

NAPREDAK U TERAPIJI MELANOMA - NOVI PRISTUP I BUDUĆE PERSPEKTIVE

Aleksandra M. Kovačević, Milijana N. Miljković, Bojana M. Cikota Aleksić,
Viktorija M. Dragojević Simić

Centar za kliničku farmakologiju Vojnomedicinske akademije, Beograd
Medicinski fakultet VMA, Univerzitet odbrane, Beograd11

XVII Nedelja bolničke kliničke farmakologije
Sekcija za kliničku farmakologiju “dr Srdjan Djani Marković”
Srpsko lekarsko društvo
27-28 d.ecembar 2025.



- Melanom i dalje spada u najagresivnije maligne tumore uprkos značajnom napretku ostvarenom u dijagnostici i terapiji.
- Rani pristupi lečenju obuhvatali su hiruršku eksciziju i radioterapiju, a od sistemske terapije korišćeni su alkilirajući agensi i derivati platine i taksani u uznapredovalim stadijumima.
- Zbog neadekvatnog odgovora i visoke sistemske toksičnosti, hemioterapija se danas uglavnom primenjuje kao palijativni vid lečenja kod melanoma rezistentnog na savremene terapije.

- Osnovu savremene sistemske terapije čine inhibitori imunskih kontrolnih tačaka (anti-CTLA-4 i anti-PD-1 antitela) i ciljana terapija BRAF/MEK inhibitorima, čime je ostvaren značajan napredak u lečenju uznapredovale bolesti.
- Njihovu dugoročnu efikasnost ograničavaju terapijska rezistencija i imunski toksični efekti.
- Uporedo sa sistemskom terapijom, razvojem novih, minimalno invazivnih dijagnostičkih strategija, metoda genetičkog inženjeringa za uređivanje genoma i uklanjanje onkogenih mutacija, razvojem tumorskih vakcina i drugih naprednih terapija, ulazimo u novu eru personalizovanog lečenja melanoma.

Dijagnostika (histopatologija + određivanje stadijuma bolesti)

Molekularno genetičko profilisanje (BRAF + NRAS + KIT)

Resektabilna bolest

Hirurška ekscizija

Adjuvantna terapija
(PD-1 inhibitori)

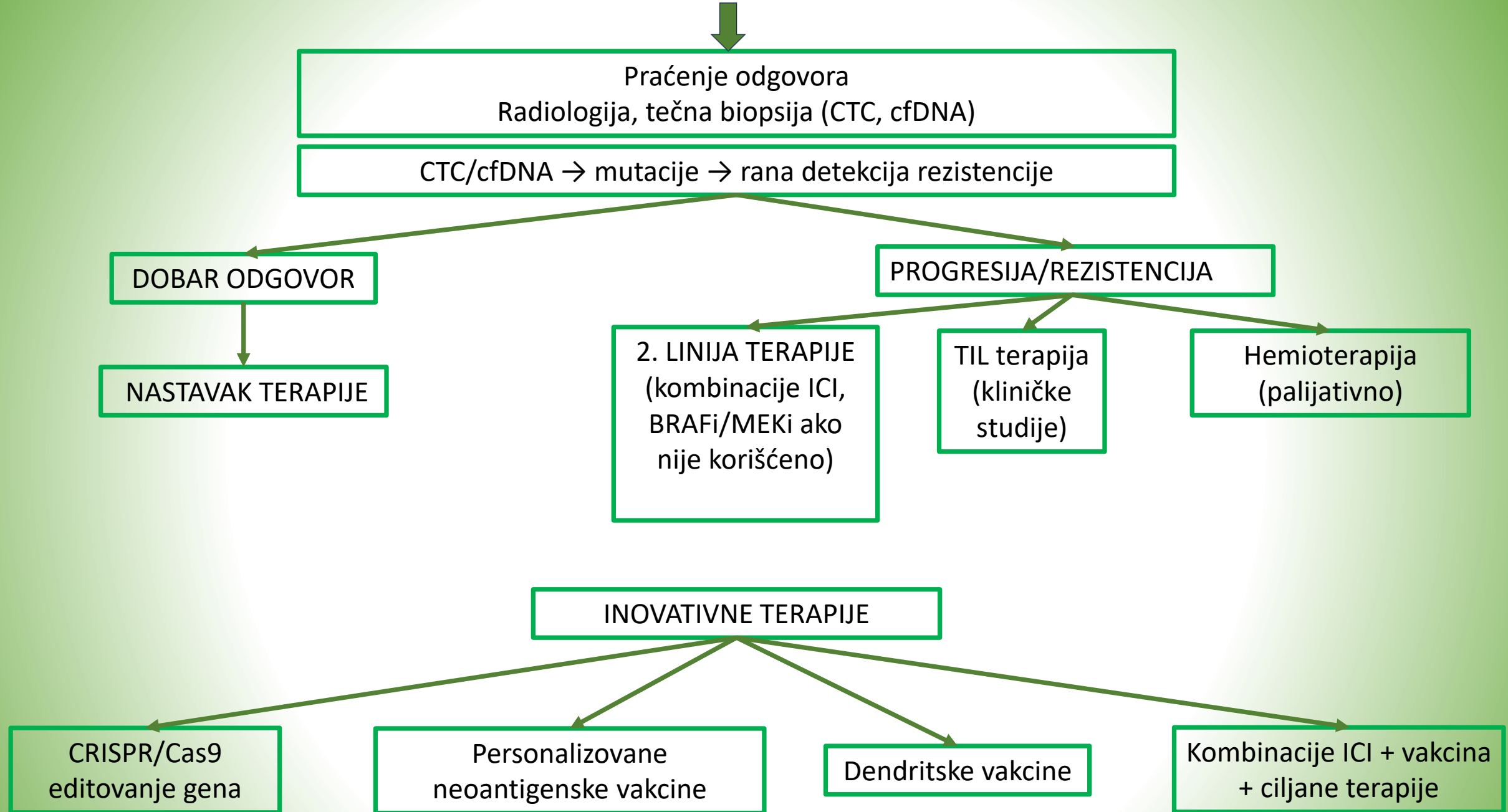
Neoadjuvantna terapija
(kliničke studije)

