



18. ŠOLA O MELANOMU

Melanom in nemelanomski kožni raki

Strokovni odbor:

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
prof. dr. Marko Hočevar, dr.med.
prof. dr. Primož Strojjan, dr.med.
doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.
doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.

Organizacijski odbor:

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.
doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.

Uredniki zbornika:

Marko Boc, dr.med.
prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.
doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.

Recezent:

doc. dr. Barbara Perić, dr.med.

Organizator in izdajatelj (založnik):

Onkološki inštitut Ljubljana
Sekcija za internistično onkologijo
Katedra za onkologijo

Zborniki šol o melanoma in ostale publikacije s strokovnih dogodkov so dosegljivi na spletnih straneh Onkološkega inštituta: www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi



SODELUJOČI NA 18. ŠOLI MALIGNEGA MELANOMA:**Vabljeni udeleženci:**

prof. Dirk Schadendorf, MD, PhD,
Univerzitetna bolnišnica Essen, Nemčija

Domači udeleženci:

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
Univerza na Primorskem

prof. dr. Marko Hočevar, dr.med., specialist splošne kirurgija

Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

prof. dr. Primož Strojjan, dr.med., specialist radioterapevt

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

prof. dr. Gregor Serša, univerzitetni diplomirani biolog

Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani

prof. dr. Maja Čemažar, univerzitetna diplomirana biologinja

Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem

prof. dr. Vesna Zadnik, dr.med., specialistka javnega zdravja

Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

prof. dr. Miha Arnol, dr.med., specialist interne medicine in nefrologije

Klinični oddelek za nefrologijo, Klinični center Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

mag. Tomaž Milanez, dr.med., specialist interne medicine in nefrologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana
Klinični oddelek za nefrologijo, Klinični center Ljubljana

doc. dr. Barbara Perić, dr.med., specialistka splošne kirurgije

Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

doc. dr. Martina Reberšek, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

doc. dr. Tanja Mesti, dr.med., specialistka internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

dr. Uroš Smrdel, dr.med., specialist radioterapevt

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

Aleksandra Dugonik, dr.med., specialistka dermatovenerologije

Katarina Šmuc-Berger, dr.med., specialistka dermatovenerologije

Oddelek za interno medicine, Dermatovenerološka dejavnost, Splošna bolnišnica Izola

Nina Boc, dr.med., specialistka radiologije

Inštitut za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Marko Boc, dr.med., specialist internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Olga Blatnik, dr.med., specialistka patologije

Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Nežka Hribernik, dr.med., specialistka internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Marija Ignjatović, dr.med., specialistka internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Katja Leskovšek, dr.med., specializantka internistične onkologije

Ana Erman, dr.med., specializantka internistične onkologije

Rozala Arko, dr.med., specializantka internistične onkologije

Karla Berlec, dr.med., specializantka internistične onkologije

Jasna Knez-Arbeiter, dr.med., specializantka internistične onkologije

Lucija Bogdan, dr.med., specializantka internistične onkologije

Blaž Tomič, dr.med., specializant internistične onkologije

Mičo Božić, dr.med., specializant internistične onkologije

Tina Zupančič, dr.med., specializantka internistične onkologije

Tadeja Skok, dr.med.

Program 3. marec 2021 – NEMELANOMSKI KOŽNI RAKI

12.30 – 12.50

Satelitsko predavanje 1

12.50 – 13.10

Satelitsko predavanje 2**BCC in SCC****MODERATORJI:** doc. dr. Barbara Perić, dr. med.

Aleksandra Dugonik, dr. med.

prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

13.10 – 13.30

Patohistološki izvid - kožni melanom, BCC, SCC, karcinom Merklvih celic

Olga Blatnik, dr. med.

13.30 – 14.00

Obravnavna bolnika s sumom na BCC in SCC

Aleksandra Dugonik, dr. med.

14.00 – 14.20

Kirurgija BCC in SCC

doc. dr. Barbara Perić, dr. med.

14.20 – 14.40

Radioterapija BCC in SCC

prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.

14.40 – 15.00

Sistemska onkološko zdravljenje BCC

prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

15.00 – 15.20

Sistemska onkološko zdravljenje SCC

prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

15.20 – 15.45

Razprava

15.45– 16.00

Odmor**Neuroendokrini karcinom kože - karcinom Merklvih celic****MODERATORJI:** prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.

prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

16.00 – 16.30

Kirurgija karcinoma Merklvih celic

prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

- 16.30 – 16.50** **Radioterapija karcinoma Merklovih celic**
prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.
- 16.50 – 17.10** **Sistemsko onkološko zdravljenje karcinoma Merklovih celic**
prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 17.10 – 17.40** **Obravnava nemelanomskih rakov kože pri bolnikih s presajeno ledvico**
Tomaž Milanez, dr. med.
- 17.40 – 18.00** **Satelitsko predavanje 3**
- 18.00 – 18.30** **Razprava**

Program 4. marec 2021 – KOŽNI MELANOM

- 8.00 – 8.20** **Satelitsko predavanje 4**
- MODERATORJI:** doc. dr. Barbara Perić, dr. med.
Aleksandra Dugonik, dr. med.
doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.
- 8.20 – 8.35** **Epidemiologija - Klinični register – Podatki registra za leto 2020**
prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.
- 8.35 – 8.50** **Genetika melanoma**
doc. dr. Barbara Perić, dr. med.
- 8.50 – 9.05** **Vloga biomarkerjev v sistemske zdravljenju melanoma**
doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.
- 9.05 – 9.35** **Obravnava bolnika s sumom na melanom**
Aleksandra Dugonik, dr. med.
- 9.35 – 10.00** **Predstavitev kliničnih primerov bolnikov z vidika dermatologa**
Katarina Šmuc Berger, dr. med.
- 10.00 – 10.20** **Slikovne preiskave pri bolnikih z melanomom**
Nina Boc, dr. med., Tadeja Skok, dr.med.
- 10.20 – 10.30** **Razprava**
- 10.30– 10.40** **Odmor**
-

MODERATORJA: prof. dr. Marko Hočevar, dr. med., doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.

- 10.40 – 11.10** **Kirurško zdravljenje melanoma**
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.
- 11.10 – 11.35** **Sistemsko dopolnilno zdravljenje kožnega melanoma – imunoterapija in tarčna terapija**
doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.
- 11.35 – 12.00** **Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma – tarčna terapija**
Marko Boc, dr. med.
- 12.00 – 12.25** **Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma - imunoterapija**
prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- MODERATORJI:** prof.dr.Janja Ocvirk, dr.med., prof.dr.Strojan, dr.med.,
doc.dr.Barbara Perić, dr.med.
- 12.25 – 12.55** **Sistemsko zdravljenje bolnikov z metastazami v CŽS**
Nežka Hribernik, dr. med.
- 12.55 – 13.15** **Melanom v nosečnosti**
Marija Ignjatović, dr. med.
- 13.15 – 13.30** **Mesto radioterapije v zdravljenju melanoma**
prof. dr. Primož Strojan, dr. med.
- 13.30 – 13.45** **Stereotaksija**
dr. Uroš Smrdel, dr. med.
- 13.45– 13.55** **Razprava**
- 13.55- 14.10** **Odmor**
- 14.10- 14.30** **Satelitsko predavanje 5**
- 14.30– 15.00** **Nekirurško zdravljenje kožnih rakov**
- **Elektrokemoterapija**
- **Genska imunoterapija pri BCC: klinična študija faze I**
Prof.dr.Gregor Serša
Prof.dr.Maja Čemažar
-

MODERATOR: prof.dr.Dirk Schadendorf, dr.med. , Univerzitetna
bolnišnica Essen, Nemčija

15.00 – 16.30

Interesting clinical cases

Rozala Arko, dr.med.
Karla Berlec, dr.med.
Ana Erman, dr.med.
Katja Leskovšek, dr.med.
Alja Drobnič, dr.med.
Lucija Bogdan , dr.med.
Mičo Božić, dr.med.
Blaž Tomič, dr.med.
Tina Zupančič, dr.med.
Tadeja Skok, dr.med.

Mentors:

prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
doc.dr.Martina Reberšek, dr.med.
Marko Boc, dr.med.
doc.dr.Tanja Mesti, dr.med.
Marija Ignjatović, dr.med.
Nežka Hribernik, dr.med.
Nina Boc, dr.med.

16.30 – 17.00

Zaključki srečanja

prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med

KAZALO**NEMELANOMSKI KOŽNI RAKI****Blatnik O.:**

Patohistološki izvid - kožni melanom, BCC, SCC, karcinom Merklovih celic.....11

Dugonik A.:

Obravnavna bolnika s sumom na BCC in SCC14

Perić B.:

Kirurgija BCC in SCC.....17

Strojan P.:

Radioterapija BCC in SCC.....21

Ocvirk J.:

Sistemska onkološko zdravljenje BCC.....23

Ocvirk J.:

Sistemska onkološko zdravljenje SCC.....27

Hočevar M.:

Kirurgija karcinoma Merklovih celic.....32

Strojan P.:

Radioterapija karcinoma Merklovih celic.....35

Ocvirk J.:

Sistemska onkološko zdravljenje karcinoma Merklovih celic38

Milanez T., Arnol M., Ocvirk J.:

Obravnavna nemelanomskih rakov kože pri bolnikih z presajeno ledvico.....42

KOŽNI MELANOM:**Zadnik V.:**

Epidemiologija - Klinični register - Podatki registra za leto 2020.....45

Perić B.:

Genetika melanoma.....50

Mesti T.:

Vloga biomarkerjev v sistemske zdravljenju melanoma54

Dugonik A.:

Obravnavna bolnika z sumom na melanom58

Šmuc-Berger K.:

Predstavitev kliničnih primerov bolnikov z vidika dermatologa.....63

Boc N., Skok T.:

Slikovne preiskave pri bolnikih z melanomom71

Hočevar M.:

Kirurško zdravljenje kožnega melanoma74

Reberšek M.:

Sistemska dopolnilno zdravljenje kožnega melanoma - imunoterapija in tarčna terapija.....78

Boc M.:

Sistemska zdravljenje napredovalega melanoma - tarčna terapija82

Ocvirk J.:

Sistemska zdravljenje napredovalega melanoma – imunoterapija87

Hribernik N.:

Sistemska zdravljenje bolnikov z zasevki v CŽS.....92

Ignjatović M.:

Melanom v nosečnosti.....95

Strojan P.:

Mesto radioterapije v zdravljenju melanoma99

Smrdel U.:

Radiokirurgija možganskih zasevkov pri melanomu102

Serša G., Čemažar M.:

Elektrokemoterapija105

Čemažar M., Serša G.:

Genska imunoterapija pri bazalno celičnem karcinomu: klinična študija faze I.....108

KLINIČNI PRIMERI**Arko R., Boc M.:**

Metastatski MM z prisotno BRAF mutacijo: zdravljenje z BRAF/MEK zaviralci.....111

Berlec K., Hribernik N.:

Klinični primer bolnika z BRAFV600E mutiranim, mejno resektabilnim kožnim MM in KLL.....113

Erman A., Ignjatović M.:

Melanom v perinatalnem obdobju.....116

Leskovšek K., Ocvirk J.:

Sluznični melanom s prisotno c-KIT mutacijo.....118

Drobnič A., Boc M.:

Zdravljenje malignega melanoma z imunoterapijo.....122

Bogdan L., Mesti T.:

Reaktivacija okužbe z virusom Varicella Zoster (VZV) pri bolnikih na sistemskem zdravljenju z zaviralci kontrolnih točk.....124

Božič M., Mesti T.:

Ploščatocelični karcinom pilonidalnega sinusa128

Tomič B., Mesti T.:

Multidisciplinarna obravnava malignega melanoma130

Zupančič T., Boc M.:

Popolna remisija metastatskega malignega melanoma na terapiji z BRAF/MEK inhibitorji132

Skok T., Boc N.:

Prikaz primera: hipofizitis ob imunoterapiji metastatskega melanoma (MR značilnosti)134

Patohistološki izvid - kožni melanom, BCC, SCC, karcinom Merklvih celic

Histopathological report for cutaneous melanoma, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and Merkel cell carcinoma

Olga Blatnik

Povzetek

Ker sta prognoza in obravnava bolnika odvisni od dejavnikov primarnega tumorja in statusa varovalnih bezgavk, mora patolog v izvidu korektno in razumljivo podati potrebne informacije. S standardizacijo izvidov dosežemo, da ti vsebujejo vse potrebne podatke, so bolj pregledni in primerljivi med seboj. Z dosledno uporabo standardiziranega izvida postane manj verjetno, da bi patolog katero od informacij izpustil. Standardizirani izvidi v digitalni obliki olajšajo retrospektivno iskanje podatkov, kar je pomembno za potrebe registrov bolezni in raziskovalno delo.

Predpogoj za podajanje podatkov v obliki standardiziranega patohistološkega izvida so ustrezna makroskopska obdelava tkivnega vzorca, pravilna izdelava preparatov v laboratoriju, točni podatki o pacientu in klinični podatki, ki so pogosto ključni za pravilno interpretacijo patohistoloških najdb.

Ključne besede: patohistološki izvid, standardiziran izvid, sinoptični izvid, melanom, ploščatocelični karcinom, bazalnocelični karcinom, karcinom Merklvih celic

Pomen patohistološkega izvida

Ker sta prognoza in obravnava bolnika odvisni od dejavnikov primarnega tumorja in statusa varovalnih bezgavk, mora patolog v izvidu korektno in razumljivo podati vse potrebne informacije. Patohistološki izvid je uraden dokument, na katerega se klinik opira pri odločitvi za nadaljnjo obravnavo bolnika.

Standardizacija patohistološkega izvida

Z uporabo standardiziranega obrazca za podajanje patohistoloških značilnosti dosežemo, da izvidi vsebujejo vse relevantne informacije ter postanejo bolj pregledni in primerljivi med seboj. Zmanjša se verjetnost, da bi patolog katerega od podatkov v izvidu izpustil. Zlasti v pomoč so sinoptični izvidi v digitalizirani obliki, ki so lahko oblikovani na način, da patolog določene postavke mora izpolniti, sicer izvida ni možno avtorizirati. Patologu lahko tako oblikovani programi olajšajo delo, saj količina informacij, ki jih mora podati v izvidu, vključno s podatki o biomarkerjih, stalno narašča.

Iz standardiziranega izvida v digitalni obliki je lažje iskati in izvažati podatke, pomembne za dejavnosti registrov bolezni in raziskovalno delo.

Sinoptični izvidi v digitalizirani obliki tudi pomembno zmanjšajo število pravopisnih in tipkarskih napak ter razbremenijo tako patologa kot administrativno osebje.

Podatki o bolniku in klinični podatki

Pravilni vhodni podatki o bolniku so osnova za pravilen patohistološki izvid. Relevantni klinični podatki lahko imajo velik pomen za ocenjevanje patohistoloških najdb in vpliv tudi na končno diagnozo, zato morajo biti navedeni na napotnici za patohistološko preiskavo.

Makroskopski pregled vzorca

Ključna za korekten patohistološki izvid sta pravilen makroskopski pregled in obdelava tkivnega vzorca. Z natančnim makroskopskim pregledom lahko dobimo informacije, ki nam olajšajo podajanje zahtevanih parametrov v standardiziranem izvidu. Primerno vzorčenje omogoča ustrezne nadaljnje postopke v patohistološkem laboratoriju, kjer izdelajo histološke in imunohistokemične preparate ter pripravijo vzorce za morebitne molekularno-genetske preiskave.

Zaželjeno je, da so tkivni vzorci orientirani, saj lahko le tako patolog natančno poda informacije o oddaljenosti od robov.

Informacije, ki jih mora vsebovati patohistološki izvid

Nabor parametrov, ki jih lahko podamo v izvidu, je v prvi vrsti odvisen od načina odvzema tkivnega vzorca. Iz zelo površinskih biopsij tako npr. težko podamo pravilno oceno globine invazije, iz vzorcev, odvzetih po neoadjuvantnem zdravljenju, pa npr. zanesljive podatke o prisotnosti in obsežnosti ulceracije in limfocitnega infiltrata. Napotni zdravnik se mora zato zavedati, kakšne podatke bo lahko pridobil iz pregleda nepopolno ekscidirane kožne spremembe in to upoštevati pri odločitvi o načinu odvzema.

Nabor podatkov, ki jih mora vsebovati izvid, je usklajen z vsakokrat veljavno klasifikacijo kožnih tumorjev Svetovne zdravstvene organizacije, TNM klasifikacijo AJCC in posodobljenimi priporočili za poročanje o tumorjih Združenja ameriških patologov (College of American Pathologists) in britanskega Kraljevega združenja patologov (Royal College of Pathologists).

Patohistološki izvidi za primarni tumor morajo praviloma vsebovati podatke o:

- lokaciji tumorja,
- načinu odvzema,
- histološkem tipu in podtipu tumorja,
- globini in nivoju invazije,
- prisotnosti limfovaskularne invazije,
- prisotnosti perinevralne invazije,
- oddaljenosti od bližjega stranskega in globokega kirurškega roba,
- morebitnih drugih spremembah v koži izven tumorja,
- pTNM stadiju,

odvisno od histološkega tipa tumorja pa še podatke o:

- prisotnosti neinvazivne lezije,
- prisotnosti in ev. velikosti ulceracije
- regresiji,
- prisotnosti in obsežnosti limfocitnega infiltrata,
- številu mitoz,
- satelitskih mikroinfiltratih,
- in-transit zasevkih,
- imunofenotipu tumorja,
- prognostičnih in prediktivnih biomarkerjih.

Patolog mora v največji možni meri podati zahtevane parametre. V primeru, da to ni mogoče, mora navesti razloge, zakaj.

Patohistološki izvid za varovalne bezgavke

Biopsija varovalne bezgavke je pri nekaterih vrstah kožnega raka standarden postopek. Standardiziran patohistološki izvid mora vsebovati podatke o:

- številu vseh izoliranih in mikroskopsko potrjenih bezgavk,
- številu metastatskih bezgavk,
- številu metastaz,
- lokaciji metastaze v bezgavki,
- velikosti metastaze,
- ekstranodalnem širjenju metastaze,

-biomarkerjih (status gena *BRAF*).

Patohistološki izvid disekcije bezgavčne lože

Kadar je odstranjena celotna bezgavčna loža, mora standardiziran patohistološki izvid vsebovati podatke o:

- število vseh izoliranih in mikroskopsko potrjenih bezgavk,
- število metastatskih bezgavk,
- velikosti največje metastaze,
- velikosti največje metastatske bezgavke,
- ekstranodalnem širjenju metastaze,
- biomarkerjih (status gena *BRAF*).

Standardizirani patohistološki izvidi za vse tipe tumorjev se sproti posodablajo in so dostopni na spletni povezavi: <https://www.onko-i.si/priporocila>

Literatura

1. Golouh R, Bračko M, Frković-Grazio S et al. Standardizirani izvidi s področja kirurške patologije tumorjev. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1994.
2. <https://www.onko-i.si/priporocila>
3. <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
4. <https://www.rcpath.org/profession/guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html>
5. Ye JJ. Pathology report data extraction from relational database using R, with extraction from reports on melanoma of skin as an example. *J Pathol Inform* 2016;7:44. doi: 10.4103/2153-3539.192822.
6. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, editors (2018). WHO classification of skin tumours. 4th ed. Lyon: IARC.
7. Amin MB, Edge SB, Greene FL et al, editors (2017). AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer.

Obravnava bolnika s sumom na bazalnocelični in ploščatocelični karcinom kože

Workup of a patient with suspected basal cell and squamous cell carcinoma of the skin

Aleksandra Dugonik, Anja Trajber Horvat

Povzetek

Keratinocitni karcinomi, imenovani tudi ne-melanomski kožni rak (NMKR) predstavljajo najpogostejšo obliko rakavih obolenj pri Kavkazijski rasi.

Rak keratinocitnih celic delimo na bazalnocelični (BCC) in ploščatocelični karcinom (PCC), ki se lahko izrazita z različnimi kliničnimi slikami tako v »in-situ« kot invazivni obliki.

Keratinocitni tumorji nastanejo najpogosteje na fotoekspoziranih predelih kože, kjer se lahko oblikujejo tudi prekarcinogene lezije. V večini primerov lezije rastejo počasi, kljub temu lahko naredijo večje destrukcije okolnega tkiva, s funkcijsko in estetsko prizadetostjo. V nasprotju z BCC, PCC pogosteje metastazira tako v regionalne bezgavke kot tudi oddaljene organe.

Glavni rizični faktor za pojav BCC in PCC je svetli fenotip kože, izpostavljanje UV svetlobi (sonce, solarij, PUVA), drugi sprožilci so ionizirajoče sevanje, arzen in nekatere organske spojine, okužba s papiloma virusom, kronično vnetje z ulceracijami kože, imunosupresivna zdravila in BRAF inhibitorji, določene genodermatoze.

Kirurško zdravljenje je še vedno standardni način zdravljenja, nove možnosti predstavljajo lokalni imunomodulatorji in biološki zdravili vismodegib in cemiplimab.

Ključne besede: nemelanomski kožni rak, bazalnocelični karcinom, ploščatocelični karcinom, aktinična keratoza, keratoakantom

Bazalnocelični karcinom (BCC)

BCC nastane iz nediferenciranih zarodnih celic interfolikularnega epidermisa; v 1/5 primerov pa se lahko razvije iz organoidnih, epidermalnih nevusov in drugih benignih kožnih tumorjev.

Gre za počasi rastoč tumor, ki lahko raste lokalno agresivno.

Če se v središču BCC pojavi plitka erozija, govorimo o **BCC rodens**. Kadar gre za globljo ulceracijo s propadom globljega tkiva, gre za **BCC terebrans**.

BCC zelo redko (do 0,1 %) metastazira v lokalne bezgavke, pljuča, jetra. Lahko se pojavi kjerkoli na koži, večinoma nastane na glavi in vratu, lahko se pojavi tudi na drugih fotoekspoziranih predelih kože (ramena, hrbet, prsni koš).

Klinično ločimo 3 tipe BCC, najpogosteje v 60 %, nastane **nodularni tip** z izgledom rožnate ali biserne papule, na površini so tipično prisotne teleangiektazije. Običajno ga najdemo na glavi, lahko se pojavi tudi drugje na koži. V 30 % se pojavlja **superficialni/površinsko rastoč tip**, ki se kaže kot ostro omejena eritematozna, drobno luščeča makula ali plak. Ta tip je pogostejši pri mlajših ljudeh (pred 40. letom starosti) na trupu ali okončinah. Najredkeje (v 10 %) se pojavlja **sklerozirajoči/morfeiformni tip** v obliki induriranega, belkastega, brazgotini podobnega neostro omejenega žarišča. Najpogosteje ga najdemo na glavi.

Vsi trije tipi so lahko pigmentirani ali ulcerirani, zaradi česar lahko BCC včasih spominja na melanom.

Diferencialno diagnostično moramo pomisliti tudi na druge benigne tumorje (seboroična keratoza, dermatofibrom, angiofibrom, adneksalni tumorji, dermalni nevusi) in prekanceroze (aktinična keratoza, Mb. Bowen) ali karcinom Merkllovih celic.

Ploščatocelični / skvamoznocelični KARCINOM (PCC)

PCC nastane zaradi maligne proliferacije keratinocitov v epidermisu ali kožnih priveskih. Gre za večstopenjsko maligno alteracijo od prekanceroze (**aktinična keratoza**), preko »in-situ« oblike raka (**Morbus Bowen**), do invazivne oblike PCC.

Sivo cono med benigno in maligno lezijo predstavlja **keratoakantom**. Gre za manj agresivno lezijo s centralnim keratotičnim čepom, ki hitro raste, povzroča lokalno destrukcijo tkiva in običajno ne metastazira. PCC se lahko pojavi kjer koli na koži, najpogosteje ga odkrijemo na kronično fotoeksponiranih predelih kože obraza, vratu, podlahteh, hrbtiščih rok in v obnohtjih.

V nasprotju z BCC, ki zelo redko zaseva, PCC metastazira v 2–5 % v regionalne bezgavke, kasneje pa tudi oddaljene organe (pljuča, jetra, možgani). Lokalno lahko raste infiltrativno v mišice, fascije, kosti, hrustanec in ovojnice živcev.

PCC se na koži običajno kaže kot rjavo rumena ali siva hiperkeratotična lezija, z vnetno infiltriranim robom. Če se razvije iz aktinične keratoze, je običajno bolj ploščat, sicer pa lahko v nekaterih primerih zaradi eksofitične rasti spominja na bradavico.

Če nastane na aktinično neokvarjeni koži, je v začetku podoben luščečemu plaku ali rožnati papuli.

PCC se lahko pojavi tudi na sluznicah. Pri starejših kadilcih se lahko na ustni sluznici iz levkoplakije razvije **verukozni karcinom** (oralna floridna papilomatoza). Prav tako se lahko SCC razvije v področju spolovila iz levkoplakije ob kroničnem vnetju (npr. pri lichen sclerosus et atrophicus) ali kot **erythroplasia Queyrat** (eritematozna erodirana plošča na glansu penisa, koronarnem žlebu, prepuciju ali vulvi).

Diferencialno diagnostično moramo izključiti druge oblike kožnega raka (BCC, amelanotični melanom, atipični fibroksantom), kronično piodermijo, virusne bradavice in keratoakantom.

V predelu spolovila pomislimo na kondilome, Bowenoidno papulozo.

Laboratorijske preiskave pred napotitvijo niso potrebne.

Začetna oskrba in prepoznavanje NMKR

Opozorilni znaki za NMKR so:

- nekaj mesecev prisoten eritroskvamozni plak, ki se počasi veča
- več mesecev prisotna ulceracija, ki ne celi
- hiperkeratotične lezije z infiltriranimi robovi na aktinično okvarjeni koži
- verukoidna, hitro rastoča lezija na kronično vneti koži, kronični rani ali sluznicah
- solitarna, nodularna, rožnato biserna lezija

Diagnostika NMKR

NMKR potrdimo klinično ali dermatoskopsko ob značilni obliki NMKR, v nasprotnem primeru opravimo biopsijo kožne lezije in histopatološko preiskavo.

Zdravljenje NMKR

Pri začetnih spremembah (aktinične keratoze) in tumorjih z majhnim tveganjem za ponovitev (superficialni BCC, Mb. Bowen) je izborno zdravljenje z lokalnimi imunomodulatorji (igenol mebutat, imikvimod, 5-fluorouracil) in destruktivnimi metodami (krioterapija, kiretaža, elektrodisekacija), pri obsežnejših in multiplih spremembah lahko izvedemo fotodinamsko ali radioterapijo. Zlat standard zdravljenja NMKR še vedno predstavlja kirurška ekscizija tumorja, varnostni rob je odvisen od tveganja za recidiv.

Zdravljenje z biološkimi zdravili za BCC (vismodegib) in PCC (cemiplimab) je namenjeno bolnikom z zelo invazivnimi in destruktivnimi oblikami raka, kjer je zdravljenje z drugimi metodami ne zagotavlja odstranitve celotne tumorske mase, pri metastatski obliki ali multiplih NMKR.

Zgodnje odkrivanje, preprečevanje in kontrolni pregledi

Za zgodnje odkrivanje in preprečevanje novih in/ali recidivantih NMKR je ključna primarna preventiva (redno samopregledovanje kože, fotoprotekcija).

Vse bolnike po diagnosticiranem NMKR je smiselno pregledati vsaj enkrat v obdobju 3 do 6 mesecev po zdravljenju. Ob pregledu ocenimo pooperativno rano, tipamo regionalne bezgavke in opravimo celotni pregled kože telesa.

Doživljenjsko spremljanje bolnikov v večini zdravstvenih sistemov ni mogoče, zato je priporočljivo individualno spremljanje zgolj visokorizičnih bolnikov (pri dermatologu) na 6 do 12 mesecev prvih 3 do 5 let. Ob dednih sindromih (Gorlinov sindrom) in imunskih pomanjkljivostih (npr. po transplantaciji solidnih organov) je potrebno doživljenjsko spremljanje na 3 do 6 mesecev s strani dermatologa ali osebnega zdravnika, pri omenjenih skupinah je tudi smiselna terapija s sistemskimi retinoidi.

Stopnja nujnosti obravnave pri sumu na NMKR

Ob visokem kliničnem sumu na NMKR osebni zdravnik napoti bolnika k dermatologu pod stopnjo nujnosti **2, hitro** za dermatoskopsko verifikacijo lezije in odločitev o nadaljnji terapiji.

Bolnika s **prekancerozo** (aktinične keratoze) napotimo pod stopnjo nujnosti **3, redno**.

Literatura

1. Burgdorf, W., Plewig, G., Wolff, H.H., Landthaler, M. Braun-Falco's Dermatology. 3rd ed. 2009; 1348-76.
2. Bologna, J., In Schaffer, J. V., & In Cerroni, L. Dermatology. 4th ed. 2018; 1872-1893
3. Priporočila za obravnavo bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom. Pridobljeno 10.07.2019 iz: https://www.onkoisi/fileadmin/onko/datoteke/Revija_Onkologija/2019/letnik_XXIII/Priporocila_za_obravnavo_bolnikov_z_bazalnocelicnim_karcinomom.pdf
4. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. Pridobljeno 11.07.2019 iz: https://www.eado.org/medias/Content/Files/2015-Stratigos-EurGuidelineSCC_EJC.pdf
5. Kansky A, Miljković J, Dolenc-Voljč M. Kožne in spolne bolezni: III. dopolnjena izdaja. Maribor: Medicinska fakulteta; Ljubljana: Medicinska fakulteta; Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov, 2017; 325-9.

Kirurško zdravljenje nemelanomskega kožnega raka – BCC in SCC

Surgery of non-melanoma skin cancer – BCC and SCC

Barbara Perić

Povzetek

Osnovno zdravljenje nemelanomskih kožnih rakov je kirurški poseg. Izrez kože s tumorjem v lokalni anesteziji še vedno predstavlja zdravljenje, ki zagotavlja življenje z majhnim tveganjem za ponovitev bolezni. Da bi to zagotovili, moramo ob tumorju odstraniti tudi ustrezen pas zdrave kože v skladu s priporočili za posamezno vrsto nemelanomskega kožnega raka in mesto, kjer se ta nahaja. Vedno stremimo k primarnemu zaprtju nastalega defekta kože. Nemelanomski kožni raki redko zasevajo, ko odkrijemo regionalne zasevke teh rakov, sprva opravimo disekcijo bezgavk prizadete lože. Le redko je potrebno pri kirurškem zdravljenju lokoregionalno napredovale bolezni poseči po metodah kot so hipertermična izolirana ekstremitetna perfuzija uda ali elektrokemoterapija.

Uvod

Nemelanomski kožni raki med katere prištevamo predvsem bazalnocelični kožni rak (angl. basal cell carcinoma, BCC) in ploščatocelični kožni rak (angl. squamous cell carcinoma, SCC) sta med slovenskimi bolniki najpogostejša kožna raka. Te kožne tumorje lahko v večini primerov učinkovito odstranimo s pomočjo neinvazivnih metod ali s kirurškim posegom v lokalni anesteziji. Redko se bolezen razvije v lokoregionalno ali celo metastatsko obliko, ki zahteva multidisciplinarno načrtovanje zdravljenja.

Kirurško zdravljenje

Z uspešnostjo kirurškega zdravljenja lahko primerjamo vse druge metode zdravljenja. Kirurška odstranitev tumorja kože omogoča patohistološko pregled celotnega tumorja, to pa je najzanesljivejši način preprečevanja ponovitve bolezni na istem mestu. S kirurškim posegom želimo kožni rak ozdraviti a poleg tega tudi ohraniti izgled in funkcijo prizadetega dela telesa.

Kirurško zdravljenje načrtujemo glede na izgled tumorja in lego tumorja. Ob načrtovanju kirurškega posega moramo pretipati tudi bezgavčne lože (vratna, pazdušna ali dimeljska) in oceniti regionalne bezgavke. Predvsem SCC lahko namreč lahko v 2% primerov zaseva v bezgavke pripadajoče lože. Če sumimo, da so bezgavke obbolele, bolezen potrdimo s pomočjo ABTI in citološke analize vzorca.

Lokalno dobro mejeno obliko nemelanomskega kožnega raka lahko s kirurškim posegom zdravi družinski zdravnik, dermatolog, kirurg, otorinolaringolog ali oftalmolog. Pred načrtovanjem kirurškega zdravljenja dodatne slikovne preiskave večinoma niso potrebne, zanje se lečeči zdravnik odloči le, če so izpolnjeni nekateri specifični pogoji (SCC nastal v kronični rani ali ob imunosupresiji, > 2 cm premera, sega globlje od podkožja, debelina > 2mm, slabo diferenciran, zajema ustnico ali uho, relaps bolezni).

V teh primerih je smiselno opraviti UZ regionalne bezgavčne lože z morebitno ABTI, če želimo oceniti prizadetost podkožja in mišic MRI (magnetnoresonančna preiskava) ali CT preiskavo z uporabo kontrastnega sredstva (prikaz telesa s pomočjo rentgenskih žarkov).

Ko govorimo o kirurškem zdravljenju lokalno omejenega nemelanomskega kožnega raka, s tem mislimo na vretenast izrez kože z ustreznim varnostnim robom zdrave kože. Nastalo kožno vrzel zdravnik v večini primerov zašije primarno (približa robove nastale rane) s šivi, katere je potrebno naknadno odstraniti, takimi, ki se sami razgradijo ali celo s kožnimi sponkami. Če je le mogoče se v prvi fazi zdravljenja izogibamo presajanju kože ali prekrivanju s kožnimi režnji. Poseg opravimo po vbrižganju lokalnega anestetika v okolico tumorja.

Tabela 1 prikazuje dejavnike tveganja za ponovitev SCC, tabela 2 pa priporočen rob glede na tveganje za lokalno ponovitev bolezni.

Tveganje	Premer	Predel	Globina invazije	Histo.značilnosti	Kirurški rob	Imunosupresija
NIZKO	< 2cm	UV izpostavljen i deli razen uho/ustnica	< 6mm, nad podkožnim maščevjem	Dobro diferenciran, običajna oblika ali verukozna oblika	v zdravo	NE
VISOKO	> 2 cm	Uho/ustnica UV neizpostavljen predel (dlan/podpl at) CSCC na mestu kronične rane, opeklin, brazgotine, obsevanja, lokalna ponovitev CSCC	> 6 mm, invazija prek podkožnega maščevja	Zmerno ali slabo diferenciran, akantolitični, vretenasti, dezmodoplastičen podtip, perinevralna invazija	nepopolna	DA (transplantacija, kronična imunosupresivna bolezen ali zdravljenje)

Tabela 1: dejavniki tveganja nizko- in visokorizičnih CSCC

Tveganje	Značilnosti CSCC	Odstotek zasevanja	Rob ekscizije
minimalno	≤ 2 mm	0%	5 mm
nizko	2.01 – 6 mm	4%	5 do 10* mm
visoko	> 6 mm	16%	10 mm

Tabela 2: Priporočen makroskopski rob kirurške ekscizije glede na globino invazije tumorja in dejavnike tveganja

Tabela 3 prikazuje tveganje za ponovitev BCC.

