E, Robert C. Side effects and toxicities of targeted therapies in stage IV melanoma. *Am J Ther* 2015; 22(1):44-53.
11. Dy GK, Adjei AA. Understanding, recognizing, and managing toxicities of targeted anticancer therapies. *CA Cancer J Clin* 2013; 63(4):249-79.
12. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, et al. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signalling pathways. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72(2):221-36;
13. Chen AP, Setser A, Anadkat MJ, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: The Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0. *J Am Acad Dermatol* 2012 Nov; 67(5):1025-39.
14. Dummer R, Ascierto PA, Gogas H, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(10):1315-1327
15. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015; 33(7):773-81.
16. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017; 5(1):95.

17. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Supplement_4):iv264-iv266.
18. Common Terminology Criteria for Adverse events V4.03. US Department of health and human services, 2009. Available at: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

TOKSIČNOSTI CILJANE TERAPIJE I IMUNOLOŠKI UZROKOVANE NUSPOJAVE NA LIJEKOVE IMUNOTERAPIJE U LIJEČENJU METASTATSKOG MELANOMA

Ciljana terapija i imunoterapija promijenili su način na koji se tretira metastatski melanom, kancer koji je otporan na kemoterapiju. U vremenu prije ovih inovacija, prosječan vijek preživljavanja bolesnika sa metastatskim melanomom bio je 6 mjeseci, dok je danas evidentna stopa preživljavanja do 5 godina u 34% slučajeva (i 50% u dobrim prognostičkim skupinama). Međutim, oba ova tretmana imaju nuspojave, a kožne su najčešće. Liječnici u onkološkim centrima, ali i liječnici primarne zdravstvene zaštite, trebaju biti svjesni njihovog spektra, koji se razlikuje za svaku klasu lijeka: BRAF inhibitori, MEK inhibitori i imunoterapija s anti-PD1 i anti-CTLA4. Dok BRAF inhibitori imaju najizraženije nuspojave koje su specifične za klasu, također postoje i nuspojave koje su specifične za lijek. Na primjer, vemurafenib uzrokuje fotosenzitivnost, koja nije specifična za dabrafenib, dok dabrafenib izaziva pireksiju, koja se pojavljuje mnogo rjeđe sa drugim BRAF inhibitorima. Kožni osip i kožne neoplazme koji se razvijaju usljed paradoksalne aktivacije RAS signalizacije opisani su kod monoterapije BRAF inhibitorom. Ove nuspojave su mnogo rjeđe u kombiniranoj terapiji s inhibitorima BRAF i MEK, dok sam MEK inhibitor uzrokuje karakterističnu akneiformnu erupciju i seroznu retinopatiju. Imunološke nuspojave na lijekove su obilježje imunoterapije inhibitorima imunoloških kontrolnih točaka, i mogu utjecati na svaki organski sistem, a najčešće na kožu, pluća i gastrointestinalni sistem, uz diferencijalnu učestalost zabilježenu s anti-CTLA4 terapijom i anti-PD-1 terapijom. Kožne reakcije najčešće uključuju pruritus i ekcematozne reakcije, kao i hipopigmentaciju sličnu vitiligu, koja se povezuje s boljom reakcijom na liječenje. U ovom pregledu, prikazane su česte i rijetke nuspojave, kao i aktualni algoritmi za njihovo liječenje.

Ključne riječi: melanom, imunološki uzrokovane nuspojave, toksičnost, ciljana terapija, ciljani inhibitori.

MELANOMI MAKSILOFACIJALNE REGIJE – EPIDEMIOLOŠKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA S HIRURŠKI TRETIRANIM MELANOMOM

Faris Fočo¹, Aiša Rašiti², Salih Saračević³

¹Klinika za maksilofacijalnu hirurgiju, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Sarajevo, Bosna i Hercegovina, ²Privatna stomatološka ordinacija “Dr Fočo”, Sarajevo, Bosna i Hercegovina, ³Oružane snage Evropske unije, EUFOR/NATO, Sarajevo, Bosna i Hercegovina
e-mail: drfarisfoco@gmail.com

Lektorica za B/H/S jezik: Zenaida Karavdić

Lektor za engleski jezik: Adnan Arnautlija

Primljen: 2018, prihvaćen: 2018, objavljen: 2019.

Apstrakt

Uvod. Ciljevi istraživanja su prikazati podatke i rezultate dijagnoze i tretmana melanoma maksilofacijalne regije, evidentirane u desetogodišnjem periodu (2007–2017), prikazati spolnu i starosnu strukturu pacijenata s melanomom maksilofacijalne regije, uporediti stadije bolesti prema TNM klasifikaciji i korelirati ih s Breslow i Clark klasifikacijama, korelirati prisustvo ili odsustvo limfovaskularne invazije sa stadijima bolesti prema TNM klasifikaciji, broj recidiva bolesti korelirati sa stadijima bolesti po TNM klasifikaciji. **Materijal i metode.** Provedena je retrospektivna studija. U studiju su uključeni pacijenti s hirurški tretiranim melanomom maksilofacijalne regije liječeni u Kliničkom centru Univerziteta u Sarajevu na Klinici za maksilofacijalnu hirurgiju, u periodu od 2007. do 2017. godine. **Rezultati.** Od ukupnog broja hirurški tretiranih novih slučajeva melanoma maksilofacijalne regije ($n=55$) u desetogodišnjem periodu, 29 pacijenata (52,7%) su muškog spola. Postoji statistički značajna povezanost između muškog spola i smrtnog ishoda, $\chi^2(1)=4.097$, $p=0,043$. S provedenim Hi-kvadrat testom i post-hoc analizom utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike u medijani površine i veličine melanoma u odnosu na limfovaskularnu invaziju odstranjenje promjene, $\chi^2(2)=11.404$, $p=0,003$, odnosno post-hoc kod melanoma bez limfovaskularne invazije (108 mm², IQR=35 to 266) i s limfovaskularnom invazijom (400 mm², 97,5 to 900) ($p=0.003$). Postoji statistički značajna pozitivna korelacija između TNM klasifikacije i broja relapsa bolesti, $r_s(52)=0,465$, $p=0,001$, te postoji statistički značajna pozitivna korelacija između stadija bolesti prema TNM klasifikaciji i Breslow klasifikacije, $r_s(54)=0,679$, $p<0.001$. **Zaključci.** Terapijski izbor u liječenju melanoma je hirurško odstranjenje tumora u cijelosti

uz patohistološku analizu. Gotovo podjednak broj pacijenata oboljelih od melanoma glave i vrata su i muškog i ženskog spola, pri čemu muški pacijenti imaju veću stopu smrtnosti. Biopsija, kao metoda uzimanja uzorka, nije kontraindicirana. Melanomi glave i vrata okarakterisani kao Breslow T1 i Clark I i II imaju dobru prognozu, s visokim stepenom izlječenja i niskom stopom relapsa bolesti. Stadij 3. i 4. bolesti prema TNM klasifikaciji u direktnoj su vezi s višom Breslow klasifikacijom, a istovremeno povećavaju i broj relapsa bolesti. I prisustvo limfovaskularne invazije u direktnoj je vezi sa stadijem bolesti prema TNM klasifikaciji.

