

Elena Marvin¹, Barbara Perić²

Zdravljenje napredovalega kožnega melanoma s tumor infiltrirajočimi limfociti

Treatment of Advanced Cutaneous Melanoma with Tumor-infiltrating Lymphocytes

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: napredovali kožni melanom, imunoterapija, adoptivno celično zdravljenje, tumor infiltrirajoči limfociti

Kožni melanom predstavlja izredno nevarno obliko kožnega raka. Še posebej, ko je ugotovljen v napredovalih stopnjah razvoja, so možnosti učinkovitega zdravljenja omejene. Novosti na področju zdravljenja napredovalega kožnega melanoma izkoriščajo lastnost teh tumorjev, da vzbudijo imunski sistem. Adoptivno celično zdravljenje s tumor infiltrirajočimi limfociti je oblika posamezniku prilagojene imunoterapije, ki izrablja sposobnost človeškega imunskega sistema za boj proti raku. Zdravljenje vključuje kirurško odstranitev tumorja in osamitev predela tumorja, prepojenega s tumor infiltrirajočimi limfociti T, gojenje slednjih v laboratoriju in nato ponovno vnašanje prilagojenih tumor infiltrirajočih limfocitov T nazaj v bolnika po predhodnem uničenju regulatornih limfocitov T. Tumor infiltrirajoči limfociti nato prepoznajo tumorske celice, prodrejo vanje in jih uničijo. Ta pregled novejših literature ponuja povzetek dosedanjih kliničnih preizkusov na področju zdravljenja s tumor infiltrirajočimi limfociti, ki se tudi v dobi tarčnega zdravljenja in zaviranja imunskih kontrolnih točk kaže kot izredno pomemben in morebitno obetaven pristop zdravljenja napredovalega kožnega melanoma.

ABSTRACT

KEY WORDS: advanced cutaneous melanoma, immunotherapy, adoptive cell therapy, tumor-infiltrating lymphocytes

Cutaneous melanoma is an extremely dangerous form of skin cancer. Especially when it is found in the metastatic stages, the possibilities of effective treatment are limited. Innovations in the treatment of metastatic cutaneous melanoma take advantage of the immunogenic nature of these tumors. Adoptive cell therapy with tumor-infiltrating lymphocytes is a form of personalized immunotherapy that harnesses the ability of the human immune system to fight cancer. Firstly, treatment involves surgical resection of the tumor and the isolation of a small sample, which contains a great amount of tumor-infiltrating lymphocytes T. This is followed by growing the tumor-infiltrating lymphocytes T in the

¹ Elena Marvin, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; marvin_elena@outlook.com

² Doc. dr. Barbara Perić, dr. med., Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

laboratory, and then infusing the adapted tumor-infiltrating lymphocytes T back into the patient after prior lymphodepletion. The tumor-infiltrating lymphocytes then recognize the tumor cells, penetrate them and kill them. This recent literature review provides a summary of clinical trials with tumor-infiltrating lymphocytes therapy to date, which, even in the era of targeted therapy and immune checkpoint inhibition, appears to be an extremely important and potentially promising line of treatment for metastatic melanoma.

UVOD

Kožni melanom (KM) je smrtonosna oblika kožnega raka, ki se razvije iz maligno spremenjenih melanocitov. Melanociti so celice, ki proizvajajo pigment v koži. KM je najpogostejša oblika melanoma (1). V začetnih stopnjah razvoja bolezni je kirurško zdravljenje KM zelo uspešno in preživetje visoko, pravočasna diagnoza je torej ključna za čim boljši izid bolezni. Čeprav v večini primerov KM odkrijemo zgodaj (v Sloveniji 82,9% v stadiju I in II), ko je bolezen prisotna zgolj lokalno, ima delež bolnikov (manj od treh odstotkov) ob postavitvi diagnoze že napredovalo obliko bolezni (2, 3). Napredovali KM terja zahtevnejše pristope zdravljenja. Upoštevajoč, da gre za celice, ki močno vzbujajo imunski odziv, se na področju zdravljenja napredovalega KM še posebej uveljavlja imunoterapija. Zaviralci imunskih nadzornih točk, vključno s protitelesi proti receptorju programirane celične smrti 1 (angl. *programmed cell death protein 1*, PD-1) in protitelesi proti s citotoksičnimi limfociti T povezano beljakovino 4 (angl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*, CTLA-4), predstavljajo način zdravljenja za napredovali KM. Kljub uspešnosti tovrstnega zdravljenja pri približno 63% bolnikov ta pristop ne deluje pri vseh in je preživetje bolnikov z napredovalim KM še vedno slabo (4, 5).

