

# Imunoterapija kod metastatskog melanoma

---

**Modrić, Dora**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Bjelovar University of Applied Sciences / Veleučilište u Bjelovaru**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:144:632252>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-24**



*Repository / Repozitorij:*

[Digital Repository of Bjelovar University of Applied Sciences](#)



VELEUČILIŠTE U BJELOVARU  
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ SESTRINSTVO

**IMUNOTERAPIJA KOD METASTATSKOG  
MELANOMA**

Završni rad br. 95/SES/2019

Dora Modrić

Bjelovar, kolovoz, 2020.



**Veleučilište u Bjelovaru**  
Trg E. Kvaternika 4, Bjelovar

### 1. DEFINIRANJE TEME ZAVRŠNOG RADA I POVJERENSTVA

Kandidat: **Modrić Dora** Datum: 11.12.2019. Matični broj: 001422  
JMBAG: 0314013383

Kolegij: **PATOLOGIJA**

Naslov rada (tema): **Imunoterapija kod metastatskog melanoma**

Područje: **Biomedicina i zdravstvo** Polje: **Kliničke medicinske znanosti**

Grana: **Patologija**

Mentor: **doc. dr. sc. Elizabeta Horvatić** zvanje: **docent**

Članovi Povjerenstva za ocjenjivanje i obranu završnog rada:

1. **dr. sc. Rudolf Kiralj, predsjednik**
2. **doc. dr. sc. Elizabeta Horvatić, mentor**
3. **Živko Stojčić, dipl.med.techn., član**

### 2. ZADATAK ZAVRŠNOG RADA BROJ: 95/SES/2019

Melanom je zloćudni tumor kože. Njegov najagresivniji oblik je metastatski melanom. Imunoterapija je najnovija grana moderne onkologije koja koristi imunološki sustav organizma, bilo direktno ili indirektno, u borbi protiv raka. Imunoterapija ili biološka terapija obnavlja, stimulira ili pojačava prirodnu antitumorsku funkciju imunološkog sustava. Djelotvornost imunoterapije najbolja se pokazala u kombinaciji s kemoterapijom. Kao jak antioksidant smanjuje oštećenja zdravog tkiva uzrokovana zračenjem, smanjuje toksičnost kemoterapije na koštanu srž, pa time smanjuje i pad vrijednosti leukocita, trombocita i eritrocita za vrijeme kemoterapije te povećava učinkovitost kemoterapije. Imunoterapija može poboljšati učinkovitost kemoterapije djelovanjem na imunološki sustav i dovesti do značajnog smanjenja nuspojava ili popratnih pojava kemoterapije. Uz pomoć imunoterapije, kemoterapija postaje podnošljivija i manje štetna za pacijente oboljele od malignih bolesti. Zadatak pristupnika je prikazati učinkovitost imunoterapije na metastatski melanom uz prikaz učestalosti, karakteristika te prosječne godišnje smrtnosti od malignog melanoma.

Zadatak uručen: 11.12.2019.

Mentor: **doc. dr. sc. Elizabeta Horvatić**

## *Zahvala*

Zahvaljujem se svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Elizabeti Horvatić, prim. dr. med. na stručnoj pomoći, korisnim smjernicama, potpori, savjetima te sugestijama tijekom izrade ovog rada.

Veliko hvala dr. med. Luki Simetiću, specijalistu interne medicine, užem specijalistu internističke onkologije, na pruženoj svesrdnoj pomoći, savjetima i literaturi.

Hvala mojim roditeljima, braći i prijateljima koji su mi potpora tijekom cijeloga života, i što sam uz vas izašla na pravi put.

Najviše hvala mom suprugu koji je svaki moj ispitni rok proživljavao zajedno sa mnom, i vjerovao u mene kad ni ja sama nisam.

1. UVOD.....	1
2. CILJ RADA .....	3
3. MATERIJALI, METODE I ISPITANICI.....	4
4. REZULTATI .....	5
5. RASPRAVA .....	13
5.1. EPIDEMIOLOGIJA.....	14
5.2. ETIOLOGIJA .....	15
5.3. DIJAGNOZA.....	16
5.3.1. PATOLOGIJA.....	18
5.3.2. TNM SUSTAV ZA ODREĐIVANJE STADIJA TUMORA.....	18
5.4. IMUNOTERAPIJA .....	19
5.4.1. KEYTRUDA ( PEMBROLIZUMAB) .....	20
5.4.2. IMUNOLOŠKI UZROKOVANE NUSPOJAVE .....	22
5.5. ULOGA SESTRINSTVA KOD PRIMJENE KEYTRUDE U DNEVNOJ BOLNICI.....	22
6. ZAKLJUČAK .....	26
7. LITERATURA .....	27
8. OZNAKE I KRATICE .....	29
9. SAŽETAK .....	30
10. SUMMARY .....	31
11. PRILOZI .....	33

## 1. UVOD

Melanom je maligni tumor, a nastaje iz pigmentnih stanica melanocita, te ima sklonost vrlo ranom hematogenom i limfogenom metastaziranju. Među najzloćudnije tumore sluznica i kože pripada melanom. Melanome razlikujemo od amelanotičnih pa sve do hiperpigmentiranih promjena, te se klinički očituje na više načine (1). Klinička slika melanoma ovisi o podtipu melanoma. Četiri su podtipa melanoma.

Površinski šireći melanom nastaje kao lezija unutar. U početku najčešće izgleda kao makula s više boja uz dijelove koji su depigmentirani, a odgovaraju područjima regresije. Najčešća mjesta na kojima nalazimo površinski šireći melanom su donji ekstremiteti kod žena i leđa kod muškarca.

Nodularni melanom je tamno smeđe do crne boje, ima čvorast oblik. Brzo je rastući melanom kojeg često prati ulceracija uz krvarenje. Podjednako je zastupljen kod oba spola, a najčešće se pojavljuje na glavi, vratu te trupu (2).

Lentigo maligni melanom se razvija kod starije populacije na dijelovima gdje je koža bila izložena dugotrajnom UV zračenju. Dolazi do pojave sitnih čvorića koji ukazuju na invazivnu fazu. Najčešće se pojavljuje na licu, nosu i obrazima (2).

Akralni lentiginozni melanom je najčešće lokaliziran ispod noktiju, stopalima te dlanovima. Stvara se svjetlo smeđa makula nepravilna ruba. Prelazak u invazivnu fazu rasta predstavlja pojava čvorića (2).

U timu za liječenje melanoma sudjeluju onkolog, dermatolog te kirurg. Ovisno o stadiju melanoma i njegovim značajkama mogućnosti liječenja su: kirurško, kemoterapija, radioterapija, genski ciljane terapija, fotodinamička terapija i imunoterapija.

Kirurško odstranjenje je primarna opcija kod dijagnoze melanoma. Resekcijski rubovi kod zahvata trebaju biti 0,5 cm za melanome in situ, 1 cm kod melanoma debljine do 2 mm, a 2 cm za melanome 2 mm debljine i više (3).

Kemoterapija je prva od opcija za liječenje uznapredovalog melanoma. Usprkos unapređenjima i poboljšanjima nisu bila utvrđena poboljšanja u ukupnim stopama preživljavanja. Premda su kemoterapiju uglavnom zamijenile druge opcije liječenja, ona i dalje ostaje opcija u palijativnom liječenju nekih tipova progresivnih i ponovljenih melanoma (8).

Radioterapija se rijetko preporučuje za liječenje primarnog tumora, ali može biti korisna za liječenje metastaza na koži, kostima i mozgu.

Genski ciljane terapija kod velikog udjela pacijenata s melanomom (oko 70%) mogu se pronaći genetske mutacije ključnih signalnih puteva. Te onkogene mutacije mogu biti povezane s proliferacijom malignih stanica i malignim fenotipom. Ciljane terapije koriste male inhibitore molekula ili protutijela koja utječu na te mutirane proteine koji su bitni u napredovanju bolesti (8). Fotodinamička terapija (PDT), kao minimalno invazivna terapija, može biti potencijalno dobra adjuvantna terapija za palijativno liječenje pacijenata koji su u III. / IV. stadiju bolesti (8).

Imunoterapije je vrsta terapije kod metastatskog melanoma koja ima za cilj stimulirati bolesnikov imunološki sustav kako bi prepoznao i uništio samo stanice karcinoma. U istraživanju se proučavalo djelovanje imunoterapije Keytruda koja je besplatno dostupna pacijentima koji imaju metastatski melanom.

U progresiji melanoma razlikujemo tri faze. Prva faza kod razvoja melanoma predstavlja melanom *in situ*, on se potpuno smjestio u epidermisu i još ne prodire kroz membranu. Takav melanom uglavnom bude bez metastaza. Druga faza je faza vodoravnog širenja. Ovdje dolazi do prodiranja kroz bazalnu membranu u papilarni sloj dermisa melanomskih stanica te rijetko metastazira. Treća fazu okomitog širenja u kojoj tumor prodire dublje u potkožno tkivo i dermis. U trećoj fazi dolazi do potrebe za imunoterapijom Keytruda.

## **2. CILJ RADA**

Cilj rada je istražiti skupinu ispitanika koji su primali imunoterapiju Keytruda u razdoblju od veljače 2017.g do 31. prosinca 2018.g u Kliničkom bolničkom centru Zagreb.

Cilj je istražiti broj ispitanika po spolu, dobi, koliko ispitanika je i dalje u procesu liječenja, kod koliko ispitanika je došlo do progresije bolesti. Koliko je ispitanika preminulo, a koliko ih je živo. Cilj je istražiti na kojim organima se metastaze najviše pojavljuju, gdje ima najviše smještenih primarnih melanoma, te ih usporediti s podacima koji su dostupni od prije.

Također, cilj rada je prikazati učinkovitost imunoterapije na metastatski melanom.