	Majhno tveganje za ponovitev	Veliko tveganje za ponovitev
Velikost in lokacija	Tumor manjši od 2 cm na trupu in okončinah. Tumor manjši od 1 cm na licih, čelu, lasišču in vratu. Tumor manjši od 6 mm na centralnem delu obraza, periorbitalno, na nosu, perioralno, na uhljih, preavrikularno, postavrikularno in temporalno.	Tumor velik 2 cm ali več na trupu in okončinah. Tumor velik 1 cm ali več na licih, čelu, lasišču in vratu. Tumor velik 6 mm ali več na centralnem delu obraza, periorbitalno, na nosu, perioralno, na uhljih, preavrikularno, postavrikularno in temporalno.
Klinična omejenost in klinični tip	Dobra; nodularni in površinsko rastoči/superficialni tip	Slaba; morfeiformni/sklerozirajoči tip
Histološki tip	Nodularni, površinsko rastoči/superficialni tip in Pinkusov fibroepiteliom	Mikronodularni, infiltrativni (tudi morfeiformni/sklerozirajoči) in bazoskvamozni/metatipični tip
Perinevralna invazija	Ne	Da
Predhodno zdravljenje	Primarni	Recidivni
Imunska oslabeledost	Ne	Da
Metoda zdravljenja	Kirurška (popolna ekscizija)	Nekirurška (lokalno in destruktivno zdravljenje) in nepopolna ekscizija

Tabela 3: Tveganje za ponovitev BCC

BCC z majhnim tveganjem za ponovitev izrežemo primarno z 2-3 mm robom, tumorje z visokim tveganjem pa z 3-4 mm robom zdrave kože. Rano primarno zapremo.

Zelo redko se zgodi, da zaradi tumorja z obsežnim uničenjem okolnega tkiva nastale rane ne moremo zašiti ali pa se želimo sprva prepričati, da smo odstranili dovolj zdravega tkiva da se rak ne bo ponovil kasneje na istem mestu. V takih primerih se z bolnikom dogovorimo za redne preveze rane ter per secundam celjenje do prejema končnega patohistološkega izvida. Odstranjen vzorec kože zato primerno označimo s šivi na dveh robovih in dostavimo oddelku za patologijo.

Kirurgija regionalnih zasevkov

Predvsem SCC lahko zaseva v regionalne bezgavke. To se zgodi predvsem ob velikih tumorjih z uničenjem podkožja in globljih tkiv. Izbranim bolnikom z SCC lahko kirurg onkolog predlaga biopsijo varovalne bezgavke (angl. sentinel node biopsy, SNB), kirurški poseg s pomočjo katerega odkrijemo in odstranimo tisto bezgavko, v kateri bi se najprej naselile celice SCC. Poseg opravimo sočasno s široko ekscizijo kože in tumorja, zahteva pa nekaj več priprav. Sprva bolniku v kožo ob tumorju ali brazgotino po prvotnem posegu namenjenemu diagnostiki vbrizgamo s tehnejem označen nanokoloid. Ta nato po limfi potuje do željene bezgavke. Z gama kamero sprva slikamo bolnika, da bi ugotovili, katera bezgavčna loža je prava, nato pa sledi kirurški poseg. Skozi 3 cm rez si prikažemo in odstranimo varovalno bezgavko ter jo pošljemo na pregled k patologu. Poseg, katerega opravimo v splošni anesteziji je varen, saj je tveganje za pooperativne zaplete le 5-10 %. Kljub temu ga večina držav ne vključuje v priporočila, saj za razliko od melanoma pri SCC prognostičen pomen odstranjene varovalne bezgavke ni jasen. Prav tako ni dokazano učinkovito ukrepanje v primeru, da je bezgavka obolela. Na OI Ljubljana v primeru obolele bezgavke in v primeru, da bolnikova zmogljivost to dopušča, zdravljenje nadaljujemo z disekcijo bezgavčne lože.

Disekcija bezgavčne lože

Disekcija bezgavčne lože je kirurški poseg s katerim spečemu bolniku v splošni anesteziji odstranimo vse bezgavke iz bezgavčne lože, pri tem pa upoštevamo anatomske meje te lože.

Poseg opravimo pri tistih bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila v obliki zasevka v bezgavki (takih je 13%) in smo zasevek nesporno potrdili s pomočjo ABTI. Bolnikom, katerih stanje zmogljivosti in obseg bolezni to dopušča, vedno svetujemo ta kirurški poseg. Posegu sledi običajno zdravljenje bezgavčne lože z obsevanjem.

Bolniku s potrjenim zasevkom v bezgavčni loži svetujemo pred posegom slikovno diagnostiko (PET-CT, CT trebuha in prsnega koša s kontrastom). Na ta način se prepričamo, da zasevki niso prisotni na drugih organih. Zaradi lokalno agresivne rasti tumorja je priporočljivo, da bolnika na poseg pripravi in poseg opravi kirurg, več disekcij bezgavčnih lož. Ta bo bolniku razložil obseg kirurškega posega, dolžino bivanja v bolnišnici in morebitne neželene posledice opravljenega posega kot so; nabiranje seroma, kopičenje limfe v okončinah (limfedem), odsotnost občutka na koži.

Zdravljenje bolnika, pri katerem zaradi napredovale bolezni kirurški poseg tehnično ni mogoč ali pa je bolnik za poseg prešibek, vedno načrtujemo na multidisciplinarnem konziliju za kožne rake. Zasevki v regionalnih bezgavkah pomembno vplivajo na tveganje za ponovitev bolezni in preživetje bolnikov; ocenjujemo da je po zaključku zdravljenja 59 – 83 % bolnikov brez bolezni 5 let.

Kirurško zdravljenje ponovitve bolezni

Ponovitev bolezni na istem mestu in zasevke na koži odstranimo v celoti kirurško, če število, lega in velikost tumorjev to dopuščata.

V primeru, da kirurški poseg ni mogoč, zdravljenje načrtujemo multidisciplinarno.

Izbranim bolnikom z lokalno izrazito napredovalim PRK okončin lahko ponudimo hipertermično izolirano ekstremitetno perfuzijo (angl. hyperthermic isolated limb perfusion, HILP) uda s TNF-alfa in melfalanom. Poseg opravimo v splošni anesteziji. Možnost zdravljenja bolnikov s krvavečimi in bolečimi kožnimi zasevki

je tudi elektrokemoterapija z uporabo enkratnega, prilagojenega odmerka kemoterapije (bleomicin ali cisplatin). Poseg je kratek in ga lahko opravimo v sklopu dnevne bolnišnice.

Literatura

1. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, Dreno B, Concetta Fargnoli M, Forsea AM, Frenard C, Harwood CA, Hauschild A, Hoeller C, Kandolf-Sekulovic L, Kaufmann R, Kelleners-Smeets NWJ, Malvey J, Del Marmol V, Middleton MR, Moreno-Ramirez D, Pelleciani G, Peris K, Saiag P, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Vieira R, Zalaudek I, Eggermont AMM, Grob JJ; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer*. 2020
2. Maubec E. Update of the Management of Cutaneous Squamous-cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2020
3. Brambullo T, Azzena GP, Toninello P, Masciopinto G, De Lazzari A, Biffoli B, Vindigni V, Bassetto F. Current Surgical Therapy of Locally Advanced cSCC: From Patient Selection to Microsurgical Tissue Transplant. Review. *Front Oncol*. 2021
4. Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, Woolford T. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016
5. Perić, B., Blatnik, O., Luzar, B., Pižem, J., Ocvirk, J., Hočevar, M., Strojjan, P., Bremec, T., & Reberšek, M. (2020). Recommendations for the treatment of patients with planocellular skin cancer. *Onkologija*
6. Ahčan, U., Bertenjev, I., Benedičič, A., Bremec, T., Dugonik, A., Grošelj, A., Grebenšek, N., Hočevar, M., Jančar, B., Luznar, B., Mervic, L., Ocvirk, J., Pižem, J., Rogl Butina, M., Planinšek Ručigaj, T., Serša, G., Stojanovič, L., Stopajnik, N., Strojjan, P., Tlaker, V., & Žgavec, B. (2019). Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of patients with basal cell carcinoma. *Onkologija*

Radioterapija bazalnoceličnega in ploščatoceličnega karcinoma kože

Radiotherapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinoma

Primož Strojan

Povzetek

Radioterapija je eno izmed osnovnih zdravljenj bazalnoceličnega in ploščatoceličnega karcinoma kože. Indikacije za zdravljenje z radioterapijo izhajajo iz njenih prednosti in slabosti v primerjavi z ostalimi terapevtskimi možnostmi. Kot edino zdravljenje se uporablja pri starejših bolnikih z multiplimi tumorji, še posebej blizu oči, na nosu ali uhljih, in recidivih po predhodni operaciji. Po operaciji obsevamo ob povečanem tveganju za ponovitev tumorja v operativnem polju (nepopoln izrez, perinevralna invazija, infiltrativno rastoči tumorji). Ob pravilni indikaciji in izvedbi je učinkovitost radioterapije primerljiva s kirurgijo.

Ključne besede: radioterapija, nemelanomski rak kože, bazalnocelični karcinom, ploščatocelični karcinom, kožni rak

Vsebina

Bazalnocelični karcinom (BCK) je najpogostejša vrsta kožnega raka. Drugi po pogostosti je ploščatocelični karcinom (PCK), ki predstavlja le 20% kožnih rakov, a je odgovoren za 75% smrti zaradi raka kože (če ne upoštevamo melanoma). Pri obeh je v večini primerov tarča terapevtske intervencije primarni tumor, redkeje področni ali celo sistemski zasevki.

Radioterapija (RT) je ena izmed preizkušenih terapevtskih možnosti, ki ima v primerjavi s kirurgijo nekatere prednosti: je neinvazivna metoda, ki ne zahteva anestezije in prekinitve antikoagulantne terapije ter ne temelji na fizični odstranitvi tkiva, kar prispeva k boljšemu estetskemu učinku, še posebej v primeru tumorjev v bližini oči, na nosu ali uhlju. Seveda pa pri zdravljenju z RT ni mogoče preveriti, ali je bil v obsevalno polje vključen ves tumor, kot je to možno pri operaciji, s histopatološko kontrolo robov izreza. Tudi trajanje zdravljenja je v primerjavi s kirurgijo daljše, saj bolnike običajno obsevamo s serijo dnevnih odmerkov in ne z enim samim odmerkom doze sevanja. Kot vsako drugo zdravljenje, tudi RT povzroča neželene, zanjo specifične učinke, ki pa so dosledno omejeni na obsevano področje: (radio)dermatitis, spremembe v pigmentaciji kože, atrofijo, teleangiektazije, fibrozno preobrazbo tkiva in v skrajnem primeru nekrozo. Kateri in kako intenzivni neželeni učinki se bodo razvili pri bolniku med in/ali po RT je odvisno od parametrov zdravljenja (višina dnevnega in skupnega odmerka doze, velikosti obsevanega volumna tkiva idr.) in tipa kože, ki narekuje dovzetnost za sevalno poškodbo.

V sodobni teleradioterapiji uporabljamo orot- in kilovoltne X žarke (kontaktna in površinska RT), megavoltne elektronske in ftonske snope; z brahiradioterapijo so bolniki zdravljeni le izjemoma. Kateri žarkovni snop bomo izbrali, je odvisno od velikosti in debeline tumorja, površine, na kateri se tumor nahaja (ukriviljena, ploska), bližine zračnih votlin. V globini telesa ležeče zasevke lahko obsevamo le z prodornejšimi megavoltnimi žarki. Kadar zdravimo z namenom ozdravitve, je lahko RT bodisi edino bodisi adjuvantno (pooperativno) zdravljenje. RT lahko učinkovito uporabljamo tudi v paliativne namene.

Kadar obsevamo majhne tumorje, so obsevalna polja majhna in dnevni odmerki doze sevanja višji; širina varnostnega robu okoli tumorja je primerljiva s kirurškim in znaša, odvisno od velikosti tumorja, od 5 do 20 mm. V primeru elektronskega snopa je zaradi njegovih fizikalnih značilnosti potrebno rob razširiti za dodatnih 5 mm. Uspešnost radioterapevtskega zdravljenja je odvisna od velikosti in histološkega podtipa tumorja, morebitne invazije v okolne strukture, od tega ali gre za prvo zdravljenje ali za recidivni tumor in od tehnične izvedbe zdravljenja.

Na zdravljenje z RT napotimo starejše bolnike, po 60. letu starosti, pri katerih so morebitne spremembe v izgledu kože na mestu zdravljenja manj pomemben dejavnik; tudi tveganje za razvoj z RT izzvanim sekundarnim rakom kože je pri njih manjše. Bolj pogosto indikacijo za obsevanje predstavljajo tudi tumorji na uhlju, nosu, ustnici in v periorbitalnem področju, multipli kožni tumorji, večji in slabo omejeni tumorji, ter recidivi po predhodni operaciji. Po operaciji obsevamo vedno, kadar obstaja povečano tveganje za ponovitev bolezni v operativnem polju: nepopolna odstranitev tumorja (ponovna operacija zaradi kozmetičnih ali funkcionalnih razlogov ni na mestu); prisotnost perinevralne invazije; obsežni in infiltrativno rastoči tumorji, ki vraščajo v kost, hrustanec ali mišico. Po drugi strani pa RT ni primerno zdravljenje za bolnike, pri katerih pričakujemo, da bo obsevanje povzročilo hujše stranske učinke. Tako je RT kontraindicirana pri bolnikih s porfirijo, verukciformno epidermodisplazijo in v primeru recidivnih tumorjev, ki so bili v preteklosti že zdravljeni z obsevanjem. RT se poskušamo izogniti (z uporabo drugih metod) pri bolnikih z znanim sistemskim lupusom eritematodes, sklerodermo in sindromom Gorlin.

Če dosledno upoštevamo indikacije za RT in je ta izvedena tehnično ustrezno, so rezultati zdravljenja primerljivi s kirurškimi. Ozdravljivost BCK stadijev T1 in T2 je višja od 95%, stadija T3 pa okoli 90%. Podobno velja za PCK kože: ozdravljivost tumorjev velikih do 1 cm je 98%, tumorjev premera 1-3 cm 80-90%, večjih in recidivnih tumorjev pa med 50% in 88%. Delež ozdravitev pri lokalno napredovalih PCK kože je 55%.

Literatura

1. Fania L, Didona D, Di Pietro FR, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma: from pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Biomedicines* 2021;9:171.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Basal cell skin cancer. Version 1.2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1465>
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Squamous cell skin cancer. Version 1.2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1416>
4. Veness MJ, Delishaj D, Barnes EA, et al. Current role of radiotherapy in non-melanoma skin cancer. *Clin Oncol* 2019;31:749-58.
5. Wilmas KM, Garner WB, Ballo MT, et al. The role of radiation therapy in the management of cutaneous malignancies. Part II: When is radiation therapy indicated? *J Am Acad Dermatol* 2021;85:551-62.
6. Schulte KW, Lippold A, Auras C, et al. Soft X-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:993-1001.
7. Parikh SA, Patel VA, Ratner D. Advances in the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *F1000Prime Reports* 2014;6:70.

Sistemsko zdravljenje bazalnoceličnega karcinoma kože (BCC)

Systemic treatment of basal cell carcinoma of the skin (BCC)

Janja Ocvirk

Povzetek:

Ne-melanomski kožni rak je eden najpogostejših rakov na svetu. Karcinom bazalnih celic (BCC) predstavlja 75% -80% vseh rakov kože. BCC raste počasi in ga pogosto odkrijemo zgodaj.

Večino primarnih bazalnoceličnih karcinomov zdravimo kirurško ali pri površinskih lezijah z ne-kirurškimi metodami. Tveganje za ponovitev povečujejo velikost tumorja, slabo definiranimi robovi lezije, agresiven histološki podtip in prejšnja ponovitev. V nekaterih primerih lahko tumor uniči okolna tkiva (mišice, kosti, hrustanec itd.) zaradi dolgotrajne odsotnosti zdravljenja ali agresivnosti tumorja (lokalno napredovala oblika BCC – InBCC). V izjemno redkih primerih BCC napreduje v oddaljena tkiva (metastatski BCC – mBCC). Pri večkratnih lokalnih ponovitvah ali pri invaziji okolnih/oddaljenih struktur (InBCC/mBCC), kjer kirurgija in/ali obsevanje nista primerni, je pomemben multidisciplinarni pristop pri obravnavi bolnika. Rezultati zdravljenja z vismodegibom in sonidegibom kažejo na bistveno zmanjšanje velikosti multiplih lezij in števila novonastalih lezij pri bolnikih z Gorlinovim sindromom. Najbolj pogosti neželeni učinki so mišični krči, spremembe okusa, izguba las in utrujenost. V primeru ko omenjeno zdravljenje ni več učinkovito, lahko pri napredovali boleznih bolnike zdravimo v drugi liniji tudi z imunoterapijo z zaviralci nadzornih točk, proti- PD-1 protitelesi.

Ključne besede: Bazalnocelični karcinom kože, Razsejana bolezen, zaviralci ježkone poti, vizmodegib, Imunoterapija

Vsebina

Nemelanomski kožni rak nastane z maligno transformacijo keratinocitov. BCC predstavlja okoli 80% nemelanomskega kožnega raka. Najbolj pomemben etiološki dejavnik za nastanek kožnega raka je izpostavljenost UV sevanju. Poleg tega imajo večje tveganje za nastanek BCC svetlopolti, svetlolasi, rdečelasi, ljudje s svetlimi očmi tisti, ki so imeli opekline v otroštvu, genska predispozicija – Gorlinov sindrom in Xeroderma pigmentosum. Večje tveganje za nemelanomske kožne rake imajo tudi bolniki s kroničnimi vnetji kože, bolniki, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje. Tveganje povečuje tudi izpostavljenost ionizirajočemu sevanju, kancerogenim snovem, obiskovanje solarijev ter starost.

Zgodnje zdravljenje BCC je najbolj učinkovito in ima najboljše izhode. Zgodnje zdravljenje zajema lokalne načine zdravljenja – operacijo, obsevanjem, zmrzovanje, lasersko ablacijo...

V večini primerov BCC lokalno zdravljenje zadostuje, v manjšem številu primerov pa imajo bolniki tudi lokalno napredovalo bolezen ali pa se izjemoma redko razvijejo tudi oddaljeni zasevki. Ko pride do napredovale boplezni, pa je zdravljenje sistemske

Lokalni načini zdravljenja so uspešni in v veliki večini bolnikov zadoščajo tudi pri ponovitvah bolezni. Žal pa se lahko razvije tudi močno napredovala ali sistemske razširjena oblika BCC, kjer pa lokalni načini niso več učinkoviti ali mogoči. Napredovala oblika BCC (nBCC), ki obsega lokalno napredovalo (InBCC) in metastatsko obliko (mBCC), dramatično vpliva na kakovost življenja bolnika. V nekaterih primerih bolezen namreč ni možno učinkovito zdraviti s kirurškim posegom in/ali obsevanjem oziroma bi zdravljenje z operacijo povzročilo znatno deformacijo obraza ali celo izgubo funkcije tkiva (amputacija, izguba očesa). Metastatski BCC je zelo malignen in ima slabo prognozo. Mediana preživetja je 8-14 mesecev, 5-letno preživetje je samo 10%.

Pri opredelitvi napredovale oblike BCC in posledično odločitvi za zdravljenje so v pomoč spodnji kriteriji:

- Velikost - velikost lezije ≥ 10 mm
- Obseg - tumor vrašča v okoljna tkiva in strukture
- Lega - zaradi lege tumorja je kirurško zdravljenje/obsevanje kontraindicirano
- Pričakovana deformacija/obolevnost - kirurško zdravljenje/obsevanje bi vodili v znatno obolevnost ali deformacijo ali izgubo funkcije
- Kirurški poseg neprimeren - kirurški poseg z namenom ozdravitve ni mogoč
- Ponovitev – dve ali več ponovitev lezije na enakem mestu
- Zasevki (metastaze)– razširitev v bezgavke, kosti, pljuča ali druga oddaljena tkiva

Kemoterapija napredovale oblike je neučinkovita. Spremembe v sistemske zdravljenju so prinesla spoznanja o nenormalni aktivaciji signalne poti Hedgehog in razvoj učinkovine vismodegib.

Pri razvoju BCC igra pomembno vlogo nenormalna aktivacija ježkove signalne poti - Hedgehog (HH). Trenutna dognanja kažejo, da je znotrajcelična signalna pot HH sicer pomemben regulator diferenciacije celic in tvorbe organov med embrionalnim razvojem. Natančno uravnavanje signalne poti HH zagotavlja, da tkiva dosežejo ustrezno velikost in lokacijo ter ohranja polarnost tkiva in celično vsebino. V večini tkiv pri odraslih je signalna pot HH neaktivna, vpletena je le v vzdrževanje ali popravilo poškodb tkiv in kože, postembrionalno regulacijo števila matičnih celic ter epitela, ki se stalno obnavljajo. V signalni poti HH so ključni elementi *Hh* ligand, receptor *PTCH* (Patched protein), transmembranski protein *SMO* (Smoothed Transmembrane Protein) ter transkripcijski faktorji *GLI* (Glioma Associated Oncogene). Zaviranje signalne poti HH uravnava transmembranski protein *PTCH*. Kadar je prisoten zunajcelični ligand *Hh*, le ta z vezavo na *PTCH* sproži signaliziranje preko *SMO*, ki povzroči normalno aktiviranje transkripcijskih faktorjev *GLI* in izražanje ciljnih genov Hedgehog. Dedne mutacije gena za *PTCH*, ki vodijo do izgube zaviralne funkcije *PTCH*, so osnovni vzrok Gorlinovega sindroma, avtosomno dominantne bolezni, pri kateri obstaja nagnjenost k nastanku multiplih (večkratnih) BCC in povečano tveganje za nastanek meduloblastoma.

Zdravili vismodegib in sonidegib sta peroralna selektivna zaviraleca signalne poti Hedgehog (HPI - Hedgehog Pathway Inhibitor). S selektivno vezavo na transmembranski protein *SMO* zavre proces signalizacije po signalni poti HH in zavira rast tumorja. Opravljenh je bilo več kliničnih raziskav kjer so bolnike z napredovalim ali metastatskim BCC, med katerimi so bili tudi bolniki z Gorlinovim sindromom, zdravili z vismodegibom ali sonidegibom.

Pri manjši skupini bolnikov z BCC (manj kot 1%), pri katerih se bolezen ne zdravi, ali predhodno zdravljenje ni bilo uspešno, se rak lahko širi v kožo, kosti in druga tkiva in se imenuje napredovali BCC. Napredovali BCC obsega lokalno napredovali BCC in metastatski BCC z oddaljenimi metastazami. Bolniki z napredovalo obliko BCC imajo rakave spremembe na koži, ki niso primerne za operacijo ali bi operacija povzročila večje deformacije (npr. zaradi lege tumorja na obrazu). Metastatski BCC je zelo malignen in ima slabo prognozo. Mediana preživetja je 8-14 mesecev, 5-letno preživetje je samo 10%. Pri bolnikih z napredovalim BCC, za katere operacija ni primerna, zdravimo z zaviralci ježkove signalne poti (Hedgehog signaling). Signaliziranje po tej poti preko *SMO* (smoothed transmembrane protein) povzroči aktiviranje in jedro lokalizacijo transkripcijskih faktorjev *GLI* (Glioma Associated Oncogene) in indukcijo ciljnih genov ježkove poti. Številni od teh genov so vključeni v proliferacijo, preživetje in diferenciacijo. Zdravili iz te skupine sta Vismodegib in Sonidegib. Vežeta se na beljakovino *SMO* in tako blokirata prenos signalov po ježkovi poti. Vismodegib je namenjen zdravljenju tako lokalno napredovale bolezni, kot tudi metastatske, medtem ko je sonidegib samo za bolnike z lokalno napredovalo boleznijo.

V Sloveniji imamo na voljo Vismodegib že vrsto let. Namenjeno je bolnikom z napredovalim ali metastatskim BCC, med katerimi so tudi bolniki z Gorlinovim sindromom. Odgovor na zdravljenje je pri metastatskih bolnikih je 33,% in 47% pri lokalno napredovali bolezni glede na RECIST kriterije. Mirovanje bolezni ugotovljajo pri 60% bolnikov v metastatski skupini in 35% v lokalno napredovali skupini. Najpogostejše opisovani neželeni učinki so mišični spazmi, ki se pojavijo pri več kot polovici bolnikov, sledi alopecija, motnje okusa, izguba apetita in telesne teže, lahko pa tudi splošne slabo počutje. Večinoma so nizke stopnje (1,2) redko stopnje 3 in izjemoma stopnje 4. Toksičnost, povezana z zdravljenjem, povzroči prekinitev pri

približno eni tretjini bolnikov, ki prejemajo vismodegib Standardnega pristopa k intermitentnemu zdravljenju ni; možnosti vključujejo dajanje vismodegiba v odmerku 150 mg na dan v trimesečnih intervalih, ki se izmenjujejo z dvomesečnimi premori zdravljenja, ali po 150 mg vsak drugi dan. Poleg tega pri bolnikih, ki dosežejo popoln odziv na vismodegib in ne prenašajo zdravljenja, alternativni pristop vključuje prekinitev zdravljenja z možnostjo ponovnega uvedbe zdravljenja v času ponovitve bolezni. Urniki ponovnega zdravljenja so lahko odvisni tudi od razrešitve toksičnosti, pa tudi od pripravljenosti bolnika, da ponovno začne zdravljenje.

V s placebom kontroliranim preskušanju faze II (MIKIE) je bilo 229 bolnikov z več napredovalimi BCC naključno razporejenih v enega od dveh intervalnih shem odmerjanja vismodegiba za skupno 72 tednov (18 mesecev). Prva skupina je prejela vismodegib po 150 mg na dan v trimesečnih intervalih, izmenično s placebom v dvomesečnih intervalih, medtem ko je druga skupina prejela vismodegib po 150 mg na dan v začetnih šestmesečnih intervalih, ki so jim sledili izmenični dvomesečni intervali placebo in vismodegib. Obe shemi sta pokazali podobno zmanjšanje povprečnega skupnega števila BCC na koncu zdravljenja glede na izhodiščno vrednost (63 proti 54 odstotkov) in primerljive profile toksičnosti

Bolnike, ki prejemajo vismodegib, je treba spremljati tudi glede novih kožnih lezij, vključno s kožnim SCC. Razmerje med vismodegibom in kasnejšim razvojem kožnega SCC ni jasno; nekatere opazovalne študije kažejo na povečano incidenco kožnega SCC z uporabo vismodegiba, medtem ko druge niso odkrile takšne povezave.

Za lezije, ki se nahajajo na kozmetično ali funkcionalno zahtevnih območjih, bi morali dermatologi, kirurgi, radioterapevti in drugi razpravljati o prednostih in slabostih različnih možnosti zdravljenja na multidisciplinarnih timih z internisti onkologi, pred prvo odločitvijo o zdravljenju. V kliničnih raziskavah se izkazalo, da pri bolnikih z lezijami v področju oči z zdravljenjem z vismodegibom lahko ohranimo vid, kar pa en drži za zdravljenje z RT ali kirurgijo.

Za bolnike z lokalno napredovalimi ali metastatskimi BCC, ki niso primerni za nadaljnje kurativno lokoregionalno zdravljenje (npr. kirurški poseg ali RT) in pri katerih je BCC napredoval ali ne prenašajo zaviralca ježkove poti, ponuja Cemiplimab možnost podaljšane odziva na zdravljenje in ga ta populacija bolnikov tudi dobro prenaša

Rezultati klinične raziskave z zaviralcem PD-1 cemiplimabom pri bolnikih z napredovalim bazalnoceličnim karcinomom (BCC), ki so napredovali ob zdravljenju z zaviralcem ježkove poti ali ga niso prenašali kažejo klinično pomembne in trajne odzive pri tej skupini bolnikov, za katere ni odobrenega nobenega drugega zdravljenja. V preskušanju je bila objektivni delež odgovora (ORR) pri bolnikih ($n = 84$) z lokalno napredovalo boleznijo 29% (95% CI: 19% -40%), ocenjeno trajanje odziva (DOR) pa je presegalo eno leto v 85% bolnikov. Trajna stopnja nadzora bolezni (DCR - odgovor ali stabilna bolezen, ki traja vsaj 6 mesecev) je bila 60% (95% CI: 48% -70%). V predhodni analizi bolnikov ($n = 28$) z metastatsko boleznijo je bil ORR 21% (95% IZ: 8% -41%), pri čemer je ocenjeno, da je DOR več kot eno leto presegel 83% pri bolnikih z odgovorom na zdravljenje. Vsi podatki so bili ocenjeni z neodvisnim centralnim pregledom. V tem preskusu ni bilo novih varnostnih signalov. Med 132 bolniki, (84 lokalno napredovalih in 48 metastatskih), je 95% bolnikov doživelo neželen dogodek, 32% bolnikov je imelo resen neželen dogodek pri 13% pa je bilo prekinjeno zdravljenje zaradi neželenega učinka. Primarni cilj raziskave je bil odgovor na zdravljenje, sekundarni celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni, trajanje odziva, varnost in kakovost življenja. Na dokončne rezultate bo potrebno še počakati, vendar pa že objavljeni pomenijo učinkovito zdravljenje v drugi liniji in tako novo možnost za te bolnike.

Sistemska terapija, kot sta kemoterapija ali itrakonazol, je na voljo za bolnike, ki so napredovali ali niso primerni za zdravljenje z imunoterapijo. Vendar pa so te možnosti manj učinkovite saj razpoložljivi podatki kažejo na omejeno stopnjo odziva za ta zdravila. Kemoterapija s kombinacijo karboplatina in paklitaksela je lahko učinkovita pri zdravljenju neodzivnih metastatskih BCC, pri nekaterih bolnikih pa so opazili popolne odzive. Zaradi redkosti metastatskega BCC pristop k sistemskemu zdravljenju temelji predvsem na poročilih opazovalnih primerov.

Itrakonazol, je močan zaviralec signalne poti hedgehog. Čeprav ima itrakonazol omejeno učinkovitost pri bolnikih z BCC, ki je odporen na zdravljenje, je to možnost zdravljenja, ki jo dobro prenašajo in se lahko daje peroralno in se uporablja v okoljih z omejenimi viri, kjer zaviralci ježeve poti, imunoterapija ali kemoterapija niso na voljo. V eni opazovalni študiji so itrakonazol ovrednotili pri 19 bolnikih s povprečno 4,8 kožnih BCC na bolnika. Osem bolnikov je imelo zmanjšanje tumorja in ponovno epitelizacijo. Opozoriti je treba, da se nobeden od treh bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z vismodegibom, ni odzval.

Literatura

1. Ridky TW. Nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:484-501.
2. Epstein EH et al. Basal cell Carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 2008;8: 743-754.
3. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer* 2017; 86:334.
4. Lewis KD, Fury MG, Stankevich E, et al. Phase II study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients with advanced basal cell carcinoma (BCC) who experienced progression of disease on, or were intolerant of prior hedgehog pathway inhibitor (HPI) therapy [published online October 29, 2018]. *Ann Oncol*. doi: 10.1093/annonc/mdy288.111.
5. Dréno B, Kunstfeld R, Hauschild A, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:404
6. Kim DJ, Kim J, Spaunhurst K, et al. Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:745

Sistemsko zdravljenje ploščatoceličnega karcinoma kože (SCC)

Systemic treatment of squamous cell carcinoma of the skin (SCC)

Janja Ocvirk

Povzetek

Ploščatocelični karcinom kože (SCC) je pogost rak, ki izhaja iz maligne proliferacije keratinocitov povrhnjice, ki je prodrla v dermis ali zunaj njega. SCC in situ ali Bowenova bolezen je opredeljena kot tumor, ki je omejen na povrhnjico in ni prodril v dermis. Zdravljenje kožnega SCC je indicirano, saj lahko napredovanje tumorja povzroči lokalno uničenje tkiva ali metastazira, kar ima za posledico znatno obolevnost ali smrt. Zgodnje zdravljenje kožnega SCC s kirurgijo je najbolj učinkovito in ima najboljše izhode.

2 do 5 odstotkov kožnih SCC metastazira v regionalne bezgavke ali bolj oddaljena mesta. Pristop k zdravljenju je odvisen od značilnosti tumorja in značilnosti bolnika, ki predstavljajo povečano tveganje za agresivno vedenje tumorja. V sistemske zdravljenju napredovale bolezni je učinkovita imunoterapija z zaviralci nadzornih točk – anti PD-1 protitelsi Cemiplimabom in Pembrolizumabom

Ključne besede: napredoval SCC, imunoterapija, Cemiplimab, Pembrolizumab, zaviralci nadzornih točk

Vsebina

Ploščatocelični karcinom kože (SCC) je pogost rak, ki izhaja iz maligne proliferacije keratinocitov povrhnjice, ki je prodrla v dermis ali zunaj njega. SCC in situ ali Bowenova bolezen je opredeljena kot tumor, ki je omejen na povrhnjico in ni prodril v dermis. Zdravljenje kožnega SCC je indicirano, saj lahko napredovanje tumorja povzroči lokalno uničenje tkiva ali metastazira, kar ima za posledico znatno obolevnost ali smrt.

Zgodnje zdravljenje kožnega SCC je najbolj učinkovito in ima najboljše izhode. V nasprotju z bazaloceličnim karcinomom (BCC), ki redko metastazira, približno 2 do 5 odstotkov kožnih SCC metastazira v regionalne bezgavke ali bolj oddaljena mesta. Pristop k zdravljenju je odvisen od značilnosti tumorja in značilnosti bolnika, ki predstavljajo povečano tveganje za agresivno vedenje tumorja.

Opredelitev SCC glede na višino tveganja za ponovitev bolezni

SCC z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni vključujejo:

- Dobro definirane primarne lezije <20 mm, ki se nahajajo na trupu ali okončinah (razen pretibijalnega predela, rok, nog, nohtov in gležnjev)
- Dobro definirane primarne lezije <10 mm, ki se nahajajo na licih, čelu, lasišču, vratu in pretibijalno
- Primarni tumor
- histopatološko dobro ali zmerno diferenciran tumor, debeline <2 mm, brez perinevralne, limfne ali žilne invazije

SCC z visokim tveganjem za ponovitev bolezni vključujejo:

- poškodbe ≥ 20 mm na trupu ali okončinah (razen pretibijalno, rok, nog, nohtov in gležnjev)
- Lezije ≥ 10 mm, ki se nahajajo na licih, čelu, lasišču, vratu in pretibijalno
- poškodbe poljubne velikosti, ki se nahajajo na "področju maske" (tj. osrednji obraz, veke, obrvi, periorbitalno, temporalno, nos, ustnice, brada, čeljust, pred- in postauricularno), genitalije, roke in stopala
- Ponavljajoči se tumor
- Histopatološko slabo diferenciran tumor, debeline ≥ 2 mm, s perinevralno, limfno ali vaskularno invazijo
- Lokacija na mestih kroničnih ran, brazgotin ali ionizirajočega sevanja

Izbira zdravljenja

Cilji primarnega zdravljenja SCC so zagotoviti popolno odstranitev primarnega tumorja, preprečevanje metastaz in ohranjanje videza. Za lezije, ki se nahajajo na kozmetično ali funkcionalno zahtevnih območjih, bi morali dermatologi, kirurgi in radioterapevti razpravljati o prednostih in slabostih različnih možnosti zdravljenja na multidisciplinarnih timih pred prvo odločitvijo o zdravljenju.

Napredovala bolezen

Dokazi o učinkovitosti sistemske terapije izhajajo iz raziskav, ki so vključevale bolnike, ki so jih zdravili neoadjuvantno in za metastatsko bolezen.

Imunoterapija z zaviralci nadzornih točk

Raziskave imunoterapije so privedle do pomembnega napredka pri zdravljenju melanoma, nedrobnoceličnega raka pljuč, ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu in drugih malignomov z uporabo inhibitorjev kontrolnih točk, zlasti s protitelesi, usmerjenimi proti proteinu programirane celične smrti 1 (PD-1) ali njegovemu ligandu (PD-L1).

Najobsežnejši podatki z imunoterapijo zaviralcev nadzornih točk za napredovali ploščatocelični karcinom kože izhajajo iz mednarodne raziskave ekspanzijskih kohort faze I in faze II z uporabo eksperimentalnega protitelesa protitelesa PD-1 (REGN2810) – cemiplimaba. V ekspanzijski kohorti faze I je bilo vključenih 26 bolnikov, 16 z metastatsko boleznijo in 10 z neodzivnimi lokalno napredovalimi boleznimi, kohorta faze II pa 59 bolnikov, vsi pa so imeli regionalne ali oddaljene metastaze. Bolniki s presaditvijo organov so bili izključeni iz teh kliničnih študij, pa tudi tistih z avtoimunsko boleznijo, ki so bili zdravljeni z imunosupresivno terapijo kadar koli v preteklih petih letih, in bolniki s hematološkimi malignomi (na primer s kronično limfocitno levkemijo). Na splošno je 56 odstotkov bolnikov prejelo predhodno sistemske terapije, 82 odstotkov pa jih je bilo prej zdravljenih z RT.