Ključne riječi: melanom, Breslow, Clark, relaps, limfovaskularna invazija

Uvod

Melanomi su najteži i najagresivniji oblici raka kože i sluznica. Razvijaju se iz melanocita, pigmentnih stanica kože koji se nalaze u mladežima, ali se mogu razviti i iz melanocita normalne kože (1, 2). Melanom je važan javnozdravstveni problem jer je odgovoran za 79% smrtnih slučajeva od malignoma kože (3-5).

Osnovna karakteristika kliničke slike sumnje na melanom je asimetrični oblik nepravilnih ili nazubljenih rubova, zatim promjena boje koja može varirati od tamnoplave, preko smeđe do crne, sivkaste pa čak i bjelkaste boje. Boju određuju zrnca pigmenta melanina koja se nalaze u citoplazmi ćelija. Ponekad, tumor ima tek neznatnu količinu pigmenta ili ga uopće nema, kada govorimo o *melanoma amelanoticum*.

Učestalost melanoma je u stalnom porastu a razlozi za kontinuirano povećanje incidence su mnogobrojni (4). Uzrok nastanka melanoma nije poznat, a važan faktor u njegovom razvoju može biti hormonalna alteracija i intermitentno izlaganje sunčevom zračenju, povremeno i jakog intenziteta, naročito u ranom djetinjstvu i adolescentnoj životnoj dobi (6, 7). U maksilofacijalnom području melanomi se javljaju na koži lica i sluznici usne šupljine.

Od melanoma češće obolijevaju muškarci, starosne dobi između 40 i 70 godina života. U dječijoj dobi je maligni melanom rijedak i obuhvaća manje od 1% svih zloćudnih tumora do 14. godine života (8).

Maligni melanom se lako i brzo širi u udaljene dijelove tijela. Osim lokalne agresivnosti, karakterizira ga i sklonost ranom limfogenom i/ili hematogenom metastaziranj. Melanom prati neuobičajena morfološka raznolikost, jer tumor može varirati po veličini, obliku, boji, dubini prodora tumorskog tkiva, kao i u sekundarnim promjenama, npr. vlaženju, stvaranju krasta, erozija, ulceracija.

Prema histološkoj slici i rastu tumora, postoji nekoliko tipova melanoma: lentigo maligna (melanoma in situ), lentigo maligna melanoma, površinsko šireći melanom, nodularni melanom i akrolentiginozni melanom.

Prema dosadašnjim istraživanjima maligni melanom u 80% slučajeva nastaje na prethodno nepromijenjenoj koži, a može nastati i kod promjena na postojećim mladežima. U nekoliko posljednjih desetljeća imamo povećan broj oboljelih od malignog melanoma, što možemo dovesti u vezu i s klimatskim promjenama i s povećanim brojem odlazaka u solarij. Zatim, svijetla koža, crvena ili plava kosa, svijetle oči, opekotine od sunčevog zračenja prije 20. godine, kongenitalni (urođeni) mladeži veći od 2 mm, kao i nastanak novih te rast već postojećih – veličine od 6 mm i više (10, 11), atipični mladeži (veliki, neravni, neravnomjerno obojeni, nepravilnih ivica), prisustvo brojnih “sunčevih pjega” na leđima, postojanje slučajeva melanoma u bliskoj porodici, oslabljen imuni sistem (osobe s leukemijom, drugim karcinomima, oboljeli od HIV, stanja nakon transplantacije organa ili upotrebe lijekova koji snižavaju otpornost), kancerogene supstance (ugljeni katran, kreozot, neki pesticidi i herbicidi, radij), povećavaju rizik, koji raste s godinama, a melanom je ukupno gledano češći kod muškaraca nego kod žena.

Od ukupnog broja svih melanoma, 10–20% otpada na područje glave i vrata, od tog broja 47% su lezije na licu, 29% promjene na vratu, tjemenu 14% i uhu 10%. Više od polovine svih melanoma sluznica otpada na područje glave i vrata (12-16).

Kod osoba bijele rase učestalost ovih tumora je značajno veća nego kod osoba crne rase. Epidemiološke studije izvještavaju da su melanomi češći kod bijele rase (površno šireći, nodularni i lentigo maligni melanom, akralni melanom je češći kod crne rase), naročito kod ljudi svjetlije puti, kose i očiju. Crnci rijetko obolijevaju od melanoma i obično je lociran na svijetlim dijelovima kože (dlanovi i tabani – to je klinička vrsta akralni) (3). Azijati također imaju nisku incidencu obolijevanja od malignog melanoma.

Ako se melanom pravovremeno uoči i hirurški odstrani u ranoj fazi razvoja, bolest je izlječiva, što nije slučaj kod uznapredovalog stadija (17). Pravovremena dijagnoza glavni je preduvjet uspješnog liječenja melanoma. U dijagnostici iznimno važnu ulogu imaju lična i porodična anamneza, detaljan klinički pregled i patohistološka analiza. Od neinvazivnih metoda neizostavna je dermatoskopija (dermoskopija) kao standard (18).

Kako bi se navedene promjene lakše pratile, osmišljeno je **ABCDEFGF pravilo** (19-21). Svako veliko slovo ima svoje pojašnjenje:

- A – asimetrija (engl. *asymmetry*) – nepravilan oblik (*irregular border*);
- B – rubovi (engl. *border*) – nazubljeni, nepravilni;
- C – boja (engl. *colour*) – od svijetlosmeđe do tamnosmeđe, nehomogena boja (*changes in color*);

- D – dijametar (engl. *diameter*) – svaki novoizrasli mladež/nevus veći od 6 mm treba pobuditi sumnju na melanom;
- E – (engl. *evolving*) – zadebljanje i uzdignuće prethodno “mirnog” nevusa;
- F – (engl. *feeling*) – subjektivan osjećaj boli, svrbeža i peckanja (ovo ponekad može biti i familijarna anamneza, a kod nodoznog oblika F je *firm to touch* – tvrd na dodir, misli se na nodus);
- G – (engl. *growth*) – porast lezije.

Petogodišnje preživljavanje, prema dostupnoj literaturi, kreće se od 5 do 20%, prema različitim autorima, jer je ovo vjerovatno rezultat kasnog javljanja bolesnika, ali i neefikasnog izlječenja i razloga brzog metastaziranja veoma bogatim limfnim i vaskularnim sistemom glave i vrata (22-25).

Nakon histološke potvrde dijagnoze melanoma ekscizijskom biopsijom, slijedi provjera limfnih čvorova najbližih melanomu, tj. sentinel čvora u koji se primarno drenira tumor. Biopsija sentinel-čvora važna je kod određivanja stadija bolesti i odabira vrste hirurškog zahvata, a indicirana je kod nepalpabilnih limfnih čvorova u svih tumora debljih od 1,00 mm (26). U određenim slučajevima sentinel biopsija se radi ako postoji ulceracija ili su IV/V stepena po Clarku.