Neresektabilna bolest

Sistemska terapija

Imunoterapija*
PD-1 blokada
PD-1 + CTLA-4 blokada
PD-1 + LAG-3 blokada

Ciljana terapija
BRAFi + MEKi (kod BRAF
mutacija)



Razvoj sistemske terapije melanoma: od hemioterapije do imuno- i ciljane terapije

- **Raniji pristup terapiji melanoma:**

- **Hemioterapija** (alkilirajući agensi, platina, taksani)
 - Niska efikasnost, toksičnost, mali uticaj na preživljavanje.
 - Danas isključivo palijativna opcija kod pacijenata koji ne mogu da prime ICI, sa ograničenim efektom na preživljavanje
- **Prelomna tačka** u lečenju se desila pojavljivanjem imunoterapije i ciljane terapije, što je potpuno promenilo tok bolesti, produžilo medijanu preživljavanja i donelo mogućnost za nastanak dugotrajnog terapijskog odgovora.

Savremena sistemska terapija:

1. Inhibitori imunskih kontrolnih tačaka (ICI)

- PD-1 blokada: nivolumab, pembrolizumab
- CTLA-4 blokada: ipilimumab
- LAG-3 blokada: relatlimab (u fiksnoj kombinaciji sa nivolumabom)
- Efekat: dramatično produženje ukupnog preživljavanja (od 6–9 meseci pre imunoterapije do skoro 6 godina danas kod određenih podgrupa pacijenata).

2. Ciljana BRAF/MEK terapija

- BRAFi: vemurafenib, dabrafenib, enkorafenib
- MEKi: kobimetinib, trametinib, binimetinib
- Efekat: visok inicijalni odgovor, brz klinički efekat, ali ograničen zbog razvoja rezistencije.

Savremena sistemska terapija:

- **U prvoj liniji** PD-1 blokada za sve pacijente bez obzira na BRAF status.
- **Kombinacije:**
 - nivolumab + ipilimumab,
 - nivolumab + relatlimab,
 - pembrolizumab + lenvatinib (u kliničkim studijama).
- **Kod BRAF V600:** kombinovana BRAFi + MEKi terapija.
- Zašto kombinacije? Jači imunološki signal dovodi do boljeg i dužeg odgovora na terapiju, ali i dovodi do značajno veće imunotoksičnosti, pa se mora individualizovati terapija.