Imunoterapije Keytruda došla je početkom 2017. godine na listu HZZO-a kao besplatan lijek, te je u veljači iste godine u KBC-u Zagreb započeta primjena Keytrude kod pacijenata sa metastatskim melanomom. Nekolicina pacijenata je tada bila u podmukloj fazi bolesti. Kod njih venozno primanje imunoterapije nije donosilo pozitivne rezultate, već je dolazilo do progresije bolesti. Stoga, istraživanje nije dalo odlične rezultate kakvi bi vjerojatno bili da se istraživanje provodi za 2020. godinu kada se kod metastatskog melanoma odmah može započeti s imunoterapijom Keytrudom. Stoga će podaci iz ovog završnog rada biti dobar temelj za usporedbu djelovanja Keytrude na početku besplatnog liječenja u Republici Hrvatskoj i kasnije.



### **3. MATERIJALI, METODE I ISPITANICI**

U završnom radu su korišteni podaci iz bolničkih kartona ukupno 55 pacijenata s Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Klinike za onkologiju koji su u period od veljače 2017.g. do 31.prosinca 2018.g. započeli s ciklusima imunoterapije Keytruda.

Analizirani su slijedeći podaci: spol, dob, broj umrlih, broj ispitanika u progresiji, broj ispitanika u ciklusu, ECOG ljestvica, BRAF, početak prvog ciklusa Keytrude, linija Keytrude, lokalizacija primarnog melanoma, lokalizacije metastaza.

Za analizu dobivenih podataka primjenjene su metode deskriptivne statistike.

Rad je pisan u wordu 2016 godina. Grafikoni su rađeni u wordu 2016, oblik grafiokona su tzv pie, i clustered column.

Istraživanje za ovaj završni rad odvijalo se u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, uz odobrenje Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

## 4. REZULTATI

U istraživanju su obrađeni podaci od ukupno 55 ispitanika koji su u KBC-u Zagreb, na Klinici za onkologiju započeli s ciklusima imunoterapije Keytruda od veljače, 2017.g. do 31. prosinca, 2018.g.

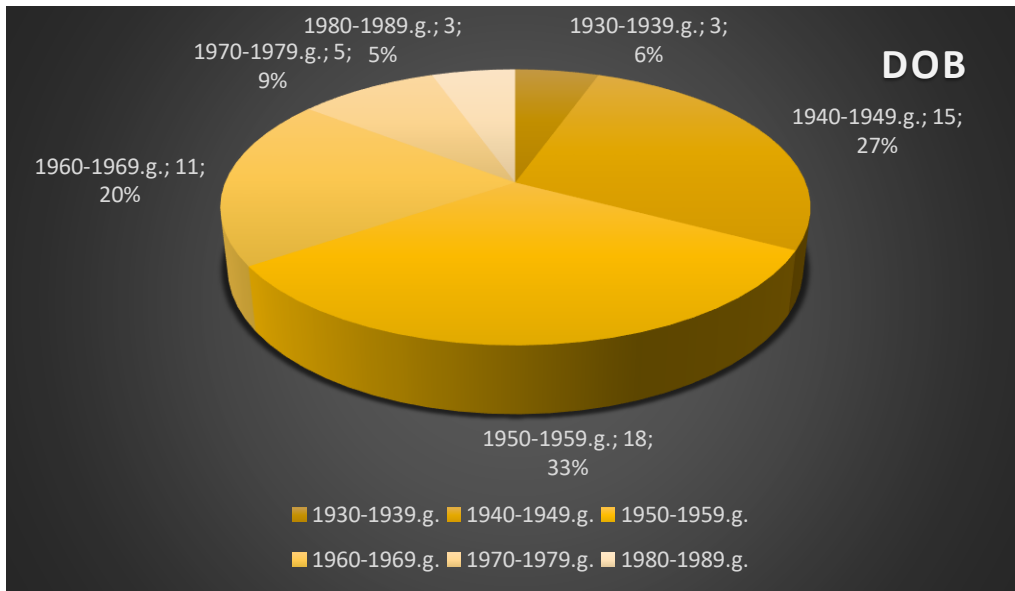
Analizirani su slijedeći podaci: spol, dob, broj umrlih, broj ispitanika u progresiji, broj ispitanika u ciklusu, ECOG ljestvica, BRAF, početak prvog ciklusa Keytrude, linija Keytrude, lokalizacija primarnog melanoma, lokalizacije metastaza.

Ukupan broj ispitanika je 55 (100%), od toga je 17 (31%) žena, te 38 (69%) muškaraca (Slika 4.1).



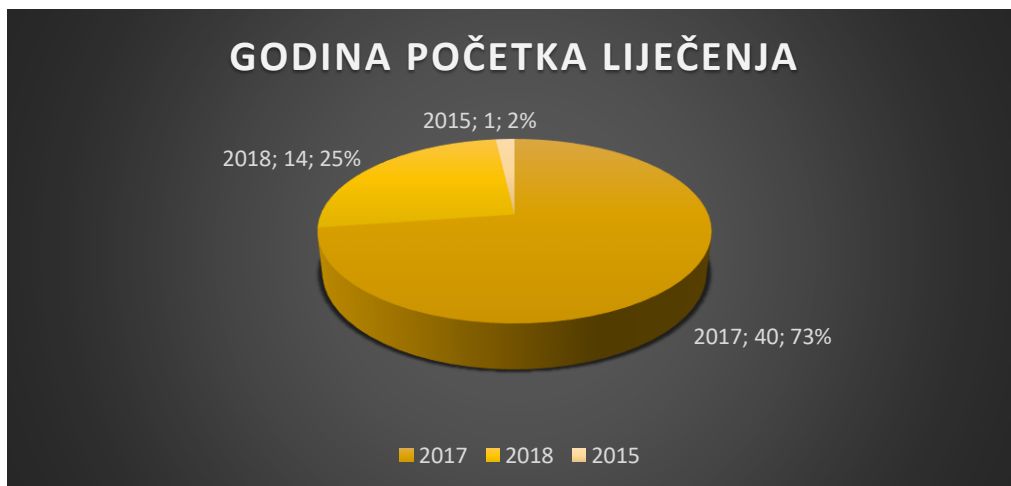
Slika 4.1. Raspodjela ispitanika prema spolu.

- Najveći broj ispitanika 18 (33%) rođeno je između 1950.g. i 1959.g. a najmanji broj ispitanika rođeno je između 1980.g. i 1989.g. 3 (5%) (Slika 4.2).



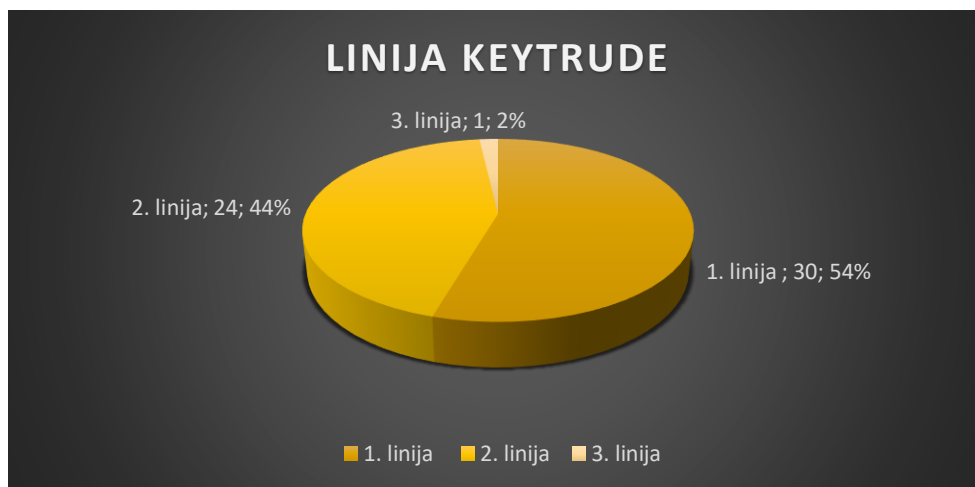
Slika 4.2. Raspodjela ispitanika prema dobi.

- Najveći broj ispitanika njih 40 (73%) započelo je 1. ciklus imunoterapije Keytrudom u 2017 godini, a njih 14 (25%) u 2018 godini. Jedna osoba (2%) započela je 1. ciklus Keytrude 2015. godine kao studija (Slika 4.3.).



Slika 4.3. Godina početka liječenja imunoterapijom Keytruda

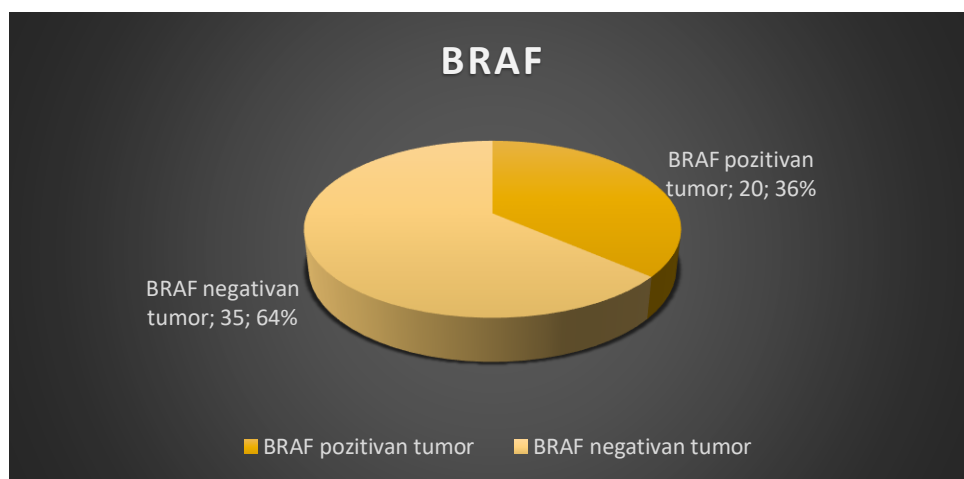
- Najveći broj ispitanika njih 30 (54%) imunoterapiju Keytrudu primalo je kao prvu liniju liječenja, Keytrudu kao drugu liniju liječenja primalo je 24 ispitanika (44%), a kao treću liniju liječenja samo 1 ispitanik (2%) (Slika 4.4.).