Glavni cilj raziskave faze II je bila stopnja objektivnega odziva na podlagi meril za oceno odziva pri solidnih tumorjih (RECIST), ocenjena z neodvisnim centralnim pregledom. Objektivni odzivi so bili opaženi pri 35 od 75 bolnikov z metastatsko boleznijo (47 odstotkov) in pri 6 od 10 z neodzivno lokalno napredovalo boleznijo (60 odstotkov). Kot so opazili v drugih preskušanih imunoterapije na solidnih tumorjih, ki so ciljali na PD-1 / PD-L1, so bili odzivi trajni. Z mediano 7,9 mesecev spremljanja v skupini II faze se je 57% od 28 bolnikov, ki so se odzvali v skupini z metastatsko boleznijo faze II, še naprej odzvalo ob prekinitvi podatkov. Zdravljenje so bolniki dobro prenašali, posamezne toksičnosti stopnje 3 ali večje ni bilo pri več kot 5 odstotkih, spekter neželenih dogodkov pa je bil skladen s poročili zdravljenja z drugimi protitelesi PD-1. Med zanimivimi imunskimi toksičnostmi je bil pri 3 odstotkih bolnikov prisoten pnevmonitis stopnje 3 ali več, driska pa pri 2% bolnikov.

Pembrolizumab so ovrednotili v odprtem, nerandomiziranem preskušanju faze II (KEYNOTE-629) pri 159 bolnikih z napredovalim in metastatskim kožnim SCC. Študija je vključevala 54 bolnikov z lokalno napredovalo, neresektabilno boleznijo (približno 22 odstotkov jih je predhodno prejelo sistemske terapije, večinoma kemoterapijo na osnovi platine z obsevanjem in 105 bolnikov z lokalno napredovalo ponavljajočo se ali metastatsko boleznijo (pri čemer je večina prejela enega ali več redov predhodne sistemske terapije (87%) ali RT (74%). Bolniki so prejeli pembrolizumab v fiksnem standardnem odmerku do napredovanja bolezni, nesprejemljive toksičnosti ali največ dve leti. Bolniki z avtoimunskimi boleznimi ali tisti, ki potrebujejo imunosupresivno zdravljenje, so bili izključeni iz preskušanja. Podatki za vsako od podskupin so naslednji:

Lokalno napredovala, neresektabilna bolezen – Pri mediani spremljanja 15 mesecev je bila stopnja objektivnega odziva 50%, s popolnim in delnim odzivom 17% oz 33% odstotkov. Stopnji enoletnega preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) in celotnega preživetja (OS) sta bili 54 oziroma 74 odstotkov. Med 27 bolniki z odzivom na bolezen je 10 (37%) doživelo trajne odzive, ki so trajali 12 mesecev ali dlje.

Ponavljajoča se ali metastatska bolezen – pri tistih z lokalno napredovalo ponavljajočo se ali metastatsko boleznijo je bila pri mediani spremljanja 27 mesecev: objektivna stopnja odziva (ORR) 35%, s popolnim odgovorom 10% in delnim odzivom 25 %). Enoletni PFS in OS sta bila 36 oziroma 61 odstotkov. Med 37 bolniki z odzivom na bolezen je 25 (68 %) doživelo trajne odzive, ki so trajali 12 mesecev ali dlje.

V ločeni študiji faze II (CARSKIN), ki je vključevala samo bolnike, ki še niso bili predhodno zdravljeni (n = 39), je bila mediana PFS in OS 7 oziroma 25 mesece. V razširjeni kohorti, ki je vključevala dodatnih 18 bolnikov, je bila objektivna stopnja odziva na pembrolizumab 42-odstotna, z višjimi stopnjami med tistimi z izraženim PD-L1 (55%) v primerjavi s PD-L1-negativnimi (17 %).

Rezultati zdravljen z imunoterapijo so boljši od vseh predhodnih sistemskih zdravljenj in zato je zdravljenje z imunoterapijo usmerjeno na PD-1 nov standard za zdravljenje lokalno napredovalega / metastatskega ploščatoceličnega karcinoma kože. Na žalost to ne velja za bolnike, pri katerih je nastal ploščatocelični karcinom kože kot posledica imunosupresije presaditve organov, saj so bili ti bolniki izključeni iz preskusov imunoterapije z zaviranjem PD-1 ali PD-L1 zaradi pomislekov glede zavrnitve organov, ali cepiva proti gostitelju v primeru presaditve kostnega mozga, učinkovitost in varnost pri bolnikih z imunosupresijo za avtoimunsko bolezen pa nista znani. Te bolnike zdravimo kot pred uvedbo imunoterapije s kemoterapijo ali EGFR inhibitorji.

Zdravljenje, usmerjeno na EGFR pot zajema tako monoklonska protitelesa (cetuksimab, panitumumab) kot peroralna zdravila (gefitinib, erlotinib), ki ciljajo na receptor za rastni epidermalni dejavnik (EGFR) in imajo pri bolnikih z napredno ploščatoceličnim karcinomom kože dokazano protitumorsko delovanje, kot kot so pokazali rezultati majhnih raziskav.

Sistemska kemoterapija - malo je podatkov o vlogi sistemske kemoterapije pri zdravljenju napredovalega kožnega ploščatoceličnega karcinoma. Zdi se, da so kombinacije na osnovi cisplatina najbolj učinkovite, največkrat v kombinaciji s 5 fluorouracilo in so bile prilagojene iz tistih, ki se uporabljajo za ploščatocelični rak, ki nastane na drugih mestih.

Kemoterapija in cetuksimab - Kemoterapija na osnovi platine je bila kombinirana s cetuksimabom tudi pri bolnikih z neresektabilnim, naprednim, nemestatskim kožnim ploščatoceličnim karcinomom učinkovita, tolerabilna in zato je ta pristop učinkovitejši od same kemoterapije.

Neoadjuvantno zdravljenje:

Do dve tretjini bolnikov z lokalizirano boleznijo, zdravljenih z imunoterapijo z zaviralcem PD-1 (npr. cemiplimab ali pembrolizumab), ima ob spremljanju delne odzive, kar kaže na možnost dolgoročnega nadzora bolezni (7-10). Čeprav so podatki omejeni in še niso neposredno ovrednoteni v študijah, pa lahko nudimo kirurško resekcijo bolnikom s primarno neresektabilnimi tumorji, ki po dobrem odgovoru na zdravljenje s cemiplimabom ali pembrolizumabom postanejo resektabilni.

Zdravljenje po progresu z imunoterapijo

Optimalni pristop k zdravljenju bolnikov z napredovalim kožnim SCC, ki je napredoval ob začetnem zdravljenju z imunoterapijo, ni poznan. Možen pristop je uporaba sistemske kemoterapije ali zaviralcev EGFR, kot je cetuksimab. Podatki opazovanj niso prepričljivi, randomizirane študije z velikim številom bolnikov pa so omejene. Za bolnike, ki so napredovali na imunoterapiji ali niso primerni zanjo, še največkrat uporabijo zdravljenje s karboplatinom in paklitakselom. Za starejše lahko kot alternativno ponudimo cetuksimab.

Literatura

1. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008; 9:713.
2. Brougham ND, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol* 2012; 106:811.
3. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf
4. Porceddu SV. Prognostic factors and the role of adjuvant radiation therapy in non-melanoma skin cancer of the head and neck. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015; :e513.
5. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 347:f6153.
6. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379:341.
7. Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. *Ann Oncol* 2021; 32:1276.
8. Grob JJ, Gonzalez R, Basset-Seguín N, et al. Pembrolizumab Monotherapy for Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Single-Arm Phase II Trial (KEYNOTE-629). *J Clin Oncol* 2020; 38:2916.
9. Maubec E, Boubaya M, Petrow P, et al. Phase II Study of Pembrolizumab As First-Line, Single-Drug Therapy for Patients With Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinomas. *J Clin Oncol* 2020; 38:3051.
10. Cowey CL, Robert NJ, Espirito JL, et al. Clinical outcomes among unresectable, locally advanced, and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma patients treated with systemic therapy. *Cancer Med* 2020; 9:7381.
11. Jarkowski A 3rd, Hare R, Loud P, et al. Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature. *Am J Clin Oncol* 2016; 39:545.
12. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2011; 29:3419.
13. Reigneau M, Robert C, Routier E, et al. Efficacy of neoadjuvant cetuximab alone or with platinum salt for the treatment of unresectable advanced nonmetastatic cutaneous squamous cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2015; 173:527.
14. Foote MC, McGrath M, Guminski A, et al. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2014; 25:2047.
15. William WN Jr, Feng L, Ferrarotto R, et al. Gefitinib for patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase II clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77:1110.
16. Gold KA, Kies MS, William WN Jr, et al. Erlotinib in the treatment of recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase 2 clinical trial. *Cancer* 2018; 124:2169.

17. Sadek H, Azli N, Wendling JL, et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer* 1990; 66:1692.
18. Jarkowski A 3rd, Hare R, Loud P, et al. Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature. *Am J Clin Oncol* 2016; 39:545.

Kirurgija karcinoma Merklovih celic

Surgery for Merkel cell carcinoma

Marko Hočevar

Povzetek

Karcinom Merklovih celic je redek nevroendokrini maligni tumor kože. Njegova incidenca v zadnjih letih narašča, njegova biologija je podobna biologiji kožnega melanoma in tudi zdravljenje je podobno zdravljenju bolnikov z melanomom. Kirurško zdravljenje predstavlja osnovni način zdravljenja karcinoma Merklovih celic. Diagnozo postavimo s pomočjo biopsije, ki je lahko citološka punkcija ali kirurška biopsija s 5-mm varnostnim robom. Pri bolnikih s klinično negativnimi regionalnimi bezgavkami opravimo široko ekscizijo z 1–2 cm lateralnega varnostnega roba do spodaj ležeče fascije in biopsijo varovalne bezgavke. Pri bolnikih s klinično pozitivnimi regionalnimi bezgavkami opravimo široko ekscizijo primarnega tumorja in disekcijo regionalne bezgavčne lože, ki je indicirana tudi po pozitivni biopsiji varovalne bezgavke. Kirurško zdravljenje oddaljenih zasevkov opravimo le v skrbno izbranih primerih oligometastatske bolezni po predstavitvi na multidisciplinarnemu konziliju.

Ključne besede: široka ekscizija, biopsija varovalne bezgavke, disekcija regionalne bezgavčne lože

Karcinom Merklovih celic

Karcinom Merklovih celic (KMC) je redek in agresiven nevro endokrini karcinom kože, ki po svoji biologiji spominja na kožni melanom. KMC se pogosto lokalno ponovi (25–30 %), zaseva v regionalne bezgavke (52–59 %) in oddaljene organe (pljuča, jetra, kosti inkoža; 34–36 %). Petletno preživetje znaša med 30 in 64 %. Kirurško zdravljenje predstavlja osnovni način zdravljenja KMC, ki ga pogosto kombiniramo še z obsevanjem. Pri bolnikih s sistemskim razsojem bolezni ima kirurgija zelo omejeno vlogo.

Shematično lahko delimo kirurgijo KMC v štiri področja:

1. Kirurgija primarne lezije
2. Kirurgija regionalnih bezgavk
3. Kirurgija in transit zasevkov
4. Kirurgija oddaljenih zasevkov

Ad 1. Pri kožni leziji, ki je klinično suspektna za KMC opravimo citološko punkcijo ali v primeru sprememb manjših od 1 cm ekscizijo celotne lezije s 5 mm lateralnim varnostnim robom. Ko je diagnoza citološko/histološko potrjena, so indicirane slikovne zamejitvene preiskave pri:

- klinično prisotnih regionalnih zasevkih
- simptomih in znakov, ki so sumljivi za sistemski razsoj.

Priporoča se FDB PET-CT ali eventualno CT vratu/prsnega koša/trebuha/medenice skonstrastom in MRI glave glede na klinično sliko. Slikovne zamejitvene preiskave so opcijske tudi pri bolnikih s klinično lokalizirano boleznijo (stadij I in II).

Definitivno kirurško zdravljenje primarnega KMC je široka ekscizija z 1–2 cm lateralnega varnostnega roba do spodaj ležeče fascije. Rano, če se le da primarno zašijemo. Izogibamo se obsežnemu podminiranju robov in lokalnim režnjem namesto katerih raje uporabimo kožne presadke delne ali celotne debeline.

Ad 2. Pri vseh bolnikih z KMC obstaja možnost zasevkov v področnih bezgavkah. Večji ko je diameter primarnega KMC, večja je verjetnost zasevkov. Zasevke delimo tako kot pri kožnem melanomu v klinično odkrite in klinično okultne.

Klinično odkrijemo zasevke v bezgavkah s pomočjo palpacije ali ultrazvoka (UZ) regionalne bezgavčne lože

in potrdimo s pomočjo aspiracijske biopsije s tanko iglo, katero lahko opravimo prosto ali UZ vodeno. Klinično okultnezasevke odkrijemo s pomočjo biopsije varovalne bezgavke.

Pri bolnikih s klinično negativnimi regionalnimi bezgavkami je poleg široke ekscizije primarnega tumorja indicirana še biopsija varovalne bezgavke (BVB), ki jo opravimo če je le mogoče istočasno s široko ekscizijo. Pri biopsiji varovalne bezgavke sodelujejo kirurg onkolog, specialist nuklearne medicine in patolog.

Najprej napravimo limfoscintigrafijo, da določimo bezgavčne lože v katere se drenira limfa iz področja primarnega melanoma ter število varovalnih bezgavk v posamezni loži. V ta namen uporabljamo s Tc99m markiran nanokoloid, ki ga injiciramo ob primarni KMC ali ob brazgotino po diagnostični eksciziji. Mesta bezgavk na limfoscintigrafiji označimo na kožo. Tik pred samo operacijo lahko nato na ista mesta, kamor smo pred tem injicirali Tc99m nanokoloid, injiciramo še Patent Blue modrilo. Varovalna bezgavka je tako radioaktivna in modro obarvana. Od preostalih bezgavk in maščevja jo ločimo zaradi obarvanosti ter s pomočjo posebne sonde, ki zaznava radioaktivnost.

Vsako varovalno bezgavko po posebnem protokolu natančno preišče patolog. Intraoperativna histološka preiskava varovalne bezgavke po metodi zaledenelega reza je premalo natančna in jo zato neizvajamo. Biopsija varovane bezgavke je zanesljiva metoda, ki z več kot 95% natančnostjo napove status celotne bezgavčne lože. Manj kot 5% je lažno negativnih rezultatov (negativna varovalna bezgavka in klinično okultni zasevek v drugih bezgavkah iste lože).

Pri bolnikih s klinično pozitivnimi regionalnimi bezgavkami ali po pozitivni BVB in izključenim sistemskim razsojem je indicirana disekcija regionalne bezgavčne lože. V primerih, ko je kirurški poseg zaradi slabega splošnega stanja bolnika kontraindiciran, ga nadomestimo z obsevanjem regionalne bezgavčne lože.

Z disekcijo odstranimo celotno bezgavčno ložo, ki vsebuje bezgavke z zasevki melanoma (vratna, pazdušna, dimeljska loža). Pri tem moramo upoštevati anatomske meje lože in načela onkološke kirurgije.

Vedno odstranimo tkivo celotne bezgavčne lože v bloku. Ekstirpacija posameznih povečanih bezgavk ni dopustna. Ustreznost posega lahko približno ocenimo iz števila odstranjenih bezgavk v končnem histopatološkem izvidu. Tako število odstranjenih bezgavk ne sme biti manjše od 15 pri vratnih disekcijah, 10 pri disekciji pazduhe in 5 pri ingvinalni disekciji.

Če se KMC nahaja v predelu skalpa, je potrebno disekcijo vratnih bezgavk v odvisnosti od lege KMC kombinirati s superficialno parotidektomijo ali disekcijo okcipitalnih bezgavk. Ingvinalno disekcijo kombiniramo z disekcijo iliakalnih in obturatornih bezgavk v primeru, ko PET CT ali CT medenice pokažeta razsoj v iliakalne/obturatorne bezgavke. Ustrezno opravljena disekcija bezgavčne lože ne izključuje povsem možnosti ponovitve bolezni v regionalni loži. Te so pogostejše v predelu vratu. Možnost ponovitve zmanjša adjuvantno obsevanje.

Ad 3. In transit zasevki KMC so tako kot pri kožnem melanomu multifokalni kožni ali podkožni zasevki, ki se širijo po limfatičnem sistemu. Za razliko od melanoma se pri KMC ti zasevki ne širijo samo proksimalno od mesta primarnega tumorja proti regionalni bezgavčni loži, ampak tudi distalno od primarnega tumorja. Diagnozo vedno potrdimo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. Z zamejitvenimi preiskavami (PET CT, CT prsnega koša/abdomna) izključimo sistemski razsoj. Dokumentacijo bolnika predstavimo na multidisciplinarnem konziliju. Če obseg bolezni to dopušča, zdravljenjelokoregionalne ponovitve pričemo s kirurškim posegom. Napredovalo, nereseptabilno lokoregionalno bolezen zdravimo sprva s sistemsko terapijo, po oceni uspeha zdravljenja pa ponovno razmislimo o kirurški odstranitvi.

Kirurško zdravljenje in transit zasevkov je odvisno od obsega bolezni. Pri majhnem tumorskem bremenu (manj kot 3-5 zasevkov, ki so manjši od 1-2 cm) in transit zasevek v lokalni anesteziji izrežemo v zdravo z minimalnim varnostnim robom, tako da je rano možno primarno zašiti. Če je večje tumorsko breme je najbolj učinkovit način kirurškega zdravljenja hipertermična izolirana ekstremitetna perfuzija (HILP) uda s TNF α in Melfalanom, ki pa je velik operativni poseg in zato zahteva primerno splošno stanje. Učinkovit kirurški način zdravljenja omejenega obsega in transit zasevkov je tudi elektrokemoterapija.

Ad 4. Pri oddaljenih zasevkih je zdravljenje izbora sistemsko zdravljenje in je vloga kirurgije omejena samo na zelo redke primere oligometastatske bolezni, kjer je možno zasevk/e v celoti izrezati.

Zaključek

Kirurgija je osnovno in najpomembnejše zdravljenje KMC. V primeru slabega splošnega stanja bolnika, ki onemogoča poseg v splošni anesteziji jo lahko nadomestimo z obsevanjem.

Literatura

1. https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_za_obravnavo_bolnikov_s_karcinomom_Merklovih_celic_2019.pdf
2. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma. v.1.2015 (on-line). Available: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf. Accessed November 13, 2018.
3. Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2018.

Radioterapija karcinoma Merklovih celic

Radiotherapy for Merkel cell carcinoma

Primož Strojan

Povzetek

Za karcinom Merklovih celic je značilna visoka stopnja radioobčutljivosti, zato ima radioterapija pomembno vlogo v zdravljenju vseh stopenj v razvoju te bolezni. Redkeje, čeprav primerljivo uspešno kot kirurgija, jo uporabljamo za zdravljenje primarnih tumorjev. Pogosteje dopolnjuje predhodno operacijo, bodisi primarnega tumorja ali področnih zasevkov. Indikacija za pooperativno obsevanje so vsa stanja, ki kažejo na povečano tveganje za ponovitev bolezni v operativnem polju. Radioterapija je učinkovita tudi kot paliativna metoda zdravljenja pri bolnikih z oddaljenimi zasevki ali v slabem splošnem stanju, ki ne dovoljuje intenzivnih kombiniranih zdravljenj.

Ključne besede: radioterapija, karcinom Merklovih celic, nemelanomski rak kože, kožni rak

Uvod

Karcinom Merklovih celic (KMC) je redek in zelo malignen kožni tumor neuroendokrinega porekla. Pojavlja se kot hitro rastoča, eritematozna lezija na koži različnih delov telesa, najpogosteje področja glave in vratu. Zaseva zgodaj, v področne bezgavke in sistemsko v oddaljene organe. Temu je prilagojena tudi vloga radioterapije (RT) pri tej bolezni, ki jo značilno opredeljuje visoka stopnja občutljivosti na žarke ionizirajočega sevanja (radioobčutljivost).

Primarni tumor

Večina manjših tumorjev je operirana. Kadar je tumor manjši od 1 cm, so na obsevanje napoteni samo bolniki z neugodnimi napovednimi dejavniki, kot sta imunosupresija in prisotnost limfovaskularne invazije. Večji tumorji (>1 cm) naj bi bili vsi po operaciji tudi obsevani. RT je kot primarno zdravljenje indicirana v primeru neoperabilnih primarnih tumorjev oz. kadar bolnik zavrne ponujeno operacijo ali bi ta povzročila nesprejemljivo okvaro.

Pri obsevanju KMC se moramo držati nekaterih pravil, če želimo, da bo zdravljenje učinkovito. Poskrbeti moramo, da bo doza sevanja na površini tumorja oz. okolne kože dovolj visoka (uporaba t. i. bolusa) in da bo v obsevalno polje vključen dovolj širok rob (do 5 cm, v kolikor je to mogoče) po videzu zdrave kože okoli primarnega tumorja (zaradi možnega širjenja tumorskih celic po limfnih vodih v koži). Doze sevanja, ki jih uporabljamo, so odvisne od velikosti tumorja oz. tumorskega bremena. Po operaciji so bolniki obsevani s skupno dozo 50-56 Gy (resekcija R0), 56-60 Gy (resekcija R1) ali 60-66 Gy (resekcija R2). Neoperirane tumorje obsevamo z dozo 60-66 Gy (vse navedene doze veljajo za konvencionalno obsevanje z odmerki 2 Gy/dan). Pri obsevanju s paliativnim namenom uporabljamo višje dnevne in nižje skupne odmerke doze (npr. 10 x 3 Gy, 5 x 4 Gy, 4 x 5 Gy ali 1 x 8 Gy).

Področni zasevki

Zasevanje KMC v področne bezgavke je pogosto in je lahko klinično očitno (makroskopsko vidni/tipni zasevki) ali skrito (mikrozasevki). Oceno stanja področnih bezgavk pred prvim zdravljenjem potrebujejo vsi bolniki. Prvo zdravljenje je običajno kirurško. Indikacije za RT so naslednje:

- brez radiološko in klinično ugotovljenih zasevkov (cN0), disekcija področnih bezgavk ni bila narejena:
 - o biopsija varovalne bezgavke ni bila narejena ali je bila izvedena neuspešno oz. tehnično neustrezno (46-50 Gy)

- biopsija varovalne bezgavke je bila narejena in ni pokazala prisotnih tumorskih celic, vendar obstaja možnost lažno negativnega izvida:
 - spremenjene limfne drenažne poti (disekcija bezgavk v preteklosti)
 - aberantna limfna drenaža ali prisotnost multiplih drenažnih področij/lož (npr. tumorji glave in vratu ali ležeči v sredinski črti trupa)
 - identifikacija z limfoscintigrafijo ob prisotni hujši imunosupresiji (npr. po transplantaciji organa)
- biopsija varovalne bezgavke pokaže prisotnost tumorskih celic (50-56 Gy)
- klinično očitna limfadenopatija (cN+):
 - po disekciji, multipli zasevki in/ali preraščanje bezgavčne kapsule (50-60 Gy)
 - brez disekcije bezgavk (60-66 Gy).

Obsevanje in-transit limfatičnih poti je priporočeno samo v primerih, kadar primarni tumor leži v neposredni bližini področne bezgavčne lože.

Oddaljeni zasevki

Namen RT pri bolnikih z oddaljenimi zasevki je običajno paliativen, izjemoma (oligometastatska bolezen) kurativen. Pri odločanju o intenzivnosti RT pri takem bolniku upoštevamo velikost, število in mesto zasevkov, morebitno prisotnost bolezni lokalno in/ali področno ter seveda splošno stanje in želje bolnika. V prvem primeru poskušamo doseči zmanjšanje tumorske mase, kar naj bi zmanjšalo pritisk in/ali infiltracijo okolnih organov ali tkiv in omililo simptome. Uporabljamo višje dnevne dozne odmerke in nižjo celokupno dozo sevanja, kar skrajšuje trajanje zdravljenja: namen takega zdravljenja je optimizirati razmerje med njegovo intenzivnostjo zdravljenja in kakovostjo življenja pri neozdravljivo bolnem bolniku. V drugem primeru poskušamo z ablativnimi dozami sevanja in ob uporabi izjemno natančnih RT tehnik (stereotaktična tehnika) uničiti vso znano tumorsko tkivo. Pri bolnikih z oddaljenimi zasevki je RT običajno kombinirana s sistemskim zdravljenjem: v kolikor je to imunoterapija, lahko pričakujemo, da bo RT delovala tudi kot spodbujevalec imunskega sistema, kar naj bi okrepilo učinek sistemske terapije.

Rezultati zdravljenja

Petletna lokalna kontrola po RT primarnega tumorja (stadijev I-III) kot prvem in edinem zdravljenju je 90%, kar je primerljivo z rezultati kirurškega zdravljenja (brez pooperativne RT). Učinkovitost pooperativne RT sta nedvoumno potrdila tudi nedavna meta-analiza (29 raziskav, 17179 bolnikov) in sistematični pregled literature (52 raziskav, 1804 bolniki). Zaradi visoke stopnje radioobčutljivosti KMC je RT učinkovita tudi kot paliativno zdravljenje pri bolnikih z oddaljenimi zasevki ali v slabem splošnem stanju, ki ne dovoljuje agresivnejši terapevtskih intervencij.

Literatura

1. Dellambra E, Carbone ML, Ricci F, et al. Merkel cell carcinoma. *Biomedicines* 2021;9:718.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel cell carcinoma. Version 1.2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1444>
3. Hernandez LE, Mohsin N, Yaghi M, et al. Merkel cell carcinoma: an updated review of pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Dermatol Ther* 2021:e15292.
4. Harrington C, Kwan W. Outcomes of Merkel cell carcinoma treated with radiotherapy without radical surgical excision. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3401-5.

5. Gunaratne DA, Howle JR, Veness MJ. Definitive radiotherapy for Merkel cell carcinoma confers clinically meaningful in-field locoregional control: a review and analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:142-8.
6. Petrelli F, Ghidini A, Torchio M, et al. Adjuvant radiotherapy for Merkel cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2019;134:211-19.
7. Harvey JA, Mirza SA, Erwin PJ, et al. Recurrence and mortality rates with different treatment approaches of Merkel cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol* 2021 (v tisku).

Sistemsko zdravljenje karcinoma Merklvih celic

Merkel cell carcinoma - systemic treatment

Janja Ocvirk

Povzetek

Karcinom Merklvih celic (KMC) je redek, agresiven neuroendokrini kožni rak s slabo prognozo, posebej ko je v napredovalem stadiju. Incidenca na splošno narašča, čeprav podatki o incidenci kažejo na razlike med geografskimi področji. Med dejavnike tveganja štejemo starost, imunosupresijo ter izpostavljenost ultravijoličnem sevanju. Znana je povezava med MCC in okužbo s poliomavirusom, čeprav natančnega mehanizma, ki vodi v karcinogenezo še ne razumemo v celoti. Pri lokalizirani bolezni je zdravljenje izbora kirurgija (ko je to mogoče), sledi ji dopolnilno obsevanje ali obsevanje v kombinaciji s kemoterapijo. Pri razsejani bolezni že nekaj let uporabljamo imunoterapijo z zaviralci nadzornih točk, kemoterapija pa v nadaljnih linijah, če imunoterapija ni uspešna. Imunoterapija v prvem in drugem redu zdravljenja ima dobre rezultate s sprejemljivim varnostnim profilom zdravljenja, zato je tovrstno zdravljenje postalo standardno in je nadomestilo kemoterapijo.

Glede na to, da je onkogeneza tumorja povezana z integracijo poliomavirusa Merklvih celic in mutacijami povzročenih z ultravijoličnim sevanjem, obstaja logična osnova za zdravljenje z imunoterapijo oz. protitelesi, ki ciljajo PD-L1/PD-1 pot.

Ključne besede: Karcinom Merklvih celic, Nemelanomski kožni rak, Razsejana bolezen, Imunoterapija, inhibitorji nadzornih točk, Avelumab, Pembrolizumab

Vsebina

Karcinom Merklvih celic (KMC) je redek, neuroendokrini kožni rak, ki ga je prvič opisal Toker leta 1972. Same Merklve celice v bazalnem sloju kože pa so bile poimenovane po Friedrichu Merklju, ki jih je prvič opisal leta 1875., in sicer kot svetle celice, ki so povezane z živčnimi nitmi. Zaradi redkosti tega raka in etiologije, ki ni bila v popolnosti znana, so bile klinične raziskave redke.

KMC se pojavlja pogosteje pri starejši populaciji (srednja starost ob diagnozi je 75 let) ter v povezavi z okužbo Merklvih celic s polioma virusom, ultravijoličnim sevanjem in imunosupresijo. Incidenca in umrljivost za MCC v zadnjih 30 letih narašča. Ta redka oblika kožnega raka ima agresiven potek. Stopnja 5-letnega celokupnega preživetja bolnikov z KMC se razlikuje glede na stadij in je pri lokalizirani bolezni 51 %, pri razširjeni 35 % in le 14 % pri razsejani bolezni.

Karcinom Merklvih celic zdravimo s kirurgijo, radioterapijo, kemoterapijo in imunoterapijo. Izbira zdravljenja je odvisna od stadija bolezni, lokacije tumorja in sočasnih bolezni. V zgodnjem stadiju bolezni je primarno zdravljenje operacija z odstranitvijo primarnega tumorja in področnih bezgavk, z ali brez adjuvantne radioterapije. Radioterapija je možna izbira pri bolnikih neprimernih za operacijo, pri lokoregionalni bolezni, pa se ti dve modaliteti lahko kombinirata.

Problem predstavlja tudi visoka stopnja ponovitve bolezni, ki je celo pri bolnikih z lokalno ali regionalno boleznijo 48 %. Raziskave so pokazale, da je med bolniki s ponovitvijo bolezni čas med diagnozo in ponovitvijo le 9 mesecev (mediana).

Znani dejavniki tveganja za nastanek karcinoma Merklvih celic so starost, izpostavljenost ultravijolični svetlobi ter imunosupresija

Poznamo dva vzroka za nastanek KMC, enega posredovanega z učinki onkoproteinov enkodiranih z polioma virusom Merklvih celic (MCPyV) in drugega, ki je rezultat akumulacije mutacij povzročenih z UV sevanjem. Zgodnja opažanja, da se KMC bolj pogosto pojavlja pri imunosupresiranih bolnikih, so kazala na morebitno virusno etiologijo, kar je bilo pozneje potrjeno z odkritjem MCPyV leta 2008.

MCPyV najdemo v približno 80 % primerov KMC in trenutno velja kot edini znani humani polyoma virus, ki povzroča raka. Ne glede na to, da je znana povezava med okužbo z MCPyV in nastankom KMC, natančnega mehanizma še ne poznamo, predvsem zaradi dejstva, da niso bile natančno znane celice inficirane z MCPyV ter nizke stopnje replikacije virusa.

Pri približno 20 % primerov KMC pa ni možno dokazati s tumorjem povezane MCPyV DNA ali onkoproteinov, kar nakazuje na drugačno etiologijo v teh primerih.

Mutacijsko breme virus-negativnega KMC je večje kot tisto pri melanomu in je, tako kot pri ostalih kožnih rakih, povezano s prekomerno izpostavljenostjo UV sevanju. Z UV sevanjem povzročene mutacije najdemo v veliko večjem deležu pri MCPyV-neg kot pri MCPyV-poz tumorji, kar kaže na ločen, ne virusni mehanizem za nastanek KMC pri katerem so se skozi dekade akumulirale genetske spremembe zaradi nepopolnega odgovora na poškodbo DNA. Sčasoma, mutacije pripeljejo do abnormalne celične proliferacije in transformacije. Transformirane celice se potem lahko izognejo imunskemu odgovoru, postanejo maligne, vdrejo v okolna tkiva in krvne žile, kar lahko vodi v nastanek oddaljenih metastaz.

Glede na to, da je onkogeneza tumorja povezana z integracijo poliomavirusa Merklvih celic in mutacijami povzročeni z ultravijoličnim sevanjem, obstaja logična osnova za zdravljenje z imunoterapijo oziroma monoklonskimi protitelesi, ki ciljajo PD-L1/PD-1 pot.

Do supresije celično posredovanega imunskega odgovora pride namreč zaradi »up-regulacije« inhibitornih receptorjev, kot so PD-1 in PD-L1.

Zadnji podatki kliničnega preizkušanja teh zdravil so pokazali, da je lahko imunski odziv bolnika proti tumorskim celicam KMC reaktiviran, s čimer je lahko zagotovljena dolgotrajna klinična aktivnost imunoterapije pri bolnikih z napredovalo boleznijo.

Imunoterapija

Učinkovitost imunoterapije je bila dokazana pri MCPyV pozitivnih in MCPyV negativnih tumorjih. Preizkušana je bila v prvem, drugem in poznejših redih zdravljenja napredovalega KMC.

Avelumab je humano, IgG1 monoklonsko protitelo usmerjeno proti PD1 ligandom (anti-PDL1). Kot so pokazale predklinične raziskave, zaradi divjega tip IgG1 Fc področja avelumab lahko dodatno aktivira imunski odgovor preko NK-celično posredovane, od protiteles odvisne citotoksičnosti.

V raziskavi faze 2 (NCT02155647), so imunokompetentni bolniki z oddaljenimi zasevki KMC (stadij IV), ki so imeli progres bolezni ob zdravljenju s kemoterapijo (KT), prejeli avelumab kot drugi ali poznejši red zdravljenja. Od 88 zdravljenih bolnikov, je 9 % (n=8) imelo kompletni odgovor in 23 % (n=20) delni odgovor, kar je rezultiralo v 32 % stopnji objektivnega odgovora na zdravljenje z avelumabom. Delež odgovorov, ki so trajali najmanj 6 mesecev je bil 92 %. Delež bolnikov, ki so imeli odgovor tudi 6 mesecev po začetku zdravljenja z avelumabom pa je bil 31 %. Odgovori niso bili odvisni od izraženosti PD-L1 ali MCPyV statusa. Bolniki so avelumab dobro prenašali; 70 % (n=62) bolnikov je imelo neželene učinke zdravljenja ampak le 5 % (n=4) gradusa 3, neželnih učinko gradusa 4 ni bilo.

Zaradi ugodnega profila neželenih učinkov in dobrih, trajajočih odgovorih na zdravljenje, je avelumab nova možnost za zdravljenje napredovalega KMC. Vlogo avelumaba pri MCC podpirajo tudi preliminarni rezultati dela B študije JAVELIN Merkel 200 pri 29 predhodno nezdravljenih bolnikih. V stopnja objektivnega odziva je bila 62 odstotkov pri srednjem spremljanju 5 mesecev. Pri bolnikih, ki so se odzvali, je imelo 83 odstotkov trajen odziv vsaj šest mesecev. Ni bilo smrtnih primerov, povezanih z zdravljenjem, ali neželenih dogodkov stopnje 4.