Sentinel limfni čvor se pregleda imunohistohemijski, a kod potvrde metastaza indicirana je kompletna limfadenektomija (disekcija).

Ciljevi istraživanja

Ciljevi istraživanja su:

- 1) Iz raspoloživog kliničkog materijala, protokola bolesnika i kazuistike prikazati podatke i rezultate dijagnoze i liječenja melanoma maksilofacijalne regije evidentirane u desetogodišnjem periodu.
- 2) Prikazati spolnu i starosnu strukturu oboljelih i hirurški tretiranih pacijenata od melanoma maksilofacijalne regije i međusobno ih korelirati.
- 3) Uporediti stadije bolesti prema TNM klasifikaciji i korelirati ih s Breslow i Clark klasifikacijama.
- 4) Korelirati prisustvo ili odsustvo limfovaskularne invazije sa stadijima bolesti prema TNM klasifikaciji.
- 5) Evidentirati broj recidiva bolesti i korelirati ih sa stadijima bolesti po TNM klasifikaciji.
- 6) Uporediti rezultate našeg istraživanja s rezultatima drugih autora.
- 7) Prezentiranim radom i rezultatima rada dati doprinos stvaranju centra za dijagnostiku i liječenje melanoma na teritoriji Bosne i Hercegovine.

- 8) Troškovi tretmana liječenja melanoma – Uzimajući u obzir rastuću incidencu raka kože, veoma je važno razumjeti veličinu problema s ekonomskog aspekta. Troškovi liječenja melanoma uključuju sve stadije melanoma kod pacijenata u FBiH u desetogodišnjem periodu.

Tabela 1. Troškovi medikamentozne terapije kod pacijenata s melanomom u FBiH u periodu 1. 1. 2007. – 31. 12. 2017.

Kanton	Broj pacijenata	Visina troškova (KM*)
Bosansko-podrinjski kanton	5	7.234
Kanton 10	10	10.717
Hercegovačko-neretvanski kanton	44	59.272
Kanton Sarajevo	94	307.466
Posavski kanton	3	8.822
<i>Povratnici u entitet RS /Bratunac/</i>	3	3.199
Srednjobosanski kanton	43	88.831
Tuzlanski kanton	143	228.420
Unsko-sanski kanton	34	27.532
Zapadnohercegovački kanton	11	43.761
Zeničko-dobojski kanton	120	223.928
Ukupno	510	1,009.182

Izvor: Zavod za osiguranje i reosiguranje FBiH 2018.; KM* – konvertibilna marka

Tabela 2. Troškovi medikamentozne terapije i usluga kod pacijenata s melanomom u FBiH u periodu 1. 1. 2007. – 31. 12. 2017.

Kanton	Broj pacijenata	Visina troškova (KM*)
Bosansko-podrinjski kanton	5	21.276
Kanton 10	11	12.695
Hercegovačko-neretvanski kanton	55	109.445
Kanton Sarajevo	120	413.179
Posavski kanton	3	8.822
<i>Povratnici u entitet RS /Bratunac/</i>	3	3.216
Srednjobosanski kanton	52	181.991
Tuzlanski kanton	165	279.023
Unsko-sanski kanton	37	44.968
Zapadnohercegovački kanton	12	47.943
Zeničko-dobojski kanton	134	334.105
Ukupno	597	1,456.663

Izvor: Zavod za osiguranje i reosiguranje FBiH 2018.; KM* – konvertibilna marka

Pacijenti i metode

Dizajn studije i način prikupljanja podataka

Provedena je retrospektivna studija. U studiju su uključeni pacijenti sa hirurški tretiranim melanomom u Klinici za maksilofacijalnu hirurgiju KCUS, u periodu 2007–2017. (n=55). Kao izvor podataka korištene su medicinske historije bolesti pacijenata. Podaci o visini troškova liječenja melanoma preuzeti su iz Zavoda zdravstvenog osiguranja i reosiguranja FBiH.

Etički aspekt

Sve procedure su provedene prema etičkim standardima ustanove i/ili nacionalnim komitetom za istraživanje, a u skladu sa Helsinškom deklaracijom (1964) i poslije prihvaćenom revizijom, ili usporedivim etičkim standardima.



Slika 1. Melanomi na vratu

Fotoarhiv autora Fočo F.



Slika 2. Melanom na donjem očnom kapku

Fotoarhiv autora Fočo F.



Slika 3. Melanom oka

Fotoarhiv autora Fočo F.



Slika 4. Melanom na čelu

Fotoarhiv autora Fočo F.



Slika 5. Melanom parotidne regije

Fotoarhiv autora Fočo F.



Slika 6. Melanom uške

Fotoarhiv autora Fočo F.



Slika 7. Melanom maksile

Fotoarhiv autora Fočo F.



Slika 8. Melanom temporalne regije

Fotoarhiv autora Fočo F.

Statistička analiza

Rezultati su izraženi kao medijan i interkvartilni raspon (IQR) u slučaju normalno distribuiranih kontinuiranih varijabli. Za testiranje normalnosti distribucije kontinuiranih brojčanih vrijednosti korišteni su pregled histograma i kvantilnih dijagrama te Kolmogorov–Smirnov test Lilliefors korekcijom. U slučaju kategorijskih varijabli, korištene su apsolutne i relativne frekvencije (%). Za procjenu asocijacije između kategorijskih varijabli, korišten je Hi-kvadrat test i Fišerov test. Korišten je Student t-test ili Mann-Whitney test za usporedbu dvije grupe u zavisnosti od distribucije kontinuiranih varijabli. Kruskal-Wallis test je korišten za procjenu da li postoji statistički značajna

razlika u veličini melanoma između grupa s različitim histopatološkim nalazom: bez limfovaskularne invazije ($n=27$), limfovaskularna invazija ($n=18$) i metastaza ($n=6$). Nakon toga, korištena su poređenja parova koristeći proceduru prema Dunnu (1964) s Bonferroni korekcijom za multipla poređenja. Bonferroni korekcija je setovana na vrijednost nivoa signifikantnosti $\alpha=0,5/3=0,017$. Spearmanov test korelacije je korišten za procjenu povezanosti između nenormalno distribuiranih kontinuiranih varijabli i ordinalnih varijabli. P-vrijednost <0.05 smatrana je signifikantnom. Statistička analiza je provedena koristeći statistički softver SPSS Release 19.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA.

Rezultati

Od ukupnog broj hirurški tretiranih novih slučajeva melanoma ($n=55$) u 10-godišnjem periodu, 29 pacijenata (52,7%) su muškog spola. Većina pacijenata je iz Kantona Sarajevo – 34 (61,8%). Odnos muškog i ženskog spola je 1:1 (29:26 ili blago u korist muškaraca). Dvije trećine pacijenata (65,5%) imaju ≥ 60 godina. Medijana starosne dobi kod pacijenata ženskog spola iznosi 63,5 godina (55,5 do 67), a kod muškog spola medijana iznosi 64 godine (56,5 do 75).