Savremena sistemska terapija - ograničenja:

- Terapijska rezistencija na ICI i BRAFi/MEKi,
- Imunotoksičnost (dermatitis, kolitis, hepatitis, endokrinopatije),
- Heterogenost tumorskih klonova,
- Mutacije koje nastaju tokom lečenja – osnovni razlog za neefikasnost standardnih metoda praćenja.

Tečna biopsija: novi dijagnostički pristup

Tečna biopsija omogućava praćenje bolesti u realnom vremenu:

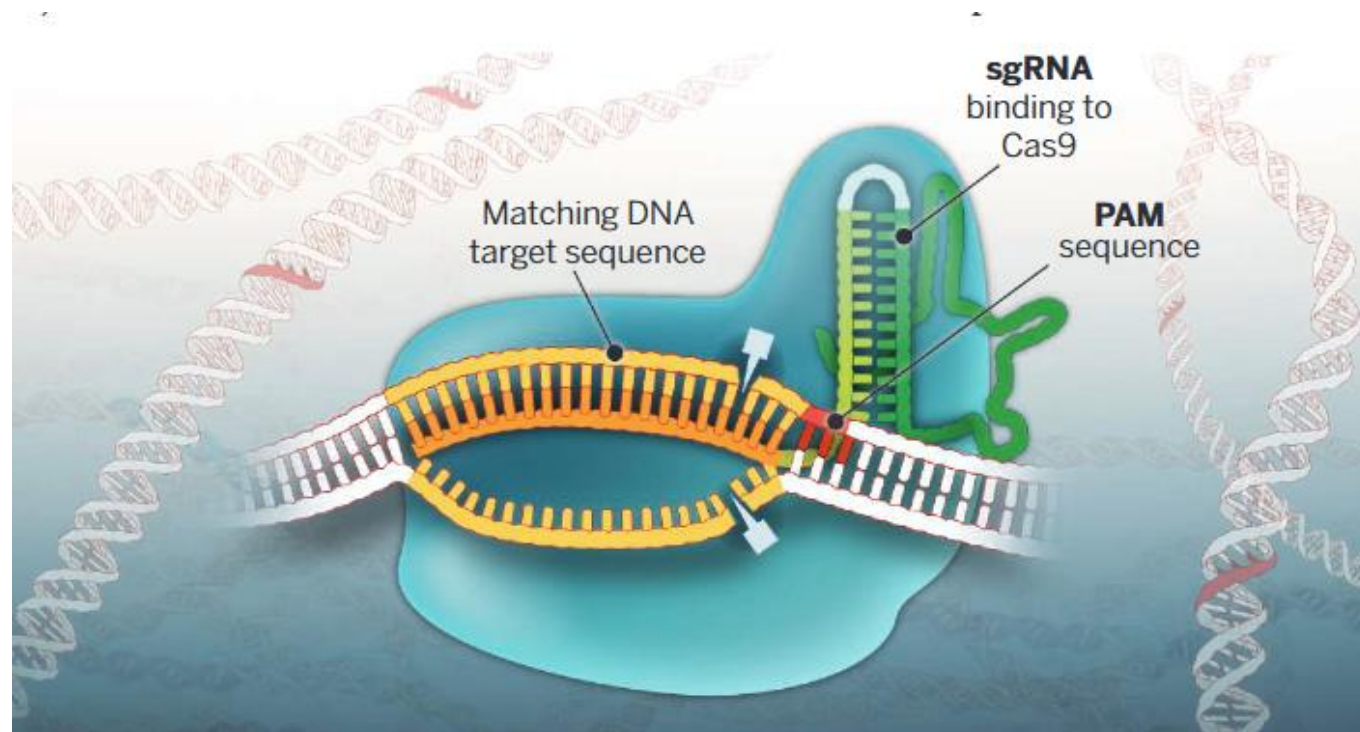
- određivanje CTC (cirkulišućih tumorskih ćelija)
- određivanje cfDNA (slobodne tumorske DNK)
- detekcija mutacija tokom ICI terapije
- praćenje rezistencije na BRAFi/MEKi ili PD-1/CTLA-4 blokatore
- minimalno invazivna metoda, pogodna za često praćenje

Klinički značaj: omogućava pravovremeno prepoznavanje potrebe za promenom terapije. Detekcija cfDNA porasta tumorske frakcije daje vrlo rani signal da terapija više ne deluje, često mesecima pre nego što se radiološki utvrdi progresija bolesti.