Adoptivno celično zdravljenje (angl. *adoptive cell therapy*, ACT) s tumor infiltrajočimi limfociti (angl. *tumor-infiltrating lymphocytes*, TIL) je obetavno novo zdravljenje nekaterih vrst napredovalega raka. S pregledom novejšje literature o zdravlje-

nju napredovalega KM smo želeli to novo obliko zdravljenja predstaviti slovenskim bralcem (4, 5).

POJAVNOST KOŽNEGA MELANOMA

Za KM zbolijo v svetu približno 325.000 oseb na leto, umre pa jih 57.000. Pogostost je najvišja v Avstraliji in na Novi Zelandiji. Pojavnost KM v zadnjih desetletjih strmo raste (3). Ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja za leto 2020 je bila v Evropi 17,8 obolelih na 100.000 prebivalcev. Kljub temu da je bila najvišja incidenčna stopnja KM na Danskem in Nizozemskem (39,3 oz. 36,5 obolelih na 100.000 prebivalcev), je Slovenija z vrednostjo 26,1 obolelih na 100.000 prebivalcev precej nad evropskim povprečjem. Število na novo obolelih v Sloveniji presega 600 oseb letno, umre pa jih v povprečju 125 (3). V Sloveniji je KM pri ženskah šesti, pri moških pa peti najpogostejši rak. Ženske najpogosteje zbolejajo med 50. in 74. letom, moški pa med 20. in 49. letom starosti (6).

VZROKI ZA NASTANEK KOŽNEGA MELANOMA

Dejavniki tveganja za nastanek KM so povezani s telesnimi značilnostmi posameznika in okoljskimi dejavniki. Med telesne značilnosti, ki predstavljajo dejavnike tveganja, vključujemo kožni fenotip, prisotnost materinih znamenj, genetske dejavnike, stanja imunske pomanjkljivosti in nemelanomski kožni rak. Med okoljske dejavnike tveganja pa štejemo uporabo pesticidov, dolgotrajno izpostavljanje soncu

in s tem ultravijoličnim (angl. *ultraviolet*, UV) žarkom ter geografsko lokacijo (1). Večje tveganje imajo namreč svetlopolti, saj je pri njih nižja stopnja pigmentacije in posledično povečana občutljivost na UV-svetlobo. Večje tveganje za nastanek KM imajo tudi osebe z večjim številom materinih znamenj, osebe, ki se pogosto sončijo in jih večkrat opeče sonce, ter osebe, ki živijo v ekvatorialnem pasu (tam je UV-sevanje izrazitejše) (3).

DIAGNOSTIKA IN POTEK BOLEZNI

Dermatolog Wallace Clark je v 60. letih prejšnjega stoletja predlagal histološko razdelitev KM na površinski melanom, lentigo maligna in nodularni melanom. Poleg tega je leta 1966 sestavil tudi sistem razvrščanja KM na podlagi globine vdora melanomskih celic skozi anatomske plasti kože (2). Nekaj let kasneje je Alexander Breslow izdelal natančnejši petstopenjski sistem razvrščanja KM na podlagi izmerjene globine vdora v milimetrih. Pokazal je, da imajo bolniki s tanjšimi KM veliko boljše možnosti za preživetje in manjše tveganje za pojav področnih in oddaljenih zasevkov (2). Za prikaz razširjenosti bolezni ob diagnozi je dandanes najbolj uveljavljena razvrstitev po sistemu tumor, bezgavka, zasevek (angl. *tumor, node, metastasis*, TNM). Tumor (T) je razvrščen glede na velikost v štiri osnovne skupine (T1–T4), glede na prizadetost bezgavk (angl. *node*, N) v skupine N0–N3 (s številom prizadetih bezgavk narašča število skupine), glede na prisotnost oddaljenih zasevkov (angl. *metastasis*, M) pa M0 in M1. M0 predstavlja odsotnost oddaljenih zasevkov, M1 pa njihovo prisotnost (3).