Pembrolizumab je monoklonsko protitelo, ki se veže na PD-1. V študiji faze II je bilo 50 bolnikov, ki predhodno niso bili zdravljeni s sistemsko terapijo, zdravljenih s pembrolizumabom do dve leti. Na splošno je bilo 43 v stadiju IV, sedem pa z neresektabilno bolezen stadija III. Pri mediani spremljanja 14,9 meseca so objektivne odgovore opazili pri 28 od 50 ovrednotenih bolnikov (56 odstotkov), kar je vključevalo 12 popolnih in 16 delnih odgovorov. Odgovori so bili trajni, saj je 85 odstotkov odzivajočih se ohranilo v remisiji po enem letu in 79 odstotkov v remisiji po dveh letih. Stopnje OS v enem, dveh in treh letih so bile 72, 69 oziroma 64 odstotkov. Ni bilo statistično značilne razlike v stopnji odziva ali trajanju odziva pri bolnikih, ne glede na to, ali so bili tumorji pozitivni na poliomavirus Merkelovih celic (MCPyV) ali na podlagi izražanja PD-L1

Nivolumab je monoklonsko protitelo, ki se veže na PD-1. V študiji faze I/II je bilo 25 bolnikov, ki predhodno še niso bili zdravljeni ali so prejeli eno do dve predhodni sistemski kemoterapiji, zdravljenih z nivolumabom. Pri 22 bolnikih, ki so imeli odgovor, je bila skupna stopnja odgovora 68 odstotkov, s stalnimi odgovorom pri 13 od 15 bolnikov (87 odstotkov). Po treh mesecih je bila stopnja preživetja brez napredovanja bolezni 82 oziroma 92 odstotkov. Odgovore so beležili pri 71 odstotkih bolnikov, ki še niso bili zdravljeni, in pri 63 odstotkih bolnikov z eno do dvema predhodnima sistemskima terapijama, tako pri virusno pozitivnih kot virusno negativnih tumorjih.

Kemoterapija

Kemoterapija ohranja vlogo pri zdravljenju bolnikov, ki se na imunoterapijo ne odzovejo ali se po njih ponovijo, ali tistih bolnikov, pri katerih je imunoterapija kontraindicirana.

Ni randomiziranih preskušanj ali prospektivnih študij kemoterapije pri bolnikih z oddaljenimi metastazami. Kemoterapijo, ki jo uporabljamo so preparati platine in etopozida. Čeprav je KMC kemosenzitivna bolezen so dolgotrajni odgovori na zdravljenje ob njej zelo redki, dobrobiti v celokupnem življenju pa niso dokazali. V NCCN smernicah, za zdravljenje razsejanega karcinoma Merklvih celic s KT navajajo, da zaradi premalo dokazov o dobrobiti KT, uporaba le te pri KMC ni dobro definirana. V nedavno objavljeni observacijski raziskavi, analize 103 bolnikov z oddaljenimi metastazami, ki so bili zdravljeni s širokim naborom kemoterapevtskih shem, so poročali o 23 % stopnji odgovora ob zdravljenju razsejanega KMC s kemoterapijo, v drugem redu zdravljenja z le 6.7 % stopnjo 6 mesecev trajajočih odgovorov na zdravljenje .

Vpliv sistemske kemoterapije na preživetje pri bolnikih z metastatskim MCC ni jasen; vendar je preživetje brez recidivov v povprečju le tri mesece od začetka zdravljenja

Morebitni novi načini zdravljenja

Pazopanib – Zaviralec tirozin kinaze pazopanib deluj etudi proti metastatskim MCC glede na klinična poročila. V preskušanju faze II (UKMCC-01) je pazopanib pokazal klinično korist pri 9 od 16 bolnikov z metastatskim MCC (56 %), pri 3 od 16 je bil ugotovljen delni odgovor in 6 od 16 stabilna bolezn.

Zaključek

Imunoterapija z avelumabom ali pembrolizumabom je standardno zdravljenje 1 linije pri lokalno napredovalem inoperabilnem ali metastatskem karcinomu merklvih celic, kemoterapija je malo učinkovita in je za bolnike po napredovanju zdravljenje z imunoterapijo ali pri tistih, kjer je imunoterapija kontraindicirana.

Literatura

1. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2396–403
2. Kaufman H, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1374-85.
3. Nghiem PT, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016; 374(26):2542-52; PMID:27093365; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603702>
4. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008; 319(5866):1096-100; PMID:18202256; <https://doi.org/10.1126/science.1152586>.

5. Becker JC, Houben R, Ugurel S, Trefzer U, Pfohler C, Schrama D. MC polyomavirus is frequently present in Merkel cell carcinoma of European patients. *J Invest Dermatol* 2009; 129(1):248-50; PMID:18633441; <https://doi.org/10.1038/jid.2008.198>
6. Samimi M, Molet L, Fleury M, Laude H, Carlotti A, Gardair C, et al. Prognostic value of antibodies toMerkel cell polyomavirus T antigens and VP1 protein in patients with Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2016;174(4):813–22.
7. Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med* 2016; published online July 19. DOI:10.1002/cam4.815.

Obravnavanje bolnikov s presajeno ledvico in ne-melanomskim rakom kože

Treatment of patients with kidney transplantation and non-melanoma skin cancer

Tomaž Milanez, Miha Arnol, Janja Ocvirk

Povzetek

Ne-melanomski kožni raki, kot sta bazalnocelični in ploščatocelični karcinom (angleško cutaneous squamous cell carcinoma – cSCC), so najpogostejši raki pri bolnikih s presajeno ledvico. Kandidati za ponovno presaditev ledvice, ki se jim je cSCC pojavil po predhodni presaditvi ledvice, naj bi imeli večje tveganje za nastanek agresivnejše oblike cSCC.

V onko-nefrološki ambulanti na Onkološkem Inštitutu v Ljubljani svetujemo bolnikom, ki so imeli raka in potrebujejo presaditev ledvice, poleg tega zdravimo tudi bolnike s presajeno ledvico, ki potrebujejo sistemsko protirakavo zdravljenje.

Zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) pri bolnikih s presajeno ledvico in razsejano oziroma napredovalo obliko cSCC ni kontraindicirano.

Gljučne besede: onko-nefrologija; ne-melanomski raki kože; varnostni časovni interval za presaditev ledvice; presajena ledvica; imunosupresivno zdravljenje; imunoterapija

Uvod

Rak je poleg srčno-žilnih bolezni in okužb najpogostejši vzrok smrti pri bolnikih s presajenim čvrstim organom. Presaditev ledvice v primerjavi z dializnim zdravljenjem bolnikom s končno ledvično odpovedjo (KLO) podaljša življenje. Ne-melanomski kožni raki (bazalnocelični in ploščatocelični) so najpogostejši raki pri bolnikih s presajeno ledvico.

Za bolnike, ki so imeli raka in potrebujejo presaditev ledvice, trenutno ni priporočil, podprtih z dokazi visoke ravni, o tem, koliko časa naj bi preteklo od zdravljenja raka do uvrstitve na listo za presaditev. Kandidati za ponovno presaditev ledvice, ki se jim je cSCC pojavil po predhodni presaditvi ledvice, naj bi imeli večje tveganje za nastanek agresivnejše oblike cSCC.

Zdravljenje z ZINT pri bolnikih z razsejano oziroma napredovalo obliko cSCC je mogoče, vendar je potrebno z individualnim pristopom skrbno pretehtati razmerje med pričakovano koristjo (na podlagi onkoloških ciljev) in potencialno škodo (npr. zavrnitvijo presadka).

Zdravljenje raka je pri bolnikih s presajeno ledvico zahtevno predvsem zaradi zdravljenja spremljajočih bolezni, ki se pojavljajo ob KLO, in prilagajanja imunosupresivnega zdravljenja ob sistemskem protirakavem zdravljenju (npr. z ZINT) ter zaradi neželenih učinkov imunosupresivnega zdravljenja (npr. okužb).

Presoja o varnostnem obdobju do uvrstitve na čakalni seznam za presaditev ledvice po zdravljenem malignem obolenju

Pri delu v onko-nefrološki ambulanti se srečujemo tudi z bolniki s KLO po prebolelem malignem obolenju, ki si želijo uvrstitve na čakalni seznam za presaditev ledvice. Pri bolnikih s presajeno ledvico je pričakovana umrljivost zaradi raka 2,5-krat večja kot v primerljivi splošni populaciji.

Bolnikom, ki so preboleli maligno obolenje, na osnovi priporočil in rezultatov restrospektivnih primerjalnih raziskav (z dokazi nizke ravni) svetujemo varnostni časovni interval. Namen časovnega intervala je predvsem zmanjšanje specifične umrljivosti in umrljivosti zaradi drugih vzrokov ter zmanjšanje tveganja za razsoj raka in izgubo presadka zaradi raka ali zaradi z rakom povezanih stanj.

Za bolnike z nekaterimi raki, pri katerih naj imunosupresivno zdravljenje ne bi imelo pomembnega vpliva na ponovitev bolezni in imajo v splošni populaciji majhno tveganje za ponovitev in razsoj, varnostni interval pred uvrstitvijo na čakalno listo za presaditev ledvice ni nujno potreben (npr. lokalizirani ne-melanomski kožni raki, naključno odkrit malignom ledvice velikosti manj kot 1 cm, nizkorizični rak prostate).

V desetih letih več kot 50 % bolnikov s presajeno ledvico zboli za kožnim rakom, med njimi je vedno več kandidatov za ponovno presaditev. V splošni populaciji je največja pojavnost cSCC v sedmi dekadi življenja, tako da je pričakovana pojavnost cSCC v obdobju pred presaditvijo ledvice majhna. Kar 60–80 % bolnikov s presajeno ledvico ponovno zboli za cSCC v treh letih po prvem zdravljenju raka.

V primerjavi z bolniki, ki jih obravnavamo kot imunsko nekompromitirane, imajo bolniki s presajenim organom večje tveganje hitrejše ponovitev bolezni in agresivnejšo obliko cSCC.

Kandidati za ponovno presaditev ledvice, ki se jim je cSCC pojavil po prvi presaditvi ledvice, naj bi imeli večje tveganje za nastanek agresivnejše oblike istega kožnega raka, na kar pa naj bi pomembno vplivalo tudi imunosupresivno zdravljenje (indukcijsko, vzdrževalno).

Preživetje bolnikov s presajeno ledvico se je v zadnjih desetletjih pomembno podaljšalo, rak pa je postal najpomembnejši dejavnik, ki vpliva na skrajšano dolgoročno preživetje bolnikov in presajene ledvice. Poleg podaljšanja imunosupresivnega zdravljenja naj bi imeli vpliv na povečano pojavnost rakavih obolenj pri bolnikih s presajeno ledvico še: višja starost ob presaditvi organa, močnejše imunosupresivno zdravljenje in občutljivejši postopki za odkrivanje malignega obolenja. Z nastankom malignih obolenj pri bolnikih s presajeno ledvico naj bi bila povezana tudi uporaba imunosupresivnega zdravljenja v obdobju pred presaditvijo.

Na presojo o potrebnem varnostnem časovnem intervalu pred uvrstitvijo na čakalni seznam za presaditev ledvice pri bolniku s prebolelim rakom vplivajo tudi "ne-onkološki dejavniki" (npr. zapleti ob dializnem zdravljenju, bolnikove želje glede nadomestnega zdravljenja KLO, pridružene bolezni in stanja), ki so povezani s preživetjem ter kakovostjo življenja bolnikov s KLO. Tudi zaradi omejenih možnosti dostopa do presadkov umrlih dajalcev je kritična ocena primernosti kandidata za presaditev organa nujna. Dobro poznavanje ciljev zdravljenja (npr. preživetja bolnika in presadka), dejavnikov, ki so povezani z zastavljenimi cilji zdravljenja ali celo vplivajo nanje, poznavanje tveganj, povezanih z zdravljenjem bolnikov s KLO, prilagajanje imunosupresivnega zdravljenja ter poznavanje različnih možnosti protirakavega zdravljenja so ključni elementi pri presoji in svetovanju bolnikom po prebolelem raku, ki si želijo presaditev kot nadomestno zdravljenje KLO.

Sistemske zdravljenje bolnikov s presajeno ledvico in razširjeno obliko cSCC

Zdravljenje raka pri bolnikih s presajeno ledvico je zahtevno. V onko-nefrološki ambulanti pri načrtu sistemskega zdravljenja tesno sodelujemo z nefrologi in strokovnjaki različnih strok (npr. infektologi, pulmologi radiologi) ter z bolnikom in njegovimi svojci. Sistemske zdravljenje vodi onkolog, ki je tudi odgovoren za kompleksno zdravljenje rakave bolezni. Rezultatov prospektivnih raziskav o učinkovitosti in varnosti specifičnega protirakavega zdravljenja pri bolnikih s presajeno ledvico ni. V načrtu zdravljenja bolnika s presajeno ledvico so poleg ukrepov za doseganje zastavljenih onkoloških ciljev pomembni tudi ukrepi za zaščito delovanja presadka. Ukrepi za zaščito presadka so pri različnih sistemskih protirakavih zdravljenjih različni in se lahko spreminjajo glede na trenutno stanje delovanja presadka. Tudi imunosupresivno zdravljenje se velikokrat prilagaja onkološkemu stanju bolnika (npr. odgovoru na zdravljenje) in ledvičnemu delovanju presadka.

Zdravljenje z ZINT ima glede na mehanizem delovanja vpliv na zavrnitev presadka. Med bolniki s presajeno ledvico, ki so prejeli ZINT, se je pri 41 % pojavila akutna zavrnitev presadka, največ bolnikov je imelo znake celične zavrnitve. Posebej naj bi bili tvegani za zavrnitev presadka izpostavljeni bolniki, ki so prejeli zaviralce PD-1.

V teku so prospektivne raziskave, ki bodo poskušale oceniti učinkovitost in varnost zdravljenja z ZINT pri bolnikih s presajeno ledvico. Prilagajanje imunosupresivnega zdravljenja med zdravljenjem z imunoterapijo lahko poveča tveganje za zavrnitev presadka, po drugi strani pa lahko vpliva na učinkovitost doseganja zastavljenih ciljev zdravljenja z ZINT.

Katerokoli znano sistemske zdravljenje, ki se je izkazalo za učinkovito in varno za doseganje zastavljenih ciljev zdravljenja pri bolnikih z napredovalo obliko cSCC, je pri bolnikih s presajeno ledvico mogoče in ni kontraindicirano. Dobro vodenje pridruženih bolezni pri bolnikih s KLO, ki imajo presajeno ledvico, sproti prilagajanje imunosupresivnega zdravljenja (npr. ob okužbi, ob poslabšanju ledvičnega delovanja, ob napredovanju bolezni) ter zdravljenje neželenih učinkov sistemskega protirakavega zdravljenja so ključni elementi pri vodenju zdravljenja tako kompleksnih bolnikov.

Pred pričetkom zdravljenja je nujen pogovor z bolnikom, ki ga je treba seznaniti s pričakovanimi koristmi in potencialnimi tveganji načrtovanega celostnega zdravljenja.

Zaključek

Ne-melanomski kožni raki so najpogostejši raki pri bolnikih s presajeno ledvico. Bolniki s presajenim organom imajo večje tveganje za ponovitev bolezni in agresivnejšo obliko cSCC. Za bolnike, ki so imeli raka in potrebujejo presaditev ledvice, trenutno ni priporočil, podprtih z dokazi visoke ravni, o tem, koliko časa naj bi preteklo od zdravljenju raka do uvrstitve na listo za presaditev.

V onko-nefrološki ambulanti svetujemo bolnikom s KLO po prebolelem malignem obolenju, ki si želijo uvrstitve na čakalni seznam za presaditev ledvice.

Celostno zdravljenje napredovale oblike cSCC pri bolnikih s presajeno ledvico je zahtevno zaradi bolezni, ki spremljajo KLO, ter sočasne uporabe imunosupresivnega zdravljenja in sistemskega protirakavega zdravljenja.

Zdravljenje z imunoterapijo je pri bolnikih s presajeno ledvico mogoče, vendar zahteva celosten pristop več strokovnjakov in dober načrt lečečega onkologa.

Literatura

1. Acuna SA, Sutradhar R, Kim SJ, Baxter NN. Solid organ transplantation in patients with preexisting malignancies in remission: a propensity score matched cohort study. *Transplantation*. 2018 Jul;102(7): 1156-1165.
2. Dahle OD, Grotmol T, Leivestad T, Hartmann A, Midtvedt K, Reisaeter AV et al. Association between pretransplant cancer and survival in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2017 Jul;101(10): 2599-2605..
3. Docroux E, Martin C, Bavinck JNB, Decullier E, Brocard A, van-Elsacker W, Lebbe C et al. Risk of aggressive skin cancer after Kidney Retransplantation in patients with previous posttransplant cutaneous squamous cell carcinomas: a retrospective study of 53 cases. *Transplantation*. 2017 April;101(4): e133-e141.
4. Manohar S, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Markovic SN, Herrmann SM. Systemic review of the safety of Immune checkpoint inhibitors among kidney transplant patients. *Kidney International Reports*. 2020;5:149-158.
5. Summary of the kidney disease: Improving global outcome (KDIGO) clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. Chadban S et al. *transplantation* 2020 April;104(4):708-714.

Breme kožnega melanoma v Sloveniji in kazalniki kakovosti obravnave: poročilo nacionalnega kliničnega registra kožnega melanoma za obdobje 2017-2020

Melanoma burden in Slovenia with the quality of care indicators: the report of the national clinical melanoma registry for the period 2017-2020.

Vesna Zadnik in Katarina Lokar

Povzetek

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo leta 2018 v okviru Registra raka Republike Slovenije vzpostavili prvi nacionalni onkološki klinični register – klinični register kožnega melanoma. Poleg kazalnikov bremena raka (incidence, prevalence in preživetja), ki jih že 70 let spremljamo v okviru nacionalnega Registra raka, lahko sedaj na populacijski ravni merimo tudi kazalnike kakovosti obravnave bolnikov z melanomom.

Kožni melanom sodi med rake, pri katerih incidenca v zadnjih desetletjih najbolj strmo narašča. Število novo zbolelih že presega mejo 600 oseb letno s čimer zavzema kožni melanom 6. mesto med vsemi novo odkritimi raki. Tako po incidenci, kot po umrljivosti je Slovenija zelo visoko na lestvici evropskih držav; po preživetju pa se uvrščamo nad evropsko povprečje. Kazalniki kakovosti obravnave in skladnosti obravnave s smernicami so na voljo za zbolele od leta 2017 naprej. Stroka si je že postavila ciljne vrednosti za vsakega od definiranih kazalnikov - kar nekaj postavljenih ciljev ostaja še pred nami.

Ključne besede: kožni melanom, register raka, incidenca, klinični register, kazalniki kakovosti

Uvod

Zbiranje podatkov o bolnikih z rakom ima v Sloveniji dolgoletno tradicijo, saj imamo na Onkološkem inštitutu Ljubljana enega najstarejših populacijskih registrov raka v Evropi. Register raka Republike Slovenije (RRRS, Register) zagotavlja podatke o incidenci, prevalenci in preživetju slovenskih onkoloških bolnikov neprekinjeno že od 1950. Prav kazalniki bremena raka predstavljajo izhodišče za ocenjevanje uspešnosti onkološke primarne in sekundarne preventive, diagnostike, zdravljenja, rehabilitacije in paliativne oskrbe ter za načrtovanje zmogljivosti in sredstev. Samo podatki o količini sredstev, namenjenih raznim programom, namreč še ne potrjujejo, da so ta sredstva učinkovito porabljena in da doprinesejo k boljšemu zdravju prebivalstva.

Podatki, ki se nanašajo na diagnostiko in zdravljenje onkoloških bolnikov, so v populacijskih registrih raka skopi. RRRS tako beleži le osnovni nabor podatkov v povezavi z zdravljenjem; začetek zdravljenja in grobo opredelitev vrste terapije. Te informacije se praviloma nanašajo le na prvo zdravljenje, ki ga je bolnik deležen - progresi z datumi in terapijami se v populacijskih registrih raka tipično ne spremljajo sistematično. Dodatna težava je tudi časovni zamik pri prikazu kazalnikov, saj trenutno, zaradi nerednega prijavljanja in posledičnega časovno potratnega poizvedovanja pri izvajalcih, RRRS prikazuje podatke z eno do dve letnim zamikom glede na zastavljen časovni plan (kar pomeni dve do tri letni zamik glede na incidenčno leto). Kratkoročno in dolgoročno spremljanje kazalnikov za vrednotenje kakovosti obravnave onkoloških bolnikov omogočajo natančni podatki o vrsti bolezni in načinu diagnostike ter o postopkih zdravljenja in odzivu na zdravljenje, ki se zbirajo v t.i. kliničnih registrih.

Državni program obvladovanja raka 2017–2021 predvideva vzpostavitev kliničnih registrov v okviru RRRS za rake dojke, prostate, debelega črevesa in danke, pljučnega raka ter za kožni melanom. Gre za pet najpogostejših rakov, ki v slovenski populaciji zavzemajo več kot polovico vseh rakov. Klinični registri naj bi sproti spremljali kazalnike kakovosti v diagnostiki in zdravljenju pogostih rakov kot so celotni čas

obravnave bolnika od diagnoze do zdravljenja, skladnost obravnave z veljavnimi smernicami, število letnih obravnjav pri posameznih izvajalcih, zaplete pri zdravljenju, preživetje, itd. Ti podatki bi omogočali ugotavljanje ter odpravljanje sistemskih odklonov ali pa tudi preverjanje izpolnjevanja meril za predvidene mreže onkoloških centrov.

Nacionalni klinični register kožnega melanoma pri Registru raka Republike Slovenije

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo leta 2018 v okviru Registra raka Republike Slovenije vzpostavili prvi nacionalni onkološki klinični register – klinični register kožnega melanoma (KrMel). Prav pri kožnem melanomu se je namreč stroka prva poenotila glede nabora podatkov, ki jih je za spremljanje kakovosti obravnave potrebno beležiti; organizacijsko pa je vzpostavitev KrMel olajšala tudi v Sloveniji centralizirana obravnava bolnikov z napredovano obliko melanoma. Pravila in postopki registracije v KrMel ostajajo skladni s trenutno veljavnimi načeli populacijskega RRRS kar omogoča direkten prenos podatkov med obema registroma ter hkratno poročanje tako kazalnikov populacijskega bremena raka kot kazalnikov kakovosti obravnave bolnikov.

Osnovni vir podatkov KrMel so patohistološki izvidi z diagnozo kožnega melanoma, ki jih Registru, trenutno še v obliki papirnih kopij, pošilja 11 slovenskih laboratorijev za patologijo. Iz njih izluščimo osebne podatke zbolelega, podatke o izvajalcu kirurškega zdravljenja ter patohistološke prognostične dejavnike. Ker sta prognoza in morebitno dodatno zdravljenje odvisna predvsem od prognostičnih dejavnikov primarnega tumorja, beležimo v KrMel vse podatke o primarnem tumorju opredeljene na standardiziranem patohistološkem izvidu; pri patohistoloških izvidih, ki niso strukturirani skladno z veljavnimi slovenskimi Priporočili za obravnavo bolnikov s kožnim melanomom izluščimo in kodiramo ustrezne podatke v procesu registracije v KrMel sami.

Skoraj vsi slovenski bolniki z melanomom, katerim je zaradi napredovane bolezni predlagano kirurško zdravljenje bezgavk, sistemsko zdravljenje ali obsevanje, so obravnavani na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Tudi določanje genetskih značilnosti tumorja je v Sloveniji za melanomske bolnike centralizirano: BRAF, NRAS in c-KIT mutacije za vse bolnike, ki potrebujejo sistemsko zdravljenje, določajo v laboratoriju za molekularno diagnostiko OIL. Osnovni vir podatkov o kakovosti obravnave melanomskih bolnikov je tako bolnikova zdravstvena dokumentacija na OIL: operacijski zapisniki, naročila sistemskih terapij, odpustna pisma, zapisi ambulantnih obravnjav ter zapisi konzilijev, izvidi molekularnega laboratorija, ipd. Za izračun prevalence in preživetja bolnikov potrebujemo podatek, ki se imenuje vitalno stanje (ali je oseba na določeni datum živa, mrtva ali njenega vitalnega stanja ne poznamo). Register dobi ta podatek za vse osebe zapisane v Registru dnevno iz Centralnega registra prebivalstva.

Breme kožnega melanoma v Sloveniji in svetu

Ocenjujejo, da v svetu letno za kožnim melanomom zbolijo skoraj 325.000 oseb. Bolezen je pogostejša med belci, ki živijo v bližini ekvatorja, kjer je sevanje UV močnejše. Incidenca je največja v Avstraliji in na Novi Zelandiji, sledita Severna Amerika in Severna Evropa, najmanjša pa je v Aziji. Ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja (evropski, stari standard) za leto 2020 je bila v Evropi 17,8 zbolelih na 100.000 prebivalcev. Slovenija je z vrednostjo 26,1/100.000 precej nad evropskim povprečjem; najvišja je bila incidenca na Danskem in Nizozemskem (39,3/100.000 in 36,5/100.000). Relativno nizka umrljivost kaže na povprečno dokaj dobro prognozo bolezni. Letno zaradi kožnega melanoma na svetu umre 57.000 oseb. V Evropi ima najvišjo starostno standardizirano umrljivostno stopnjo Slovaška, Slovenija pa je z 3,8 umrlimi na 100.000 prebivalcev takoj za njo, kar na drugem mestu na lestvici 27. držav Evropske unije.

Kožni melanom sodi med rake, pri katerih incidenca v zadnjih desetletjih najbolj strmo narašča. V Sloveniji se je v zadnjih desetih letih groba incidenčna stopnja letno povečala za 2,4 %, starostno standardizirana pa za 0,7 %. Število novo zbolelih že presega mejo 600 oseb letno s čimer zavzema kožni melanom 6. mesto med vsemi novo odkritimi raki. Leta 2020 je za invazivnim kožnim melanomom zbolelo 652 prebivalcev Slovenije.

Umrljivost se s časom ne spreminja. Povprečno letno za kožnim melanomom umre okrog 125 ljudi. Osnovni epidemiološki kazalniki so prikazani v Tabeli 1.

Melanom največkrat vznikne na trupu – pri moških v več kot polovici vseh novih primerov, pri ženskah pa pri več kot tretjini. Mediana starosti ob diagnozi se je v zadnjih tridesetih letih dvignila za več kot deset let in je v zadnjih letih 64 let. Ključna za prognozo bolezni je debelina tumorja ob diagnozi. V zadnjih tridesetih letih se je delež bolnikov, ki so imeli ob diagnozi tumor tanjši od 0,8 mm enkrat povečal – bolniki z melanomom tanjšim od 0,8 mm predstavljajo zdaj že skoraj polovico vseh odkritih melanomov. Čisto petletno preživetje bolnikov z melanomom se povečuje; od 56,6 % pri zbolelih v letih 1984 do 1986 se je preživetje povečalo na 92,1 % pri zbolelih v letih 2014-2016. Podatki raziskav EURO CARE in CONCORD kažejo, da je Slovenija ena izmed tistih držav, kjer se je preživetje skozi leta izboljševalo najhitreje. Rezultati zadnje raziskave Concord-3, kjer so primerjali preživetja 1.553.109 bolnikov s kožnim melanomom iz 59 držav, postavljajo Slovenijo med države z nadpovprečnim preživetjem, v skupino 17 evropskih držav s pet-letnim čistim preživetje nad 85 %.

INCIDENCA (povprečje v obdobju 2017-2020)	Moški	Ženske	Oba spola
Število novih primerov v enem letu	315	298	613
Odstotek med vsemi raki (%)	5,8	5,9	5,8
Mesto po pogostnosti med vsemi raki	5	5	6
Odstotek med vsemi raki razen kožnega (%)	7,3	7,6	7,5
Tveganje raka do 75. leta starosti (KT) (%)	1,7	1,6	1,7
Groba incidenčna stopnja na 100.000	30,3	28,5	29,4
Starostno standardizirana incidenčna stopnja (SSS) na 100.000 (W)	16,0	16,0	15,7
Ocenjeni delež letne spremembe grobe inc. stopnje zadnjih 10 let (%)	2,1*	2,8*	2,4*
Ocenjeni delež letne spremembe SSS zadnjih 10 let (%)	-0,04	1,5	0,7
UMRLJIVOST (povprečje v obdobju 2017-2020)			
Število smrti v enem letu	68	57	125
Odstotek med vsemi smrtmi zaradi raka (%)	1,9	2,0	2,0
Tveganje smrti za rakom do 75. leta starosti (KT) (%)	0,3	0,2	0,3
Groba umrljivostna stopnja na 100.000	6,5	5,5	6,0
Starostno standardizirana umrljivostna stopnja (SSS) na 100.000 (W)	3,0	1,9	2,4
Ocenjeni delež letne spremembe grobe umr. stopnje zadnjih 10 let (%)	-0,6	0,7	0,06
Ocenjeni delež letne spremembe SSS zadnjih 10 let (%)	-3,2	-2,2	-2,8*
PREVALENCA (na dan 31. 12. 2020)			
Število živih oseb z diagnozo raka ob koncu leta 2019 (prevalenca)	3512	4217	7729
Število živih oseb z diagnozo raka na 100.000 (prevalenčna stopnja)	333,1	403,3	368,0
1-letna prevalenca	313	298	611
5-letna prevalenca	1331	1326	2657

Tabela 1: Osnovni epidemiološki podatki kožnega melanoma, Slovenija 2017–2020.

*Povprečna letna sprememba je statistično značilna pri stopnji tveganja 0,05.

Kazalniki kakovosti obravnave

KrMel sledi bolnika in beleži ključne mejnike v njegovi obravnavi od pojava prvih simptomov bolezni pa do smrti. Ti podatki so osnova za pripravo poročila o skladnosti obravnave s smernicami. Skladnost s smernicami se poroča ločeno za izvedene diagnostične posege, za kirurško zdravljenje, radioterapevsko zdravljenje ter sistemsko zdravljenje in sicer glede na stadij bolezni ter leto diagnoze.

Dodatno so iz zbranih podatkov oblikovani tudi pregledni kompozitni kazalniki kakovosti. Ob sodelovanju kolegov klinikov patologov, onkoloških kirurgov, radioterapevtov in internistov onkologov smo oblikovali 24 kazalnikov kakovosti, ki so razvrščeni v 15 kategorij – Tabela 2. Za razliko od kazalnikov bremena raka (incidenca, prevalenca, preživetje, umrljivost), ki imajo v onkološki epidemiologiji jasne, mednarodno dogovorjene definicije, pa konkretnih zgledov za kazalnike kakovosti obravnave bolnikov z melanomom v mednarodnem prostoru ni veliko. Nekaj smo jih vseeno poiskali, končne definicije pa so prilagojene slovenskemu sistemu. Za vsak kazalnik je postavljena tudi ciljna vrednost. Kazalnik se računa letno in za celotno predstavljeno obdobje. V Tabeli 2 so pokazane vrednosti za leta 2017, 2018, 2019 in 2020. Kjer smo ciljno vrednost že dosegli, so celice obarvane zeleno. Kazalniki za katere podatki še niso na voljo so označeni z belo. Kar nekaj postavljenih ciljev ostaja še pred nami.

Kazalniki kakovosti			Ciljna vrednost	Leto				
				2017	2018	2019	2020	2017-2020
1. Ekscizija	1a	Diagnoza s pomočjo ekscizijske biopsije (EB)	95%	97,0	95,5	96,3	96,0	96,2
	1b	EB je izvedel kirurg ali dermatolog	95%	98,3	99,2	95,6	86,6	94,9
2. Standardiziran patohistološki izvid	2a	Patohistološki izvid je bil izdan v treh tednih po odvzemu vzorca	95%					
	2b	Patohistološki izvid vsebuje vse podatke	95%	24,5	43,4	51,6	76,0	48,9
3. Reekscizija	3a	Reekscizija primarne brazgotine pri stadiju T1a in višje	95%					
	3b	Kirurg je bil isti kot pri eksciziji	95%					
	3c	Časovni interval v treh mesecih po datumu ugotovitve	95%					
4. Biopsija varovalne bezgavke (SNB)	4a	SNB pri stadiju T1b in višje	80%	80,0	77,5	78,7	78,1	78,6
	4b	SNB je izvedel kirurg onkolog	95%	99,0	100,0	99,1	98,6	99,2
	4c	Časovni interval v treh mesecih po datumu ugotovitve	95%					
	4d	Standardiziran patohistološki izvid SNB vsebuje vse podatke	95%	92,2	94,2	94,0	94,9	93,8
5. Multidisciplinarni konzilij	5	Multidisciplinarni konzilij za vse bolnike stadija III ali IV	95%					
6. Limfadenektomija	6a	Limfadenektomija pri stadiju III	85%	71,6	70,2	63,2	44,3	62,3
	6b	Limfadenektomijo je izvedel kirurg onkolog	95%	98,3	100,0	100,0	96,3	98,7
	6c	Časovni interval v štirih tednih po datumu ugotovitve	95%					

7. Zamejitvena slikovna diagnostika	7	Zamejitvena slikovna diagnostika pri stadiju III in IV (PET CT ali CT)	95%	42,5	66,4	70,2	77,8	64,2
8. BRAF status	8	Določen BRAF status pri stadiju III in IV	75%	34,0	43,6	57,9	61,6	49,3
9. Adjuvantna radioterapija (RT)	9	Delež bolnikov z visokim tveganjem, ki je prejel adjuvantno RT	80%	75,8	58,3	84,4	66,7	71,3
10. Radioterapija	10	Delež zaključenih obsevanj	80%	97,1	92,1	98,0	95,4	95,6
11. Adjuvantna sistemska terapija	11	Delež bolnikov z adjuvantnim sistemskim zdravljenjem	60%	14,3	22,5	42,1	34,3	28,3
12. Sistemska terapija	12	Delež bolnikov na sistemskem zdravljenju pri stadiju IV (1.red)	60%	36,4	69,2	52,6	35,0	48,3
13. Zapleti sistemskega zdravljenja	13	Sledenje zapletom sistemskega zdravljenja	85%	86,4	87,0	86,0	85,0	86,1
14. Zaključeno sistemskega zdravljenje	14	Delež predčasno zaključenih sistemskih zdravljenj	< 15%	34,0	32,2	38,3	32,7	34,3
15. Klinične raziskave	15	Vključenost bolnikov v klinično raziskavo	15%	1,4	2,9	2,6	2,5	2,3

Tabela 2: Kazalniki kakovosti obravnave slovenskih bolnikov s kožnim melanomom zbolelih med leti 2017–2020.

	Ciljna vrednost je dosežena ali presežena
	Ciljna vrednost ni dosežena
	Vzpostavljajo se pogoji za spremljanje kazalnika

Literatura

- Zadnik V, Lokar K, Tomšič S, Žagar T, eds. Poročilo kliničnega registra kožnega melanoma pri Registru raka Republike Slovenije za obdobje 2017-2020. Ljubljana: Register raka, 2022.
- Zadnik V, Primic Žakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Žagar T (2017). Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. Radiol Oncol 51:47-55.
- ECIS - European Cancer Information System: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 71: 209-49.

Zarodne in somatske mutacije kožnega melanoma

Genes implemented in cutaneous melanoma development

Barbara Perić

Povzetek

Vsaka celica telesa ima svoj lasten genski zapis. Kakšen je ta zapis in kako se prevede v beljakovine je odvisno od zarodnih sprememb genov in od vplivov okolja. Genski zapis je osnova za nastanek, razumevanje in dandanes tudi zdravljenje raka. V zadnjih dveh desetletjih so bili melanociti in kožni melanom, ki nastane iz njih predmet številnih molekularnogenetskih raziskav. Tako vemo, da med osebami z družinsko obremenitvijo za kožni melanom najpogosteje odkrijemo patogeno različico *CDKN2A* gena ob kateri je zvišano tako tveganje za kožni melanom kot za rak trebušne slinavke. Ko govorimo o somatskih mutacijah, je gotovo najbolj znana *BRAF*^{V600E} mutacija, ki predstavlja enega prvih dogodkov v patogenezi kožnih melanomov nastalih na intermitentno soncu izpostavljeni koži.