Postoji statistički značajna povezanost između spola i smrtnog ishoda, $\chi^2(1)=4,097$, $p=0,043$ (Tabela 3). Posmatrajući stadij bolesti prema TNM klasifikaciji, 52,7% ($n=29$) pacijenata su bili u stadiju 1, 18,3% ($n=10$) su imali stadij 2, dok je 29% ($n=16$) imalo stadij 3 ili 4.

Analizirajući Breslow klasifikaciju, podjednak broj pacijenata je imao zabilježenu Breslow T1 i T3 klasu, tj. debljinu promjene od 0,76 do 1,5 mm, odnosno preko 4 mm (27,8%). Najmanje je bilo Breslow T3 klase ($n=10$, odnosno 18,5%). Breslow T4 je imalo ($n=15$) 27,8% pacijenata.

Uzimajući u obzir Clark klasifikaciju, tj. dubinu penetracije melanoma, odnosno zahvaćenost slojeva tkiva, najviše je bilo Clark I ($n=19$), zatim Clark II ($n=18$); a gotovo podjednako je bilo ostalih triju slojeva, od čega je 24,1% ($n=13$) pacijenata imalo stadij Clark IV i Clark V.

Stopa petogodišnjeg preživljenja pacijenata muškog spola s melanomom iznosi 86,2%, dok kod pacijenata ženskog spola iznosi 100%.

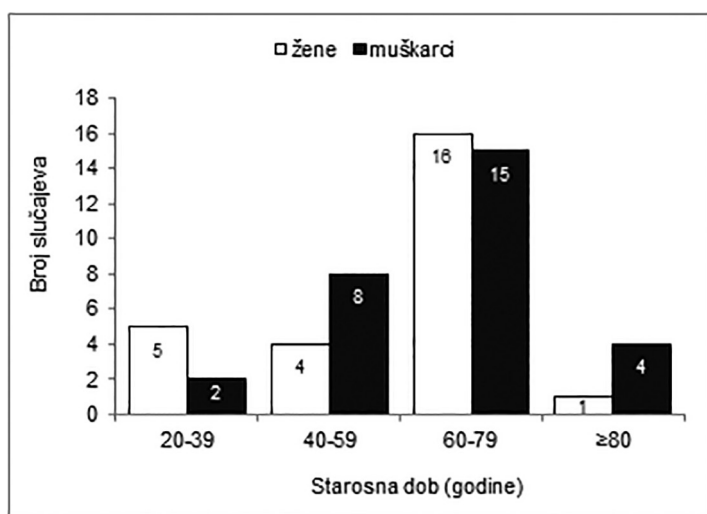
Karakteristike pacijenata s melanomom prema spolu prikazane su u Tabeli 3.

Tabela 3. Demografske i kliničke karakteristike 55 slučajeva melanoma u 10-godišnjem periodu

Varijable	Žene (n=26)	Muškarci (n=29)	Ukupno (N=55)	p-vrijedn- ost
Starosna dob / Me (IQR)	63,5 (55,5 to 67)	64,0 (56,5 to 75)	64,0 (56 to 69)	0,244
Broj recidiva				
0	12 (48%)	10 (37%)	22 (42,3%)	0,522
1	6 (24%)	7 (25,9%)	13 (25%)	
2	3 (12%)	5 (18,5%)	8 (15,4%)	
≥3	4 (16%)	5 (18,5%)	9 (17,3%)	
Primarno mjesto melanoma				
koža	23 (88,5%)	26 (89,7%)	49 (89,1%)	0,990
mukoza	2 (7,7%)	2 (6,9%)	4 (7,3%)	
oko i orbita	1 (3,8%)	1 (3,4%)	2 (3,6%)	
Anatomska lokalizacija				
vrat	3 (11,5%)	6 (20,7%)	9 (16,4%)	0,431
glava	7 (26,9%)	10 (34,5%)	17 (30,9%)	
ostalo	16 (61,5%)	13 (44,8%)	29 (52,7%)	
Clark klasifikacija				
1	8 (30,8%)	11 (39,3%)	19 (35,2%)	0,516
2	10 (38,5%)	8 (28,6%)	18 (33,3%)	
3	3 (11,5%)	1 (3,6%)	4 (7,4%)	
4	3 (11,5%)	3 (10,7%)	6 (11,1%)	
5	2 (7,7%)	5 (17,9%)	7 (13%)	
Breslow klasifikacija				
1	7 (26,9%)	7 (25%)	14 (25,9%)	0,097
2	10 (38,5%)	5 (17,9%)	15 (27,8%)	
3	3 (11,5%)	7 (25%)	10 (18,5%)	
4	6 (23,1%)	9 (32,1%)	15 (27,8%)	
Stadij prema TNM klasifikaciji				
1	14 (53,8%)	15 (51,7%)	29 (52,7%)	0,352
2	6 (23,1%)	4 (13,8%)	10 (18,3%)	
3	2 (7,7%)	6 (20,7%)	8 (14,5%)	
4	4 (15,4%)	4 (13,8%)	8 (14,5%)	

Varijable	Žene (n=26)	Muškarci (n=29)	Ukupno (N=55)	p-vrijednost
Patohistološki nalaz				
Bez limfovaskularne invazije	15 (57,7%)	13 (46,4%)	28 (51,9%)	0,254
Prisutna limfovaskularna invazija	10 (38,5%)	10 (35,7%)	20 (37%)	
Metastaza	1 (3,8%)	5 (17,9%)	6 (11,1%)	
Rubovi melanoma				
neoštro ograničeni	18 (72%)	17 (63%)	35 (67,3%)	0,488
oštro ograničeni	7 (28%)	10 (37%)	17 (32,7%)	
Smrtni slučaj				
ne	26 (100%)	23 (79,3%)	49 (89,1%)	0,043
da	0 (0%)	6 (20,7%)	6 (10,9%)	

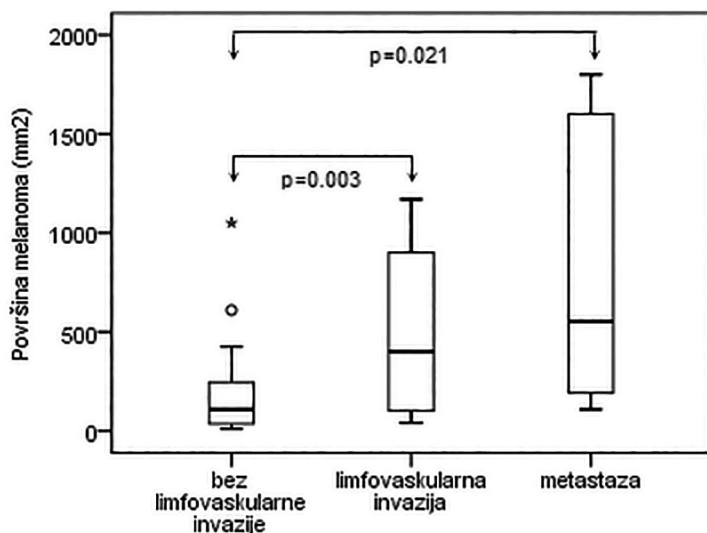
Distribucija po spolu i starosnom dobu kao i evidentiranje novootkrivenih slučajeva melanoma prikazani su na Grafikonu 1.