Ključnega pomena za izid bolezni je debelina tumorja ob postavitvi diagnoze. Trenutno v Sloveniji predstavljajo bolniki s KM, tanjšim od 0,8 milimetrov, že skoraj polovico vseh odkritih KM. Petletno čisto preživetje bolnikov s KM (odstotek bolni-

kov, ki so pet let po postavitvi diagnoze še živi) se povečuje, s 56,6-% preživetja pri obolelih v letih 1984–1986 se je namreč povečalo na 90,5 % pri obolelih v letih 2013–2017 (3).

MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA

Zdravljenje melanoma je odvisno od stopnje razvoja in razširjenosti raka ter drugih dejavnikov, kot sta bolnikova starost in splošno zdravstveno stanje. Kirurško zdravljenje je temeljna oblika zdravljenja na zgodnji stopnji razvoja bolezni, cilj je namreč odstranitev tumorja in varnostnega roba zdravega tkiva (to pomeni, da dodatno izrežemo še vsaj en centimeter zdrave kože). Pri KM, debeline več kot 0,8 milimetrov ali ko gre za tanjše KM z razjedo, se sočasno z izrezom prvotne brazgotine, ki ga je treba narediti, da izvedemo histološko preiskavo, potrebno za postavitve diagnoze KM, svetuje še biopsijo varovalne bezgavke (angl. *sentinel node biopsy*, SNB) (2). Varovalna bezgavka je namreč prva bezgavka na drenažni poti tumorja, v katero priteka limfa s področja osnovnega tumorja. SNB omogoča odkritje mikrozasevkov v bezgavkah in natančno opredelitev stadija bolezni. Če v varovalni bezgavki mikrozasevkov ni, jih ne bi smelo biti tudi v drugih bezgavkah. Če pa odkrijemo klinično očitne makrozasevke (s tipanjem ali UZ), se le-te odstrani z izpraznitvijo bezgavčne lože (2, 7).

Za bolnike z napredovalo obliko melanoma, pri katerih kirurško zdravljenje ne zadostuje, pridejo v poštev druge oblike zdravljenja. Pri napredovali obliki KM je do začetka 21. stoletja imela pomembno vlogo kemoterapija. Ta je bila žal redko uspešna, na zdravljenje se je namreč uspešno odzvalo samo 5 % bolnikov (2).

Od leta 2009 naprej so novejši načini zdravljenja močno izboljšali izid bolezni bolnikov z napredovalim KM (2). Vse več se namreč uporablja tarčno zdravljenje in imunoterapijo. Pri tarčnem zdravljenju

uporabljamo t. i. zaviralce kinaze hitro pospešenega fibrosarkoma (angl. *B-rapidly accelerated fibrosarcoma kinase*, BRAF) in zaviralce z mitogenom aktivirane protein kinaza kinaze, ki aktivira z zunajceličnim signalom uravnava kinazo (angl. *mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase*, MEK), imunoterapija pa omogoči imunskemu sistemu telesa, da ponovno prepozna in napade rakave celice (2, 4).

Za napredovali KM imunoterapija predstavlja zdravljenje prvega izbora. Zaviralci imunskih kontrolnih točk so imunoterapija izbora. Imunske kontrolne točke se vklopijo, ko membranske beljakovine na površini limfocitov T prepoznajo in se vežejo na partnerske membranske beljakovine na drugih celicah, kot so nekatere tumorske celice. Te beljakovine se imenujejo beljakovine imunskih kontrolnih točk. Ko se nadzorna točka in partnerska beljakovina povezeta, pošljeta limfocitom T znak za prenehanje delovanja. To lahko prepreči, da bi imunski sistem uničil rakavo celico. Zdravila, imenovana zaviralci imunskih kontrolnih točk, delujejo tako, da preprečijo vezavo membranskih beljakovin kontrolnih točk na njihove partnerske beljakovine. To prepreči pošiljanje inhibitornega signala za prenehanje delovanja in omogoča limfocitom T, da rakave celice uničijo (5, 7).