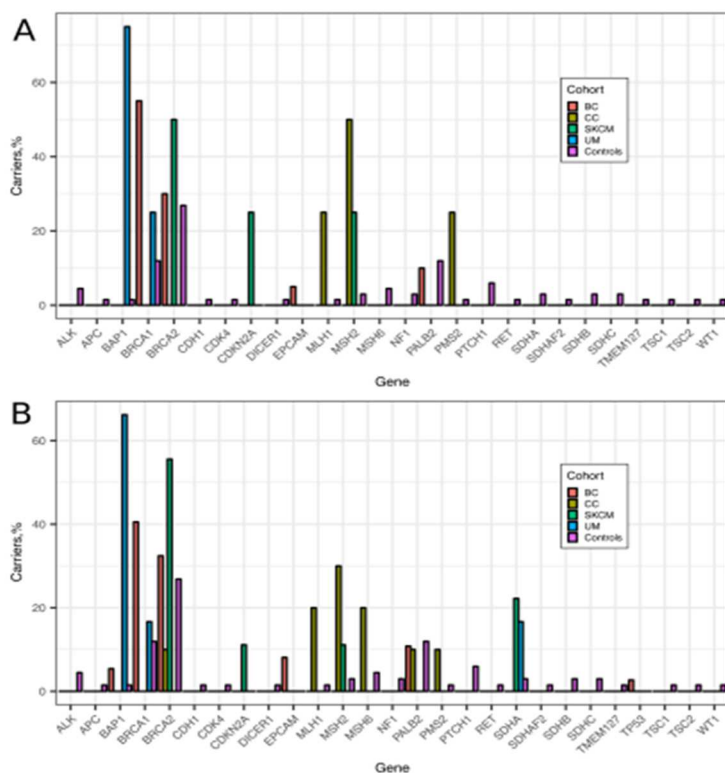
Ključne besede: melanom, *CDKN2A*, *BRAF*

Uvod

Genska predispozicija, dejavniki iz okolja in staranje vodijo v nastanek raka. Izraz genska predispozicija običajno pomeni prisotnost zarodne patogene različice gena, ki je dokazano povezana z nastankom določene vrste raka. Takih genov poznamo več kot 100. Mehanizem nastanka, kjer zarodna patogene različica gena skupaj s somatskimi mutacijami, ki nastajajo zaradi vplivov okolja, vodi v nastanek rakavih celic je raziskan tudi pri kožnem melanomu (KM). Predstavili bomo najpomembnejše zarodne patogene različice in klinično pomembne somatske mutacije ter program genskega svetovanja in testiranja, ki poteka v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje Onkološkega inštituta Ljubljana.

Zarodne mutacije

Knudsonova »second hit« hipoteza predvideva, da zarodna patogene različica gena s kopičenjem mutacij pod vplivom okolja vodi v nastanek raka. Zarodne patogene različice gena so v splošni populaciji redke, pogosteje pa jih odkrijemo pri posameznikih z rakom in obremenilno družinsko anamnezo (Slika 1).



Supplementary Figure 3. Carriers distribution across genes with at least 1 PTV. **(A)** Selected cases and controls; **(B)** Selected+unselected cases and controls.

BC – breast cancer, CC – colon cancer, SKCM – skin cutaneous melanoma, UM – uveal melanoma

Slika 1: Pogostost patogenih različic med onkološkimi bolniki in splošno populacijo

Znane zarodne patogene različice genov, ki zvečajo tveganje za (KM) in nekatere druge rake so naveden v Tabeli 1.

Gen	Drugi raki
<i>ACD</i>	/
<i>BAP1</i>	Melanom uvee, mezoteljom, ledvični rak, holangiokarcinom, BAP inaktiviran melanom
<i>CDK4</i>	/
<i>CDKN2A</i>	Trebušna slinavka, tumorji ČŽS
<i>MITF</i>	Ledvični rak
<i>POT1</i>	Gliom
<i>TERF2IP</i>	/
<i>TERT</i>	/

Tabela 1: Geni ter drugi raki, ki se pojavljajo v družinah z visokim tveganje za KM

V družinah s KM najpogosteje odkrijemo mutacijo *CDKN2A*. Ta je prisotna pri 10% družin z dvema obolelima članoma ter pri 30-40% družin s 3 ali več člani s KM. Prisotnost patogenih različic tega gena je v splošni populaciji bolnikov s KM je nizka, giba se med 0.2 in 2% primerov. Ne zbolijo pa vsi nosilci patogene različice, penetranca le teh je odvisna od geografske lege populacije in je v Evropi višja kot v Avstraliji. Poleg visokopenetrantnega gena *CDKN2A* pa večje tveganje za pojav KM pripisujemo tudi nizkopenetrantnim genom kot je *MC1R* z zapisom za melanokortinski receptor.

Ob sumu na genetsko predispozicijo bolnika z novoodkritim KM napotimo na genetsko svetovanje in testiranje v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje Onkološkega inštituta Ljubljana. Posvet opravimo, če so izpolnjeni naslednji kriteriji:

- KM 2 sorodnika v prvem kolenu
- 2 s KM v družini, če je eden od bolnikov zbolel z več primarnimi KM ali ima sindrom atipičnih nevusov
- družina s ≥ 3 sorodniki z KM

Ob informiranem pristanku bolnika krvni vzorec za določitev patogenih različic genov odvzamemo ob nekoliko strožjih pogojih:

- posameznik z ≥ 3 KM
- 3 s KM v I. ali II. kolenu sorodstva
- 2 s KM in bolnik z rakom trebušne slinavke v I. ali II. kolenu sorodstva
- s KM in 2 bolnika z rakom trebušne slinavke v I. ali II. kolenu sorodstva
- melanom žilnice (uvea)
- BAP 1-inaktiviran nevus

Če je prisotnost patogene različice *CDKN2A* potrjena, posamezniku predlagamo program zgodnjega odkrivanja raka trebušne slinavke in zgodnjega odkrivanja KM v skladu z mednarodnimi priporočili.

Somatske mutacije

Somatske mutacije odražajo raznolikost malignih tumorjev. Če ima večina tumorjev v povprečju 4 nonsilent somatske mutacije na Mb genoma, je pogostost teh pri KM in ploščatoceličnem raku kože znatno višja > 100 mutacij/MB. Somatske mutacije KM potrjujejo vzročno povezavo z izpostavljenostjo UV žarkom. Pod vplivom žarkov nastajajo namreč karakteristične poškodbe genoma, t.i. C→T podpis. V preteklosti se je na podlagi epidemioloških raziskav, ki so pri bolnikih s KM beležile tudi vzorec izpostavljenosti UV, izoblikovala teorija o različnih tipih KM. Teorijo so potrjevala tudi patohistološka opazovanja. Govorili smo o povrhnje rastočem KM kot posledica kronične izpostavljenosti UV, na drugem koncu spektra pa je bil nodularni KM na UV žarkom redko izpostavljenih mestih z visoko intermitentno količino UV. V zadnjem desetletju je na podlagi teh opazovanj nastala teorija o KM kot skupku bolezni, tako po patohistoloških in kot po bioloških lastnostih.

Znanje je dozorelo v obliki 4. izdaje WHO klasifikacije tumorjev kože, ki je melanocitne tumorje razdelila v 9 skupin glede na izpostavljenost UV žarkom, vodilne somatske mutacije in zaporedje nadaljnjih dogodkov, ki vodijo v nastanek KM. Slika 2 prikazuje delitev melanoma glede na izpostavljenost UV žarkom in spekter somatskih mutacij.

Table 2.06 Classification of melanomas and precursor lesions on the basis of epidemiological, clinical, pathological, and genomic attributes

Pathway	Low UV radiation exposure /CSD				High UV radiation exposure /CSD	
	I				II	III
Endpoint of pathway	Low-CSD melanoma /SSM				High-CSD melanoma /LMM	Desmoplastic melanoma
Benign neoplasms (naevi)	Naevus				? IMP	? IMP
Intermediate / low-grade dysplasias and melanocytomas	Low-grade dysplasia	BIN	DPN		? IAMP/dysplasia	? IAMP/dysplasia
Intermediate / high-grade dysplasias and melanocytomas	High-grade dysplasia /MIS	BAP1-inactivated melanocytoma / MELTUMP	Deep penetrating melanocytoma / MELTUMP	PEM /MELTUMP	Lentigo maligna (MIS)	MIS
Malignant neoplasms	Low-CSD melanoma /SSM (VGP)	Melanoma in BIN (rare)	Melanoma in DPN (rare)	Melanoma in PEM (rare)	LMM (VGP)	Desmoplastic melanoma
Common mutations ^{a,b}	BRAF p.V600E or NRAS <i>TERT</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>TP53</i> , <i>PTEN</i>	BRAF or NRAS + BAP1	BRAF , MAP2K1 , or NRAS + CTNNB1 or APC	BRAF + PRKAR1A or PRKCA	NRAS , BRAF (non-p.V600E); KIT , or NF1 <i>TERT</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>TP53</i> , <i>PTEN</i> , RAC1	NF1 ; ERBB2 ; MAP2K1 ; MAP3K1 ; BRAF ; EGFR ; MET <i>TERT</i> ; NFKBIE ; NRAS ; PIK3CA ; PTPN11

BIN, BAP1-inactivated naevus; **BN** blue naevus; **CBN**, cellular blue naevus; **CN**, congenital naevus; **CSD**, cumulative sun damage; **DPN**, deep penetrating naevus; **IAMP**, intraepidermal atypical melanocytic proliferation; **IAMPUS**, intraepidermal atypical melanocytic proliferation of uncertain significance; **IMP**, intraepidermal melanocytic proliferation without atypia; **LMM**, lentigo maligna melanoma, low/high-CSD melanoma, melanoma in skin with a low/high degree of cumulative sun damage; **MELTUMP**, melanocytic tumour of uncertain malignant potential; **MIS**, melanoma in situ; **PEM**, pigmented epithelioid melanocytoma; **SSM**, superficial spreading melanoma; **STUMP**, spitzoid tumour of uncertain malignant potential; **UV**, ultraviolet; **VGP**, vertical growth phase (tumorigenic and/or mitogenic melanoma).

Slika 2: WHO klasifikacija melanocitnih tumorjev (prve 3 skupine)

WHO v grobem razdeli melanocitne tumorje na tiste z visoko kronično izpostavljenostjo (cumulative sun damage, CSD) in tiste z nizko CSD. Za patogenezo tumorjev z nizko CSD, ki pogosto vzniknejo iz nevusov, je pomembna *BRAF*^{V600E} mutacija kot eden prvih dogodkov v kaskadi, ki vodi v nastanek KM. Kot kontrast temu tumorji z visoko CSD pogosteje nastanejo *de novo* in imajo pester spekter z MAPK signalno potjo povezanih mutacij. Novejše raziskave somatskih mutacij melanocitov teorijo potrjujejo in kažejo, da se melanociti določeno področje kože naselijo po modelu klonske ekspanzije – melanociti določenega območja imajo identične somatske mutacije. Spekter somatskih mutacij melanocitov nastalih zaradi izpostavljenosti

UV je pester, če naštejemo samo patogene so to *BRAF*, *CBL*, *MAP2K1*, *NFI*, *RASA2*, *NRAS*, *CDKN2A*, *PPP6C*, *ARID2*, *PTEN*.

Prepoznavanje somatskih mutacij KM pa ima tudi širši kliničen pomen. Znano je, da je somatska *BRAF* mutacija prisotna pri približno 60% KM v času napredovale bolezni. Prisotnost mutacije omogoča bolnikom zdravljenje z *BRAF*/MEK zaviralci ali t.i. tarčno zdravljenje. Samo število somatskih mutacij je prav tako pomemben dejavnik uspešnosti zdravljenja. Tumorji z visokim bremenom mutacij (> 17mut/MB) tvorijo namreč številne antigene, to pa omogoča učinkovito zdravljenje z imunoterapijo.

Sodobno onkološko zdravljenje narekuje individualen pristop s poudarkom na bolnikovih lastnostih, zmogljivosti, pričakovanjih in željah. Začetek načrtovanja tovrstnega zdravljenja omogoča ustrezna patohistološka opredelitev KM skupaj z določitvijo molekularno genetskih lastnosti celic. Le zdravljenje, ki upošteva vse te dejavnike omogoča uspešno izboljšanje preživetja ob visoki kvaliteti življenja.

Literatura

1. Artomov M, Joseph V, Tiao G, et al. Case-control analysis identifies shared properties of rare germline variation in cancer predisposing genes. *Eur J Hum Genet.* 2019;27(5):824-828.
2. Genetics of familial melanoma: 20 years after *CDKN2A* Lauren G. Aoude, Karin A. W. Wadt, Antonia L. Pritchard and Nicholas K. Hayward
3. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. 4th edn. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018
4. Tang J, Fewings E, Chang D, et al. The genomic landscapes of individual melanocytes from human skin [published correction appears in *Nature*. 2021

Vloga biomarkerjev v sistemskem zdravljenju melanoma

Biomarkers in the systemic treatment of melanoma

Tanja Mesti

Povzetek

Nove vrste zdravil za sistemsko zdravljenje malignega melanoma in njihova uvedba v zadnjih 10 letih je radikalno izboljšala rezultate pri bolnikih z melanomom. Tarčna terapija z malimi molekulami tirozin kinaznih inhibitorjev in imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk v obliki monoklonskih protiteles so privedli do podaljšanja preživetja bolnikom z razsejanim melanomom od manj kot eno leto na vsaj štirideset mesecev. Več kot polovica kožnih melanomov ima mutacijo BRAFV600 in skoraj vsi bolniki, ki prejemajo tarčno terapijo z BRAF zaviralci, bodo imeli določen odgovor. Vendar pa je trajanje odziva s temi zdravili negotovo zaradi pridobljene odpornosti, kar pomeni, da le malo bolnikov odgovorijo dolgotrajno. Večina bolnikov z metastatskim melanomom je potencialno primernih za zaviralce imunskih kontrolnih točk, ne glede na status BRAF gena. V času personaliziranega sistemskega zdravljenja raka biomarkerji so neizogibno orodje s katerim lahko napovemo odgovor na posamezno terapijo.

Ta pregled se osredotoča na do sedaj opažene možnosti uporabe biomarkerjev pri sistemskem zdravljenju kožnega melanoma, vključno s stanjem BRAF gena.

Ključne besede: maligni melanom, biomarkerji, imunoterapija, zaviralci kontrolnih točk, BRAFV600 mutacija, BRAF/MEK zaviralci, NRAS mutacija, cKIT, NTRK fuzije, NTRK zaviralci

Uvod

Področje sistemskega zdravljenja malignega melanoma je doživelo revolucionarno spremembo z uvedbo tarčnih zdravil in imunoterapije (IT) kot standardne možnosti zdravljenja. V zadnjem desetletju je zdravljenje metastatskega melanoma doživelo radikalno preobrazbo, z dvema novima razredoma zdravil proti raku, ki sta vstopila v rutinsko klinično prakso, kar je potrojilo skupno preživetje bolnikov, katerih pričakovana življenjska doba je bila prej omejena na manj kot eno leto.

Tarčna zdravila, BRAF in MEK zaviralci, so izrazito izboljšala stopnjo preživetja brez napredovanja bolezni pri neresektabilnem BRAF mutiranem metastatskem melanomu. Obe zdravili zavirata MAPK pot in se običajno uporabljata v kombinaciji, ker se odpornost proti monoterapiji z zaviralci BRAF običajno razvije v 6-8 mesecih. Zaviralci MEK v kombinirani terapiji pripomorejo k premagovanju opisane rezistence, kar dodatno podaljša celotno preživetje. Na onkološkem Inštitutu Ljubljana na voljo imamo kombinacijo naslednjih BRAF/MEK zaviralcev pri zdravljenju melanoma: Dabrafenib/Trametinib in Vemurafenib/Kobimetinib.

Imunoterapija deluje tako, da modulira ali manipulira z imunskim sistemom in posledično aktivira imunski odziv na rakaste celice. Obseg zdravljenja z IT je precej širok in zajema zdravljenje z onkolitičnimi virusi, zdravljenje s T-celicami s himernimi antigenskimi receptorji (CAR-T), cepiva proti raku, posvojitveno zdravljenje s T-celicami in predvsem še najbolj odmevno zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ICI). Odobreni ICI, tako imenovana "prva generacija", vključujejo monoklonska protitelesa, usmerjena proti PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab), proti PD-L1 (atezolizumab, avelumab in durvalumab) in proti proteinu citotoksični T-limfocitni antigen 4, CTLA-4 (ipilimumab). ICI so pridobili veliko pozornost zaradi svojih impresivnih rezultatov zdravljenja pri številnih vrstah tumorjev, še posebej pri malignem melanomu, za katerega se je izkazalo da je zelo imunogen in posledično še bolj odziven na tovrstno zdravljenje. Na Onkološkem Inštitutu Ljubljana trenutno pri zdravljenju malignega melanoma imamo na voljo anti- PD1 zaviralce pembrolizumab in nivolumab, ter kombinacija nivolumaba s anti- CTLA4 zaviralcem ipilimumabom.

BRAF/MEK zaviralce ali anti- PD1 zaviralce uporabljamo tudi pri dopolnilnem postoperativnem zdravljenju lokoregionalno napredovalega malignega melanoma, na podlagi dokazov, da tovrstna terapija prepolovi stopnjo ponovitve.

Biomarker definiramo kot "kakršen koli merljiv diagnostični indikator, ki se uporablja za oceno tveganja ali prisotnosti bolezni". Biomarkerje lahko uporabljamo pri diagnozi ali pri samem zdravljenju, imajo napovedni in/ali prognostični pomen. Melanom lahko vznikne iz melanocitov kože in sluznic, tako da razlikujemo več entitet melanoma, ki kot kažejo molekularne analize imajo različne molekularne lastnosti in prav zaradi tega nimajo enakega odgovora na zdravljenje. Najbolj pogostejši je kožni melanom, pri kateremu v več kot polovici primerov je prisotna BRAF mutacija. Pri sluzničnem melanomu je bolj vodilna NRAS mutacija (15%), pri akralnem melanomu je v 15% prisotna še cKIT mutacija. Sluznični melanom ima popolnoma drugačne molekularne lastnosti. Namreč najbolj pogostejše mutacije so v GNAQ in GNA11 mutacije.

V nadaljevanju članka bodo opisane možnosti uporabe oziroma vloga in pomen pri sistemskem zdravljenju kožnega melanoma.

Prstni odtis kožnega melanoma

TCGA analiza (The Cancer Genome Atlas Network) je na 333 primarnih in/ali razsejanih kožnih melanomov pri 331 bolnikov pokazala da je ena od glavnih poti deregulacije pri razvoju melanoma deregulacija MAPK/ERK celične poti in da obstajajo štiri molekularnih podtipov, glede na frekvenco izražanja mutacij. V več kot polovici (52%) je prisotna BRAF mutacija, ki ima napovedni pomen za uporabo MAPK zaviralcev (BRAF/MEK). Druga entiteta so bolniki pri katerih je v ospredju RAS mutacija in pri tej skupini so najbolj smiselni MEK zaviralci. Pri tretji entiteti gre za starejše bolnike z večjim bremenom mutacij, v ospredju dominira NF1 mutacija, občutljiva na MEK zaviralce. V primeru, BRAF in NRAS in NF1 odsotnosti mutacij, govorimo o četrti entiteti, kjer bi bilo smiselno zdraviti s PI3K/mTOR zaviralci glede na to, da je PI3K/AKT glavna pot celične deregulacije.

BRAF mutacija

Mutacija v BRAF genu je napovedni dejavnik za odgovor na zdravljenje z BRAF/MEK zaviralci, kar je za pričakovati pri polovici populacije z malignim melanomom. Do danes je bilo opisanih približno 300 mutacij BRAF, najpogostejša je V600E (valin v glutaminsko kislino; 70–88 %). Mutacijskega BRAF statusa ni mogoče uporabiti kot diagnostični ali prognostični biomarker, saj so mutacije prisotne tudi pri benignih nevusih, in čeprav je pri melanomih z mutacijo BRAF večja verjetnost, da bodo razvili regionalne metastaze, ni dokazov o kakršnem koli vplivu na splošno umrljivost. Tarčna sistemska terapija z BRAF/MEK zaviralci so pokazale pomembno korist pri dopolnilnem zdravljenju s 53 % zmanjšanjem tveganja za ponovitev bolezni v primerjavi s placebom. Na podlagi teh rezultatov bolnike z reseciranim melanomom z visokim tveganjem (stopnja III) zdravimo eno leto z BRAF/MEK zaviralci. Pri bolnikih z napredovalim ali razsejanim melanomom uporaba BRAF/MEK zaviralcev je podaljšala preživetje od približno po leta, pridobljene s kemoterapijo, kot standardno zdravljenje pred obdobjem tarčne terapije, na več kot 30 mesecev.

NRAS mutacija

Pri 15 - 20% kožnih melanomov najdemo NRAS mutacijo. Melanomi z NRAS mutacijo bo bolj agresivni in posledično imajo slabšo prognozo. NRAS mutacije se pojavljajo predvsem na položaju 61 in vključujejo spremembo aminokislin iz glutamina v arginin, lizin ali levcin. Dvajset procentov vseh NRAS mutacij se zgodi na kodonih 12 ali 13, kar povzroči spremembo aminokislina glicin za asparaginsko kislino. NRAS mutirani melanom se razlikujejo od BRAF mutiranih s kliničnega vidika. Bolniki so običajno starejši (>55 let) s predhodno izpostavljenostjo UV žarkom, lezije imajo nagnjenost k zgornjim okončinam in so debelejši z večjo globino ter zasevajo visceralno in v CZS. Zaenkrat tarčne terapije za to entiteto ni, iz retrospektivnih študij podatki kažejo odzivnost na imunoterapijo, tako da so trenutno na podlagi le teh PD1 zaviralci kontrolnih točk terapija prve izbire. Sicer je to zelo aktualno področje, kjer potekajo študije tudi kombinacije MEK zaviralcev z PI3K-AKT-mTOR zaviralcev, glede na dejstvo da je MEK zaviralec binimetinib podaljšal čas do progressa bolezni, vendar ne celokupno preživetje. Rezultate nestrano pričakujemo.

cKIT mutacije

Pri melanomu, ki se razvije na koži kronično izpostavljeni soncu, v nekaj procentih najdemo cKIT mutacije. Namreč, v 3 % vseh melanomov, c-KIT mutacije najdemo pri akralnem in sluzničnem melanomu ter melanomu, ki se razvije na koži kronično izpostavljeni soncu. Približno 70 % KIT mutacij pri melanomu je lokaliziranih na eksonu 11, z najpogostejšo mutacijo lizina v prolin na kodonu 576 (L576P), in na eksonu 13, z najpogostejšo mutacijo metionina v glutaminsko kislino na kodonu 642 (K642E). Obe mutaciji vodita do aktivacije aktivnosti tirozin kinaze c-KIT in kasnejše indukcije poti MAPK in PI3K/AKT. KIT mutacije v skoraj se nikoli ne pojavijo v povezavi z mutacijami BRAF (V600E) in NRAS (G12/Q61). Izkušnja s GIST (gastrostomalnimi tumorji), kjer je cKIT mutacija prisotna v 70%, kaže da je uporaba cKIT zaviralca imatiniba učinkovita, vendar v primeru zdravljenja cKIT mutiranega melanoma je predvsem pomembna ne le prisotnost mutacije, ampak ponovljivost oz rekurentnost teh mutacij, kar zagotovi do 50% odgovora na tovrstno zdravljenje.

NTRK fuzije

NTRK fuzije genov – NTRK 1,2,3 pri solidnih tumorjih kažejo dobro odzivnost na zdravljenje z NTRK zaviralci – larotrektrinib in entrektinib. Gre za redke translokacije, pri melanomu prisotnih v okoli 0.5%, vendar izjemnega napovednega pomena za to podskupino melanomov, saj je bil dosežen objektivni odgovor pri 75% zdravljenih bolnikov.

Zaključek

Trenutno sistemsko zdravljenje malignega melanoma, bodisi dopolnilnega ali razsejanega temelji na molekularnem statusu BRAF gena, ki nam služi kot napovedni biomarker pri izbiri sistema zdravljenja. Glede na to, da je maligni melanom v osnovi visoko imunogen tumor, imunoterapija oz zdravljenje z zaviralci imunih kontrolnih točk prihaja v poštev, ne glede na stanje BRAF statusa, vendar pri razsejanem melanomu na imunoterapijo odgovori okoli tretjina zdravljenih. Dokazanih napovednih dejavnikov še ni. Kot je iz tega članka razvidno, obstajajo podtipi kožnega melanoma, kjer so mutacije in fuzije biomarker za tarčno vodeno terapijo, kot je cKIT zaviralec Imatinib pri cKIT mutiranih melanomih in NTRK zaviralci larotrektrinib in entrektinib pri melanomih z NTRK fuzijami. Ključna naslednja faza raziskav je razširitev izbire zdravljenja z identifikacijo biomarkerjev, ki lahko zanesljivo napovejo tako odziv na terapijo kot verjetnost ponovitve bolezni.

Literatura

1. Simeone E, Grimaldi AM, Festino L, Vanella V, Palla M, Ascierto PA. Combination Treatment of Patients with Braf-Mutant Melanoma: A New Standard of Care. *BioDrugs*. 2017;31(1):51-61.
2. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;27:450–61
3. Testori AAE, Chiellino S, van Akkooi ACJ. Adjuvant Therapy for Melanoma: Past, Current, and Future Developments. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1994. Published 2020 Jul 21. doi:10.3390/cancers12071994
Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 2015;161(7):1681-1696. doi:10.1016/j.cell.2015.05.044
4. Tanda ET, Vanni I, Boutros A, Andreotti V, Bruno W, Ghiorzo P, Spagnolo F. Current State of Target Treatment in BRAF Mutated Melanoma. *Front Mol Biosci*. 2020 Jul 14;7:154. doi:10.3389/fmolb.2020.00154. PMID: 32760738; PMCID: PMC7371970.

-
5. Garcia-Alvarez A, Ortiz C, Muñoz-Couselo E. Current Perspectives and Novel Strategies of *NRAS*-Mutant Melanoma. *Onco Targets Ther.* 2021 Jun 9;14:3709-3719. doi: 10.2147/OTT.S278095. PMID: 34135599; PMCID: PMC8202735.
 6. Pham DDM, Guhan S, Tsao H. KIT and Melanoma: Biological Insights and Clinical Implications. *Yonsei Med J.* 2020;61(7):562-571. doi:10.3349/ymj.2020.61.7.562
 7. Lezcano C, Shoushtari AN, Ariyan C, Hollmann TJ, Busam KJ. Primary and Metastatic Melanoma With NTRK Fusions. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(8):1052-1058. doi:10.1097/PAS.0000000000001070

Obravnava bolnika s sumom na melanom

Identification and diagnosis of melanoma suspected lesions

Aleksandra Dugonik

Povzetek

Melanom, natančneje kožna oblika malignega melanoma (KM), predstavlja pomemben zdravstveni problem v svetovnem merilu, predvsem zaradi hitro naraščajoče incidence, s povprečnim letnim prirastkom 3 do 7 %.

Naraščanje incidence je statistično značilno za vse histološke podtipove in debelino tumorske mase melanoma.

Preživetje bolnikov po diagnosticiranem KM je ugodno (več kot 90 %) samo v neinvazivnem stadiju bolezni, ki ga pri melanomu opredeljujemo z debelino tumorske mase do 0,80 mm po Breslowu.

Prepoznavanje KM v zgodnjem stadiju bolezni, še vedno predstavlja najpomembnejši način vzdrževanja in izboljšanja trenda preživetja pri KM.

Glavni razlogi zakasnelega prepoznavanja KM oziroma invazivnih oblik KM so :

- neprepoznavanje suspektne vzbrsti na koži (KM je v zgodnjem stadiju bolezni pogostokrat podoben melanocitnemu nevasu ali drugi benigni kožni vzbrsti)
- zanikanje sicer opažene suspektne vzbrsti s strani bolnika;
- genetska heterogenost melanomov, narekuje tudi pojav redkejše, a hitro rastoče (do 0,5 mm na mesec), nodularne oblike KM;
- nezadostna in nepravilna zdravstvena oskrba.

Odkrivanje melanoma v zgodnjem stadiju bolezni je tako pogojeno s/z:

- poznavanjem najnovejših epidemioloških in patogenetskih značilnosti KM (opredelitev posameznikov s povečanim tveganjem za pojav KM) in prepoznavanje netipičnih oblik KM
- poznavanjem novih tehnologij, ki omogočajo lažje prepoznavanje KM in integracijo le-teh v prakso
- strokovnim in načrtnim oblikovanjem ukrepov primarne in sekundarne preventive

Ključne besede: kožni rak, tveganje za pojav melanoma, prepoznavanje melanoma, dermoskopija, preventiva

Sodobna epidemiološka spoznanja – opredelitev posameznikov s povečanim tveganjem za pojav KM

Številne epidemiološke raziskave kažejo, da so določene fenotipske lastnosti kože in las povezane z večjo pojavnostjo KM, zato jih uvrščamo med dejavnike tveganja za razvoj KM.

Dejavniki tveganja za razvoj KM so posledica:

- intrinzičnih lastnosti (fototip kože po Fitzpatricku, barva las, spol in starost, število ter izgled melanocitnih nevasov, pojav KM in drugih rakavih obolenj v rodu)
- ekstrinzičnih vplivov, kamor prištevamo dejavnike iz okolja (ultravijolna svetloba) in vzorec vedenja posameznika v okolju (izpostavljanje sončnim žarkom, uporaba solarijev kot tudi jatrogeni vpliv (imunosupresivna zdravila).

Medtem, ko so intrinzični faktorji dejavniki definirani, je potrebno ekstrinzične dejavnike tveganja zmanjšati, zlasti v primerih, ko je povečano intrinzično tveganje za razvoj KM.

V strokovni literaturi najdemo različne klasifikacije dejavnikov tveganja za pojav KM.

Pri oceni relativnega tveganja (RR) je potrebno treba ločiti dejavnike, ki samostojno zmerno zvišujejo tveganje (5- do 10 - kratno povečanje relativnega tveganja) v nasprotju s številnimi dejavniki, ki pa stopnjo tveganja blago povečajo (do 2- do 3- kratno povečanje relativnega tveganja).

Visoka (RR > 10) in zelo visoka stopnja tveganja (RR > 100) sta najpogosteje posledica večih združenih intrinzičnih in ter ekstinzičnih dejavnikov .

Stopnja tveganja	Intrinzični , ekstinzični dejavniki
Zelo visoko (RR ¹ > 100)	50 MN ² ≥ 2 mm in ≥ 5 ³ atipičnih MN ter solarni lentigo, Xeroderma pigmentosum ⁴ , FA(M) MM ⁵ .
Visoko (RR = 10 - 20 ali > 10)	> 50 MN ≥ 2 mm in posamični atipični MN, > 50 MN ≥ 2 mm in solarni lentigo, veliki kongenitalni MN (premer ≥ 20cm ali ≥ 5 % površine telesa), ≥ trije družinski člani z melanomom ali rakom pankreasa, ≥ pet atipičnih MN v družini z melanomom pri ≥ dveh sorodnikih.
Zmerno visoko (RR = 3 - 6 oz. 3 - 8)	Posamični atipični MN, 11 - 50 MN in solarni lentigo ⁶ , > 50 MN velikosti ≥ 2 mm, en družinski član v prvem kolenu z melanomom, osebna anamneza melanoma, bolniki po transplantaciji organov, rdeča/svetla barva las.
Blago zvečano (RR = 2 - 3)	Povečana občutljivost kože za sonce (fototip 1 - 2), svetla barva kože, intenzivno izpostavljanje soncu, intermitentno izpostavljanje soncu, solarni lentigo, težje sončne opekline, imunosupresija.
Manjše od povprečnega	Otroci < 10 let, osebe temnejše polti (afriško, azijsko, indijansko poreklo).

Tabela 1: Okvirna razvrstitev pogostejših ekstinzičnih in intrinzičnih dejavnikov po stopnji tveganja za razvoj KM

1 RR: relativno tveganje (ang. "relative risk"), tveganje za razvoj bolezni ob izpostavljenosti oziroma razmerje verjetnosti razvoja bolezni pri izpostavljenih osebah v primerjavi z neizpostavljenimi; povprečni RR = 1).

2 MN: melanocitni nevus – običajni, brez atipičnih znakov klinično.

3 Atipični nevus: melanocitni nevus, ki je klinično ne izraža simetričnosti, je večbarven in ima premer > 6 mm .

4 Xeroderma pigmentosum: genodermatoza z neučinkovitim reparacijskim mehanizmom DNK, ki se izkazuje s fotosenzitivnostjo kože in pojavom multiplih, različnih oblik kožnega raka.

5 FAMM: angl. Familiar Atypical (multiple) Mole Melanoma syndrom ali Sindrom sindrom displastičnih (atipičnih) nevusov.

6 Solarni lentigo: pridobljena kožna lezija, makula navadno svetlih rjavkastih odtenkov, povečano število lentigo lezij na koži govori za kronično okvare kožo z UV žarki.

Na osnovi trenutnih podatkov relativnega tveganja za posamezne dejavnike, povzetih po različnih študijah, priporočajo, da se pri klinični oceni tveganja za razvoj melanoma pri posamezniku upošteva:

- starost bolnika;
- anamneza predhodnega melanoma ali nemelanomskega raka kože
- število, izgled videz in velikost melanocitnih nevusov ("navadnih" in atipičnih)
- podatki o melanomu, raku pankreasa v družini
- pigmentacija kože in las
- reakcija kože na sončne žarke (sončna opekline)
- prisotnost znakov kronične aktinične poškodbe kože (solarni lentigo, aktinične keratoze)
- imunosupresija

Tehnologije za prepoznavanje KM v zgodnjem stadiju

Z naraščajočo incidenco vseh oblik kožnega raka, zlasti melanoma, raste naraščajoča potreba po instrumentih/tehnologijah, ki bi omogočale hitro in pravilno prepoznavanje maligne rašče na koži.

Dermoskopija (dermatoskopija ali epiluminiscentna mikroskopija) je sodobna neinvazivna diagnostična metoda, kjer s pomočjo dermatoskopa, instrumenta, sestavljenega iz optičnih leč in vira svetlobe, omogočimo prehod svetlobe skozi roženi sloj kože (stratum corneum). Vidne postanejo strukture v spodnjih plasteh kože (do papilarnega dermisa ali do 300 um globine). Učenje in izvajanje dermoskopije je nemogoče brez osnovnega znanja dermatologije, zaželeno je poznavanje osnov histopatologije kože. Dermoskopija postane klinično uporabna ob poznavanju vsaj enega od algoritmov za analizo dermoskopske slike, ki temelji na ocenjevanju struktur in njihove razporeditve v koži (melanociti, žile, vezivna vlakna).

Dermoskopija ni nadomestek za histološko verifikacijo melanoma, nedvomno pa gre za nepogrešljivo dermatološko diagnostično metodo, ki izkušenemu dermatoskopistu omogoča prepoznavanje KM v zgodnjem stadiju bolezni.

Digitalna dermoskopija je nadgradnja t. i. ročne dermoskopije, pri kateri »lečo na ročaju« zamenja videokamera z dodatno osvetlitvijo, s katero posnamemo 10- do -40-krat povečano sliko in jo shranimo v digitalni datoteki.

Identifikacija maligne lezije poteka po enakih algoritmih kot pri uporabi ročnega dermatoskopa. Shranjevanje slik in njihova periodična primerjava olajšata diagnostiko kožnih vzbrsti, ki jih težje opredelimo ob prvem pregledu. Zlasti pri melanomu se dermoskopske strukture in barve v sled hitre rasti in invazije v globino spreminjajo. Zaznavanje razlik v dermoskopski sliki omogoča izkušenemu dermatoskopistu prepoznavanje maligne transformacije že v časovnem razmaku 3.- do 6. mesecev.

Diagnostika melanoma je bila eden od glavnih razlogov za razvoj **teledermatologije**, računalniškega postopka prenosa slik vzbrsti na koži, na daljavo. Postopek omogoča prenos slike, tudi dermoskopske, na relaciji bolnik -- zdravnik kot tudi zdravnik - zdravnik. Desetletje izkušenj pa je ob dobronamernih ciljnih pokazalo tudi veliko pasti, ki so predvsem pravno-etične narave, zlasti v primerih, ko suspektne vzbrsti/melanoma, s slike ne prepoznamo.