Grafikon 1. Broj slučajeva melanoma prema spolu i starosnoj dobi u 10-godišnjem periodu

Postoji statistički značajna razlika u medijani površine melanoma i patohistološki verificirane limfovaskularne invazije, $\chi^2(2)=11,404$, $p=0,003$.

Provedena je post-hoc analiza koja je također potvrdila postojanje statistički signifikantne razlike u medijani površine melanoma i odsustva limfovaskularne invazije (108 mm², IQR=35 to 266) i prisutne limfovaskularne lezije (400 mm², 97,5 to 900) ($p=0,003$) (Grafikon 2).



Grafikon 2. Površina melanoma (mm^2) i limfovaskularna invazija

Postoji statistički značajna pozitivna korelacija između stadija bolesti klasificiranih prema TNM klasifikaciji i broja relapsa bolesti, $r_s(52)=0,465$, $p=0,001$, te postoji statistički značajna pozitivna korelacija između stadija bolesti prema TNM klasifikaciji i Breslow klasifikacije, $r_s(54)=0,679$, $p<0,001$.

Na fotografijama od 9. do 14. prikazani su primarni melanomi i metastaze melanoma sa hirurškom terapijom.



Slika 9. Metastaza melanoma retroaurikularno
Fotoarhiv autora Fočo F.



Slika 10. Proširena disekcija kod istog pacijenta
Fotoarhiv autora Fočo F.



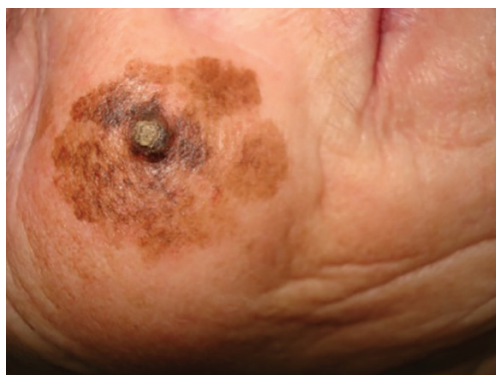
Slika 11. Metastaza melanoma na vratu desno

Fotoarhiv autora Fočo F.



Slika 12. Odstranjena metastaza kod istog pacijenta

Fotoarhiv autora Fočo F.



Slika 13. Melanom kože obraza desno

Fotoarhiv autora Fočo F.



Slika 14. Crtež i plan odstranjenja i rekonstrukcije

Fotoarhiv autora Fočo F.

Diskusija

U toku desetogodišnjeg rada i liječenja oboljelih od malignog melanoma, zabilježili smo ukupno 55 pacijenata, a uradili smo ukupno 84 operativne procedure. Kod 30 pacijenata smo zabilježili metastaze ili limfovaskularnu invaziju, što je ukazivalo na potrebu za dodatnim hirurškim procedurama, u smislu reekscizije mjesta prethodno odstranjenog melanoma ili provođenja nekog oblika limfadenektomije, odnosno disekcije vrata. Istraživanja i rezultati do kojih su 2017. došli *G. Lee i saradnici* (27) vrlo su slični rezultatima u našoj studiji. Među značajnim prognostičkim faktorima u liječenju melanoma i stepenu preživljavanja s relapsom ili bez relapsa osnovne bolesti, zabilježili su 61% recidiva kod pacijenata s III stadijem bolesti i s prosječno 6 mjeseci preživljavanja, dok su pacijent s IV stadijem bolesti imali prosječno 4,4 mjeseca perioda preživljavanja. Naši rezultati pokazuju da je od ukupnog broja pacijenata po

jedan lokalni recidiv zabilježen kod 13 pacijenata, po dva lokalna recidiva kod 8 pacijenata, i tri i više recidiva osnovne bolesti kod 9 pacijenata.

Kad je u pitanju odnos muškog i ženskog spola, u našem istraživanju zabilježen je gotovo jednak odnos među spolovima (odnos 1:1). To je u skladu s većinom autora koji bilježe svoja istraživanja. Istovremeno je i prosječna starost po spolovima gotovo identična. Najmlađi pacijent je imao 23, a najstariji 87 godina i oba su bili muškog spola. Adekvatna hirurška terapija u prvom aktu obezbjeđuje visok stepen izlječenja, kao i duži vremenski period bez recidiva osnovne bolesti.

Shodno tome, istraživanja *R. Sawh-Martineza i saradnika* (28) provedena 2014. godine izvještavaju o rezultatima tretmana melanoma glave i vrata gdje se ističe neophodnost adekvatnog hirurškog liječenja po svim principima i pravilima jer smanjuje broj lokalnih recidiva ili metastaza.

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

U svom radu smo se u velikoj mjeri pridržavali datih uputa, što se vidi iz Tabele 3, odnosno adekvatnih hirurških rubova. Iznimku čine velike ekscizije melanoma stadija 3 i 4 lokaliziranih na licu (nos, vjeđe), ponekad teško izvedive, pa se iz funkcijskih i estetskih razloga rubovi mogu smanjiti. *Augenstein AC i saradnici* (29), *Chattopadhyay C. i saradnici* (30) i *Yonekawa Y. i saradnici* (31) u svojim radovima ukazuju na limite radikalnog hirurškog zahvata naspram lokalizacije primarnog melanoma, naročito regije oka i nosa.

Jovanović P. i saradnici (32) potvrđuju da su okularni melanomi drugi najčešći tip melanoma kože i sluznica oka. U našoj studiji smo zabilježili da je najčešća lokalizacija melanoma bila na koži kod 49 pacijenata (89%), pri čemu prednjače lice, nos, palpebra i poglavina.

Istraživanja koja su proveli *Barbour S. i saradnici* (33) govore o stepenu preživljavanja i spolnoj strukturi te smrtnosti kod pacijenata s IIIB stadijem bolesti. U toku istraživanja utvrdili smo da postoji statistički značajna veza između spola i smrtnog ishoda. Naime, od ukupnog broja zabilježili smo 6 smrtnih slučajeva, i to isključivo kod osoba muškog spola.

Također, postoji statistički značajna razlika u medijani površine melanoma i patohistološke verifikacije limfovaskularne invazije. Rezultati koje

objavljaju *Cappello ZJ. i saradnici* (8) također potvrđuju vezu i statističku povezanost između debljine tumora, površine melanoma i pojave ulceracija s lošijim ukupnim preživljavanjem oboljelih od melanoma glave i vrata.

Post-hoc analiza je potvrdila postojanje statistički signifikantne razlike u medijani između površine melanoma i odsustva i prisustva limfovaskularne invazije.

U našoj studiji smo utvrdili da postoji statistički značajna korelacija između stadija bolesti prema TNM klasifikaciji i broja recidiva bolesti, kao i statistički pozitivna korelacija između stadija bolesti prema TNM klasifikaciji i Breslow klasifikaciji melanoma. U svojim radovima, *Boland GM. i saradnici* (9) i *Elder DE* (34) potvrđuju da je Breslow klasifikacija, odnosno debljina, najkorisnija varijabla jer tumori tanji od 0,76 mm imaju dobru prognozu, bez metastaze.