Kljub temu da je imunoterapija pripomogla k izboljšanju preživetja bolnikov z napredovalim KM, ima 40–65 % bolnikov primarno odpornost na zaviralce imunskih kontrolnih točk. Tudi pri tistih, ki imajo na začetku dober odziv na zdravljenje, se pridobljena odpornost razvije v 30–40 % primerov (5).

V Sloveniji je bilo med letoma 2017 in 2020 zdravljenih z zaviralci PD-1 25 % bolnikov s KM stadija IV (tj. z zasevki, že prisotnimi v oddaljenih organih) in 22,8 % bolnikov s KM na neznani ali neopredeljeni stopnji (3).

ZDRAVLJENJE S TUMOR INFILTRIRAJOČIMI LIMFOCITI

Možen obetaven način zdravljenja bolnikov z napredovalim KM je zdravljenje s TIL. TIL so bele krvne celice, ki so iz krvnega obtoka odpotovale v tumor. Gre za fenotipsko in namensko raznovrstno vrsto celic, ki sodelujejo tako z imunskimi kot neimunskimi sestavinami, ki postanejo del tumorskega mikrookolja (2).

Zdravljenje s TIL izkorišča sposobnost človeškega imunskega sistema, da razlikuje med telesu lastnimi in tujimi celicami. Kljub temu da so rakave celice v osnovi telesu lastne celice, nastajajo med nastankom in razvojem raka celice s številnimi raznolikimi membranskimi epitopi, ki jih imunski sistem prepozna kot tuje. Imunski sistem se na te tuje epitope odzove tako, da tuje celice napade in jih skuša uničiti (2, 8).

Pričakovan odziv imunskega sistema na rakave celice je torej predstavitev antigenov limfocitom, ki rakave celice v tumorju napadejo. Tumorje, v katerih se nahajajo TIL, imenujemo imunske topli tumorji. Prisotnost TIL v tumorju je na splošno povezana z boljšim napovedanim izidom bolezni, saj nakazuje, da imunski sistem učinkovito prepozna in napada rakave celice (8). Če v tumorju ni TIL, je to znak, da se je tumor uspešno izognil imunskemu sistemu – to povezujemo s slabšim napovedanim izidom. Take tumorje imenujemo imunske hladni. Raziskave so pokazale, da s pomočjo TIL lahko učinkovito napovemo uspešnost zdravljenja z imunoterapijo (8).

Razvoj ACT z uporabo TIL sega v 80. leta prejšnjega stoletja (4). Že leta 1969 je Clark opredelil TIL v KM. Glede na razporeditev je TIL opredelil kot odsotne, neživahne (angl. *non-brisk*) in živahne (angl. *brisk*) (8). Sodobnejši način vrednotenja TIL v melanomskih tkivih, obarvanih s hematoksilinom in eozinom, razvit v Melanomskem inštitutu Avstralija (Melanoma Institute Australia, MIA), temelji na zgoščenosti in razporeditvi TIL v usnjici. Oba načina vrednotenja sta

dokazala, da je povišana koncentracija TIL povezana z boljšim napovedanim izidom boleznih bolnikov s KM (8).