Slika 4.4. Keytruda kao linija liječenja.

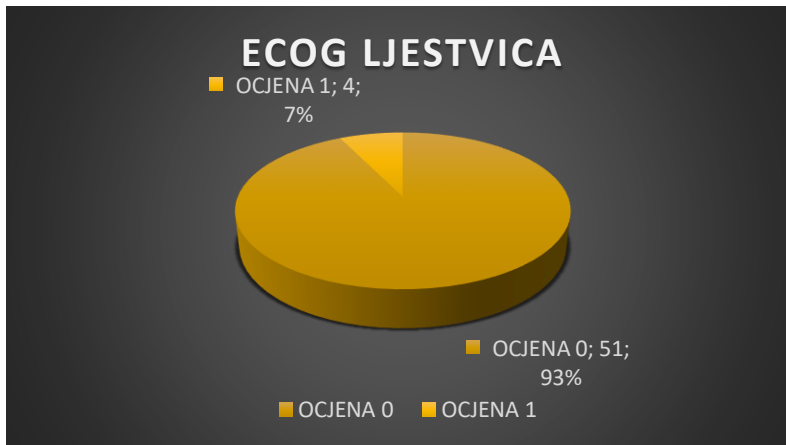
- BRAF pozitivan tumor imalo je 20 (36%) ispitanika dok je BRAF negativan tumor imalo 35 (64%) ispitanika (Slika 4.5.).

Imunoterapija se može davati i kod pozitivnog i negativnog BRAF tumora.



Slika 4.5. Prikaz BRAF pozitivnih i negativnih tumora melanoma.

- Prema ECOG LJESTVICI koja ima raspon od 0 do 5, 51 (93%) ispitanik ocijenjen je s 0, dok su 4 (7%) ispitanika ocijenjena s 1 (Slika 4.6.).



Slika 4.6. Broj ispitanika ocijenjeni s 0 i 1 prema ECOG ljestvici.

### Srednja vrijednost ECOG ljestvice

51 ispitanik ocijenjen je s 0, a 4 ispitanika su ocijenjena s 1

$\bar{X}$  = srednja vrijednost

$x_1, x_2, x_3 \dots$  = ocijene 0 ili 1

$n$  = ukupan broj ispitanika

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_{55}}{n}$$

$$\bar{x} = \frac{1 + 0 + 0 \dots + 1}{55}$$

$$\bar{x} = \frac{4}{55}$$

$$\bar{x} = 0,073$$

Srednja vrijednost ECOG ljestvice je 0.073.

## Standardna devijacija

s = standardna devijacija,  $x_1 = 0$ ,  $x_2 = 1$ ,  $X_{sv}$  = srednja vrijednost ECOG ljestvice,  
n = ukupan broj  $x_1$  i  $x_2$

$$s = \frac{\sqrt{(x_1 - X_{sv})^2 + (x_2 - X_{sv})^2}}{n}$$
$$s = \frac{\sqrt{(0 - 0,073)^2 + (1 - 0,073)^2}}{2}$$
$$s = \frac{\sqrt{0,0053 + 0,8593}}{2}$$
$$s = \frac{\sqrt{0,8646}}{2}$$
$$s = 0,6575$$

Standardna devijacija ECOG ljestvice je 0,6575.

Zubrodova, WHO ili ECOG ljestvica je ljestvica procjene tjelesnog stanja pacijenta u medicine koja ima raspon od 0 do 5. Svih 55 ispitanika procjenjeno je po ECOG ljestvici.

Broj 0 predstavlja asimptomatski, jako dobro zdravlje gdje je pacijent potpuno aktivan, može obavljati aktivnosti kojima se bavio i prije, bez ikakvih zastoja. S brojem 0 ocjenjeno je 51 ispitanik u ovom istraživanju.

Broj 1- simptomatski. Pacijent koji je ograničen u fizičkim aktivnostima, ali može obavljati aktivnosti koje nisu pretjerano zahtjevne. Brojem 1 ocjenjeno je 4 ispitanika u ovom istraživanju.

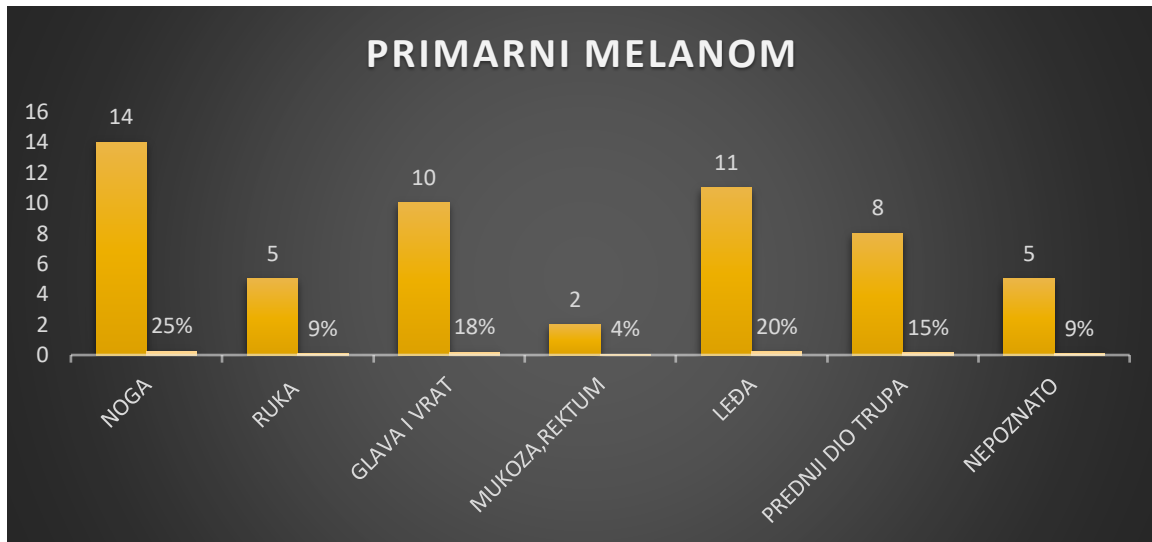
Broj 2 – simptomatski, pacijent manje od 50% perioda tijekom dana provodi ležeći, sposoban je brinuti se za sebe, ali nije sposoban izvršavati sve aktivnosti.

Broj 3- simptomatski, pacijent više od 50% vremena tijekom dana provodi u krevetu, ograničeno brine o sebi.

Broj 4 – pacijent koji je vezan uz krevet, ne može se brinuti za sebi.

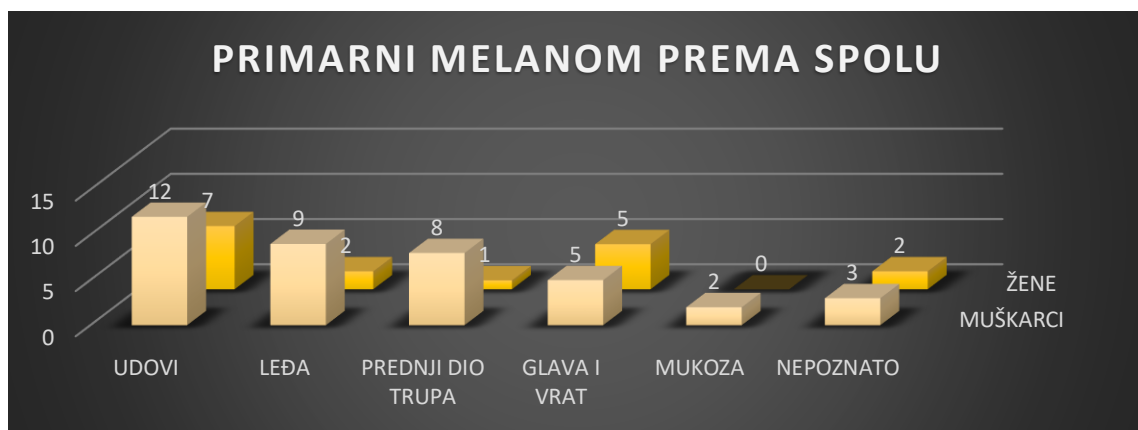
Broj 5 – smrt.

- Kod najvećeg broja ispitanika, njih 14 (25%) primarni melanom se pojavio na nozi dok se kod najmanjeg broja ispitanika 2 (4%) primarni melanom pojavio na mukozi rektuma (Slika 4.7).



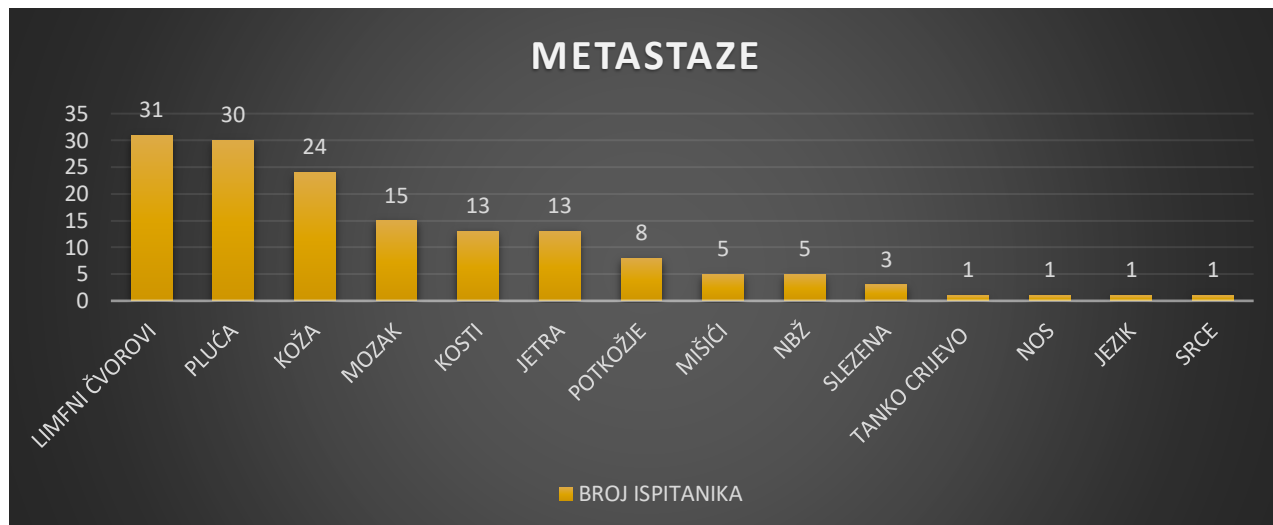
Slika 4.7. Dijelovi tijela koji su kod ispitanika bili zahvaćeni primarnim melanomom.