Melanomi nivoa Clark II također imaju dobru prognozu i nemaju sposobnost formiranja tumora ili stvaranju mitotičke aktivnosti u dermisu, što ih svrstava u grupu s dobrom prognozom.

Prognoza se pogoršava s povećanjem debljine i površine melanoma i broja mitotičke aktivnosti jer to direktno vodi širenju melanoma limfnim sistemom. Naime, široka ekscizija melanoma je indicirana upravo zato što melanomi imaju sposobnost širenja u limfne pukotine okolnog tkiva i kože, gdje se mogu razviti tzv. satelitski čvorovi. Staro pravilo za eksciziju iznosilo je 5 cm okolne kože. No, ispostavilo se da sklonost stvaranju satelitskih čvorova ovisi prvenstveno o stepenu invazije tumora u koži, te su zbog te spoznaje širine resekcije postupno reducirane ovisno o stupnju primarne lezije.

Virag M. (35) je 2004. godine na vrlo jasan, jednostavan i argumentovan način iznio činjenice i dao svoj doprinos razbijanju određenih predrasuda vezanih za melanome, kao što su trauma kao bitan faktor u nastanku melanoma, da su udaljene metastaze česte u kasnim stadijima bolesti, da se biopsija zabranjuje, da je neophodna široka ekscizija, da su čisti rubovi pokazatelj adekvatne operacije, da melanomi metastaziraju prvenstveno hematogeno, da limfogene metastaze ukazuju na prisutnu diseminaciju bolesti, da su tumori s najlošijom prognozom te da su najmaligniji tumori kože.

Zaključci

Terapijski izbor u liječenju melanoma je hirurško odstranjenje tumora u cijelosti uz patohistološku analizu. Nakon patohistološke potvrde melanoma slijedi daljnje hirurško liječenje koje uključuje reeksciziju ožiljka i biopsiju sentinelnoga limfnoga čvora (SLNB) za bolesnike s tumorom debljim od 1 mm.

Veličina hirurške ekscizije ne ovisi samo o debljini tumora već isto tako i o sekundarnim promjenama (ulceracije), histološkom tipu te dobi i općem stanju bolesnika, a prognoza bolesti i izlječenja se pogoršava s povećanjem debljine, pojavama ulceracija, brojem mitozâ i drugim atributima.

Gotovo podjednak broj pacijenata oboljelih od melanoma glave i vrata su muškog i ženskog spola, pri čemu muški bolesnici imaju veću stopu smrtnosti. Da od melanoma obolijevaju sve starosne dobi, potvrđuje podatak zabilježen u našoj studiji da je najmlađi pacijent imao 23, a najstariji 87 godina i oba su bili muškog spola.

Biopsija kao metoda uzimanja uzorka nije kontraindicirana jer je niz rado-va pokazao kako ona ne povećava rizik od recidiva, regionalne metastaze niti ubrzane smrti od melanoma.

Široka ekscizija melanoma indicirana je zbog sposobnosti širenja tumora u limfne pukotine okolnih tkiva gdje se mogu razviti tzv. satelitski čvorići, što ovisi o stepenu invazije tumora. Melanomi glave i vrata okarakterisani kao Breslow T1 i Clark I i II imaju dobru prognozu, s visokim stepenom izlječenja i niskom stopom recidiva bolesti.

Određivanje stadija bolesti po TNM klasifikaciji umnogome doprinosi boljem sagledavanju cjelokupne prognoze jer su viši stadiji – 3 i 4 – u direktnoj vezi s višom Breslow klasom, a istovremeno povećavaju i broj recidiva bolesti. I prisustvo limfovaskularne invazije je u direktnoj vezi sa stadijem bolesti prema TNM klasifikaciji.

Nažalost, broj recidiva se povećava kod neadekvatnog primarnog tretmana u početnoj fazi melanoma glave i vrata.

Uza sve navedene savremene metode liječenja melanoma, ne smije se zaboraviti na važnost prevencije nastanka melanoma. Prevencija se provodi edukacijom stanovništva o pravilnoj zaštiti od sunca od najranije životne dobi, primjeni zaštitnih krema i mehaničke fotozaštite, te provođenju samopregleda. Osnovni cilj prevencije i kontrolnih pregleda pigmentnih lezija je rana dijagnoza melanoma, jer je ona od presudne važnosti za tok bolesti i uspjeh liječenja melanoma.

Melanom je samo riječ, ne presuda.

Napomena: Želimo naglasiti da je ova studija limitirana i djelimično ograničena, jer Klinika za maksilofacijalnu hirurgiju (sada je to Klinika za bolesti uha, nosa i grla sa hirurgijom glave i vrata) nema uređaj za detekciju sentinel čvorova.

Reference

1. Contador-Troca M, Alvarez-Barrientos A, Barrasa E, Rico-Leo EM, Catalina-Fernández I, Menacho-Márquez M, et al. The dioxin receptor has tumor suppressor activity in melanoma growth and metastasis. *Carcinogenesis*. 2013 Dec;34(12):2683-93. doi: 10.1093/carcin/bgt248.
2. Tang L, Zhang W, Su B, Yu B. Long Noncoding RNA HOTAIR is associated with motility, invasion, and metastatic potential of metastatic melanoma. *Biomed Res Int*. 2013;251098. doi: 10.1155/2013/251098.
3. Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, et al. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer*. 1995;75(10):2492-8.
4. American Cancer Society. Skin Cancer. www.cancer.org/cancer/skin-cancer.html.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(1):43-66.
6. Mervic L. Prognostic factors in patients with localized primary cutaneous melanoma. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2012;21(2):27-31.
7. Briggs JC. The role of trauma in the aetiology of malignant melanoma: a review article. *Br J Plast Surg*. 1984;37(4):514-6.
8. Cappello ZJ, Augenstein AC, Potts KL, McMasters KM, Bompous JM. Sentinel lymph node status is the important prognostic factor in patients with melanoma of the scalp. *Laryngoscope*. 2013;123(6):1411-5. doi:10.1002/lary.23793.
9. Boland GM, Gershenwald JE. Principles of Melanoma Staging. *Cancer Treat Res*. 2016;167:131-48. doi: 10.1007/978-3-319-22539-5_5.
10. Holtel MR. Skin Cancer-Melanoma. Chief. Editor: Meyers AD. <https://emedicine.medscape.com/article/846566-overview?src=refgatesrc1>, Updated: Feb 11, 2016.
11. Fočo F, Imamović E. Osnovni pojmovi i principi u maksilo-kraniofacijalnoj hirurgiji. Sarajevo: Institut za naučnoistraživački i razvoj KCUS-a; 2012. ISBN 978-9958-631-89-4.
12. Davis NC. Cutaneous melanoma: The queensland experience. *Curr Probl Surg*. 1976;13(5):1-63.
13. Šamija M. i suradnici. *Onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2000:219-23.
14. Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(5):828-34. doi: 10.1016/j.jaad.2006.06.017.
15. Penel N, Mallet Y, Mirabel X, Van JT, Lefebvre JL. Primary mucosal melanoma of head and neck: prognostic value of clear margins. *Laryngoscope*. 2006;116(6):993-5. doi: 10.1097/01.mlg.0000217236.06585.a9.
16. Whiteman DC, Stickley M, Watt P, Hughes MC, Davis MB, Green AC. Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3172-7. doi: 10.1200/JCO.2006.06.1325.
17. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, Breivald M, Ingvar C, Johansson H, Jönsson PE, Krysanter L, Lindholm C, Ringborg U. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer*. 2000;89(7):1495-501.
18. Schmalbach CE, Johnson TM, Bradford CR. The management of head and neck melanoma. *Curr Probl Surg*. 2006;43(11):781-835. doi: 10.1067/j.cpsurg.2006.08.003.
19. Šitum M. *Melanom*. U: Basta-Juzbašić A. (ur.) *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014:687-703. ISBN: 9789531766623.