TIL lahko razvrstimo v različne podtipne glede na njihovo nalogo in površinske označevalce. Napredek na področju proizvodnje monoklonskih protiteles je omogočil zaznavo številnih vrst levkocitov v tumorskem raznovrstnem mikrookolju z uporabo tako imunohistokemijskih kot imunofluorescenčnih postopkov (8). Prepoznani so bili citotoksični limfociti T, podvrsta TIL, ki neposredno napadejo in ubijejo rakave celice preko sproščanja internefrona γ (INF- γ). Nadzorujejo rast tumorjev in lahko delujejo kot posredniki pri tumorski imunoterapiji. Nekatere raziskave so pokazale, da povišana koncentracija citotoksičnih limfocitov T v tumorju napoveduje boljši izid boleznih bolnikov z napredovalim KM (8). Odkriti so bili tudi regulatorni limfociti T (angl. *regulatory T cells*, Treg) z izraženo beljakovino zaporedja *forkhead box 3* (angl. *forkhead box protein 3*, FOXP3), ki omejujejo protitumorski imunski odziv in spodbujajo rast tumorja. Raziskave KM so pokazale, da prisotnost Treg napoveduje slabši potek boleznih bolnikov s KM (8).

TIL je mogoče tudi osamiti iz tumorja in jih gojiti v laboratoriju ter jih v obliki infuzije vrniti bolniku kot obliko ACT. Odstranitvi dela tumorja sledi *ex vivo* razmnoževanje TIL z odstranitvijo tumorskih celic in zmanjšanjem imunosupresivnih učinkov Treg znotraj tumorja. Naslednji korak je pomnoževanje nastalih očiščenih TIL, pri čemer nastane več milijard celic, ki se jih uporabi za zdravljenje. Pristop se je izkazal kot obetaven pri bolnikih z napredovanjem KM, pa tudi drugih rakov z visokim številom mutacij, velika količina različnih tumorskih antigenov v primeru tovrstnega tumorja namreč omogoča prepoznavo s strani imunskega sistema in učinkovito uničenje tumorja (5, 9).

Potek zdravljenja s TIL lahko delimo na tri stopnje: predoperativno, medoperativno

in pooperativno. Ključno vlogo na prvi stopnji igrajo sodelovanje multidisciplinarnih skupine ter izbira in priprava bolnikov. Sledi medoperativni del, ko kirurg odstrani napredovali KM, ki se ga razreže s pomočjo encimov in razdrobi na manjše koščke (14). Izbira najboljše anatomskega mesta odstranitve KM in določitev nadaljnjih korakov glede na stanje boleznih sta ključnega pomena za ustrezno okrevanje bolnikov, preden prejmejo kemoterapijo približno tri tedne po kirurškem posegu in sedem dni pred infuzijo TIL. Najbolj priporočeni so minimalno invazivni ali laparoskopski posegi, ki so povezani s hitrejšim pooperativnim okrevanjem in torej pravočasno uvedbo TIL. Primeren *ex vivo* izrez tumorskega tkiva za nadaljnjo proizvodnjo TIL je ključnega pomena za uspešno celično razmnoževanje, ki mu bo sledilo (14). Med izrezom tumorskega tkiva mora kirurg izbrati območja znotraj kirurško izrezane tumorskega tkiva, ki najverjetneje vsebujejo večjo količino TIL. Najprimernejša mesta vključujejo področja na obrobju tumorja in področja v bližini krvnih in limfnih žil. Pooperativni sledi stopnja proizvodnje TIL (10). Proizvodnja TIL lahko poteka na dva načina: z uporabo izbranega postopka za specifično prepoznavo TIL preko sproščanja INF- γ ali z uporabo mladih TIL. Pri slednji se izognemo postopkom za specifično prepoznavanje tumorja, zato je ta pristop manj zamuden od prvega. Delimo ga na dve obdobji: obdobje spodbujanja začetne rasti in obdobje hitrega razmnoževanja (angl. *rapid expansion protocol*, REP). Obdobje spodbujanja začetne rasti se prične z izrezom malignega tumorja, velikega vsaj 2–3 centimetrov, in gojenjem z interleukinom-2 (IL-2). V obdobju REP, ki sledi in traja približno 14 dni, se spodbuja rast TIL z uporabo hranil, ki povzročajo izločanje rastnih dejavnikov in torej porast. Medtem bolnik opravlja pripravljeno limfodeplecijsko kemoterapijo (uničenje obstoječih limfocitov T) z uporabo

zdravil ciklofosamid in fludarabin ter z visokimi odmerki IL-2, ki ji sledi še postopek ponovnega vnosa TIL (10). Namen sistemskega uničenja limfocitov T je uničenje gostiteljevih Treg, ki bi lahko tekmovali z limfociti T ob vnosu TIL. Tekmujejo zlasti za interlevkin-7 (IL-7) in interlevkin-15 (IL-15), slednja citokina sta namreč ključnega pomena za njihovo preživetje (8).