- Kod muškog spola njih 12 najčešće se primarni melanoma pojavljivao na udovima, također i kod ženskog spola njih 7. Kod muškog spola njih 2 najmanje se primarni melanoma pojavljivao na mukozi, a kod 1 ispitanice ženskog spola pojavio se primarni melanoma na prednjem dijelu trupa (Slika 4.8.).



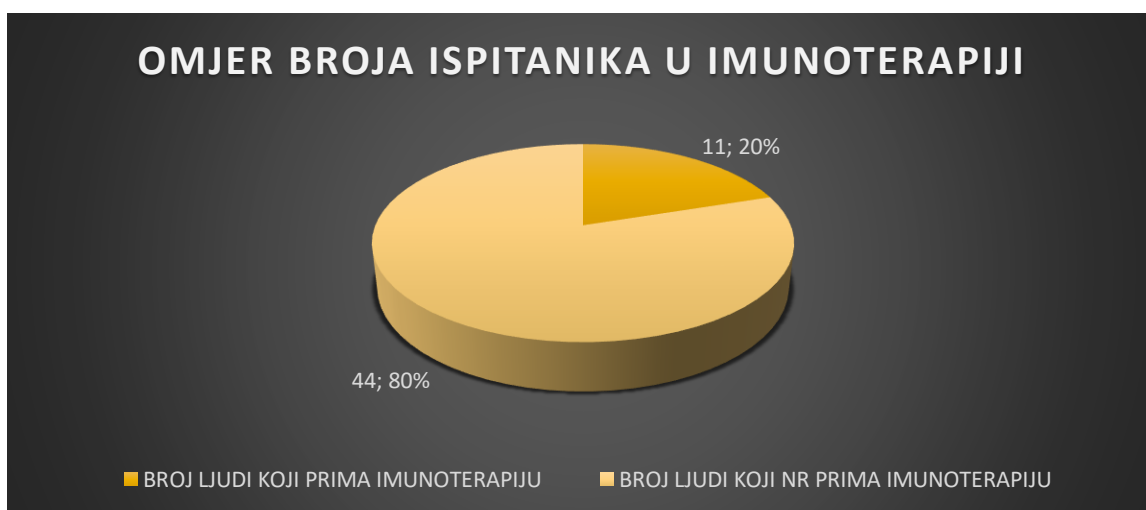
Slika 4.8. Dijelovi tijela koji su kod ispitanika bili najčešće zahvaćeni primarnim melanomom.

- Svih 55 ispitanika imalo je metastaze na više organa. Najviše ispitanika, njih 31 imalo je metastaze na limfnim čvorovima dok je najmanje metastaza, po jedan ispitanik bilo na tankom crijevu, nosu, jeziku i srcu (Slika 4.9.).



Slika 4.9. Organi zahvaćeni metastazama kod ispitanika.

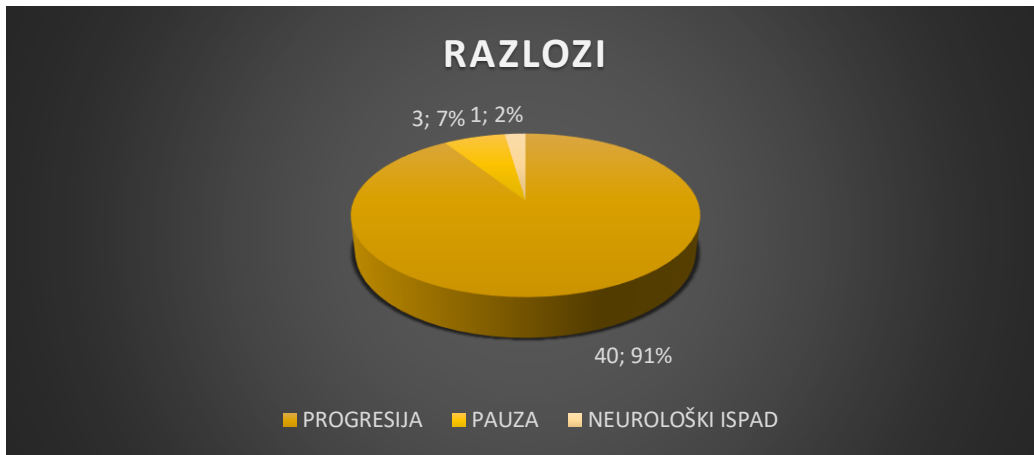
- Od ukupnog broja ispitanika 55 (100%), 11 (20%) ispitanika i dalje prima imunoterapiju Keytrudu dok 44 (80%) ispitanika više nije u procesu primanja imunoterapije (Slika 4.10.).



Slika 4.10. Omjer ispitanika s i bez primanja imunoterapije.

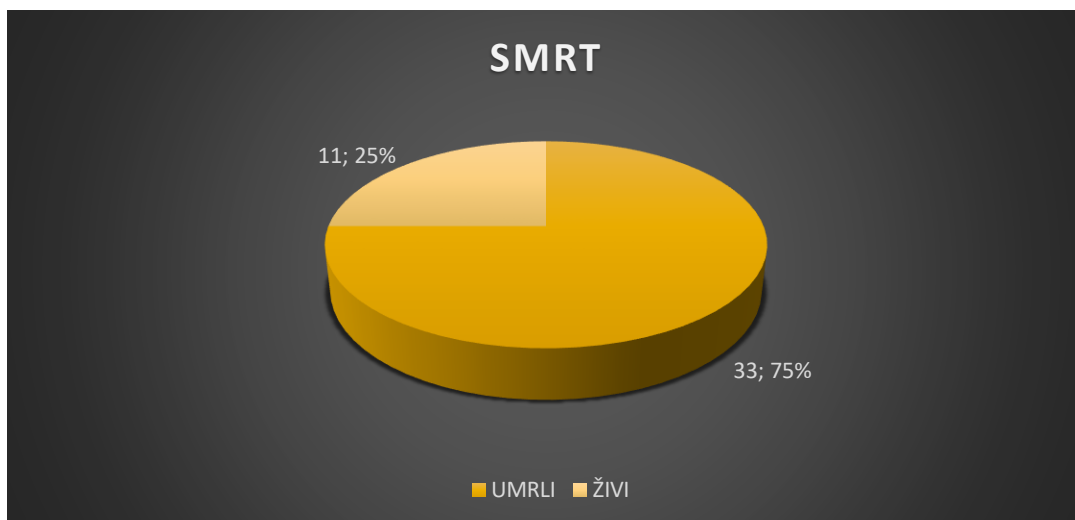


- Od ukupno 44 ispitanika koji više nisu u procesu primanja imunoterapije Keytruda, njih 40 (91%) više nije u procesu imunoterapije zbog progresije bolesti, 3 (7%) ispitanika je trenutano u pauzi od imunoterapije dok 1 (2%) ispitanik više nije u procesu zbog neurološkog ispada (Slika 4.11.).



Slika 4.11. Razlozi zbog kojih ispitanici više nisu u procesu imunoterapije Keytrudom.

- Od ukupno 44 (100%) ispitanika koji više nisu u procesu imunoterapije Keytrudom, njih 33 (75%) je preminulo dok je 11 (25%) ispitanika živo (Slika 4.12.).



Slika 4.12. Prikaz usporedbe broja živih i preminulih ispitanika.

## 5. RASPRAVA

Od veljače 2017.g. do 31.prosinca 2018.g. u proces liječenja imunoterapijom Keytrudom u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, na Klinici za onkologiju krenulo je 55 ispitanika.

Od 55 ispitanika, 38 ispitanika je muškog spola, dok je 17 ispitanika ženskog spola.

Najveći broj ispitanika njih 18, rođeno je između 1950. i 1959. g., 15 ispitanika rođeno je između 1940. i 1949. g., 11 ispitanika rođeno je između 1960. i 1969. g., 5 ispitanika rođeno je između 1970. i 1979. g., 3 ispitanika rođeno je između 1929. i 1939. g., te je 3 ispitanika rođeno između 1980. i 1989. g.

Godine 2017. najveći broj ispitanika, njih 40, započelo je liječenjem imunoterapije Keytrudom, 14 ispitanika započelo je liječenje 2018.g. dok je jedan ispitanik krenuo sa liječenjem imunoterapije Keytrudom kao studija 2015.g. te je još uvijek u procesu liječenja.

Kod 30 ispitanika Keytruda je bila prva linija liječenja, kod 24 ispitanika imunoterapija Keytruda bila je druga linija liječenja, dok je kod 1 ispitanika bila treća linija liječenja.

BRAF pozitivan tumor imalo je 20 ispitanika dok je 35 ispitanika imalo BRAF negativan tumor.

Po ECOG ljestvici 51 ispitanik ocijenjen je s 0, dok su 4 ispitanika ocijenjeni s 1.