Razvoj različnih **računaliških in mobilnih aplikacij za prepoznavanje kožnega raka** je strokovno sporen postopek, v kolikor se ne izvaja po standardiziranih, kakovostno opredeljenih smernicah, ki pa so jih do danes uspele oblikovati samo posamezne države (Avstrija, Velika Britanija, ZDA).

Preventivni ukrepi za zgodnje odkrivanje KM

Primarna preventiva združuje ukrepe laične skupnosti, ki dolgoročno pripomorejo k zmanjšanju pojavnosti rakavega obolenja medtem, ko **sekundarno preventivo** predstavljajo priporočila in ukrepi, ki omogočijo prepoznavanje rakavega obolenja v najzgodnejšem stadiju bolezni.

Primarna preventiva (preprečevanje pojavnosti melanoma)

Oblikovanje in vodenje programov **primarne preventive kožnega raka** je usmerjeno zlasti v ozaveščanje populacije **o škodljivih posledicah nezaščitenega izpostavljanja sončnemu UV- sevanju, škodljivemu vplivu solarijev na kožo, o možnostih učinkovite zaščite pred UV-sevanjem in vzgojo za pravilno izvajanje priporočene zaščite**.

V Sloveniji že več kot desetletje poteka več javno-zdravstvenih preventivnih projektov, organiziranih s strani dermatologov (Dan boja proti melanomu, Varno s soncem...)

Sekundarna preventiva (odkrivanje melanoma v najzgodnejšem stadiju bolezni)

temelji na poznavanju lastne »topografije« kože, ki jo lahko dosežemo **rednim mesečnim samopregledovanjem kože, lasišča in prehodnih sluznic**.

Po mednarodnih priporočilih sum na melanom kože (KM) predstavlja:

- pigmentirana ali nepigmentirana hitro rastoča vzbrst na koži (npr. novo nastale papula, nodus ali razjeda, ki se ne zaceli v nekaj tednih)
- prepoznavanje suspektne kožne vzbrsti na podlagi atipičnih kliničnih znakov po pravilo ABCD. Melanom je navadno nesimetričen (A), neostro omejen (B), večih, nehomogenih barv (C) in v premeru večji od 6 mm (D).
- pri osebah, z večjim številom melanocitnih nevusov priporočajo uporabo pravila »**znak grdega račka**«, kjer za melanom sumljivo vzbrst, opredelimo najbolj izstopajočo vzbrst, ki se razlikuje od drugih vidnih vzbrsti na koži.

Omenjena pravila, so namenjena laični populaciji, so zelo poenostavljena in imajo zato tudi omejeno senzitivnost.

Sekundarna preventivna dejavnost na področju KM temelji tudi na **dobro izobraženem zdravniku različnih specialnosti, ki ob pregledu pacienta del pozornosti nameni tudi koži in je sposoben tudi osnovnega kliničnega prepoznavanja kožnih vzbrsti**.

Delo dermatologa v smislu sekundarne preventive se nedvomno nanaša na **vodenje in zagotavljanje zgodnjega odkrivanja KM pri posameznikih z največjim tveganjem za pojav KM** (tabela 1).

Laboratorijske preiskave pri sumu na melanom: niso potrebne

Začetna oskrba bolnika s sumom na melanom

predvideva strokovno prepoznavanje/opredelitev vzbrsti, ki jo bolnik oceni kot suspektno za melanom.

Za potrditev suma na melanom so naslednji koristni anamnestični podatki:

- starost bolnika
- ali gre za solitarno /multiplo lezijo/e
- časovne opredelitve nastanka ali spreminjanja klinične slike lezije
- ali je bolnik že poprej imel rak kože
- družinska obremenjenost z melanomom /rakom trebušne slinavke

Sledi klinični/ dermoskopski pregled lezije, ki jo na podlagi znanja in izkušenj dermatolog opredeli kot melanocitno / ne-melanocitno in nadalje kot lezijo suspektno za melanom.

Opozorilni znaki za melanom

- novo nastala, solitarna vzbrst na koži, ki ni podobna drugim
- vsaka novo nastala vzbrst pri bolniku, ki je že imel katerokoli od oblik kožnega raka
- spreminjanje izgleda solitarne vzbrsti, najpogosteje melanocitnega nevusa

Stopnja nujnosti obravnave ob sumu na melanom

Po priporočilu Razširjenega konzilija za dermatovenerologijo je pri sumu na melanom potrebno zagotoviti nadaljnjo diagnostiko (s strani dermatologa) v 14 dneh (stopnja nujnosti 1 ali 4 se določi glede na dolžino čakalne dobe v regiji), pri klinično ali dermoskopsko potrjenem melanomu se izvede celoten izrez suspektne vzbrsti najkasneje v 4. tednih.

Literatura

1. Russak JE, Rigel DS. Risk factors for the development of primary cutaneous melanoma. *Dermatol Clin* 2012; 30: 363-368.
2. Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2021.
3. Hočevar M., Stojan P, Ocvirk J, Reberšek M, Boc M et al. Priporočila za obravnavo bolnikov z melanomom. *Onkologija*, 2018; 2:32-50.
4. Psaty EL, Scope A, Halpren AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol* 2010; 49: 362-376.
5. Garbe C, Buettner, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the central malignant melanoma Registry of German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994; 102 (5): 695-9.
6. Benedičič A. Pristop k bolniku s številnimi melanocitnimi nevusi. Prepoznavanje melanoma in drugih kožnih tumorjev. Zbornik predavanj. Ljubljana, Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 2013: 27-34.
7. Dugonik A. Dermatoskopija. Prepoznavanje melanoma in drugih kožnih tumorjev. Zbornik predavanj. Ljubljana, Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 2013: 35-36.

Malignni melanom – prikaz primerov

Malignant melanoma- case reports

Katarina Šmuc Berger

Povzetek

Obravnava bolnikov s pigmentnimi in sumljivimi pigmentnimi lezijami na koži predstavlja obsežen delež obravnav v dermatoveneroloških ambulantah. Ob poudarku nekaterih praktičnih vidikov obravnave tovrstnih bolnikov predstavljam nekaj izbranih slikovitih in poučnejših primerov iz naše ambulante.

Ključne besede: kožni rak, melanom, nevus, dermoskopija

Uvod

V dermatoveneroloških ambulantah obravnavamo bolnike s številnimi različnimi diagnozami med katerimi bolniki s pigmentnimi oziroma sumljivimi spremembami na koži predstavljajo pomemben delež.

Največji del te skupine bolnikov je k nam napoten za »preventivni« posvet glede melanocitnih nevusov oziroma njim podobnih sprememb na koži. Manjši del te skupine bolnikov pa predstavljajo osebe, ki so k nam usmerjene zaradi točno določene sumljive spremembe na koži.

Med razlogi za obisk bolniki največkrat navajajo, da so zaskrbljeni, ker so zasledili nekatere informacije o sumljivih kožnih spremembah v medijih ali je za kožnim rakom zbolel kak sorodnik ali znanec. Pogosto jih je na spremenjeno lezijo na koži opozoril kdo od sorodnikov, nekoliko redkeje izbrani osebni zdravnik.

Žal še vedno velik del bolnikov navaja, da svoje kože in pigmentnih lezij na njej sami ne opazuje in bi kakšno koli spremembo težko zaznali. Največkrat kot razlog za neopazovanje navajajo nezaupanje v lastno sposobnost opazovanja in nepoznavanje znakov kožnega raka.

Ob zavedanju, da je zgodnje prepoznavanje ključno za dobro prognozo se zato ob obravnavi v ambulanti trudimo bolnikom ob pregledu kože pojasniti najpogostejše lastnosti sumljivih lezij na koži in jih spodbujamo, da kožo pričnejo redno opazovati tudi sami. Pri tem jih največkrat učimo znaka »grde račke«, ki je jasno razumljiv in uporaben tudi laikom.

Dermoskopija

Dermoskopija je tehnično dokaj preprosta preiskava, ki je obvezni sestavni del ocene katerekoli pigmentirane ali nepigmentirane tumorske oziroma sumljive lezije na koži.

Pri dermatoskopskem pregledu si pomagamo z različnimi algoritmi za analizo sumljivih kožnih sprememb.

Znak »grde račke«

Izraz uporabljamo za tvorbo na koži, ki se po lastnostih (barva, oblika, robovi, velikost) pomembno razlikuje od ostalih sprememb na koži. V osnovi izraz povzema že znane kriterije ABCD, a je za laika še nekoliko preprostejši. Kriterij grde račke lahko uporabimo tudi pri klinični in dermatoskopski obravnavi.

Klinični primeri » grde račke«

Melanom, Breslow 1.2 mm



Melanom, Breslow 0.7 mm



Melanom, Breslow 0.7 mm

1. klinični primer: Grdi raček

Ob avskultaciji pri 44 letnem moškem specialist družinske medicine opazi večjo pigmentirano spremembo na hrbtu. Bolnik, ki je bil v preteklosti veliko izpostavljen UV žarkom in ima številne nevuse po koži, se je ne zaveda.



Ob dermatološki obravnavi ugotovimo suspektno lezijo. Opravljena je ekscizija. Histopatološki izvid pokaže maligni melanom pretežno in situ, fokalno invaziven do Breslow 0.25 mm, Clark II, brez ostankov preobstoječega nevusa.

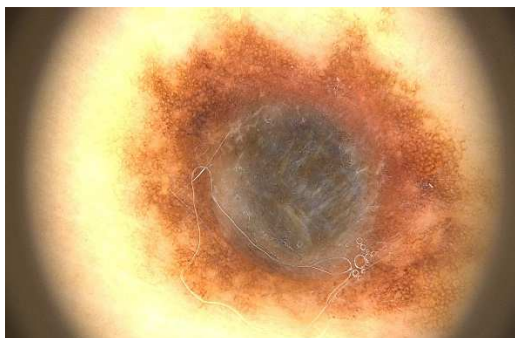
Opravljena je bila še reekscizija, sledile so redne kontrole v dermatološki ambulanti ter navodila za samoopazovanje in zaščita pred UV žarki.

2. klinični primer : Spremenjeno znamenje

53 letni moški se je dolgo let zavedal znamenja ledveno. Ob osebni negi je zatipal izboklino v znamenju (avgust 2019). Zaveda se, da imajo v družini številna znamenja, malignih obolenj kože niso imeli. Zdi se mu, da je bil v otroštvu močno opečen od sonca.



Klinične slike 53 letni moški



Dermatoskopska slika 53 letni moški

Ob pregledu ugotovljena sumljiva lezija, ki je bila ekscidirana. Histopatološki pregled je pokazal melanom Clark IV, Breslow 3.5mm, 1 mitozna na mm², brez ulceracije, prisoten displastičen melanocitni nevus.

Bolnika smo usmerili za obravnavo na Onkološki inštitut. Ugotovljena je bila pozitivna bezgavka ingvinalno levo in BRAF mutacija. Eno leto je prejemal terapijo z dabrafenibom in intrametinibom. Bolnik se še vedno redno kontrolira in je stabilen.

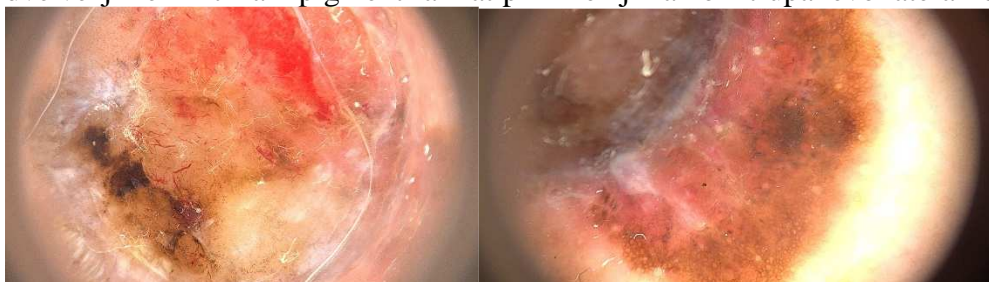
3. klinični primer

89 letni moški napoten zaradi številnih lezij po koži. Navaja, da iz ene na hrbtu že dlje časa izceja. Gospod je sicer slabše pokreten in ima številne spremljajoče internistične diagnoze.



Klinična slika : 89 letni moški

Ob obravnavi opažen pigmentiran nodus sredi hrbta. Lezija je bila nekoliko ulcerirana. Ob tem opaženi še dve večji neinfiltrirani pigmentirani atipični leziji na koži trupa levo lateralno.



Dermatoskopska posnetka ulcerirane lezije



Klinična posnetka ostalih dveh sumljivih sprememb

Prednostno je bila opravljena ekscizija večje spremembe. Histopatološka preiskava je pokazala: melanom, Clark IV, Breslow 3.9mm, ulceracija 6mm, 6mitoz na mm².

Bolnik obravnavan na Onkološkem inštitutu. Predlagana je le reekscizija ležišča melanoma in spremljanje. Kasneje smo opravili še ekscizije ostalih dveh lezij.

Na trupu levo lateralno zgoraj izrezan melanom, Clark II, Breslow 0.3mm, prisoten junkcijski displastični nevus z zmernimi atipijami.

Na trupu levo lateralno spodaj izrezan malnom in situ, ki je vzniknil iz mešanega displastičnega melanocitnega nevusa s hudimi atipijami.

Bolnik se spremlja v dermatološki ambulanti. Dodatnih sumljivih sprememb zaenkrat nima.

4. klinični primer : Znamenje raste

59 letna gospa v dermatološko ambulanto spremlja očeta, ki je imel melanom in več bazalnoceličnih karcinomov. Mimogrede pokaže lezijo na L podlahti in pove, da ima doma že več mesecev napotnico za obravnavo. Zaradi podatka o čakalnih dobah je ni oddala. Predlagali smo ji , da jo čimprej odda in ji določili ustrezen termin obravnave.



59 letna bolnica : klinična slika

Na levi podlahti manjša, večbarvna , infiltrirana sumljiva sprememba.



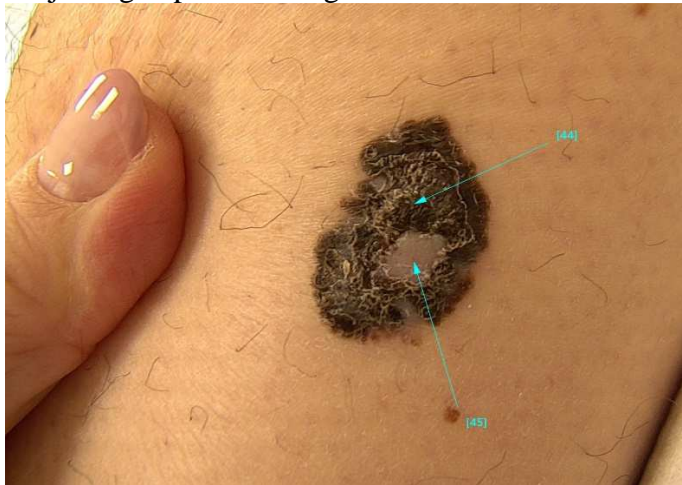
Dermatoskopska posnetka : polarizirana in nepolarizirana svetloba

Opravljena je bila ekscizija sumljive lezije. Histopatološki pregled potrди, da gre za melanom, Clark III, Breslow 0.9 mm, 1 mitoz na mm², spremljajoč dermalni melanocitni nevus.

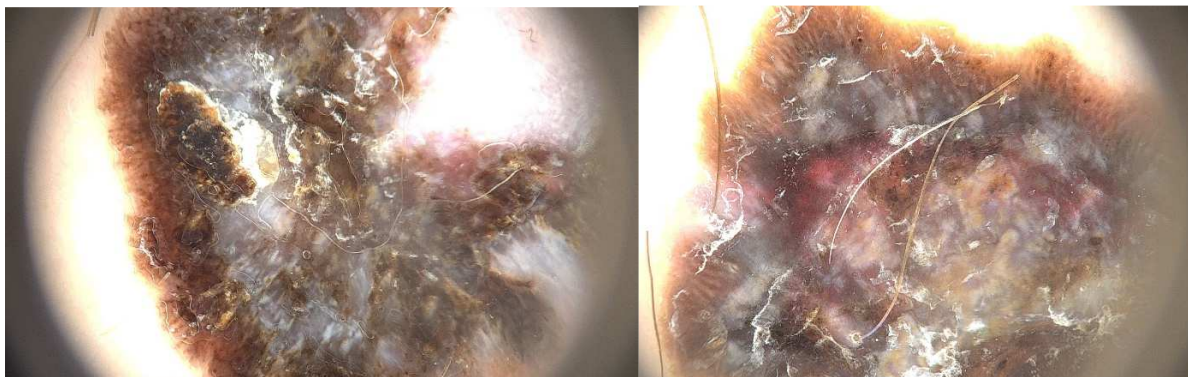
Gospo smo usmerili na Onkološki inštitut, kjer se je dogovorila, da bo v regionalni ustanovi opravila reekscizijo in nadaljnje spremljanje.

5. klinični primer

45 letni moški ,s pozitivno družinsko anamnezo za melanom, poslan zaradi dlje trajajoče spremembe na levi goleni, ki naj bi v nekaj mesecih močno zrasla in postala temnejša. Ne spominja se točnega trajanja lezije. Nanjo so ga opozorili drugi.



Klinična slika 45 letni moški



Dermatoskopski sliki

Lezija ocenjena kot sumljiva in prednostno ekscidirana. Histopatološka preiskava pokaže Melanom , Clark IV, Breslow 1.5mm, Brez ulceracije, 5 mitoz na mm², ni spremljajočega nevusa.

Bolnika usmerimo na Onkološki inštitut. Opravi reekscizijo in biopsijo varovalne bezgavke. Spremljanje pri dermatologu.

6. klinični primer

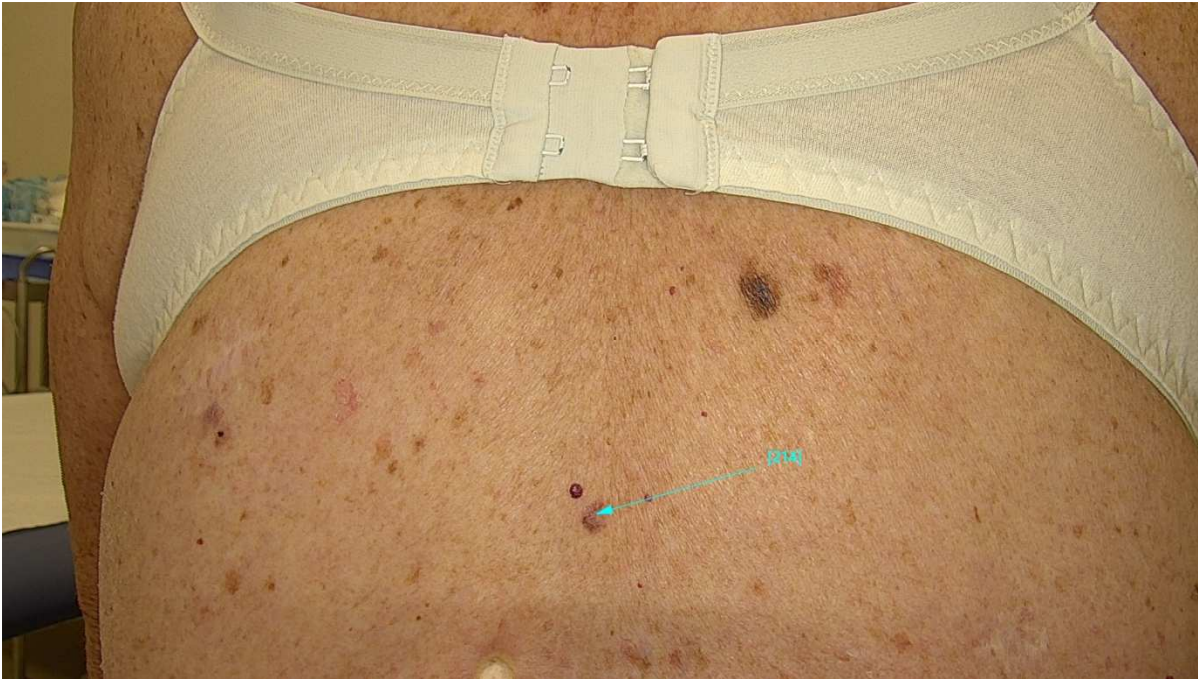
75 letna gospa z luskavico in nizkim fototipom kože je bila v preteklosti vodena v drugi ambulanti. V mladosti se je zelo veliko sončila z namenom izboljšanja luskavice. Ob tem imela tudi občasno UV terapije.

V preteklosti že več malignih obolenj kože:

- 2003 melanom Breslow 0.4 sredi hrbta
- 2006 melanom Breslow 1.2mm na hrbtu in Breslow 0.2 mm med lopaticama
- 2008 melanom Breslow 2mm
- Izrezani številni atipični nevusi in več bazalnoceličnih karcinomov

V našo ambulanto je usmerjena zaradi trdovratnega plaka luskavice na hrbtu. Ob pregledu ugotovim hudo aktinično okvaro kože in 20x15 mm velik plak , ki je sumljiv za bazalnocelični karcinom.

Ob pregledu na hrbtu opazim še sivkasto , nepravilno oblikovano makulo.



Klinični posnetek 75 letna gospa



Dermatoskopski posnetek 75 letna gospa

Suspektno sivo makulo smo ekscidirali. Preiskava je potrdila, da je šlo za melanom Clark II, Breslow 0.3mm, brez mitoz.

Opravili bomo še reekscizijo in bolnico spremljali.

7. klinični primer : Rožnat tumor

63 letna gospa je bila k nam usmerjena zaradi roseče spremembe na L kolenu. Opazovala jo je več mesecev. Sumila na poškodbo, ki se ne zaceli.



Klinična in dermatoskopska slika : 63 letna gospa

Lezijo ocenimo kot zelo sumljivo in na dan pregleda organiziramo ekscizijo. Histopatološka preiskava je potrdila, da je šlo za melanom, površinsko rastoči tip, ClarkV, Breslow 6mm, ulceracija, 9 mitoz/mm², brez pigmentacije, satelitski mikroinfiltrati, BRAF nemutirana.

Na Onkološkem inštitutu opravljena biopsija varovalne bezgavke, ki je pozitivna. Sledilo je pooperativno obsevanje, imunoterapija nivolumab 5 mesecev, prejela je tudi dakarbazin 3 cikluse.

1 leto po prvem obisku v naši ustanovi je bila gospa hospitalizirana zaradi razsoja vzdolž L stegna, abdominalne bezgavke, skelet in v pljuča ter je v nekaj dneh umrla.

Zaključek

Malignni melanom je tumor, ki se lahko na koži pokaže z zelo različnimi obrazi.

Pri obravnavah je pomembno, da skušamo pregledati čim več površine kože in da bolnike usmerjeno sprašujemo po spreminjajočih se lezijah.

Pomemben del obravnave pa je tudi informiranje bolnikov glede samoopazovanja kože in spodbujanje k rednemu opazovanju kože.

Literatura

1. The "ugly duckling" sign: agreement between observers. Scope A et al. Arch Dermatol. 2008 Jan;144(1):58-64.
2. The role of the ugly duckling sign in patient education. Ilyas M et al. J Am Acad Dermatol. 2017;77(6):1088-1095.
3. Ugly Duckling Sign as a Major Factor of Efficiency in Melanoma Detection. Gaudy-Marqueste C et al. JAMA Dermatol. 2017;153(4):279-284.
4. Watts CG et al. Association Between Melanoma Detected During Routine Skin Checks and Mortality. JAMA Dermatol. 2021 ;157(12):1425-1436.
5. Lallas A et al. . Dermoscopy in general dermatology. Dermatol Clin. 2013 ;31(4):679-94.

Slikovne preiskave pri bolnikih z melanomom

Diagnostic Imaging in Melanoma

Nina Boc, Tadeja Skok

Povzetek

Radiološke slikovne preiskave imajo pomembno vlogo pri obravnavi bolnikov z malignim melanomom. Uporabimo jih za oceno lokalne in sistemske razširjenosti bolezni (zamejitvene preiskave), za oceno učinka zdravljenja ter za sledenje bolnikov.

Ključne besede: maligni melanom, slikovne preiskave, RECIST, imunoterapija.

Zamejitvene preiskave

Lokoregionalno razširjenost malignega melanoma v bezgavčnih ložah najbolje ocenimo z UZ preiskavo, ki je med vsemi modalitetami najbolj senzitivna za detekcijo patoloških bezgavk ter hkrati omogoča možnost citološke punkcije (ABTI). UZ preiskava predstavlja poceni in varno metodo, ki pacienta ne izpostavi sevanju. Za oceno oddaljenih metastaz uporabimo PET-CT, ki je najbolj senzitivna preiskava in temelji na metabolični aktivnosti tumorskih sprememb ali CT preiskavo z uporabo jodnega kontrastnega sredstva.

Pri bolnikih *stadija 0 in IA* so dodatne zamejitvene preiskave potrebne le ob simptomih in znakih. Pri bolnikih *stadija IB in II* opravimo UZ bezgavčne lože s citološko punkcijo po presoji operaterja (kirurg onkolog), dodatne preiskave (PET-CT, CT prsnega koša/abdomna) pa le ob simptomih in znakih. Pri bolnikih *stadija IIIA* lahko ob upoštevanju prognoze bolezni ter načrtovanem dodatnem zdravljenju po sklepu multidisciplinarnega konzilija opravimo PET-CT (CT prsnega koša/abdomna). Pri bolnikih *stadija IIIB in IIIC* opravimo PET-CT brez/z MR možganov s kontrastom. Namesto PET-CT lahko opravimo CT prsnega koša, abdomna in medenice s kontrastom. Pri asimptomatskih bolnikih *stadija IIID in IV* poleg PET-CT (CT prsnega koša/abdomna) razmislimo tudi o MR možganov s kontrastom. Dodatne slikovne preiskave opravimo ob simptomih in znakih bolezni (UZ, rtg ...).

Ocena učinka zdravljenja – RECIST 1.1 in iRECIST

Standardizirana ocena učinka terapije za solidne tumorje temelji na kriterijih RECIST 1.1 (**R**esponse **E**valuation **C**riteria **I**n **S**olid **T**umors). Znotraj kriterijev ocenjujemo tarčne lezije (kvantitativna ocena) ter netarčne lezije (kvalitativna ocena). Med **tarčne lezije** sodijo merljive tumorske lezije velikosti ≥ 10 mm (spiralni CT – debelina rezin 5 mm), ki jih izmerimo v najdaljšem premeru, ter patološko povečane bezgavke velikosti >15 mm v krajšem premeru. Ocenjujemo do 5 tarčnih lezij, maksimalno 2 na posamezni organ. Med **netarčne lezije** sodijo nemerljive lezije (sledimo jim kvalitativno), lezije <20 mm na rtg pc, tumorske lezije <10 mm na CT, bezgavke velikosti med 10-14 mm v kratkem premeru, lezije v skeletu, predhodno obsevane lezije, ascites, plevralni izliv itd.

Za oceno učinka terapije po RECIST 1.1 kriterijih moramo uporabiti enako preiskavo kot predhodno. Pri prvi preiskavi, ki predstavlja »baseline« oz. izhodišče za primerjavo, izmerimo tarčne lezije, seštejemo vsote najdaljših premerov in opišemo netarčne lezije ter ostale spremembe. Pri evaluacijski preiskavi primerjamo vsoto najdaljših premerov tarčnih lezij z izhodiščno preiskavo pred zdravljenjem. Ocenimo tudi netarčne lezije ter morebitne novonastale lezije. Vsaka novonastala lezija pomeni progres bolezni. Učinek terapije ocenimo kot: **popoln odgovor**, **delni odgovor** (zmanjšanje seštevka premerov tarčnih lezij za $>30\%$, stabilne ali manjše netarčne lezije in nič novonastalih lezij), **stabilna bolezen** ali **progres bolezni** (povečanje seštevka premerov tarčnih lezij za $>20\%$, progres netarčnih lezij ali novonastala lezija).

Z novimi metodami zdravljenja, ki prinašajo drugačno dinamiko tumorskih lezij, se spreminjajo tudi kriteriji za oceno učinka terapije. Učinek imunoterapije, ki se uporablja za sistemsko zdravljenje tudi pri bolnikih z malignim melanomom, ocenjujemo po kriterijih iRECIST, ki temeljijo na kriterijih RECIST 1.1. Kriteriji se razlikujejo predvsem pri oceni progressa bolezni. Pri imunoterapiji se prvi radiološko ugotovljen progres bolezni oceni kot nepotrjen progres - iUPD (unconfirmed progression disease). Kontrolno preiskavo opravimo čez 4-8 tednov. V kolikor potrdimo, da je obseg bolezni večji kot na prvi preiskavi, gre za potrjen progres bolezni - iCPD (confirmed progression disease).

Pri 5 - 7% bolnikov na zdravljenju z imunoterapijo ugotavljamo *psevdo-progres* bolezni. Predvsem gre za mlajše bolnike z dobro odzivnim imunskim sistemom ter je lahko povezan s poslabšanjem kliničnega stanja. Razlikovanje med psevdo-progressom in pravim progresom predstavlja velik izziv in je pomembno predvsem z vidika nadaljevanja zdravljenja. Pri zdravljenju z imunoterapijo se lahko pojavi tudi nepričakovan hiter progres oz. *hiperprogres* bolezni z incidenco približno 13% (5,9-43,1%, meta-analiza Sehgal, 2021). Pri oceni hiperprogressa ocenjujemo predvsem stopnjo rasti tumorja, kinetiko rasti in zgodnje povečanje tumorskega bremena (v manj kot 2 mesecih za > 50% povečanje tumorskega bremena).

Z novimi oblikami zdravljenja se srečujemo z novimi stranskimi učinki, ki jih prav tako lahko ugotavljamo z radiološkimi slikovnimi preiskavami. Med stranske učinke imunoterapije uvrščamo kolitis, hepatitis, pnevmonitis, pankreatitis, tiroiditis, hipofizitis, encefalitis itd.

Sledenje

Slikovne preiskave (CT, MR, PET-CT) opravljamo vedno ob simptomih in znakih, pri stadijih IIB-IV pa po presoji onkologa tudi periodično na 3—12 mesecev prva 3 leta. Najbolj zanesljiva preiskava za identifikacijo bolnikov z metastatsko boleznijo ali ponovitvijo (bezgavke, submukozne metastaze) ostaja PET-CT.

Literatura

1. Hočevar, Marko, Strojan, Primož, Ocvirk, Janja, Reberšek, Martina, Boc, Marko, Perić, Barbara, Luzar, Boštjan, Pižem, Jože, Blatnik, Olga, Karner, Katarina Barbara, Bremec, Tomi, Planinšek Ručigaj, Tanja (2018). Priporočila za obravnavo bolnikov s kožnim melanomom. *Onkologija* (Ljubljana), letnik 22, številka 2, str. 32-50.
2. Marolt-Mušič, Maja, Hočevar, Marko, Podkrajšek, Maja, Kadivec, Maksimiljan (2003). Pomen ultrazvočne (UZ) preiskave za zamejitev malignega melanoma. *Onkologija* (Ljubljana), letnik 7, številka 2, str. 84-86.
3. Sehgal K. Hyperprogression in Patients With Cancer Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *JAMA Netw Open*. 2021 Mar 1;4(3):e211839. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1839. PMID: 33760084.
4. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774.
5. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, Lin NU, Litière S, Dancey J, Chen A, Hodi FS, Therasse P, Hoekstra OS, Shankar LK, Wolchok JD, Ballinger M, Caramella C, de Vries EGE; RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):e143-e152. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8. Epub 2017 Mar 2. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):e242. PMID: 28271869; PMCID: PMC5648544.

6. Chodakiewitz Y, Brown S, Boxerman JL, Brody JM, Rogg JM. Ipilimumab treatment associated pituitary hypophysitis: clinical presentation and imaging diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 Oct;125:125-30. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.06.011. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25127260.
7. Carpenter KJ, Murtagh RD, Lilienfeld H, Weber J, Murtagh FR. Ipilimumab-induced hypophysitis: MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Oct;30(9):1751-3. doi: 10.3174/ajnr.A1623. Epub 2009 May 27. PMID: 19474123; PMCID: PMC7051497.

Kirurško zdravljenje melanoma

Surgical treatment of melanoma

Marko Hočevar

Povzetek

Kirurško zdravljenje je najstarejši in še danes osnovni način zdravljenja kožnega melanoma. Pri bolnikih z melanomom tanjšim od 0,8 mm je ekscizija v lokalni anesteziji edino potrebno zdravljenje z več kot 95% ozdravitvijo. Pri bolnikih z melanomo debelejšim od 1 mm napravimo poleg ekscizije primarnega melanoma še biopsijo varovalne bezgavke, ki je najpomembnejši prognostični dejavnik. Bolniki z klinično ugotovljenimi zasevki v regionalnih bezgavkah potrebujejo disekcijo regionalne bezgavčne lože. V bližnji prihodnosti bomo ta poseg najverjetneje opravljali po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju. In transit zasevke omejene na ekstremitete lahko zdravimo glede na breme bolezni z elektrokemoterapijo ali hipertermično izolirano ekstremitetno perfuzijo. Pri oligometastaski bolezni ali pri bolnikih z rezistenco na sistemsko zdravljenje omejeno na posamične zasevke je smiselno opraviti metastazektomijo.

Ključne besede: ekscizija, biopsija varovalne bezgavke, disekcija bezgavčne lože, elektrokemoterapija, hipertermična izolirana ekstremitetna perfuzija, metastazektomija

Kirurgija malignega melanoma:

Kirurgija predstavlja pri melanomu podobno kot pri ostalih solidnih rakih temelj zdravljenja. Pri bolnikih z zgodnjim melanomom je preprosta ekscizija v lokalni anesteziji edino potrebno zdravljenje in takšnih bolnikov je skoraj 50% vseh bolnikov z melanomom. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo pa predstavlja kirurgija pomemben komplementaren del multimodalnega zdravljenja, ki vključuje še obsevanje in sistemsko zdravljenje.

Shematično lahko delimo kirurgijo melanoma v štiri področja:

1. Kirurgija primarne lezije
2. Kirurgija regionalnih bezgavk
3. Kirurgija in transit zasevkov
4. Kirurgija oddaljenih zasevkov

Ad 1. Pri kirurgiji primarne lezije ločimo biopsijo sumljive pigmentne lezije in definitivno kirurško zdravljenje, ki je odvisno od histopatološke diagnoze. V veliki večini primerov zato najprej napravimo samo biopsijo in histopatološko verifikacijo sumljive pigmentne lezije.

Biopsijo napravimo samo pri sumljivih pigmentnih lezijah. Profilaktične ekscizije klinično benignih pigmentnih lezij ne delamo. Pri dvomljivih pigmentnih lezijah lahko lezijo nekaj časa tudi opazujemo, vendar samo v primeru ko lezija ni zelo sumljiva za melanom, sicer je varnejša takojšna biopsija in histološka verifikacija.

Biopsija pigmentne lezije naj bo vretenasta ekscizija (diagnostična ekscizija) celotne lezije z lateralnim varnostnim robom 2-5 mm in v globino do podkožnega maščevja. Večji varnostni rob ni potreben, saj je 2-5 mm dovolj za benigne lezije (in 5 mm tudi za melanoma in situ), hkrati pa ne moti morebitne kasnejše biopsije varovalne bezgavke, ki je indicirana pri melanomu. Vretenasto ekscizijo orientiramo tako, da bo brazgotina omogočala morebitno kasnejšo reekscizijo z razširjenim varnostnim robom in ne bo motila limfne drenaže. Na okončinah jo zato orientiramo vzporedno z limfno drenažo (vzdolžno na okončino).

Samo izjemoma lahko napravimo incizijsko ali "punch" biopsijo pri velikih suspektnih pigmentnih lezijah, kjer bi ekscizija povzročila nepotrebno mutilacijo (npr. na obrazu, stopalo, dlan). Pri tem moramo biti pozorni, da napravimo biopsijo najbolj sumljivega predela in da zajema biopsija celotno debelino kože in pigmentne lezije.