Za zdaj zdravljenje s TIL še ni bilo odobreno s strani ameriške Uprave za hrano in zdravila (Food and Drug Administration, FDA), potekajo pa raziskave za določanje njegove dejanske učinkovitosti (11). Retrospektivna analiza je pokazala, da je med letoma 2011 in 2019 21 bolnikov s histološko potrjenim napredovalim KM, za katere uveljavljeni pristopi zdravljenja niso bili zadostni, prejelo zdravljenje s TIL. Rezultati te raziskave so pokazali 67-% celokupni odgovor na zdravljenje, 19-% popolni odgovor na zdravljenje, 86-% stopnjo nadzora nad boleznijo (tj. ko bolezen ne napreduje) in 21,3-mesečno srednje celokupno preživetje (12). Skupno je imelo pet bolnikov dolgotrajni odgovor na zdravljenje, ki je trajal več kot 30 mesecev po infuziji. Bolniki, ki so imeli popolni odgovor na zdravljenje, pa so preživeli in ozdraveli (12). Nedavne raziskave so preverjale tudi uspešnost zdravljenja s TIL s pridruženo uporabo tarčnih zdravil. Dva tedna po odstranitvi zasevkov so bolniki z napredovalim KM prejeli vemurafenib (zaviralec BRAF). Sledila je še kirurška odstranitev. Bolniki so nato bili zdravljeni po ustaljenem protokolu – z IL-2 in s ponovnim vnosom TIL – zdravljenje z veramurafenibom pa se je nadaljevalo še dve leti (10). Pri sedmih od enajstih bolnikov (64 %) je tovrstno zdravljenje spodbudilo dober odziv; pri dveh so učinki trajali celo tri leta. Slednji podatki opozarjajo, da gre za obetavno obliko zdravljenja, vendar so potrebne večje, randomizirane raziskave, ki bi pokazale pomen tega pristopa zdravljenja (10).

Kljub obetavnim ugodnim učinkom zdravljenja s TIL se je treba soočiti tudi z njegovimi omejitvami. Prvič, gre za posamezniku prilagojeno obliko imunoterapije, ki mora biti za vsakega bolnika proizvedena posebej. Uspešnost razmnoževanja TIL ni vedno učinkovita, zato obstaja možnost, da je treba zdravljenje preklicati zaradi neučinkovite proizvodnje celic (10). Poleg tega postopek zdravljenja terja uporabo visokih odmerkov IL-2, ki je v večjih količinah lahko strupen. Potekale so raziskave, v katerih so preverjali učinkovitost zdravljenja s TIL ob uporabi nižjih odmerkov IL-2. Pokazali so, da se je možno izogniti uporabi visokih odmerkov IL-2, zlasti če se zdravljenje s TIL združi z drugimi vrstami imunoterapije, kot je zaviranje imunskih kontrolnih točk (13).

Možnosti izboljšav na področju zdravljenja napredovalega KM je še veliko. Že na medoperativni stopnji bi se lahko izvedlo neposreden izbor tumorsko odzivnih celic s pomočjo aktivacijskih označevalcev, kot sta PD-1 in označevalec pripadnosti 137 (angl. *cluster of differentiation 137*, CD137) ali citotoksični limfociti T. S citokini IL-7, IL-15 in IL-21 ter s protitelesi, ki se vežejo na celične receptorje in s tem delujejo spodbujevalno, bi lahko dodatno spodbudili razmnoževanje TIL in skrajšali čas proizvodnje (10, 14). Na tem mestu bo v prihodnosti igralo pomembno vlogo tudi gensko inženirstvo. Slednje omogoča spreminjanje limfocitov T na tak način, da spremenjeni vključujejo ciljne lastnosti in naloge. Ohranjanje podvojevalne življenjske dobe spominskih limfocitov T je ključnega pomena za dolgoročno odpornost in najboljši izid ACT. Pomembno vlogo pri tem naj bi imelo ohranjanje CD28, zdi se namreč, da ponovna vzpostavitev izražanja CD28 v limfocitih T obnovi tudi njihovo sposobnost proizvodnje IL-2 (11). To je pomembno, saj se bo pojavila potreba po izboljšanju ustaljenega postopka zdravljenja z nižanjem