Melanom se kao primarni tumor pojavio na nozi kod 14 ispitanika, kod 6 žena i 8 muškaraca. Kod 11 ispitanika, 9 muškaraca i 2 žene se melanom pojavio na leđima, kod 10 ispitanika, 5 muškaraca i 5 žena se melanom pojavio na glavi ili vratu. Prednji dio trupa bio je zahvaćen melanomom kod 8 ispitanika od toga je 7 muškaraca i 1 žena. Kod pet ispitanika, 4 muškarca i 1 žene primarni melanom pojavio se na ruci te kod 2 muška ispitanika na mukozi rektuma. Kod 5 ispitanika od kojih su 3 muškarca i 2 žene je mjesto pojavljivanja primarnog melanoma nepoznato.

Kod svakog ispitanika metastaze su se javile na dva i više organa. Najviše metastaza bilo je na limfnim čvorovima kod čak 31 ispitanika, zatim na plućima kod 30 ispitanika. Melanom također može metastazirati s jednog dijela kože na drugi dio kože, i to je bio slučaj kod 24 ispitanika, 15 ispitanika imalo je metastaze na mozgu. Na kostima i jetri metastaze su bile kod 13 ispitanika dok su se metastaze u potkožju bile kod 8 ispitanika.

U nadbubrežnoj žljezdi i u mišićima metastaze su bile kod 5 ispitanika, dok su u slezeni bile kod 3 ispitanika. U tankom crijevu, nosu, jeziku i srcu metastaze su bile po jednom ispitaniku zasebno.

Od ukupno 55 ispitanika, njih 11 je i dalje u procesu liječenja imunoterapijom Keytrudom, dok je 44 ispitanika prekinulo s imunoterapijom.

Kod 40 ispitanika koji više nisu u procesu imunoterapije Keytrudom se javila progresija bolesti, kod jednog ispitanika se pojavio neurološki ispad dok je 3 ispitanika u pauzi od terapije.

Od 44 ispitanika koji nisu u procesu imunoterapije Keytrudom, 33 ispitanika je preminulo, dok je 11 ispitanika živo.

## **5.1. EPIDEMIOLOGIJA**

Melanom se u prosjeku pojavlja 1,5 puta više kod muškog spola nego kod ženskog spola te s dobi raste rizik za obolijevanje (13). U ovom istraživanju bilo je 21 muškarac više nego žena.

Na koži se javlja više od 95 % melanoma, ali može se pojaviti u očima i moždanim ovojnicama, na sluznicama usne šupljine i nosa, urogenitalnom i gastrointestinalnom traktu. U ovom istraživanju 48 ispitanika je imalo melanoma na koži, 2 ispitanika na mukozalnom dijelu, a kod 5 ispitanika primarni melanoma je nepoznat.

Kod ženskog spola melanom se najviše pojavljuje na gornjim i donjim udovima, a kod muškaraca na leđima. U starijih ljudi vrlo često se javlja na vratu i glavi. Prema spolu nema razlike među ljudima oboljelih od melanoma u dobi do 40 godina. U staroj životnoj dobi muški spol oboljeva tri puta više od ženskog spola (13). Također u ovom istraživanju melanom se pojavljuje najviše kod 7 od 17 ispitanica na gornjim i donjim udovima kao i kod muškaraca 12 od 38 ispitanika. Zatim se melanoma najviše pojavljuje na leđima kod 9 od 38 muškaraca.

Posljednjih godina bilježi se zapanjujući porast broja ljudi koji su oboljeli od melanoma, osobito u zemljama koje su razvijene. Tamo se broj oboljelih udvostručio. Prosječni godišnji porast oboljelih je od 3 do 7 %. U pojedinim državama prisutan je pad smrtnosti dok se u razvijenim zemljama ne bilježi porast smrtnosti uzrokovan melanomom (13).

Među rasom kod bijelaca je najveći rizik da će oboljeti od melanoma 2,5 %. Najmanji rizik je kod crnaca 0,1 % (13).

Prema WHO podacima, 2 do 3 milijuna ljudi tokom jedne godine oboli od malignog tumora kože, 132.000 oboli od melanoma, a umre 41.000 ljudi tokom godine. U svijetu broj novooboljelih od melanoma raste između 3-7% godišnje. U Hrvatskoj melanom čini oko 3% svih malignoma, a prema učestalosti pojavljivanja je na 11. mjestu. Prema podacima HZJZ u Hrvatskoj u jednoj godini oko 555 osoba dobije melanom, a umre oko 200 osoba (14).

## **5.2. ETIOLOGIJA**

Na razvoj maligne bolesti utječe više različitih čimbenika, kao i kod razvoja melanoma. Čimbenike možemo podijeliti na one koji su vezan uz domaćina i okolišne čimbenike (2).

Čimbenike koje vežemo uz domaćina su sklonost prema razvoju tumora, prethodno dijagnosticiran tumor kože, tip kože i pigmentacija, tip nevusa, imunosupresija, broj nevusa. Nasljeđivanje je poligeno, te je tek 5% do 10% melanoma nasljeđeno (3).

Ljudi osjetljive i svijetle puti imaju veće šanse za obolijevanje kao i osobe s većim brojem nevusa te prisutnim atipičnim odnosno displastičnim nevusima te velikim kongenitalnim nevusima (3).

Sekundarnom razvijanju melanoma dodatnu su izložene one osobe koje se nalaze pod imunosupresijom, najčešće zbog transplantacije organa ili limfoma i leukemije (4).

Osobe čiji krvni srodnik boluje od melanoma, imaju rizik 1.7 puta veći oboljeti od melanoma nego opća populacija. Također su kod tih osoba melanomi češće i dijagnosticirani. Rizik je 9 puta veći kod osoba čija dva krvna srodnika imaju melanom (4).

Kod okolišnih čimbenika najviše utjecaj ima izlaganje sunčevim zrakama i UV zrakama. Fotoni iz zraka vrlo štetno djeluju na DNK u stanicama čovjeka, stoga su najonkogeniji dio sunca upravo UV zrake (2).

UV zrake su zaslužne za oko 90% novih melanomskih promjena na koži (5).

Osobe koje su tijekom djetinjstva bile izlagane suncu i zadobile opekline izložene su najvećem riziku (5). Samo jedna opekline dovoljna je da rizik dvostruko naraste za kasniji tumorski razvoj melanoma (5).

Izlaganje Suncu u mladosti najkritičnije je za kasniji razvoj melanoma, jer je koža najosjetljivija u razdoblju djetinjstva. Koža u razdoblju djetinjstva apsorbira do 80% UV zraka, 20% zraka apsorbira kasnije (2).

### **5.3. DIJAGNOZA**

Uz temeljitu obiteljsku i osobnu anamnezu u dijagnostici nužan je i temeljit pregled vidljivih sluznica i cijele kože koja nije osunčana.

U dijagnostici melanoma najčešće se koristi ABCDE pravilo

**A**symmetry – asimetrija → nepravilan oblik

**B**order – rubovi → nazubljeni, nepravilni

**C**olour – varijacija boja → više nijansi smeđe boje

**D**iameter – promjer → tvorba veća od 6mm

**E**levation – zadebljanje → uzdignuće prethodno „mirnog“ nevusa

**F**eeling – osjećaj → osjećaj peckanja, svrbeži ili boli

**G**rowth – porast → prominiranje tumorske lezije

Osim gore navedenih promjena, važni su i pojava krvarenja, erozija te znakovi upale (Slika 5.1.).



Slika 5.1. ABCDE kriteriji (17).

Primjena ABCD pravila uobičajena je za dijagnosticiranje melanoma koji su promjera manjeg od 5 mm. Uz asimetriju melnoma, nepravilne rubove i više tonova i boja, slovo D prikazuje dinamiku i promjenu oblika, boje, veličine, i elevaciju (6).

Osnovni dio pregleda uključuje dermatoskopiju. Dermatoskopija je dijagnostička metoda koja je neinvazivna, kojom uočavamo promjene na koži povećanjem vidnog polja uz pomoć instrumenta uz nepolarizirano ili polarizirano svjetlo, a zove se dermatoskop. Primarno značenje ima u analizi pigmentiranih promjena na koži. Dermatoskopija omogućuje promatranje struktura epidermisa i dermisa. Doktor tom metodom lakše može razlikovati maligne pigmentirane lezije od benignih (7).

Kada se sumnja na melanom, preporuča se odstranjenje cijele tvorbe skroz do potkožnog tkiva te rezanje rubova koji nisu veći od 2 mm (3).

Punch i Shave biopsije su metode cjelovitog odstranjivanja tvorbi te se ne preporučuju osim kad je riječ o tumoru velike veličine koji je lokaliziran na akralnim dijelovima tijela ili licu, a potpuna ekscizija tumora je u tom trenutku nemoguća (3).

Patohistološka analiza se radi nakon biopsije koja daje konačnu dijagnozu, tkivo se potapa u 4% formalin te odnosi na patologiju.

### 5.3.1. PATOLOGIJA

Patohistološki nalaz bi morao sadržavati ove podatke: debljinu tumora, tip biopsije, broj mitoz, prisutnost ulceracije, udaljenost od najbližeg rezanog ruba, postojanje mikrosatelita, perineuralne invazije, limfokapilarne invazije, veličine tumora, regresije te postojanje rezidualnog nevusa. Potrebno je opisati podtip prema klasifikaciji SZO: površinski šireći melanom, nodularni melanom, lentigo melanom i akralni lentiginozni melanom (Slika 5.2.). Stadij prema Clarku, ako je debljina melanoma manja od 1mm, limfocitni infiltrat (3).



Slika 5.2. Podtipovi melanoma (18).