20. Burgeiro A, Mollinedo F, Oliveira PJ. Ipilimumab and Vemurafenib: two different routes for targeting melanoma. *Curr Cancer Drug Targets*. 2013;13(8):879-94.
21. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin*. 2004;54(3):131-49; quiz 182-4.
22. Rapaport L. Skincancer more deadly when caught during pregnancy. *Medscape*. 2016 Jan 21. <https://www.reuters.com/article/us-health-melanoma-pregnancy/skin-cancer-more-deadly-when-caught-during-pregnancy-idUSKCN0UY26I>.
23. Tellez A, Rueda S, Conic RZ, Powers K, Galdyn I, Mesinkovska NA, Gastman B. Risk factors and outcomes of cutaneous melanoma in women less than 50 years of age. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(4):731-8. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.014.
24. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, Balch C, Bandiera D, Barchuk A, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med*. 1988;318(18):1159-62.
25. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Drzewiecki K, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg*. 1993;218(3):262-7.
26. Golger A, Young DS, Ghazarian D, Neligan PC. Epidemiological features and prognostic factors of cutaneous head and neck melanoma: a population-based study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(5):442-7. doi: 10.1001/archotol.133.5.442.
27. Lee G, Baek CH, Choi NY, Chung MK. The Prognostic Role of the Surgical Approach and Adjuvant Therapy in Operable Mucosal Melanoma of the Head and Neck. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2017;10(1):97-103. doi: 10.21053/ceo.2016.00094.
28. Sawh-Martinez R, Douglas S, Pavri S, Ariyan S, Narayan D. Management of head and neck melanoma: results of a national survey. *Ann Plast Surg*. 2014;73(Suppl 2):S175-7. doi: 10.1097/SAP.0000000000000182.
29. Augenstein AC, Capello ZJ, Little JA, McMasters KM, Bumpous JM. The importance of ulceration of cutaneous melanoma of the head and neck: a comparison of ear (pinna) and non-ear sites. *Laryngoscope*. 2012;122(11):2468-72. doi: 10.1002/lary.23563.
30. Chattopadhyay C, Kim DW, Gombos DS, Oba J, Qin Y, Williams MD, et al. Uveal melanoma: From diagnosis to treatment and the science in between. *Cancer*. 2016;122(15):2299-312. doi: 10.1002/cncr.29727.
31. Yonekawa Y, Kim IK. Epidemiology and management of uveal melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(6):1169-84. doi: 10.1016/j.hoc.2012.08.004.
32. Jovanovic P, Mihajlovic M, Djordjevic-Jocic J, Vlajkovic S, Cekic S, Stefanovic V. Ocular melanoma: an overview of the current status. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(7):1230-44.
33. Barbour S, Mark Smithers B, Allan C, Bayley G, Thomas J, Foote M, Burmeister B, Barbour AP. Patterns of Recurrence in Patients with Stage IIIB/C Cutaneous Melanoma of the Head and Neck Following Surgery With and Without Adjuvant Radiation Therapy: Is Isolated Regional Recurrence Salvageable? *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):4052-9. doi: 10.1245/s10434-014-4356-4.
34. Elder DE. Thin melanoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(3):342-6. doi: 10.1043/2009-0479-RA.1.
35. Virag M. Deset predrasuda i nešto više činjenica o melanomu. *Medicinar*. 2004; 46(1):14-18.

MAXILLOFACIAL REGION MELANOMA – EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH SURGICALLY TREATED MELANOMA

Abstract

Introduction. the aims of the research were to present the data and results of diagnosing and treatment of the maxillofacial region melanoma recorded in a ten-year period, to show the sex and age structure of patients with maxillofacial region melanoma, to compare the stages of the disease according to the TNM classification and Breslow and Clark staging, and to compare the presence or absence of lympho-vascular invasion and number of relapses in relation to the TNM classification of the disease stages. **Materials and methods.** this was a retrospective study which included patients with maxillofacial region melanoma surgically treated at Maxillofacial Surgery Clinic of the Clinical Centre University of Sarajevo, in the period from 2007 to 2017. **Results.** Out of the total number of new surgically treated maxillofacial melanoma cases ($n = 55$) in the 10-year period, 29 patients (52.7%) were males. There was a statistically significant correlation between male sex and fatal outcome, $\chi^2 (1) = 4.097$, $p = 0.043$. The HI-square test and post-hoc analysis revealed the existence of statistically significant differences in the median area and the size of the melanoma in relation to the lymphovascular invasion of the removed change, $\chi^2 (2) = 11.404$, $p = 0.003$., namely the post-hoc analysis of melanoma without lymphovascular invasion (108.0 mm^2 , IQR = 35.0 to 266.0) and with lymphovascular invasion (400.0 mm^2 , 97.5 to 900.0) ($p = 0.003$). There was a statistically significant positive correlation between the TNM classification and the number of the disease relapses, $r_s (52) = 0.465$, $p = 0.001$, and between the disease stages according to the TNM classification and Breslow scale, $r_s (54) = 0.679$, $p < 0.001$. **Conclusions.** therapeutic choice in the treatment of melanoma is complete surgical removal of the tumour followed by pathohistological analysis. Almost an equal number of male and female patients suffer from head and neck melanoma, with higher mortality rate registered in male patients. Biopsy, as a sampling method, is not contraindicated. The head and neck melanoma characterized by Breslow T1 and Clark I and II have good prognosis, with a high degree of healing and low relapse rate. Stages 3 and 4 of the TNM classification are directly related to a higher Breslow scale, increasing at the same time the number of relapses. The presence of the lymphocovascular invasion is directly correlated with the TNM classification of the disease stage.

Key words: melanoma, Breslow, Clark, relapse, lymphovascular invasion.

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine,
Odbor za maligna oboljenja Odjeljenja medicinskih nauka
Okrugli sto s međunarodnim učešćem “Melanom”
održan: 21. aprila 2018. godine.

Pod pokroviteljstvom Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine, Odbor za maligna oboljenja Odjeljenja medicinskih nauka organizovao je Okrugli sto s međunarodnim učešćem s temom Melanom.