odmerkov IL-2 in uvedbo zmernejšega uničenja limfocitov T ter združevanjem zdravljenja s TIL z drugimi oblikami imunoterapije in tarčnega zdravljenja (10).

ZAKLJUČKI

V zadnjem desetletju smo priča naglemu razvoju zdravljenja KM z oddaljenimi zasevki. Najbolj sta se na tem področju uveljavila tarčno zdravljenje in imunoterapija

z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Kot izredno obetavno se je izkazalo tudi zdravljenje s TIL. To ne nudi samo podaljšanja preživetja bolnikom, za katere drugi postopki niso bili zadostno učinkoviti, temveč predstavlja tudi korak naprej k posamezniku prilagojenem pristopu zdravljenja. Zdravljenje s TIL obljublja veliko, a so potrebne večje, randomizirane raziskave, ki bi pokazale pomen takega pristopa zdravljenja.

LITERATURA

1. Strashilov S, Yordanov A. Aetiology and pathogenesis of cutaneous melanoma: Current concepts and advances. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (12): 6395.
2. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther.* 2019; 20 (11): 1366–79.
3. Klinični register kožnega melanoma pri Registru raka Republike Slovenije: poročilo [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka Republike Slovenije; c2022 [citirano 2023 Jun 6]. Dosegljivo na: <https://www.onko-i.si/rrs/kr>
4. Hirai I, Funakoshi T, Kamijuku H, et al. Adoptive cell therapy using tumor-infiltrating lymphocytes for melanoma refractory to immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Sci.* 2021; 112 (8): 3163–72.
5. Sarnaik AA, Hamid O, Khushalani NI, et al. Lifileucel, a tumor-infiltrating lymphocyte therapy, in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2021; 39 (24): 2656–66. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2021; 39 (26): 2972.
6. Rak v Sloveniji 2019 [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; c2022 [citirano 2023 Jun 6]. Dosegljivo na: <https://www.onko-i.si/rrs>
7. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer.* 2022; 170: 256–284.
8. Maibach F, Sadozai H, Seyed Jafari SM, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and their prognostic value in cutaneous melanoma. *Front Immunol.* 2020; 11: 2105.
9. Chesney J, Lewis KD, Kluger H, et al. Efficacy and safety of lifileucel, a one-time autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy, in patients with advanced melanoma after progression on immune checkpoint inhibitors and targeted therapies: pooled analysis of consecutive cohorts of the C-144-01 study. *J Immunother Cancer.* 2022; 10 (12): e005755.
10. Rohaan MW, van den Berg JH, Kvistborg P, et al. Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: A viable treatment option. *J Immunother Cancer.* 2018; 6 (1): 102.
11. Vlashi F, Tawil B. Tumor-infiltrating lymphocyte therapy: An overview. *J Appl Biotechnol Bioeng.* 2023; 10 (1): 32–5.
12. Pillai M, Jiang Y, Lorigan PC, et al. Clinical feasibility and treatment outcomes with nonselected autologous tumor-infiltrating lymphocyte therapy in patients with advanced cutaneous melanoma. *Am J Cancer Res.* 2022; 12 (8): 3967–84.
13. Nguyen LT, Saibil SD, Sotov V, et al. Phase II clinical trial of adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and low-dose interleukin-2. *Cancer Immunol Immunother.* 2019; 68 (5): 773–85.
14. Mullinax JE, Egger ME, McCarter M, et al. Surgical Considerations for Tumor Tissue Procurement to Obtain Tumor-Infiltrating Lymphocytes for Adoptive Cell Therapy. *Cancer J.* 2022; 28 (4): 285–93.

Prispelo 19. 6. 2023