### 5.3.2. TNM SUSTAV ZA ODREĐIVANJE STADIJA TUMORA

Elementi koji se koriste prilikom procjene stadija tumora su: broj i veličina tumora, smještaj tumora, prisutnost tumorske tvorbe u limfnim čvorovima te broj limfnih čvorova koji su zahvaćeni, također i prisutnost metastaza koje su udaljene. Prognoza bolesti ovisi o veličini tumorske tvorbe (T klasifikacija), zahvaćenosti limfnih čvorova (N klasifikacija), broju mitoz te prisutnosti metastaza koje su udaljene od primarnog tumora (M klasifikacija).

## 5.4. IMUNOTERAPIJA

Učestala pojava tumora na mjestima kroničnih upala, kao i prisutnost imunoloških stanica u tumorskim tkivima ukazali su na povezanost tumora i imunološkog sustava. U protutumorskom odgovoru T-stanica prepoznaje, aktivira se i dobiva sposobnost uništavanja stanica koje izražavaju antigene specifične za tumore (8).

Imunoterapije je vrsta terapije kod metastatskog melanoma koja ima za cilj stimulirati bolesnikov imunološki sustav kako bi prepoznao i uništio samo stanice karcinoma. Postoji više imunoterapija, glavna prednost u usporedbi s ciljanom terapijom je u tome što imunoterapija djeluje na sve melanoma, bez obzira dali je tumor BRAF pozitivan ili negativan. Za poboljšanje preživljavanja preporučuju se svakako te dvije terapije: ciljana terapija i imunoterapija. Imunoterapija stimulira, obnavlja ili pojačava prirodnu antitumorsku funkciju imunološkog sustava.

Zbog svojih specifičnosti imunoterapija se posebno razlikuje od kemoterapije i ciljane terapije. Bolesnici mogu osjetiti pogoršanje bolesti, a mogu se pojaviti nove lezije na početku primjene, dok još nije došlo do stabilizacije bolesti. Limfociti čine tumor većim, a vrijeme za odgovor dulje je kod imunoterapije nego kod kemoterapije i ciljane terapije. Pozitivan učinak ima dulje djelovanje kada terapijski odgovor započne te je znatno prisutan nakon prestanka terapije (10).

Kao jak antioksidant smanjuje toksičnost kemoterapije na koštanu srž, time smanjuje i pad vrijednosti eritrocita, leukocita i trombocita za vrijeme kemoterapije kao i smanjenje nuspojava kemoterapije i povećava njenu učinkovitost. Imunoterapija smanjuje oštećenja zdravog tkiva uzrokovana zračenjem.



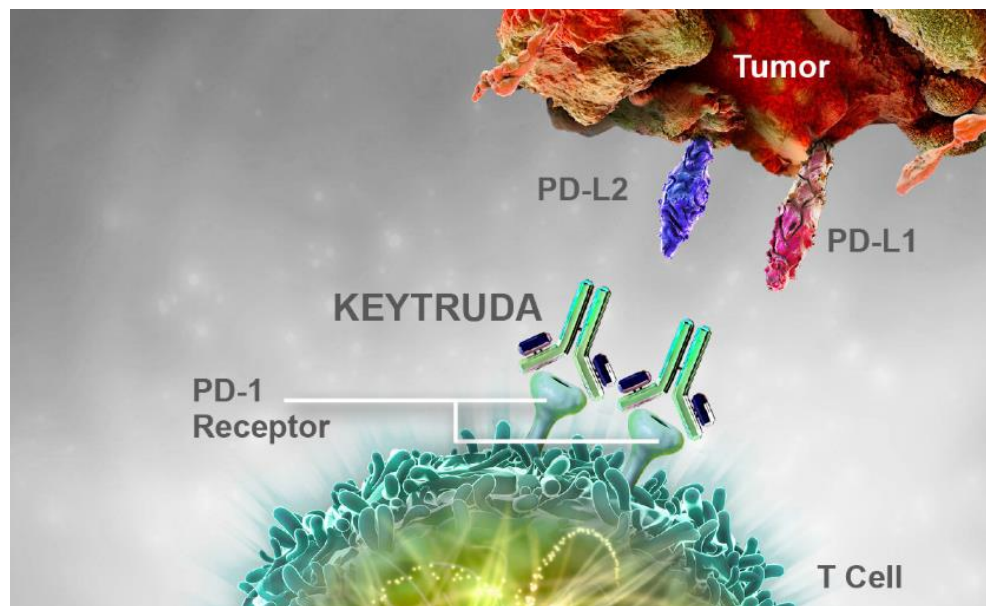
### 5.4.1. KEYTRUDA ( PEMBROLIZUMAB )

Tehnologijom rekombinantne DNK iz stanica jajnika kineskog hrčka proizvodi se bjelančevina Pembrolizumab odnosno Keytruda (9).

Keytruda je vrsta bjelančevine odnosno humanizirano monoklonsko protutijelo koje ima sposobnost vezivanja na receptor PD-1, prepoznaje ga (9).

Kada se Keytruda veže na PD-1 receptor, prekida signalni put koji je negativan tako što sprječava vezanje PD-1 receptora za PD-L1 (11).

Odnosno neke vrste tumora mogu stvoriti bjelančevinu PD-L1 koja se može kombinirati s receptorom PD-1 i time prekida aktivnost pojedinih stanica imunološkog sustava te ih koči da napadnu tumor. Inhibirajući PD-1 Keytruda zaustavlja tumor pri isključivanju tih stanica i stoga povećava sposobnost imunološkog sustava da uništava stanice tumor (12) (Slika 5.3.).



Slika 5.3. Djelovanje Keytrude (19).

Keytruda je indicirana za liječenje kod više vrsta tumora:

- tumor pluća
- Hodgkinov limfom
- Urotelni tumor
- Tumor skvamoznih stanica vrata i glave
- Tumor bubrežnih stanica (12).

Također je indicirana kao monoterapija kod uznapredovalog odnosno metastatskog melanoma kod odraslih.

Keytruda kao imunoterapije se koristi za liječenje tumora koji je metastazirao na druge organe ili kod tumora koji ne reagira na kemoterapiju ili druge lijekove.

Razrijeđenu otopinu Keytrude treba odmah primijeniti, ne smije se zamrzavati. Fizikalna i kemijska stabilnost razrijeđenog lijeka na temperaturi između 2 i 8°C je tokom 96 sati. U tih 96 sati, može biti čuvana do 6 sati na sobnoj temperaturi. Ako se boca Keytrude drži u hladnjaku, prije upotrebe mora se ugrijati na sobnoj temperaturi. Keytruda se uštrcava u 100 ml natrijevog klorida, gdje se mogu uočiti bijele čestice same Keytrude. Treba primijeniti Keytrudu intravenski tijekom 30 minuta koristeći filter 0,2-5 µm veličine.

Propisana doza lijeka Keytruda u monoterapiji je svaka 3 tjedna po 200 mg, ali to ovisi o pacijentovoj visini i težini. Nikako se ne bi smjelo istodobno primjenjivati drugi lijekovi istom infuzijskom linijom. Keytruda je namijenjena za jednokratno korištenje. Sukladno nacionalnim propisima zbrinjava se ostatak lijeka ili otpadni materijal (9).

## **5.4.2. IMUNOLOŠKI UZROKOVANE NUSPOJAVE**

Kod bolesnika liječenih Keytrudom mogu se javiti nuspojave. Nuspojave koje se javljaju tokom liječenja se ponavljaju te dolazi do privremenog prekida liječenja imunoterapijom. Pacijent najčešće dobiva kortikosteroide kad je riječ o colitis, autoimunom pneumonitisu, hipofizitusu, hepatitis, nefritisu ili hipertireozi (3,9).

U ovom istraživanju, u kom je sudjelovalo 55 osoba, samo jedna osoba je imala neurološki ispad, te joj je trajno prekinuto liječenje Keytrudom. Kod ostalih ispitanika nisu nađeni podaci o nuspojavama.

Keytruda može uzrokovati autoimune upalne nuspojave kao što su proljev, konstipacija, kašalj, umor, smanjen apetit, crvenilo kože, svrbež i artralgijske (3).

## **5.5. ULOGA SESTRINSTVA KOD PRIMJENE KEYTRUDE U DNEVNOJ BOLNICI**

Svi ispitanici, njih 55, primalo je imunoterapiju Keytrudu u dnevnoj bolnici Klinike za onkologiju u Kliničkom bolničkom centru Zagreb.

Imunoterapija Keytruda se primjenjuje kao adjuvantna terapija, nakon kirurškog ili nekog drugog načina liječenja kada je melanom već metastazirao. Svi ispitanici imali su više područja, odnosno organa koji su bili metastazirani.

Svaki ispitanik kao pojedinac ima svog onkologa koji ga prati tijekom cijelog procesa liječenja. Nakon što pacijent obavi pregled kod svog onkologa, a onkolog je mišljenja da je pacijent kandidat za primjenu imunoterapije Keytrudom, onkolog sa svim pacijentovim nalazima prezentira pacijenta na onko timu. Onko tim je tim od nekolicine liječnika, uglavnom onkologa koji zajedno proučavaju nalaze pacijenta i donose odluku o daljnjem pacijentovom liječenju.

Nakon što onko tim odluči da je pacijent kandidat za liječenje imunoterapijom Keytrudom, pišu odobrenje od 5 ciklusa imunoterapije te pacijent može krenuti s liječenjem. Nakon prvog ciklusa Keytrude slijedi stanica od 3 tjedna te opet novi ciklus Keytrude.

U dnevnoj bolnici na onkologiji Kliničkog bolničkog centra Zagreb, imunoterapija Keytruda primjenjuje se samo jedan dan u tjednu, odnosno petkom. Imunoterapija Keytruda je tzv skupi lijek te se ne može primjenjivati drugim danima kada se primjenjuju drugi skupi lijekovi.