Okrugli sto je održan 21. aprila 2018. godine.

Predavanja su obuhvatila 12 različitih tematskih jedinica koje su se odnosile na: epidemiologiju melanoma, načine ranog dijagnosticiranja melanoma kože, oka i sluznica, dostupne metode i najsuvremenije metode liječenja bolesti, multidisciplinarni pristup dijagnosticiranju, liječenju i praćenju bolesnika s melanomom, osobito praćenju metastatskog melanoma.

Predavači su bili liječnici dermatovenerolozi, patolozi, onkolozi, kirurzi rekonstruktivne i plastične kirurgije i maksilofacijalne kirurgije, otorinolaringolozi, oftalmolozi, svi koji se u svom radu susreću s dijagnosticiranjem, praćenjem i liječenjem melanoma.

U radu skupa su sudjelovali: prof. dr. Lidija Kandolf Sekulović – Klinika za kožne i polne bolesti, Medicinski fakultet, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija, prof. dr. Irdina Drljević – Medicinski fakultet Univerziteta u Zenici, prof. dr. Faris Fočo – Klinika za maksilofacijalnu hirurgiju, Univerzitetski klinički centar Sarajevo, prof. dr. Tarik Mašić – Klinika za bolesti uha, grla i nosa sa hirurgijom glave i vrata, Univerzitetski klinički centar Sarajevo, prof. dr. Sanela Salihagić – Klinika za rekonstruktivnu i plastičnu hirurgiju, Univerzitetski klinički centar Sarajevo, prof. dr. Dubravka Šimić – Klinika za kožne i spolne bolesti, Sveučilišna klinička bolnica Mostar; Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru, doc. dr. Maja Banjin – Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Sarajevo, doc. dr. Nuriya Bilalović – Klinička patologija, citologija i humana genetika, Univerzitetski klinički centar Sarajevo, doc. dr. Davorin Kozomara – Klinika za kirurgiju, Klinički odjel za plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju, Sveučilišna klinička bolnica Mostar, prim. dr. sci. Sanida Ljaljević – Klinika za očne bolesti, Univerzitetski klinički centar Sarajevo, dr. sci. Inga Marijanović – Klinika za onkologiju Sveučilišna klinička bolnica Mostar.

Rezultati skupa:

Okrugli sto s međunarodnim učešćem “Melanom” je dao značajan doprinos u rasvjetljavanju ovog, posljednjih godina evidentno, sve većeg javno zdravstvenog problema.

U zadnjih 10 godina je došlo do evoluiranja u dijagnosticiranju i liječenju melanom. Nova saznanja o biologiji melanoma i njegovoj heterogenosti kao važnom uzroku rezistencije ovog tumora na onkološku terapiju, te identificiranju mutacija važnih za razvoj melanoma rezultiralo je pojavom novih terapijskih opcija koje je pratio i napredak u molekularnoj dijagnostici.

Na skupu je prezentiran pregled svih saznanja, dostupnih savremenih novina o ovom malignom oboljenju, posebno u domeni molekularne biologije i epigenetske patogeneze tumora, bitnih za primjenu inovativnih lijekova za melanom.

- Melanom je, iako najređi oblik raka kože, ujedno i najčešći uzrok smrtnosti, jer je nepredvidivog toka.
- Epidemiološki podaci ne koreliraju sa zvaničnim podacima Bosne i Hercegovine i prema prezentiranim radovima broj oboljelih je veći od prijavljenog broja, što je rezultat nepostojanja jedinstvenih registara te vođenja melanoma sa zajedničkom šifrom nemelanomskih tumora.
- Incidenca melanoma u Evropi i svijetu se i dalje povećava, prije svega zbog povećanog izlaganja stanovništva UV zračenju i bez obzira na veliki broj javno zdravstvenih akcija koje upozoravaju na neophodnost pregleda pigmentnih promjena na koži i opasnosti opekotina u dječjoj dobi.
- Melanom je maligno oboljenje koje se može vidjeti i pravovremeno prepoznati, stoga je rana dijagnoza moguća (mogućnost preživljavanja je u tom slučaju veća), ali zahtijeva kontinuiranu edukaciju stanovništva o vršenju samopregleda i redovitom pregledu nadležnih liječnika.
- Melanom je jedan od malignih tumora u čijem je liječenju napravljen značajan pomak u terapiji metastatskog oblika bolesti u posljednjoj deceniji, razvojem inovativnih lijekova, koji po prvi put mogu da daju brze i dugo-trajne odgovore.
- Prevencija, dijagnostika i terapija melanoma zahtijeva kompleksan pristup, kako ljekara različitih specijalnosti, tako i šire društvene zajednice.
- Vrijednost skupa ovakve vrste, uključivanjem specijalista različitih specijalnosti i subspecijalnosti – multidisciplinarni pristup, daje sveobuhvatnu sliku bolesti i dokazuje neophodnost interdisciplinarnog pristupa

prevenciji, ranoj dijagnostici, odgovarajućim inicijalnim dijagnostičkim procedurama, praćenju bolesnika i odgovarajućoj terapiju prema stadiju bolesti.

Slijedom navedenog skup je rezultirao slijedećim ZAKLJUČCIMA:

- Oformiti jedinstveni Registar za tumore kože FBiH (BiH) – standardizirati protokole – uključiti Federalno ministarstvo zdravstva.
- Omogućiti oboljelim od metastatskog melanoma adekvatno liječenje (za sada su inovativni lijekovi na posebnom programu – Lista lijekova Fonda solidarnosti Federacije Bosne i Hercegovine) i na taj način povećati ukupno preživljavanje oboljelih, a prema preporuci multidisciplinarnog tima za melanom.
- Dogovoriti “Tečajeve/kurseve trajne medicinske edukacije za liječnike obiteljske/porodične medicine o tumorima kože” – u dogovoru sa liječničkim/ljekarskim komorama FBiH i educirati ih o načinima ranog prepoznavanja bolesti.
- Uraditi zajedničke smjernice MELANOMA za FBiH (ili BiH).
- Standardizirati (unificirati) histopatološke nalaze u FBiH (ili BiH) prema važećim standardima – prijedlog za udruženje patologa.

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Nacionalna i univerzitetska biblioteka
Bosne i Hercegovine, Sarajevo

616-006(063)(082)

OKRUGLI sto s međunarodnim učešćem "Melanom" (2018 ; Sarajevo) Zbornik radova / Okrugli sto s međunarodnim učešćem "Melanom", Sarajevo, 21. april 2018. godine ; urednica Lidija Lincender-Cvijetić ; [prevod Adnan Arnautlija, Marina Prlić]. - Sarajevo : Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine, 2019. - 75 str. : ilustr. ; 25 cm. - (Posebna izdanja / Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine ; knj. 180. Odjeljenje medicinskih nauka ; knj. 53)

Na spor. nasl. str.: Proceedings. - Bibliografija uz svako poglavlje.

ISBN 978-9926-410-45-2
COBISS.BH-ID 27570950