Po pridobljenem histopatološkem izvidu načrtujemo definitivno kirurško zdravljenje, ki je v največji meri odvisno od debeline primarnega melanoma po Breslowu. Minimalni varnostni rob je pri vseh invazivnih

melanomih vsaj 1 cm. Maksimalni varnostni rob ni določen tako natančno, saj o tem nimamo zanesljivih podatkov randomiziranih raziskav, vendar naj ne bi bil večji kot 2 cm. Na ta način pri veliki večini bolnikov zagotovimo primarno zašitje rane. Tabela 1 prikazuje priporočene lateralne varnostne robove v odvisnosti od debeline primarnega melanoma.

T	Debelina	Varnostni rob
pTis	melanoma in situ	5 mm (<i>Kategorija 2A</i>)
pT1	0 - 1 mm	1 cm (<i>Kategorija 1</i>)
pT2	1 – 2 mm	1-2 cm (<i>Kategorija 1</i>)
pT3-4	> 2 mm	2 cm (<i>Kategorija 2A</i>)

Tabela 1: Varnostni rob pri eksciziji melanoma

Varnostni rob v globino mora biti enak minimalnemu varnostnemu robu, ekscizija pod globokofascijo pa ni potrebna. Pri vseh melanomih, pri katerih ni dosežen vsaj minimalni priporočen varnostni rob, je indicirana reekscizija. Primarno ekscizijo in eventuelno reekscizijo napravimo običajno v lokalni infiltrativni anesteziji.

Ad 2. Pri vseh bolnikih z invazivnim melanomom obstaja možnost zasevkov v področnih bezgavkah. Debelejši ko je primarni melanom, večja je verjetnost zasevkov. Zasevke delimo v klinično odkrite in klinično okultne. Klinično odkrijemo zasevke v bezgavkah s pomočjo palpacije ali ultrazvoka (UZ) regionalne bezgavčne lože in potrdimo s pomočjo aspiracijske biopsije s tanko iglo, katero lahko opravimo prosto ali UZ vodeno. Klinično okultnezasevke odkrijemo s pomočjo biopsije varovalne bezgavke.

Pri bolnikih z melanomom, ki nimajo klinično očitnih zasevkov v bezgavkah, je nadaljevanje obravnave odvisno od verjetnosti zasevkov v bezgavkah. Pri bolnikih stadija 0 in IA (T1a tumorji) je ta verjetnost nižja od 5% zato biopsija varovalne bezgavke ni potrebna. Bolnikom stadija IB (T1b tumorji), pri katerih je verjetnost za zasevek v varovalni bezgavki 5- 10%, predstavimo možnost biopsije varovalne bezgavke ter pretehtamo prednosti in slabosti posega ob sicer zelo dobri prognozi bolezni.

Bolnikom, ki imajo melanom debelejši kot 1 mm predlagamo biopsijo varovalne bezgavke. Bolnik mora pri tem dobiti jasno informacijo o prednostih (najpomembnejša prognostična informacija in s tem najnatančnejša zamejitev bolezni) in neželenih posledicah (5-10% možnost infekta, seroma, limfedema, krvavitve, tromboze, zapleti splošne anestezije) takšnega posega.

Pri biopsiji varovalne bezgavke sodelujejo kirurg onkolog, specialist nuklearne medicine in patolog, usmerjen v patologijo melanoma.

Najprej napravimo limfoscintigrafijo, da določimo bezgavčne lože v katere se drenira limfa iz področja primarnega melanoma ter število drenažnih (varovalnih) bezgavk v posamezni loži. V ta namen uporabljamo s Tc99m markiran nanokoloid, ki ga injiciramo ob primarni melanom ali ob brazgotino po diagnostični eksciziji. Mesta bezgavk na limfoscintigrafiji označimo na kožo. Tik pred samo operacijo lahko nato na ista mesta, kamor smo pred tem injicirali Tc99m nanokoloid, injiciramo še Patent Blue modrilo. Varovalna bezgavka je tako radioaktivna in modro obarvana. Od preostalih bezgavk in maščevja jo ločimo zaradi obarvanosti ter s pomočjo posebne sonde, ki zaznava radioaktivnost.

Vsako varovalno bezgavko po posebnem protokolu natančno preišče patolog. Intraoperativna histološka preiskava varovalne bezgavke po metodi zaledenelega reza je premalo natančna in jo zato neizvajamo. Biopsija varovane bezgavke je zanesljiva metoda, ki z več kot 95% natančnostjo napove status celotne bezgavčne lože. Manj kot 5% je lažno negativnih rezultatov (negativna varovalna bezgavka in klinično okultni zasevek v drugih bezgavkah iste lože).

Zaradi dobre prognoze in nizkega tveganja za ponovitev bolezni bolniki z negativno varovalnobezgavko s tem posegom zdravljenje zaključijo in nadaljujejo samo z rednim sledenjem.

Pri bolnikih z zasevkom v varovalni bezgavki se o nadaljevanju zdravljenja odločimo na podlagiocene tveganja za ponovitev oz. progres bolezni.

Bolniki z zasevkom < 0.3 mm imajo enako prognozo kot bolniki brez zasevkov v varovalni bezgavki zato je tudi pri njih zdravljenje končano in nadaljujejo z rednim sledenjem. Pri ostalih bolnikih z zasevki v varovalni bezgavki/bezgavkah najprej s slikovno diagnostiko izključimo oddaljene zasevke. Nato dokumentacijo predstavimo na multidisciplinarnem konziliju. Na odločitev o nadaljevanju zdravljenja vplivajo velikost in

število zasevka/ov, lastnosti primarnega tumorja, v kateri loži se nahaja obolela bezgavka, starost bolnika in morebitne kontraindikacije za sistemsko adjuvantno zdravljenje, možnost sledenja z UZ.

Pri bolnikih z zasevkom 0.3 – 1.0 mm je možnost sistemskega progressa bolezni za 10-25% višjakot pri tistih brez zasevkov ali z zasevki < 0.3 mm. Ti bolniki imajo dobrobit tako od dokončanjadisekcije bezgavčne lože ali od adjuvantnega sistemskega zdravljenja. Bolnik mora biti natančno informiran o prednostih in slabostih obeh metod. Če bolnik zaradi spremljajočih bolezni nima kontraindikacij za adjuvantno sistemsko zdravljenje ima le-ta prednost pred dokončanjem disekcije bezgavčne lože. Pri bolnikih z kontraindikacijami za adjuvantno sistemsko zdravljenje pa predstavimo možnost dokončanja disekcije bezgavčne lože (zlasti na vratu) ali aktivnega sledenja z UZ (zlasti ingvinalno).

Pri bolnikih z zasevkom velikosti > 1.0 mm svetujemo v prvi vrsti adjuvantno sistemsko zdravljenje, predstavimo pa tudi možnost dokončanja disekcije bezgavčne lože ali aktivnega sledenja. To predstavlja UZ regionalne bezgavčne lože na 3-12 mesecev.

Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za dodatne zasevke v ne-varovalnih bezgavkah, so tisti zekstrakapsularno invazijo, ulceracijo in/ali mikrosateliti primarnega tumorja, >3 prizadetebezgavke, >2 bezgavčne lože.

Pri bolnikih z klinično ugotovljenimi in citološko potrjenimi regionalnimi zasevki je indicirana disekcija področnih bezgavčnih lož. Pred tem moramo s pomočjo slikovnih preiskav vedno najprej izključiti sistemski razsoj bolezni. Z disekcijo odstranimo celotno bezgavčno ložo, ki vsebuje bezgavke z zasevki melanoma (vratna, pazdušna, dimeljska loža). Pri tem moramo upoštevati anatomske meje lože in načela onkološke kirurgije.

Vedno odstranimo tkivo celotne bezgavčne lože v bloku. Ekstirpacija posameznih povečanih bezgavk ni dopustna. Ustreznost posega lahko približno ocenimo iz števila odstranjenih bezgavk v končnem histopatološkem izvidu. Tako število odstranjenih bezgavk ne sme biti manjše od 15 pri vratnih disekcijah, 10 pri disekciji pazduhe in 5 pri ingvinalni disekciji.

Če se kožni melanom nahaja v predelu skalpa, je potrebno disekcijo vratnih bezgavk v odvisnosti od lege melanoma kombinirati s superficialno parotidektomijo ali disekcijo okcipitalnih bezgavk. Ingvinalno disekcijo kombiniramo z disekcijo iliakalnih in obturatornih bezgavk v primeru, ko PET CT ali CT medenice pokažeta razsoj v iliakalne/obturatorne bezgavke. Ustrežno opravljena disekcija bezgavčne lože ne izključuje povsem možnosti ponovitve bolezni v regionalni loži. Te so pogostejše v predelu vratu. Možnost ponovitve zmanjša adjuvantno obsevanje ter adjuvantno sistemsko zdravljenje.

V bližnji prihodnosti lahko pričakujemo pri klinično odkritih regionalnih zasevkih brez sistemskega razsoja bolezni najprej neoadjuvantno sistemsko zdravljenje in šele nato disekcijo področnih bezgavk. Takšno zdravljenje trenutno poteka samo v sklopu kliničnih raziskav katerih preliminarni rezultati se zelo optimistični. Pri približno 4-12% melanomov odkrijemo zasevke v bezgavkah (ali zelo redko sistemsko) ne da bi predhodno ali sočasno našli primarni melanom, prav tako pa tudi ni anamnestičnih podatkov o predhodnem primarnem melanomu. Zdravljenje je enako kot v primeru področnihzasevkov ob znanem primarnem melanomu - to je terapevtska disekcija celotne bezgavčne lože. Preživetje teh bolnikov se ne razlikuje od preživetja bolnikov z znanim primarnim melanomom (in enakim številom prizadetih bezgavk).

Ad 3. In transit zasevki melanoma so multifokalni kožni ali podkožni zasevki, ki se širijo po limfatičnem sistemu med mestom primarnega tumorja in regionalno bezgavčno ložo. Diagnozo vedno potrdimo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. Z zamejitvenimi preiskavami (PET CT, CT prsnega koša/abdomna) izključimo sistemski razsoj. Dokumentacijo bolnika predstavimo na multidisciplinarnem konziliju. Če obseg bolezni to dopušča, zdravljenje lokoregionalne ponovitve pričnemo s kirurškim posegom. Napredovalo, nereseptabilno lokoregionalno bolezen zdravimo sprva s sistemsko terapijo, po oceni uspeha zdravljenja pa ponovno razmislimo o kirurški odstranitvi.

Kirurško zdravljenje in transit zasevkov je odvisno od obsega bolezni. Pri majhnem tumorskem bremenu (manj kot 3-5 zasevkov, ki so manjši od 1-2 cm) in transit zasevek izrežemo v zdravo z minimalnim varnostnim robom, tako da je rano možno primarno zašiti. V primeru solitarnega in- transit zasevka lahko predlagamo tudi biopsijo varovalne bezgavke. Če je večje tumorsko breme je najbolj učinkovit način kirurškega zdravljenja hipertermična izolirana ekstremitetna perfuzija (HILP) uda s TNF α in Melfalanom, ki pa je velik operativni poseg in zato zahteva primerno splošno stanje. Učinkovit kirurški način zdravljenja omejenega obsega in transit zasevkov je tudi elektrokemoterapija.

Ad 4. Pri oddaljenih zasevkih je zdravljenje izbora sistemsko zdravljenje s tarčnimi zdravili ali imunoterapijo. Vloga kirurgije je omejena na oligometastatsko bolezn, kjer je možno zasevk/e v celoti izrezati ali v primerih,

ko samo določeni zasevki ne odgovorijo na sistemsko zdravljenje, ki je sicer uspešno.

Zaključek

Kirurgija je osnovno in najpomembnejše zdravljenje melanoma, ki tudi edino omogoča ozdravitev. V izbranih primerih (HILP) omogoči uporabo specifičnih zdravil, ki so sistemsko preveč toksična za klinično uporabo.

Literatura

1. https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_za_obravnavo_bolnikov_z_melanomom_2020.pdf
2. <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates-for-melanoma-skin-cancer-by-stage.html>
3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
4. <https://www.esmo.org/guidelines/melanoma>

Adjuvantno sistemsko zdravljenje kožnega melanoma

Adjuvant systemic treatment of cutaneous melanoma

Martina Reberšek

Povzetek

Bolniki z operiranim stadijem III in stadijem IV, brez ostanka bolezni, imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni. V zadnjem desetletju se je prognoza bolnikov z metastatskim kožnim melanomom zaradi sistema zdravljenja močno izboljšala z daljšimi preživetji. Tako so se po zaključenih kliničnih raziskavah faze III v zadnjih letih izboljšali tudi rezultati zdravljenja in prognoza z manjšo verjetnostjo ponovitve bolezni tudi pri bolnikih z operiranim kožnim melanomom v stadijih III in IV brez ostanka bolezni z uvedbo imunoterapije z zaviralci imunskih kontrolnih točk in tarčne terapije v primeru prisotne BRAF mutacije v adjuvantnem zdravljenju.

Ključne besede: adjuvantno zdravljenje, kožni melanom, imunoterapija, tarčno zdravljenje, BRAF in MEK

Uvod

Maligni melanom kože je eden najpogostejših vzrokov smrti zaradi raka in najpogostejši med kožnimi raki. Večina primerov kožnega melanoma je nizkega stadija, stadija I je okoli 80%, in bolniki ne potrebujejo dodatnega zdravljenja po radikalni operaciji. V primeru debelejšega primarnega melanoma, prisotne ulceracije, regionalno napredovale bolezni, pa je večja verjetnost ponovitve bolezni po operaciji s sistemskim razsojem. Do nekaj let nazaj smo imeli na voljo adjuvantno zdravljenje z visokimi odmerki interferona $\alpha 2b$, ki je po rezultatih kliničnih randomiziranih raziskav značilno podaljšalo preživetje brez ponovitve bolezni, ne pa tudi celokupnega preživetja. Tarčno sistemsko zdravljenje in imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk, ki je spremenila prognozo bolnikov z metastatskim melanomom, sta sedaj glede na rezultate randomiziranih kliničnih raziskav faze III odobreni tudi v adjuvantnem zdravljenju.

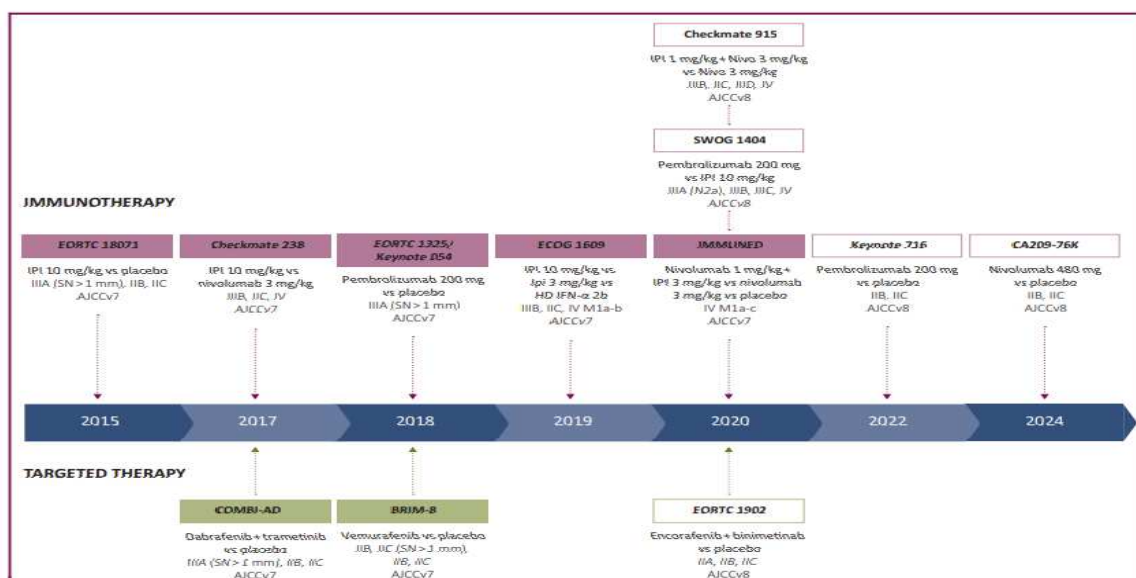


Figure 1. Timeline of the current and upcoming (grey) clinical trials in adjuvant melanoma treatment. AJCCv7, American Joint Committee on Cancer staging system version 7; AJCCv8, AJCC staging system version 8; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HD IFN- α , high-dose interferon-alpha; IPI, ipilimumab; Nivo, nivolumab; SN, sentinel node; SWOG, Southwest Oncology Group.

Slika 1: Časovnica poteka prospektivnih randomiziranih kliničnih raziskav adjuvantnega sistema zdravljenja kožnega melanoma

Adjuvantno sistemsko zdravljenje BRAF mutiranega kožnega melanoma z BRAF in MEK zaviralcema

V randomizirani klinični raziskavi faze III (COMBI-AD) so bolniki z operiranim kožnim melanomom stadija III (TNM klasifikacija, AJCC verzija 7) z BRAF mutacijo V600E ali V600K, prejeli ali BRAF zaviralec

dabrafenib v kombinaciji z MEK zaviralcem trametinibom ali placebo 12 mesecev. Kombinirano tarčno zdravljenje je bilo učinkovitejše napram placebo, z daljšim preživetjem brez ponovitve bolezni. Tudi iz te raziskave so bili izključeni bolniki s stadijem IIIA mikrometastazami < 1 mm v varovalni bezgavki. V začetni analizi po srednjem času sledenja 2.8 let, je kombinirano tarčno zdravljenje v primerjavi s placebo značilno izboljšal 3-letno preživetje brez ponovitve bolezni v 58 % proti 39 % (HR 0.47, P < 0.001). Profil toksičnosti je bil podoben kot pri tarčnem zdravljenju metastatske bolezni, z višjim deležem prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov (v 26%) kot v zdravljenju metastatske bolezni. Glede na rezultate podaljšanega 5-letnega sledenja se še vedno kaže dobrobit daljšega preživetja brez ponovitve bolezni pri bolnikih po 1-letnem tarčnem zdravljenju napram placebo, saj je 52 % bolnikov po tarčnem zdravljenju po 5 letih brez ponovitve bolezni napram 36% bolnikov po placebo (HR 0.51, 95 % CI 0.42-0.61) in 65% bolnikov po tarčnem zdravljenju brez oddaljenih metastaz napram 54% bolnikov po placebo (HR 0.55, 95 % CI 0.44-0.70). Post hoc analiza v skladu s TNM klasifikacijo, AJCC verzija 8, je pokazala podobno korist pri vseh stadijih z najnižjo dobrobitjo za stadij IIIA (4-letno preživetje brez ponovitve bolezni v populaciji z namenom zdravljenja 78 % v primerjavi z 71 % na placebo (HR 0.83, 95 % CI 0.38- 1.91). Bolniki s stadijem IIID (4-letno preživetje brez ponovitve bolezni v populaciji z namenom zdravljenja v 43% primerjavi z 18 % na placebo, HR 0.34, 95 % CI 0.14-0.79) so imeli še vedno slabšo prognozo, zaradi česar je smiselno razmisliti o novejših terapijah in neoadjuvantnem zdravljenju pri teh bolnikih.

Adjuvantno zdravljenje kožnega melanoma z zaviralci imunskih kontrolnih točk

Protitelo proti citotoksični T limfocitni antigen- proteinu (anti-CTLA-4): Ipilimumab

Leta 2015 so bili objavljeni rezultati prve randomizirane klinične raziskave faze III (EORTC 18071), v adjuvantnem zdravljenju bolnikov z operiranim kožnim melanomom v stadiju III (TNM klasifikacija, AJCC verzija 7). Bolniki z metastazami v bezgavkah <1 mm ali in-tranzit metastazami so bili izključeni iz raziskave. Bolniki so bili randomizirani 1 : 1 v skupino, ki je prejela ipilimumab v odmerku 10 mg/kg vsak dan po 3 tedne za štiri odmerke, ki jim je sledil odmerek vsake 3 mesece za obdobje do 3 let, ali v skupino, ki je prejela placebo. Klinična raziskava je dosegla primarni končni cilj, z izboljšanjem preživetja brez ponovitve bolezni v korist ipilimumaba (HR 0.75, P =0.0013). Profil toksičnosti je bil podoben kot pri kot pri bolnikih z metastatsko boleznijo.

Protitelesa proti beljakovini 1 programirane celične smrti (anti-PD1): nivolumab in pembrolizumab

Nivolumab in pembrolizumab sta glede na rezultate randomiziranih kliničnih raziskav v primerjavi z ipilimumabom učinkovitejša z ugodnejšim profilom toksičnosti. Pri bolnikih z operiranim kožnim melanomom stadija III sta nivolumab in pembrolizumab značilno izboljšala preživetje bolnikov brez ponovitve bolezni v primerjavi z ipilimumabom.

Nivolumab

V randomizirani klinični raziskavi CheckMate-238 so bolniki z operiranim melanomom stadija IIIB, IIIC ali IV brez ostanka bolezni melanoma (TNM klasifikacija, AJCC verzija 7) prejeli bodisi nivolumab 3 mg/kg na 2 tedna ali ipilimumab 10 mg/kg na 3 tedne v štirih odmerkih, ki jim je sledilo zdravljenje vsakih 12 tednov, do skupnega števila odmerkov v trajanju 1 leto. Posodobljena analiza 4-letnega sledenja je pokazala superiorno učinkovitost nivolumaba nad ipilimumabom glede preživetja brez ponovitve bolezni (HR 0.71 (95 % CI 0,60-0,86, P < 0,0003) in preživetja brez oddaljenih metastaz (HR 0.79, 95 % CI 0.63-0,99, P =0.045). Najnovejša analiza je poročala o podobnem celokupnem preživetju v obeh skupinah (78 % oziroma 77 %, HR 0.87, 95 % CI 0.66-1.14, P=0.31), manj bolnikov z nivolumabom je potrebovalo nadaljnje sistemsko zdravljenje, vključno z imunoterapijo (49 % z nivolumabom v primerjavi s 57 % z ipilimumabom). Bolniki v skupini z nivolumabom so imeli daljše preživetje brez ponovitve bolezni in sistemskega razsoja, ne glede na mutacijski status v BRAF genu, izraženosti PD-L1 in stadija bolezni.

Pembrolizumab

V randomizirani klinični raziskavi faze III (EORTC 1325/KEYNOTE-054) so bolniki z operiranim kožnim melanomom stadija IIII (TNM klasifikacija, AJCC verzija 7; vključen stadij IIIA z mikrometastazami > 1 mm v varovalni bezgavki in brez in-tranzit metastaz) prejeli bodisi pembrolizumab 200 mg v fiksnem odmerku na 3 tedne bodisi placebo 1 leto. Bolniki, ki so prejeli pembrolizumab, so imeli značilno daljše preživetje

brez ponovitve bolezni v primerjavi z bolniki na placebo (1-letno preživetje brez ponovitve bolezni 75.4 % napram 60.2 %, HR 0.57, $P < 0.001$) s podobnimi rezultati pri PD-L1-pozitivnih in PD-L1-negativnih tumorjih in profilom toksičnosti, kot pri napredovali bolezni (14.7 % bolnikov s stopnjo 3 do 5 z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov). Posodobljeni rezultati so pokazali trajno (HR 0.56 in 0.59 za 3 in 3.5 leta,) značilno izboljšanje v vseh podskupinah, zlasti glede na izraženost PD-L1, TNM klasifikacijo AJCC verzija 7 in AJCC verzija 8 ter status mutacij v BRAF genu. Prav tako je bilo tudi preživetje brez oddaljenih metastaz značilno daljše v korist pembrolizumaba (HR 0.55 in 0.60 za 3- in 3.5 letno sledenje). Podatki o celokupnem preživetju še niso bili objavljeni.

Kombinacija anti-CTLA-4 in anti-PD imunoterapije

V randomizirani klinični raziskavi kombinirane imunoterapije faze II (IMMUNED) se je ocenjevalo varnost in učinkovitost standardnega odmerka adjuvantnega nivolumaba 1 mg/kg in ipilimumaba 3 mg/kg ali samo nivolumaba v primerjavi s placebom pri bolnikih z operiranim stadijem IV brez ostanka bolezni. V populaciji z namenom zdravljenja je bilo 2-letno preživetje brez ponovitve bolezni 70 % (95 % CI 55.1-81.0) za nivolumab+ ipilimumab, 42 % (28.6-54.5) za nivolumab in 14 % (5.9- 25.7) za placebo, čeprav je bil v skupini s kombinirano imunoterapijo večji delež bolnikov z dobrim ECOG splošnim stanjem. Kot je bilo pričakovano, se je povečalo število z zdravljenjem povezanih toksičnosti stopnje 3 in 4 v skupini s kombinirano imunoterapijo v primerjavi z nivolumabom v monoterapiji (71 % v primerjavi s 27 %), s prekinitvijo zdravljenja pri 62 % bolnikov in srednjim časom zdravljenja le 6.5 tedna s kombiniranim zdravljenjem (po dveh ciklih). Bolniki z BRAF mutacijo so imeli večjo korist od zdravljenja z ipilimumabom in nivolumabom, kar je v skladu s podatki pri zdravljenju metastatske bolezni, ki kažejo na daljše celokupno preživetje pri kombinirani imunoterapiji. v tej podskupini 60 % v primerjavi z 48 % pri nivolumabu.

	EORTC 18071	COMBI-AD	CheckMate-238	EORTC 1325	IMMUNED
Drug	Ipilimumab	Dabrafenib + trametinib	Nivolumab	Pembrolizumab	Ipilimumab/nivolumab (A), nivolumab (B)
Comparator	Placebo	Placebo	Ipilimumab	Placebo	Placebo
Follow-up (F/U)					
Latest update	Aug 2019	Sept 2020	Sept 2020	Sept 2020	May 2020
Median F/U, months	84	59	48	42	28.4
RFS					
Median	27.6 months	NR	NR	NR	NR
1 year	—	88%	70%	75%	(A) 75%, (B) 52%
2 years	—	67%	63%	68%	(A) 70%, (B) 42%
3 years	—	58%	58%	63.7%	—
4 years	—	55%	52%	—	—
5 years	41%	52%	—	—	—
HR	0.76 (0.74-0.89)	0.51 (0.42-0.61)	0.71 (0.60-0.86)	0.59 (0.49-0.70)	(A) 0.23 (0.12-0.45), (B) 0.56 (0.33-0.94)
DMFS					
Median	48.3 months	NR	NR	NR	—
6 months	—	—	—	—	—
1 year	—	91%	80%	82.8%	—
2 years	—	77%	71%	73.5%	—
3 years	—	71%	65%	68.2%	—
4 years	—	67%	59%	—	—
5 years	—	65%	—	—	—
HR	0.76 (0.64-0.90)	0.55 (0.44-0.70)	0.96 (0.63-0.99)	0.60 (0.49-0.73)	—
OS					
Median	NR	NR	NR	NR	—
HR	0.72 (0.58-0.88)	0.57 (0.42-0.79)	—	—	—
Site of relapse					
Local	36%	32%	39%	41%	(A) 8.9%, (B) 11.9%
Distant	59%	59%	57%	51%	(A) 14.3%, (B) 39%
Both	—	5%	—	7%	(A) 1.8%, (B) 3.4%
Toxicity (treatment related)					
Any AE	94%	91%	96.9%	78%	(A) 96%, (B) 84%
Any AE G3/4	45%	41%	25.4%	15%	(A) 71%, (B) 27%
irAE	90%	—	85%	37%	—
irAE G3/4	42%	—	14%	7%	—
Discontinuation due to AE	48%	26%	8%	14%	(A) 62%, (B) 13%
Median exposure	4 doses	11.0 months	24 doses, 61% completed 1 year	18 doses	(A) 8 doses (6.5 weeks), (B) 18 doses (21.9 weeks)

AE, adverse event; DMFS, distant metastasis-free survival; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; G3/4, grade 3/4; HR, hazard ratio; irAE, immune-related adverse events; NR, not reported; OS, overall survival; RFS, relapse-free survival.

Slika 2: Rezultati prospektivnih randomiziranih kliničnih raziskav adjuvantnega sistemskega zdravljenja kožnega melanoma

Zaključek

Bolniki z operiranim stadijem III in IV brez ostanka bolezni imajo sedaj na voljo učinkovito adjuvantno sistemsko zdravljenje za zmanjšanje verjetnosti ponovitve bolezni in s tem daljšega preživetja. Pomembna je multidisciplinarna obravnava teh bolnikov in translacijo rezultatov kliničnih raziskav v vsakodnevno klinično prakso. Poleg splošnega stanja bolnika in sočasnih bolezni je potrebno tudi opredeliti absolutno tveganje za ponovitev bolezni pri vsakem bolniku in pretehtati dobrobiti zdravljenja napram zapletom in neželenim učinkom sistemskega zdravljenja. V prihodnosti si obetamo več od poznavanja prognostičnih in prediktivnih

biomarkerjev za sistemsko zdravljenje in vzrokov za rezistenco na zdravila ter tudi uspešnejšega obvladovanje neželenih učinkov sistemskega zdravljenja.

Literatura

1. Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2021.
2. Dimitriou F, Long GV, Menzies AM. Novel adjuvant options for cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 2021 Jul; 32(7):854-865.
3. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2020 Sep 17; 383(12):1139-1148.
4. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Nov; 21(11):1465-1477.
5. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, and et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Nov 20; 38(33):3925-3936.
6. Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020 May 16;395(10236):1558-1568.
7. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
8. www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_za_obravnavo_bolnikov_z_melanomom_2020.pdf

Sistemsko zdravljenje napredovalega in metastatskega malignega melanoma – tarčno zdravljenje

Systemic treatment of advanced and metastatic malignant melanoma - targeted therapy

Marko Boc

Povzetek

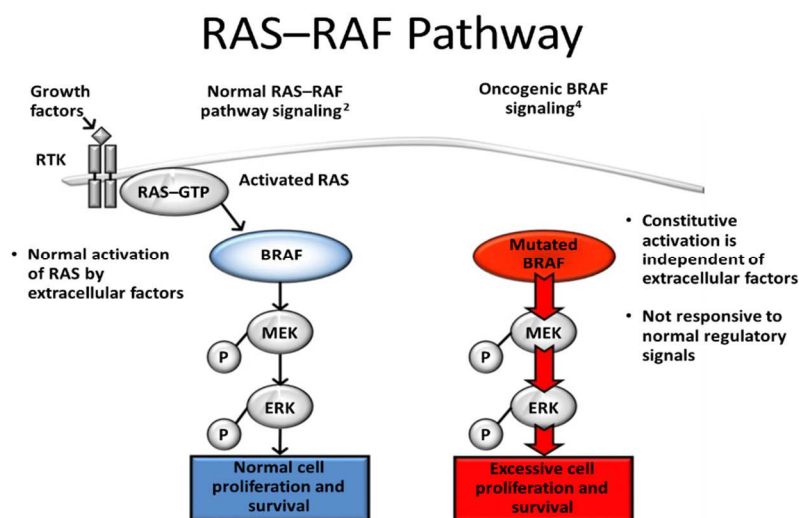
Dabrafenib, vemurafenib in encorafenib spadajo med močno potentne in učinkovite tirozin kinazne (TKI) zaviralce pri malignem melanomu z prisotno BRAFV600E mutacijo. So selektivni inhibitorji RAF kinaze tipa 1, ki predstavlja ključni del mitogen aktivirajoče protein. kinazne poti (MAPK). BRAFV600E mutacija je prisotna pri cca. 7% vseh rakov, pri malignem melanomu je prisotna v cca. 50% bolnikov. Kot smo navajeni tudi pri drugih tarčnih zdravilih je tudi pri BRAF zaviralcih velika težava pridobljena rezistenca na zdravljenje. Z kombiniranjem BRAF in MEK zaviralcev (trametinib, cobimetinib in binimetinib) lahko to rezistenco do določene mere presežemo in s tem bolnikom z metastatskim malignim melanomom omogočamo še daljša celokupna preživetja (OS) in preživetja brez napredovanja bolezni (PFS).

Ključne besede: BRAF inhibitorji, MEK inhibitorji, BRAF mutacija, MAPK celična pot, sistemsko zdravljenje

Uvod

V zadnjih desetih letih je zdravljenje bolnikov z metastatskim malignim melanomom močno napredovalo. Srednja preživetja bolnikov pred dobo tarčnih zdravil in imunoterapije so bila kratka, odvisno od metastatskih lokalizacij in njihovega števila so dosegala manj kot 1 leto. Z pojavom tarčnih zdravil se je prognoza bolnikov z metastatskim malignim melanomom močno izboljšala.

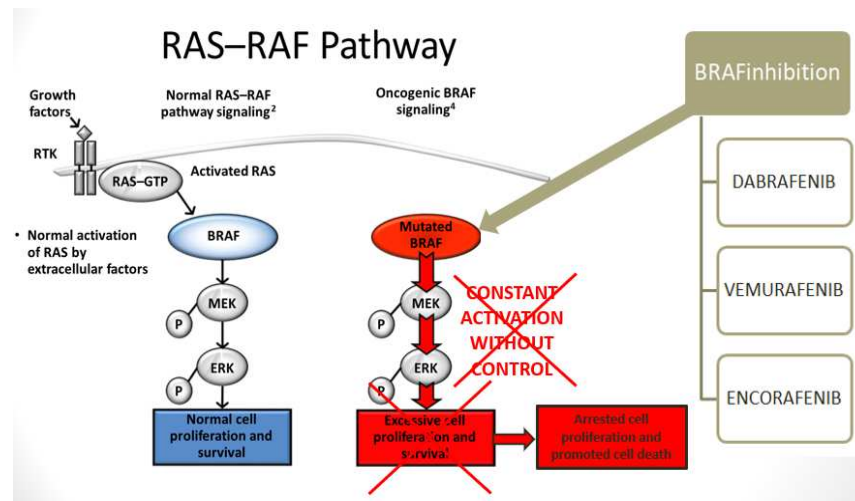
BRAF je serin-treonin specifična proteinska kinaza, ki spada v družino RAF kinaz, ki so del signalne poti MAPK (mitogen-aktivirana proteinska kinaza) (Slika 1).



Slika 1: Shema BRAF-MAPK celične poti

V normalni celici je RTK (receptor tirozin kinaze) aktiviran preko zunajceličnih rastnih dejavnikov, aktivacija MAPK celične poti pa v normalnih pogojih skrbi za normalno celično proliferacijo in preživetje celic. Pri celici, ki nosi v sebi BRAF mutacijo, pa pride do neodzivnosti maligne celice na normalne regulatorne signale, kar nato vodi v kontinuirano aktivacijo MAPK celične poti, ki je neodvisna od zunajceličnih dejavnikov. V takih pogojih pride do prekomerne celične proliferacije in podaljšanja celičnega preživetja. Z BRAF

inhibitorji prekinemo kontinuirano aktivacijo, kar vodi v prekinitev celične proliferacije in v celično smrt (Slika 2).