Pacijent dolazi u dnevnu bolnicu s D2 uputnicom u određeno vrijeme kada je naručen te ga se sa šaltera upućuje u jednu od tri sobe gdje se nalaze po dvije sestre. Pacijent se javlja sestrama, predstavi se, kaže svoje ime i prezime te godinu rođenja. Sestra ga zaokružuje na svom papiru na kojem su joj napisana sva imena i prezimena pacijenata koji taj dan dolaze na svoju kemoterapiju ili imunoterapiju. Sestra tada traži od pacijenta nalaze krvi biokemije i kompletne krvne slike ako je pacijent izvadio nalaze kod svoje doktorice opće prakse ili u laboratoriju mjesta prebivališta pacijenta. Ako pacijent nema te nalaze krvi, sestra mu vadi kapilarnu krv iz prsta kako bi aparat koji postoji u dnevnoj bolnici izradio krvnu sliku, a uputnicu za vađenje pretrage biokemije sestra čeka od doktora koji observira pacijenta.

Nakon što pacijentu izvadimo krv iz prsta, glavna sestra dnevne bolnice nalaz krvi i pacijentovu povijest bolesti donosi jednom od dva liječnika koja rade u dnevnoj bolnici. Svaki novi tjedan rade druga dva liječnika onkologa, nužno ne mora svaki put raditi onkolog koji vodi pacijenta, bitno je da na kontrole nakon ciklusa pacijent odlazi svom primarnom onkologu. Nakon što sestra izvadi epruvetu za pretragu krvi biokemije, šalje epruvetu s uputnicom u laboratorij. Kada dođe nalaz krvi u program BIS, liječnik pregleda nalaz te kada ustanovi da je krv u granicama normale, onkolog preko interfona pozove pacijenta u svoju ordinaciju.

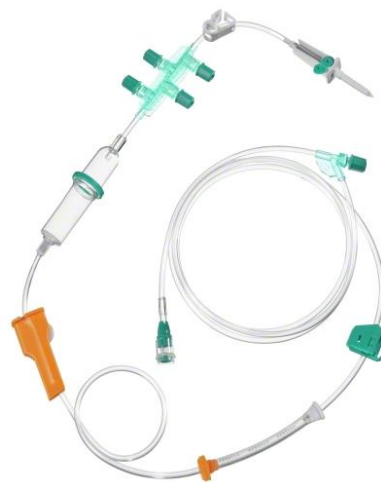
Onkolog pregleda pacijenta, izmjeri mu tlak, popriča s njim o promjenama od zadnje primjene imunoterapije te ako onkolog ustanovi da je pacijent sposoban primiti imunoterapiju, onkolog ju preko sustava CATO naručuje u bolničku ljekarnu, odnosno digestor gdje se razrjeđuje kemoterapija i imunoterapija.

Pacijentova doza imunoterapije ovisi o njegovoj visini i težini te onkolog svaki put kada pacijent dođe na pregled prije nego naruči imunoterapiju, mora pacijenta izvagati i izmjeriti visinu te izračunati koliko miligrama lijeka pacijent može primiti.

Pacijent se sa svojom povješću bolesti vraća u sobu kod sestre, i predaje joj sve papire. Sestra preuzima papire i temperaturnu listu te s temperaturne liste na evidencisku listu prepisuje ime i prezime pacijenta, datum, te naziv i miligražu terapije te kroz koliko minuta terapija teče. Nakon što sestra preuzme papire, pacijent ima oko jedan sat slobodnog vremena dok u digestoru ne razrijede imunoterapiju. Pacijenti najčešće odu van prošetati, jesti ili popiti kavu te se vrate u dnevnu bolnicu.

Kada pomoćni djelatnik iz digestora donese imunoterapiju, pacijent se smjesti na jedan od nekolicine kreveta. Sestra je pripremila braunilu, vaticu sa 70 % alkoholom, flaster, ezmarh i cyto set koji je propustila sa 25 ml fiziološke otopine. Sve to je stavila na podložak skupa sa temperaturnom listom pacijenta.

Cyto set je sistem za primjenu kemoterapije ili imunoterapije koji ima dva ili više kraka na početku seta. Imunoterapija se, kada dođe iz digestora s posebnim nastavkom koji je prožet fiziološkom otopinom samo prključi na jedan od krakova, te se sestra tako štiti od doticaja sa kemoterapijom ili imunoterapijom (Slika 5.4.).



Slika 5.4. Cyto-set (20).

Nakon što se pacijent smjestio na krevet, sestra mu postavlja braunilu na ruku, pričvršćuje ju flasterom, te cyto set postavlja na infuzomat, u koji upisuje mililitre sa bočice u kojoj je imunoterapije, te upisuje minute koje su zadane na temperaturnoj listi. Sestra pita pacijenta da joj ponovi svoje ime i prezime, provjerava dozu imunoterapije s bočice i papira iz digestora s dozom koja piše na temperaturnoj listi. Nakon što je sestra ustvrdila da je sve u redu, pritiskom na start infuzomata pokreće imunoterapiju. Keytruda teče intravenozno kroz 30 minuta, nakon čega slijedi ispiranje sistema i vene fiziološkom otopinom 10 minuta. Nakon što je sve proteklo u redu, pacijentu se vadi braunila iz vene, daje mu se nalaz liječnika od toga dana, te ga se upućuje na šalter da se naruči za slijedeći ciklus Keytrude za tri tjedna.

Nakon što prođu 5 ciklusa imunoterapije Keytrude pacijent odlazi svom onkologu na kontrolu, najčešće slijedi obrada krvi, ili drugih pretraga, obično CT, kojima će se ustvrditi dali je došlo do progresije ili regresije bolesti. Ako je zdravstveno stanje u regresiji pacijentovi nalazi opet idu na onko tim, gdje će mu se produžiti još 5 ciklusa imunoterapije i nastaviti s liječenjem.

## 6. ZAKLJUČAK

Melanom je maligni tumor koji vrlo brzo metastazira. Rizik od melanoma raste s godinama. Više se javlja kod muškog spola nego kod ženskog.

Melanom se može javiti na sluznicama, no više od 95 % melanoma javlja se upravo na koži.

Kod muškog spola većinom se javlja na ekstremitetima te leđima, dok se kod ženskog spola većinom javlja na ekstremitetima. Posljednjih godina bilježi se zapanjujući porast broja novooboljelih. U Hrvatskoj najbrže raste broj oboljelih od melanoma u usporedbi sa svim drugim tumorima.

Od veljače 2017.g. do 31.prosinca 2018.g. u proces liječenja imunoterapijom Keytrudom u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Klinici za onkologiju krenulo je 55 ljudi. Njih 38 je muškog spola, a 17 ženskog. Godine 2017. najveći broj ispitanika, njih 40 započelo je liječenjem imunoterapije Keytrudom, 14 ispitanika započelo je liječenje 2018.g., dok je jedan ispitanik krenuo sa liječenjem imunoterapije Keytrudom kao studija 2015.g. te je još uvijek u procesu liječenja. Kod svakog ispitanika metastaze su se javile na dva organa ili više. Najviše pronađenih metastaza bilo je na limfnim čvorovima kod čak 31 ispitanika. Od ukupno 55 ispitanika, njih 11 je i dalje u procesu liječenja imunoterapijom Keytrudom, dok je 44 ispitanika prekinulo s imunoterapijom. Kod 40 ispitanika javila se progresija bolesti, kod 1 ispitanika se pojavio neurološki ispad, dok je 3 ispitanika u pauzi od terapije. Od 44 ispitanika koji nisu u procesu imunoterapije Keytrudom, njih 33 je preminulo, dok je 11 ispitanika živo.

Kada je Keytruda kao lijek došao na listu HZZO-a u veljači 2017, neki od ispitanika su bili već u podnakloj fazi bolesti. Kada bi se radilo novo istraživanje za 2019 ili 2020 godinu vjerojatno bi rezultati same imunoterapije Keytrudom bili puno bolji s većom stopom regresije bolesti, i manjom stopom smrtnosti, odnosno dužim vijekom življenja.

## 7. LITERATURA

1. Nola I. Kliničko - patološki čimbenici i značajke staničnog ciklusa u predviđanju ishoda melanoma kože ( doktorska disertacija,). Zagreb: Medicinski fakultet; 2005
2. Basta-Juzbašić A i suradnici. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
3. Herceg D i suradnici. Kliničke preporuke za melanom ( Online) 2018. Dostupno na: <http://www.internistickaonkologija.hr/wpcontent/uploads/2016/06/preporukezamelanom-2015-1.pdf> . (15.03.2020.)
4. Ward WH, Farma JM i sur. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy. Clinical Presentation and Staging of Melanoma. (Online); 2017. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481857/> . (15.03.2020.)
5. Melanoma Research Foundation. Melanoma facts and stats. (Online) 2018. Dostupno na: <https://www.melanoma.org/understandmelanoma/what-melanoma/melanoma-facts-and-stats> . (16.03.2020.)
6. Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW, Braun R, von Moos R; Project Group Melanoma of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. Swiss Med Wkly 2011;141:13320.
7. Poliklinika Bagatin. Digitalna dermatoskopija (online) 2018. Dostupno na: <http://www.poliklinikabagatin.hr/Dermatologija/Digitalna-dermatoskopija> . (16.3.2020.)
8. Domingues B, Lopes JM, Soares P, Pópulo H. Melanoma treatment in review. Immunotargets Ther; 2018.
9. Keytruda, INN-pembrolizumab. Sažetak opisa svojstva lijeka. (Online) Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_hr.pdf) . (17.03.2020.)
10. Horvat K. Ciljana i imunoterapija metastatskog melanoma (diplomski rad). Zagreb: Medicinski fakultet; 2018.
11. Šitum M i suradnici. Melanom. Zagreb: Medicinska naklada; 2016.