CRISPR/Cas9 u terapiji melanoma

- Metoda genetičkog inženjeringa,
- Omogućava brisanje, dodavanje ili izmenu tačno određenih ciljanih delova molekula DNK:
 - korekcije onkogenih mutacija,
 - deaktivacije signalnih puteva uključenih u proliferaciju,
 - pojačavanja antitumorskog imunskog odgovora (izmena T-ćelija, NK ćelija).
- Povećana aktivnost MAPK (mitogenom-aktivirana protein-kinaza) signalnog puta je oznaka melnoma i može nastati kao posledica mutacija BRAF, NRAS, KIT ili NF1 gena. Ovakve onkogene mutacije se obično javljaju u ranijim stadijumima razvoja melanoma. Kod pacijenata sa BRAF mutacijama, ciljana terapija BRAFi ili MEKi dovodi do značajne regresije tumora. Međutim, može doći do rezistencije na ciljanu terapiju i do relapsa bolesti. CRISPR/Cas9 metodom, moguće je korigovati onkogene mutacije i deaktivirati signalne puteve koji su uključeni u proliferaciju tumorskih ćelija.

CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) - mesto u genomu gde se DNK sekvenca ponavlja. U blizini ovih ponavljanja se nalaze Cas geni koji kodiraju važne enzime, pri čemu je Cas9 nukleaza enzim koji seče nukleinske kiseline.



Enzim Cas9 (označen plavom bojom) prekida dvostruki heliks DNK korišćenjem dva katalitička centra isecanjem svakog lanca ciljane DNK (označen zlatnom bojom) pored PAM sekvence (crveno) koja odgovara sekvenci od 20 nukleotida (narandžasto) subgenomske RNK (sgRNA).*

*Preuzeto od: Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. Science. 2014;346(6213):1258096. doi: 10.1126/science.

Tumorske vakcine u terapiji melanoma

- Uspeh u terapiji melanoma korišćenjem ICI doveo je do velikog potencijala kombinovanja imunske terapije sa tumorskim vakcinama. Ovakve nove strategije lečenja su još uvek u fazi kliničkih ispitivanja.
- Vakcine u terapiji melanoma imaju za cilj da zaobiđu odbrambene mehanizme tumorskih ćelija prezentujući specifične tumorske antigene ili antigene u kombinaciji sa adjuvansom, da bi stimulisali snažan T-ćelijski odgovor.
- Mogu se dati kao monoterapija ili u kombinaciji sa ICI, da bi se obezbedio sinergizam u antitumorskom delovanju i nastanak dugotrajnog pamćenja imunskog sistema radi sprečavanja nastanka metastaza ili relapsa bolesti.
- Vrste tumorskih vakcina:
 - peptidne vakcine
 - DNK/iRNK vakcine
 - dendritske ćelijske vakcine
 - personalizovane neoantigenske vakcine
- Dalji pravac razvoja: individualizovane (personalizovane) vakcine bazirane na neoantigenima tumora pacijenta.

Buduće strategije u lečenju melanoma

- Aktuelna klinička ispitivanja:
- kombinacija ICI + ciljane terapije + tumorske vakcine,
- ICI + epigenetički modulatori,
- ICI + onkolitički virusi (T-VEC* + PD-1 blokada) – zasad bez dodatne koristi, potrebne nove studije
- TIL terapija (adoptivna ćelijska) – obećavajuća kod refraktarnih pacijenata; Evropska agencija za lekove (EMA) još nije odobrila, ali faze II i III su u toku.

* **T-VEC** je lokalna onkolitička virusna terapija pri kojoj se koriste genetski modifikovani herpes virusi da inficiraju i ubiju tumorske ćelije, zaobilazeći pritom zdrave. Dizajnirana je tako da se vrši replikacija virusa u samoj ćeliji melanoma, a može takođe i pojačati sistemski imunski odgovor organizma.

Kuda vode buduće strategije u lečenju melanoma?

Prema:

- personalizaciji terapije – ~~„one size fits all“~~
- integraciji tečne biopsije radi preciznog praćenja bolesti
- uklanjanju izvora onkogenih mutacija
- specifičnom imunitetu svakog pacijenta
- boljoj efikasnosti i trajnijem odgovoru na terapiju

- *Ovo istraživanje je podržano od strane Fonda za nauku Republike Srbije #Grant br 6795, naziv projekta - ReDiMEL*