12. European medicines agency science medicines health. Keytruda (Online) 2019. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/keytruda-epar-medicine-overview\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/keytruda-epar-medicine-overview_hr.pdf). (18.03.2020.)
13. Balorda LJ i suradnici. Što trebamo znati o melanomu? Važnost prevencije i ranog otkrivanja melanoma. Zadar: Zavod za javno zdravstvo Zadar; 2018.
14. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (August 2017). "A Review of Human Carcinogens – Part D: Radiation". The Lancet Oncology. 10 (8): 751–52.
15. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg ;172:902- 8.
16. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res; 29:705-27 16.
17. Portnov A. Melanoma. 2020. Dostupno na: [https://hr.iliveok.com/health/melanoma\\_79964i15957.html](https://hr.iliveok.com/health/melanoma_79964i15957.html). (18.03.2020.)
18. Wikipedija, Melanom. 2020. Dostupno na <https://hr.wikipedia.org/wiki/Melanom>. (18.03.2020.)
19. Mustafić D. Torque, Merck to test Keytruda with Deep IL-15 Primed T cells. 2019. Dostupno na: <http://www.pharmaceuticaldaily.com/torque-merck-to-test-keytruda-with-deep-il-15-primed-t-cells/>. ( 18.03.2020.)
20. B BRAUN. I.V. administration set for the application of cytostatics. 2018. Dostupno na: <https://www.bbraun.com/en/products/b/cyto-set.html>. (18.03.2020.)

## **8. OZNAKE I KRATICE**

ABCD (EFG) pravilo – A (asymmetry), B (borders), C (color), D (diameter), E (evolution), F (feeling), G (growth)

CT – kompjuterizirana tomografija

DNK - deoksiribonukleinska kiselina

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

HZZO - Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

KBC- Klinički bolnički centar

PDT – Fotodinamička terapija

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

UV - (eng.ultraviolet), ultraljubičasto zračenje

WHO – World Health Organization

## 9. SAŽETAK

Melanom je maligni tumor koji ima sklonost vrlo ranom metastaziranju. Ovisno o stadiju melanoma i njegovim značajkama mogućnosti liječenja su: kirurško odstranjenje melanoma u cijelosti, kemoterapija, radioterapija, genski ciljanja terapija, fotodinamička terapija ili imunoterapija. Imunoterapije je vrsta terapije kod metastatskog melanoma koja ima za cilj stimulirati bolesnikov imunološki sustav kako bi prepoznao i uništio samo stanice karcinoma. Pembrolizumab je vrsta bjelančevine koja prepoznaje i veže se na PD-1 receptor, i tada sprječavaju njegovo vezanje za PD-L1 i time prekida aktivnost određenih stanica imunskog sustava. Cilj rada bio je istražiti djelovanje imunoterapije Keytruda na skupinom ispitanika koji su primali imunoterapiju u razdoblju od veljače 2017.g do 31. Prosinca 2018.g. Ukupan broj ispitanika je 55 (100%), od toga je 17 (31%) žena, te 38 (69%) muškaraca. 33% ispitanika rođeno je između 1950.g. i 1959.g. a najmanji broj ispitanika rođeno je između 1980.g. i 1989.g. (5%). Njih 73% započelo je 1. ciklus imunoterapije Keytrudom u 2017. godini, a njih 25% u 2018. godini. Jedna osoba (2%) započela je 1. ciklus Keytrude 2015. godine kao studija. Najveći broj ispitanika njih 54% imunoterapiju Keytrudu primalo je kao prvu liniju liječenja, Keytrudu kao drugu liniju liječenja primalo je 44%, a kao treću liniju liječnje samo 1 ispitanik (2%). BRAF pozitivan tumor imalo je 36% ispitanika dok je BRAF negativan tumor imalo njih 64%. Prema ECOG LJESTVICI koja ima raspon od 0 do 5, 93% ispitanik ocijenjen je s 0, dok je 7% ispitanika ocijenjena s 1. Kod najvećeg broja ispitanika 25% primarni melanom se pojavio na nozi dok se kod najmanjeg broja ispitanika njih 4% primarni melanom pojavio na mukozi rektuma. Svih 55 ispitanika imalo je metastaze na više organa. Najviše ispitanika, njih 31 imalo je metastaze na limfnim čvorovima dok je najmanje metastaza, po jedan ispitanik bilo na tankom crijevu, nosu, jeziku i srcu. Od ukupnog broja ispitanika 55 (100%), 20% ispitanika i dalje prima imunoterapiju Keytrudu dok 80% ispitanika više nije u procesu primanja imunoterapije. Od ukupno 44 ispitanika koji više nisu u procesu primanja imunoterapije Keytruda, njih 91% više nije u procesu imunoterapije zbog progresije bolesti, 7% ispitanika je trenutačno u pauzi od imunoterapije dok 2% ispitanik više nije u procesu zbog neurološkog ispada. Od ukupno 44 (100%) ispitanika koji više nisu u procesu imunoterapije Keytrudom, njih 75% je preminulo dok je 25% ispitanika živo.

Ključne riječi: melanom, metastaze, imunoterapija, keytruda

## 10. SUMMARY

Melanoma is a malignant tumour which has tendency to a very early metastasis formation. Depending on the stage of melanoma and his features possibilities of healing are: surgical removal of melanoma completely, chemotherapy, radiotherapy, gene targeted therapy, photodynamic therapy or immunotherapy. Immunotherapy is a type of therapy for metastatic melanoma which has for its purpose to stimulate patient's immune system so it would recognize and destroy only carcinoma cells. Pembrolizumab is a sort of protein which recognizes and binds itself on PD-1 receptor and then prevents its binding to PD-L1 and thereby interrupts activity of certain cells of immune system.

The goal of the work was to investigate acting of Keytruda immunotherapy on a group of examinees who received immunotherapy in the period of February 2017 to 31st of December 2018. Total number of examinees is 55 (100%), from which are 17 (31%) women, and 38 (69%) men. 33% of examinees were born between 1950. and 1959. and the least number of examinees were born between 1980. and 1989. (5%). 73% of them began the 1st cycle of Keytruda immunotherapy in 2017, and 25% of them in 2018. One person (2%) began the 1st cycle of Keytruda in 2015 as a study. The largest number of examinees, 54% of them, received Keytruda immunotherapy as the first wave of treatment. Keytruda immunotherapy, as a second wave of treatment received 44%, and as a third wave of treatment only 1 examinee (2%). BRAF positive tumour had 36% of examinees, while BRAF negative tumour had 64% of them. According to ECOG scale which has the span from 0 to 5, 93% of examinees were rated with 0, while 7% of examinees were rated with 1. With the largest number of examinees, 25% of them, primary melanoma has appeared on their leg, while with the least number of examinees, 4% of them, primary melanoma has appeared on rectum mucosa. All of 55 examines had metastases on multiple organs. The most examinees, 31 of them had metastases on lymph nodes while the least metastases, one examinee each had on small intestine, nose, tongue and heart. Of total number of examinees, 55 of them (100%), 20% of examinees still receive Keytruda immunotherapy, while 80% of examinees are no longer in process of receiving the immunotherapy.

Of total of 44 examinees which are no longer in the process of receiving Keytruda immunotherapy, 91% of them are no longer in the process of immunotherapy because of the progression of illness, 7% of examinees are currently in the pause from immunotherapy, while 2% of examinees are no longer in process because of neurological tantrum. Of total of 44 (100%) examinee which are no longer in process of immunotherapy Keytruda, 75% of them have deceased, while 25% of examinees are alive.

Key words: melanoma, metastases, immunotherapy, keytruda

## 11. PRILOZI

**KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB**  
**Etičko Povjerenstvo**  
**ZAGREB – Kišpatićeva 12**

Klasa: 8.1-19/268-2  
Broj: 02/21 AG

Zagreb, 25. studenog 2019. godine

**Dora Modrić, medicinska sestra**  
**Klinika za onkologiju**

### **Predmet: Suglasnost za provođenje istraživanja**

Na 126. redovnoj sjednici Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb održanoj 25. studenog 2019. godine razmotrena je Vaša zamolba za odobrenje istraživanja pod nazivom: „Imunoterapija kod metastatskog melanoma“ u svrhu izrade završnog rada pod mentorstvom doc. dr. sc. Elizabete Horvatić.

Istraživanje će se provesti u Klinici za onkologiju KBC-a Zagreb.

Etičko je povjerenstvo suglasno s provođenjem navedenog istraživanja, s obzirom da se isto ne kosi s etičkim načelima.

**Predsjednik Etičkog povjerenstva**

**Prof. dr. sc. Darko Marčinko**



Dostaviti:

1. Dora Modrić, medicinska sestra  
Klinika za onkologiju,
2. Arhiva

Prema Odluci Veleučilišta u Bjelovaru, a u skladu sa Zakonom o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju, elektroničke inačice završnih radova studenata Veleučilišta u Bjelovaru bit će pohranjene i javno dostupne u internetskoj bazi Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu. Ukoliko ste suglasni da tekst Vašeg završnog rada u cijelosti bude javno objavljen, molimo Vas da to potvrdite potpisom.

Suglasnost za objavljivanje elektroničke inačice završnog rada u javno dostupnom nacionalnom repozitoriju

Dora Modrić

*ime i prezime studenta/ice*

Dajem suglasnost da se radi promicanja otvorenog i slobodnog pristupa znanju i informacijama cjeloviti tekst mojeg završnog rada pohrani u repozitorij Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu i time učini javno dostupnim.

Svojim potpisom potvrđujem istovjetnost tiskane i elektroničke inačice završnog rada.

U Bjelovaru, 26.08.2020

Modrić

*potpis studenta/ice*

## IZJAVA O AUTORSTVU ZAVRŠNOG RADA

Pod punom odgovornošću izjavljujem da sam ovaj rad izradio/la samostalno, poštujući načela akademske čestitosti, pravila struke te pravila i norme standardnog hrvatskog jezika. Rad je moje autorsko djelo i svi su preuzeti citati i parafraze u njemu primjereno označeni.

Mjesto i datum	Ime i prezime studenta/ice	Potpis studenta/ice
U Bjelovaru, <u>26.08.2020.</u>	Dora Mudrić	Mudrić