Slika 2: Shema delovanja BRAF inh na MAPK celično pot

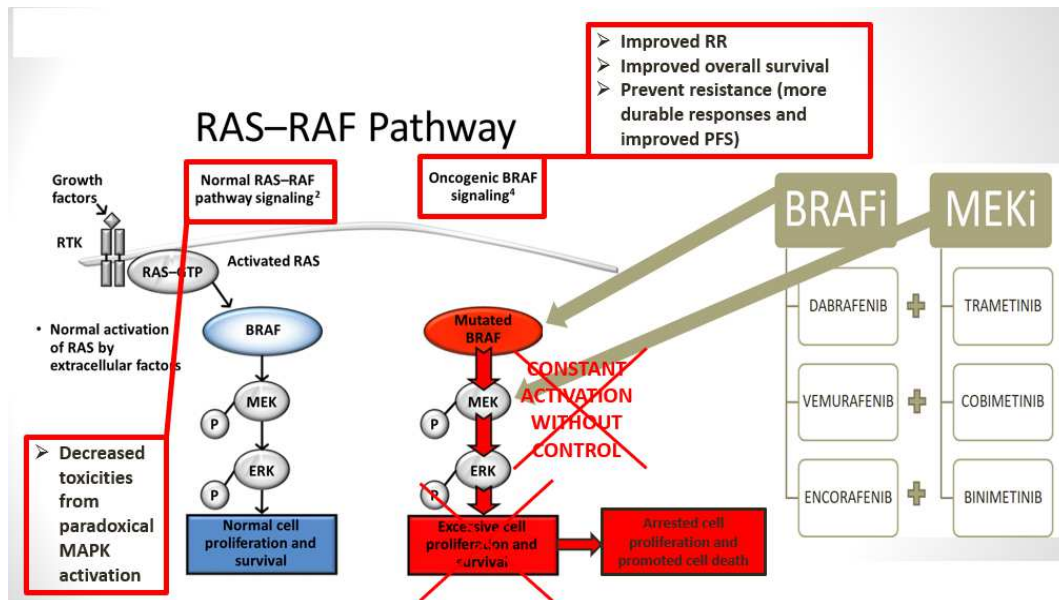
BRAF mutacija je prisotna pri cca. 50% bolnikov z malignim melanomom. Najpogostejša BRAF mutacija je BRAF^{V600E} mutacija, predstavlja več kot 90% BRAF mutacij pri bolnikih z BRAF mutiranim malignim melanomom. Poznamo še druge vrste BRAF mutacij (V600K, V600D, V600R), ki so manj pogoste a je pri njih zdravljenje z BRAF in MEK inhibitorji ravno tako učinkovito.

Monoterapija z BRAF zaviralci

Standardno zdravljenje danes predstavlja kombinacija BRAF in MEK zaviralca. BRAF zaviralci so učinkoviti tudi v monoterapiji, njihova značilnost je hiter odgovor z hitrim zmanjšanjem tumorskega bremena (objektivni odgovor na zdravljenje (ORR) dosežemo v 50-60%), vendar pa je ta učinek večinoma kratkotrajen z srednjim trajanjem odgovora (mDoR) 5-10 mesecev. Pri monoterapiji je srednji čas do napredovanja bolezni (mPFS) je cca. 9 mesecev, srednje celokupno preživetje (mOS) pa cca. 13 mesecev. Zaradi svojega načina delovanja so pri bolnikih z velikim bremenom bolezni z prisotnimi simptomi bolezni bolj primerna izbira zdravljenja kot imunoterapija, kjer je praviloma potreben daljši čas do nastanka učinka zdravljenja (povprečno 2 meseca).

Kombinirana terapija z BRAF in MEK zaviralci

Z dvojnimi BRAF in MEK zaviralnimi učinkom lahko do neke mere zaobidemo pridobljeno rezistenco na BRAF zaviralce. Na voljo so naslednje kombinacije: dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib, encorafenib/binimetinib. Z kombiniranim zdravljenjem še dodatno izboljšamo odgovore na zdravljenje (RR), celokupno preživetje (OS) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS). Poleg tega pa lahko s tem zmanjšamo pojavnost nekaterih neželenih učinkov, ki so značilni za zdravljenje z BRAF zaviralci in so posledica paradoksalne aktivacije MAPK celične poti (nastanek SCC, keratoakantomov) (Slika 3).



Slika 3: Shema kombinirane BRAF/MEK inhibicije na MAPK celično pot

Učinkovitost kombinirane terapije z BRAF in MEK zaviralci

Vse kombinacije BRAF in MEK zaviralcev so potentne in učinkovite. Večjih razlik med njimi ni. Raziskav, ki bi direktno primerjale različne kombinacije med sabo žal nimamo. Lahko sicer med sabo primerjamo podatke ključnih kliničnih raziskav, katerih omejitve pa so razlike v vključeni populaciji bolnikov. Podatke glede učinkovitosti različnih kombinacij BRAF in MEK zaviralcev prikazuje tabela 1.

	Dabrafenib 150 mg BID + Trametinib 2 mg QD ^[1]	Vemurafenib 960 mg BID (D1-28) + Cobimetinib 60 mg QD (D1-21) ^[2]	Encorafenib 450 mg QD + Binimetinib 45 mg BID ^[3]
N	563	247	192
ORR, %	68	70	76
CR	19	21	21
PR	49	49	55
SD	23	18	17
PD	6	7	7
DCR, %	91	93	93
Median PFS, mos	11.1	12.6	14.9
Median OS, mos	25.9	22.5	33.6

- Cross-trial comparison limited by differences in trial populations, i.e. % with LDH > ULN (DT: 34%; VC: 46%; EB: 29%)

Tabela 1: Primerjava učinkovitosti različnih kombinacij BRAF in MEK zaviralcev

Neželjeni učinki BRAF in MEK zaviralcev

Večina neželenih učinkov (NU) zdravljenja je skupna vsem kombinacijam BRAF in MEK zaviralcev. So pa določeni NU, ki se bogosteje pojavljajo pri določeni kombinaciji, kot na primer povišana telesna temperatura, ki je značilna za kombinacijo dabrafeniba in trametiniba ali pa fotosenzitivnost in kožni izpuščaj, ki je bolj značilen za kombinacijo vemurafeniba in cobimetiniba. NU, ki so značilni za MEK zaviralce so vpliv na srčno funkcijo (iztisni delež srca) in odstope očesne mrežnice. Najpogostejše NU različnih kombinacij BRAF in MEK zaviralcev prikazuje tabela 2.

Toxicity, % all/ % Gr ≥ 3	COMBI-D ^[1]	COMBI-V ^[2]	co-BRIM ^[3]	COLUMBUS ^[4]
	Dabrafenib Trametinib	Dabrafenib Trametinib	Vemurafenib Cobimetinib	Encorafenib Binimetinib
Pyrexia	63/5	53/4	26/2	20/4
Photosensitivity	--	4/0	28/2	4/0.5
Nausea	40/1	35/< 1	40/1	44/2
Arthralgia	28/1	24/1	32/2	29/1
Increased ALT	15/4	--	23/11	13/6 ^[5]
Hyperkeratosis	6/0	4/0	10/0	15/0.5
Hand-foot	6/<1	4/0	--	7/0
cuSCC	3/3	1/1	2/2	4/0
Decreased EF	4/1	8/4	8/1	8/2

Tabela 2: NU različnih kombinacij BRAF in MEK zaviralcev

Podatki o 5-letnem preživetju kombiniranega zdravljenja

Po petih letih spremljanja bolnikov, zdravljenih z dabrafenibom in trametinibom, ki so bili vključeni v raziskavi COMBI-d in COMBI-v se še vedno vidi učinek zdravljenja. Bolnikov ki so še vedno živi po 5 letih zdravljenja z omenjeno kombinacijo je 55%, 31% jih je brez dokazanega napredovanja bolezni. To velja za bolnike z boljšimi prognostičnimi kazalci (normalna vrednost laktatne dehidrogenaze (LDH) in <3 metastatske lokalizacije). Ob tem je 5-letno celokupno preživetje najboljše pri bolnikih z doseženim kompletnim odgovorom (CR) na zdravljenje, in sicer 71%, pri the bolnikih 5-letno preživetje brez dokazanega napredovanja bolezni znaša 49%. Pri bolnikih z manj ugodnimi prognostičnim značilnostmi 5-letno celokupno preživetje znaša 34% in 5-letno preživetje brez napredovanja bolezni 19%.

Tudi pri kombinaciji vemurafeniba in cobimetniba (raziskava coBRIM) imamo na voljo rezultate petletnega spremljanja. 5-letno celokupno preživetje vseh bolnikov ne glede na prognostične dejavnike pri tej kombinaciji znaša 31%, 5-letno preživetje brez napredovanja bolezni pa 14%. V kolikor pogledamo bolnike z boljšimi prognostičnimi značilnostmi pa 5-letno celokupno preživetje znaša 43%, od tega pri bolnikih z doseženim popolnim odgovorom na zdravljenje 5-letno celokupno preživetje znaša 55%.

Bolniki z zasevki v CŽS

Možganski zasevki so pri metastatskem malignem melanomu pogosti, historično, ugotovljeno z obdukcijo, naj bi bili prisotni pri 55-75% bolnikov z malignim melanomom. Zasevki v CŽS ne predstavljajo kontraindikacijo za zdravljenje z kombinacijo BRAF in MEK zaviralcev. Zdravila prehajajo preko možgansko-krvne bariere in delujejo tudi znotraj CŽS. Odgovor na zdravljenje znotraj CŽS ponavadi sledi odgovoru na zdravljenje v drugih organskih sistemih. Preživetja so daljša, v kolikor sistemsko zdravljenje kombiniramo z lokalnim zdravljenjem možganskih zasevkov. Z kombinacijo stereotaktične radiokirurgije in tarčnega zdravljenja z BRAF in MEK inhibitorji lahko dosežemo srednja celokupna preživetja cca. 18 mesecev, ob tem srednje trajanje controle bolezni znotraj CŽS znaša cca 13 mesecev. Negativni prognostični dejavniki v tem primeru predstavljajo starost, prisotnost bolezni izven CŽS, slabše splošno stanje, število in volumen zasevkov ter prisotnost simptomov možganskih zasevkov.

Zaključek

Kombinirana terapija z BRAF in MEK inhibitorji predstavlja standardno zdravljenje za bolnike z BRAF mutiranim metastatskim malignim melanomom. Učinkovita je z vseh vidikov učinkovitosti, podaljšuje celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni, z visokim odstotkom odgovora na zdravljenje

(>70%) in kontrolo bolezni (>90%) pa omogoča bolnikom hitro zmanjšanje simptomov bolezni in dobro kvaliteto življenja. Neželjeni učinki zdravljenja včasih predstavljajo izziv, ampak so večinoma obvladljivi.

Literatura:

1. Flaherty KT, et al. *New Strategies in Metastatic Melanoma: Oncogene-Defined Taxonomy Leads to Therapeutic Advances*. Clin Cancer Res 2011;17:4922–4928.
2. Lovly et al. *Routine Multiplex Mutational Profiling of Melanomas Enables Enrollment in Genotype-Driven Therapeutic Trials*. PLoS One. 2012; 7(4): e35309.
3. McArthur GA, et al. *Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study*. Lancet Oncol 2014; 15: 323-32.
4. Robert C, et al. *Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma*. N Engl J Med. 2019;381(7):626-636.
5. Ascierto PA, et al. *5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study*. Clin Cancer Res 2021;27:5225–35
6. Choong ES, et al. *Survival of patients with melanoma brain metastasis treated with stereotactic radiosurgery and active systemic drug therapies*. EJC 75 (2017): 169-178.
7. Larkin J, et al. *Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma*. N Engl J Med. 2014;371(20):1867-1876.
8. Ascierto PA, et al. *Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma*. EJC. 2020;126:33

Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma – imunoterapija

Systemic treatment of advanced melanoma - immunotherapy

Janja Ocvirk

Povzetek

Melanom je eno najbolj imunoloških malignih obolenj. Omenjeno temelji na podatkih o večji razširjenosti pri imunsko oslabljenih bolnikih, dokazih živahnih limfocitnih infiltratov tako pri primarnih tumorjih kot metastazah, dokumentiranem prepoznavanju antigenov melanoma s tumorsko infiltriranimi limfociti T in, kar je najpomembnejše, dokazih da se melanom odziva na imunoterapijo. Uporaba imunoterapije pri zdravljenju metastatskega melanoma je relativno pozno odkritje za to malignost. Nedavne študije so pokazale učinkovitost imunoterapije v monoterapiji, bistveno višjo stopnjo uspešnosti s kombinacijo imunoterapije, radioterapije ali tarčne terapije. Ob zdravljenju z imunoterapijo nastajajo imunsko pogojeni neželeni učinki, ki lahko prizadenejo enega ali več organov in lahko vodijo tudi v ukinitvev imunoterapije. Običajno pa so nizkih stopenj in dobro obvladljivi.

Ključne besede: melanoma, napredovali melanoma, imunoterapija, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab

Uvod

Imunoterapija je zaradi visoke imunogenosti tega tumorja ena najučinkovitejših terapevtskih strategij pri melanomu. Mehanizmi delovanja imunoterapije so osredotočeni na specifične tarče protiregulacijskih mehanizmov imunskega odziva. Vendar pa je imunoterapija povezana tudi z imunsko povezanimi neželenimi učinki, ki predstavljajo tkivno specifične disimunske vnetne odzive

Incidenca kožnega melanoma se je v zadnjih desetletjih hitro povečala. Melanom je v razvitem svetu deveta najpogostejša malignost in druga po umrljivosti. Vsako leto je v Sloveniji okoli 600 novih primerov melanoma in približno 130 bolnikov umre zaradi tega raka. Kljub preventivnim kampanjam se je pojavnost melanoma povečevala hitreje v primerjavi z večino drugih rakov. Bolniki z melanomom z oddaljenimi zasevki imajo 5-letno preživetje okoli 23 %, zaradi česar so metastaze glavni vzrok smrti zaradi melanoma.

V patogenezo melanoma je vključenih več dejavnikov, vključno z okoljskimi, genetskimi in imunološkimi. Visoka imunogenost melanoma je osnova razmerja med tem rakom in imunskim sistemom. Glavna značilnost imunskega sistema je prepoznavanje antigena. Znano je, da napredovanje melanoma temelji na pomanjkanju aktivacije imunskega sistema in sposobnosti tumorja, da naredi tako imenovani »imunski pobeg«. Značilnosti učinkovitega imunskega sistema vključujejo hitro, nespecifično fazo, ki aktivira prirojeni odziv, in drugi specifični prilagodljivi odziv. Odziv se začne s sproščanjem tumorskih antigenov, ki jih celice, ki predstavljajo antigen (APC), predstavljajo celicam T v bezgavkah. APC so predvsem dendritične celice (DC). Nato celice T, vključno s citotoksičnimi limfociti CD8+ (CTL), dosežejo tumor, kjer prepoznajo in ubijejo maligne celice ter prispevajo k realizaciji več antigenov raka. S tumorjem povezani antigeni, ki jih prepoznajo avtologna protitelesa in T celice, so bili identificirani in razvrščeni v melanom. Lahko jih označimo kot diferenciacijske antigene, kot so glikoprotein 100 (gp100), tirozinaza in Melan-A. Ključno vlogo pri aktivaciji imunskega sistema imajo kostimulatorne molekule. Te molekule delujejo tako, da aktivirajo odziv celic T, ojačajo signale ali preprečijo signale kompleksa T celic. Predstavljajo enega od ciljev imunoterapije pri zdravljenju metastatskega melanoma. Imunski sistem je sposoben obvladovati bolezen le v začetnih fazah, ko je tumor še v zgodnji fazi in so obrambni mehanizmi še učinkoviti; poleg tega rak povzroča izčrpanost imunskega sistema s stalno antigensko stimulacijo. Izčrpanost imunskega sistema in imunski pobeg omogočata, da melanom raste in postane metastatski. Na kratko, celice melanoma se lahko izognejo imunskemu odkrivanju z zmanjšanjem izražanja imunogenih tumorskih antigenov, zmanjšanjem kompleksa histokompatibilnosti razreda I (MHC I), spremembo procesa antigena, pridobivanjem imunosupresivnih celic, kot so T reg in supresorske celice,

pridobljene iz mieloidnih celic, in zmanjšanje imunosupresivnih molekul, kot so TGF β , vaskularno-
endotelijski rastni faktor (VEGF), adenozin ali encim indoleamin 2,3-dioksidogeneze (IDO) .

Imunoterapija je učinkovit sodoben pristop zdravljenja metastatskega melanoma

Nova imunoterapija je zdravljenje, ki je bilo najbolj raziskano pri metastatskem melanomu. Imunoterapijo lahko razdelimo v štiri glavne skupine. Prvi vključujejo biološka zdravila, kot so citokini, interferoni in faktorji, ki stimulirajo kolonije granulocitov in monocitov. Druga je strategija cepljenja, ki temelji na peptidu, na celotnem proteinu, na virusu, na DNK ali na DC. Tretja skupina temelji na posvojitveni celični terapiji, ki je sestavljena iz uporabe tako imenovanih celic ubijalk, aktiviranih z limfokinom (LAK), tumorsko infiltrirajočih limfocitov (TIL) in drugih specifičnih limfocitov. Četrto skupino sestavljajo zaviralci imunskih nadzornih točk. V zadnjem desetletju je imunološki izvor melanoma pripeljal do odkritja protiteles, usmerjenih proti specifičnim tarčam, kot sta programirana celična smrt 1 (PD-1) in anticitotoksični protein 4, povezan s T-limfociti (CTLA-4). Ta zadnja skupina zdravil, protitelasa proti PD-1 in CTLA-4 so zelo povečala odgovor na zdravljenje in podaljšali celotno preživetje (OS) bolnikov z napredovalim melanomom.

CTLA-4, ki je član naddružine CD28, se inducira po vezavi in aktivaciji CD28. B7-1 in B7-2 sta specifična liganda CTLA-4. Interakcije med CTLA-4 in aktiviranimi T celicami vodijo do drugega signala navzdol, ki blokira transkripcijo IL-2 in tako napredovanje skozi celični cikel. Najpomembnejša molekula, ki blokira CTLA-4, je ipilimumab. Študije so pokazale obetavne rezultate s to molekulo in trajnost odziva, tudi ko je bilo zdravljenje prekinjeno. Ipilimumab, človeško monoklonsko protitelo IgG1 proti CTLA-4, predstavlja prvi zaviralec imunskih nadzornih točk, ki smo ga uporabili pri zdravljenju metastatskega melanoma. Ena od novih meja zaviranja imunskih kontrolnih točk je možnost doseganja dolgoročnega preživetja zahvaljujoč spominu imunskega sistema. Dejstvo je, da imunoterapija tumor spremeni v kronično bolezen v odstotku blizu 20 %; v nedavni metaanalizi na skoraj 5000 bolnikih z napredovalim melanomom, zdravljenih z ipilimumabom, so avtorji pokazali, da je bilo skoraj 20 % bolnikov živih po 10 letih.

PD-1 je molekula na celični površini z zaviralnimi lastnostmi, izraženimi z aktiviranimi T in B celicami ter naravnimi limfociti ubijalci, ki uravnava efektorsko funkcijo. Študije so dokazale povečanje PD-1 pri melanomu, kar pomeni močno znižanje regulacije aktiviranih T celic, ki pomaga vzdrževati tumorske celice. Nivolumab in pembrolizumab ciljata na interakcijo med PD-1 in njegovima ligandoma PDL-1 in PDL-2; pri melanomu je ekspresija PDL-1 povečana s prisotnostjo limfocitov, ki izločajo interferon-gama iz mikrookolja. Številna preskušanja so preučevala učinkovitost nivolumaba in pembrolizumaba pri melanomu, zlasti v primerjavi z ipilimumabom, in so pokazala pomembno klinično učinkovitost. Ugotovili so tudi pomen ocene krožečih regulatornih T celic PD-1+ za napovedovanje odziva na zdravljenje na zaviralce PD-1, kot sta nivolumab in pembrolizumab. Obtočni PD-1+ Tregs se hitro zmanjšajo po začetku zdravljenja s protitelesi, ki blokirajo PD-1, z zmanjšanim tveganjem za napredovanje bolezni in metastatsko bolezen.

Ena od novih meja zaviranja imunskih kontrolnih točk je možnost doseganja dolgoročnega preživetja zahvaljujoč spominu imunskega sistema. Dejstvo je, da imunoterapija tumor spremeni v kronično bolezen v odstotku blizu 20 %; v nedavni metaanalizi na skoraj 5000 bolnikih z napredovalim melanomom, zdravljenih z ipilimumabom, so avtorji pokazali, da je bilo skoraj 20 % bolnikov živih po 10 letih.

Kombinirana imunoterapija in monoterapija

Študije so pokazale, da je učinkovitost zdravljenja raka v kombinaciji zdravil. Kljub uspehu zaviralcev imunskih nadzornih točk je le nekaj bolnikov doseglo trajne klinične odzive z monoterapijo. Pravzaprav je najuspešnejši rezultat teh zdravil možnost njihove uporabe v kombinaciji z drugimi blokatorji imunskih nadzornih točk, kemoterapijo, radioterapijo ali ciljno molekularno terapijo.

V preskušanju so bili bolniki naključno razporejeni tako, da so prejeli nivolumab in ipilimumab v kombinaciji, nivolumab in placebo ali samo ipilimumab. Šest let in pol po zdravljenju je bila pri udeležencih, ki so prejeli kombinacijo nivolumab-ipilimumab, večja verjetnost, da so živi in da niso imeli napredka v primerjavi s tistimi, ki so prejeli katero koli zdravilo samostojno. Ob izteku šestih let in pol je bilo 49 %

udeležencev, zdravljenih s kombinirano terapijo, živih v primerjavi z 42 % tistih, ki so se zdravili samo z nivolumabom, in 23 % tistih, ki so se zdravili samo z ipilimumabom. Preživetje brez napredovanja bolezni – odstotek živih bolnikov in pri katerih se rak ni poslabšal – je bilo 34 % v skupini s kombinirano terapijo, 29 % v skupini, ki je prejela samo nivolumab, in 7 % v skupini, ki je prejela samo ipilimumab. Mediana preživetja – čas, ko je bila vsaj polovica bolnikov še živa – je sledila istemu vzorcu. Pri bolnikih, zdravljenih z nivolumabom in ipilimumabom, je bila mediana preživetja 72,1 meseca ali nekaj več kot šest let. Pri tistih, ki so se zdravili samo z nivolumabom, je bila mediana preživetja 36,9 meseca, pri tistih, ki so se zdravili samo z ipilimumabom, pa 19,9 meseca.

Pri bolnikih z mutacijo BRAF je bilo idealno zaporedje zdravljenja ali izbira zaporedja kombinacije dolgo odprto vprašanje. Rezultati dveh velikih raziskav SECOMBIT - randomizirana primerjalna študija s tremi kraki, ki raziskuje kombinirano imunoterapijo (Ipilimumab plus Nivolumab), ki ji sledi ciljno kombinirano zdravljenje (Encorafenib plus Binimetinib) ali obratno pri bolnikih z metastatskim mutiranim melanomom z BRAF; njegova zasnova vključuje 8-tedensko indukcijo s ciljno kombinirano terapijo, ki ji sledi kombinirana imunoterapija in nato ciljna kombinacija do napredovanja in ECOG 6134 - randomizirano preskušanje faze III, v katerem so pri bolnikih z napredovalim melanomom primerjali ipilimumab in nivolumab, ki mu sledita dabrafenib plus trametinib v primerjavi z dabrafenibom plus trametinibom, ki jima sledita ipilimumab in nivolumab kažejo povečanje PFS in OS če pri BRAF mutiranih bolnikih najprej uporabimo kombinirano imunoterapijo- ipilimumab + nivolumab in šele na to kombinirano tarčno terapijo z BRAF+MEK inhibitorji. Pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim melanomom, ki se še niso zdravili (ne glede na status BRAF), je v primerjavi z nivolumabom z enim samim zdravilom kombinacija nivolumaba in ipilimumaba izboljšala PFS in interval brez zdravljenja ter imela trend k izboljšanju OS in preživetju, specifičnemu za melanom (MSS). Večina koristi kombinacije v primerjavi z monoterapijo z nivolumabom je bila omejena na bolnike z mutantno boleznijo BRAF. Pri bolnikih z melanomom divjega tipa BRAF je glede na nivolumab opaziti nestatistično pomemben trend za PFS in OS za nivolumab in ipilimumab. Vendar pa sta tako nivolumab plus ipilimumab kot nivolumab z enim zdravilom izboljšala PFS, OS in MSS v primerjavi z ipilimumabom z enim zdravilom. Splošni podatki za nivolumab in ipilimumab so prav tako pokazali močno prednost pred imunoterapijo z enim zdravilom (bodisi nivolumabom ali ipilimumabom) pri podaljšanju prekinitve zdravljenja. Ti podatki kažejo, da lahko nivolumab in ipilimumab mnogim bolnikom ponudita možnost za zdravljenje z namenom zdravljenj. Kraki, ki so vsebovali nivolumab, v primerjavi s samim ipilimumabom – Glede na sam ipilimumab so bili rezultati za dve kraki, ki sta vsebovali nivolumab, za celotno študijsko populacijo naslednji: Preživetje brez napredovanja bolezni – 6,5-letne stopnje PFS za kombinacijo in samo nivolumab so bile boljše (za nivolumab plus ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom, 34 proti 7 odstotkom, HR 0,42, 95 % IZ 0,35-0,51; za nivolumab v primerjavi z ipilimumabom versus 7 odstotkov, HR 0,53, 95% IZ 0,44-0,64). Splošno preživetje – 6,5-letne stopnje OS za kombinacijo in samo nivolumab so bile prav tako boljše (za nivolumab plus ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom, 49 proti 23 odstotkom, HR 0,52, 95-odstotni IZ 0,43-0,64; za nivolumab proti ipilimumabu versus 2 odstotkov, HR 0,63, 95 % IZ 0,52-0,76). Preživetje, specifično za melanom – V post-hoc analizi so bile tudi 6,5-letne stopnje MSS za kombinacijo in nivolumab boljše (za nivolumab plus ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom, 56 proti 27 odstotkom, HR 0,48, 95 % IZ 0,39-0,60). ; za nivolumab v primerjavi z ipilimumabom, 48 proti 27 odstotkom, HR 0,59, 95 % IZ 0,48-0,73). Nivolumab plus ipilimumab v primerjavi s samim nivolumabom – Glede na sam nivolumab so bili rezultati za kombinacijo za celotno študijsko populacijo naslednji: Preživetje brez napredovanja bolezni – 6,5-letna PFS se je povečala z nivolumabom in ipilimumabom v primerjavi s samim nivolumabom (34 proti 29 odstotkom, HR 0,79, 95 % IZ 0,65–0,97). Splošno preživetje – 6,5-letna OS za nivolumab in ipilimumab je bila 49 odstotkov v primerjavi z 42 odstotki pri nivolumabu (HR 0,84, 95-odstotni IZ 0,67-1,04). Preživetje, specifično za melanom – V post-hoc analizi je bil 6,5-letni MSS za nivolumab in ipilimumab 56 odstotkov v primerjavi z 48 odstotki za nivolumab (HR 0,81, 95-odstotni IZ 0,64-1,03).

Pembrolizumab — Za bolnike z divjim tipom bolezni BRAF in manj agresivno boleznijo ali tiste, ki ne morejo prenašati možne toksičnosti kombinirane imunoterapije, je zaviralec PD-1 kot monoterapija primerna alternativa. Na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj zgodnje faze in začetnih randomiziranih študij bolnikov z boleznijo, ki je odporna na ipilimumab, je bilapotrjena učinkovitost pembrolizumaba v monoterapiji. V teh študijah je pembrolizumab izboljšal tako PFS kot OS v primerjavi z ipilimumabom pri bolnikih, ki še niso prejeli imunoterapije. V preskušanju faze III (KEYNOTE-006) je bilo 834 bolnikov naključno razporejenih na pembrolizumab v primerjavi z ipilimumabom. Bolnikom je bilo dovoljeno, po

presoji raziskovalca, da prenehajo jemati pembrolizumab po najmanj šestih mesecih ob popolnem odzivu. Približno 35 odstotkov bolnikov je imelo mutacijo BRAF V600 in približno polovica teh je prejela predhodno zdravljenje z zaviralci BRAF ali MEK. Približno 3 odstotki bolnikov je prejelo predhodno imunoterapijo. Pri mediani spremljanja 58 mesecev glede na ipilimumab je pembrolizumab pokazal naslednje: Izboljšana mediana OS (33 v primerjavi s 16 meseci; petletni OS 39 proti 31 odstotkov; razmerje nevarnosti [HR] 0,73, 95 % IZ 0,61-0,88). Izboljšana mediana PFS (8,4 proti 3,4 meseca; štiriletna PFS 23 proti 7 odstotkom; HR 0,57, 95 % IZ 0,48-0,67). Višji cilj (42 proti 17 odstotkom) in stopnja popolnega odziva (14 proti 3 odstotkom). Stopnje toksičnosti stopnje ≥ 3 so bile podobne med pembrolizumabom in ipilimumabom (17 proti 20 odstotkom), prav tako pa so bile stopnje prekinitve zdravljenja, povezane z zdravljenjem (10 proti 9 odstotkov). Pembrolizumab je izboljšal tudi kakovost življenja in globalno zdravstveno stanje v sekundarni analizi na podlagi rezultatov, o katerih so poročali bolniki. V analizi podskupine je med tistimi, ki niso bili naivni na sistemsko zdravljenje (vključno z imunoterapijo, kemoterapijo in/ali zaviralci BRAF/MEK), pembrolizumab izboljšal tudi mediano OS (39 proti 17 mesecih) in PFS (12 proti 4 mesece) v primerjavi z ipilimumabom.

Kakšno je optimalno trajanje imunoterapije?

Za bolnike z metastatskim melanomom divjega tipa BRAF, ki prejemajo imunoterapijo z zaviralcem PD-1 v monoterapiji (tj. pembrolizumab ali nivolumab); ali nivolumab kot vzdrževalno zdravljenje po kombiniranem zdravljenju z nivolumabom in ipilimumabom, z delnim odzivom ali stabilno boleznijo, običajno izvajamo zdravljenje največ dve leti, če ni toksičnosti. Vendar pa se pri tistih s popolnim odzivom lahko monoterapijo prekinemo po vsaj šestih mesecih zdravljenja, če je bil popoln odziv potrjen na vsaj dveh sklopih ponovnih slikanj. Ta pristop temelji na učinkovitosti pembrolizumaba v randomiziranem preskušanju faze III (KEYNOTE-006) in drugih študijah.

Imunsko povezani neželeni učinki imunoterapije

Čeprav je imunoterapija tarčno zdravljenje in se zato bolje prenaša v primerjavi z običajno kemoterapijo, je bila povezana s pojavom novega panela disimunskih toksičnosti, imenovanega imunsko pogojeni neželeni učinki (NU). Poročali so o različnih NU po zdravljenju z zaviralci imunskih nadzornih točk. Le ti vključujejo dermatološke, gastrointestinalne, pljučne, endokrine, ledvične, oftalmološke, revmatične, srčno-žilne in hematološke neželene učinke, čeprav lahko potencialno prizadenejo katero koli tkivo. Dermatološki NU so najpogostejši in prizadenejo do 50 % zdravljenih bolnikov. Vključujejo izpuščaj, pruritus, dermatitis, vitiligo in bulozni dermatitis. Zanimivo je, da je razvoj vitiliga povezan z izboljšano prognozo tako pri zgodnji kot pri napredovali bolezni. Zlasti je bil razvoj vitiliga pri bolnikih z melanomom stadija III ali IV povezan z regresijo tumorja in podaljšanim preživetjem. Gastrointestinalni NU vključujejo kolitis, hepatitis in pankreatitis. Najpogostejši je kolitis, ki se običajno kaže kot driska in lahko prizadene do 40 % bolnikov. Hepatitis se lahko pojavi v do 30 % primerov in se kaže s povečanjem transaminaz. Pankreatitis, ki je manj pogost, se kaže s povečano amilazo/lipazo in značilnimi kliničnimi simptomi. O razvoju motenj ščitnice, kot sta hipertiroidizem in hipotiroidizem, so poročali pri 6–20 % bolnikov, zdravljenih z zaviralci nadzornih točk. Incidenca teh stanj je bila različna med bolniki, ki so prejeli posamezne vrste imunoterapije ali kombinacijo; študije so pokazale, da je pri bolnikih, zdravljenih s kombiniranim režimom, večja verjetnost za razvoj sprememb ščitnice, čeprav njihova patogeneza še vedno ni znana. Pljučni NU vključujejo pnevmonitis in sarkoidozo. V primeru razvoja pnevmonitisa med zdravljenjem je treba imunoterapijo prekiniti. Sarkoidoza je redka pljučna toksičnost pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce imunskih nadzornih točk. Mišično-skeletni in revmatološki neželeni učinki se pojavijo pri 2–12 % bolnikov in se lahko kažejo kot vnetni artritis, mialgije, miozitis in polimialgiji podobni sindromi. Neželeni učinki na ledvicah so bili opisani pri 2–5 % bolnikov in se običajno pojavijo v prvih 3–10 mesecih zdravljenja z anti-PD1 in v 2–3 mesecih zdravljenja z anti-CTLA-4. Ledvična toksičnost se lahko pojavi z oligurijo, hematurijo in perifernim edemom. Očesni NU se lahko kažejo s spremembo vida, otekanjem vidnega živca, uveitisom, episkleritisom in blefaritisom; so redki in imajo incidenco < 1 % pri bolnikih, ki prejemajo imunoterapijo. Nevrološki NU vključujejo miastenijo gravis, periferno nevropatijo, Guillain-Barrejev sindrom, encefalitis, aseptični meningitis, hipofizitis in transverzalni mielitis. Podobno kot očesni neželeni učinki so ti NU redki in prizadenejo manj kot 1 % bolnikov. NU, ki

prizadenejo srčno-žilni sistem, imajo incidenco < 1 %, se običajno pojavijo v prvem mesecu zdravljenja in vključujejo miokarditis, aritmije, perikarditis in okvarjeno ventrikularno funkcijo. Hematološki NU vključujejo avtoimunske hemolitične anemije, hemolitično uremični sindrom, limfopenijo, trombocitopenijo, plastično anemijo in pridobljeno hemofilijo. Ti neželeni učinki so redki.

Mehanizmi, ki so odgovorni za neuspeh zdravljenja, so različni in niso v celoti opredeljeni; izražanje nadomestnih imunskih nadzornih točk, kot je gen 3 za aktivacijo limfocitov (LAG-3), je posebna možnost. LAG-3 je receptor na celični površini, ki ga najdemo na aktiviranih CD4⁺ T celicah.³ LAG-3 vsebuje specifična vezavna mesta z visoko afiniteto za glavni kompleks histokompatibilnosti razreda II in deluje tako, da neposredno zavira aktivacijo T-celic ali pa uporaba tumorsko infiltrirajočih limfocitov TIL, kar že preizkušajo v kliničnih raziskavah.

Literatura

1. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:908.
2. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2022; 40:127.
3. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol* 2019; 30:582.
4. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med* 2022;386:24-34.
5. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20:1239.

Sistemsko zdravljenje melanomskih bolnikov z metastazami v centralnem živčnem sistemu

Systemic treatment of melanoma patients with central nervous system metastases

Nežka Hribernik

Povzetek

Bolniki z metastatskim melanomom in možganskimi zasevki (MZ) so posebna podskupina melanomskih bolnikov, za katero so značilna zelo slaba preživetja. Pri obravnavi teh bolnikov je ključen multidisciplinaren pristop, ki vključuje tako lokalno zdravljenje (nevrokirurgija, radioterapija) kot specifično onkološko sistemske zdravljenje. Z novimi možnostmi terapije so se preživetja bolnikov z MZ nekoliko izboljšala. Glede zaviralcev imunskih kontrolnih točk je kombinirana imunoterapija s PD-1/ CTLA-4 protitelesi uspešnejša napram mono-imunoterapiji. S kombinirano imunoterapijo je bil v kliničnih raziskavah pri bolnikih z asimptomatskimi MZ ugotovljen visok odgovor na zdravljenje ter dolgotrajne remisije. Pri bolnikih z simptomatskimi MZ tega uspeha niso beležili. Glede tarčne terapije z BRAF in MEK zaviralci je bil pri kombinaciji dabrafeniba in trametiniba dokazan hiter in visok delež odgovorov, vključno pri bolnikih, ki so prejeli sistemski glukokortikoid. Žal pa je bilo trajanje odgovorov kratko, povprečno manj kot 6 mesecev. Raziskujejo se novi načini zdravljenja, ki bodo dodatno izboljšali preživetja teh bolnikov.

Ključne besede: melanom, možganski zasevki, zaviralci imunskih kontrolnih točk, BRAF in MEK zaviralci

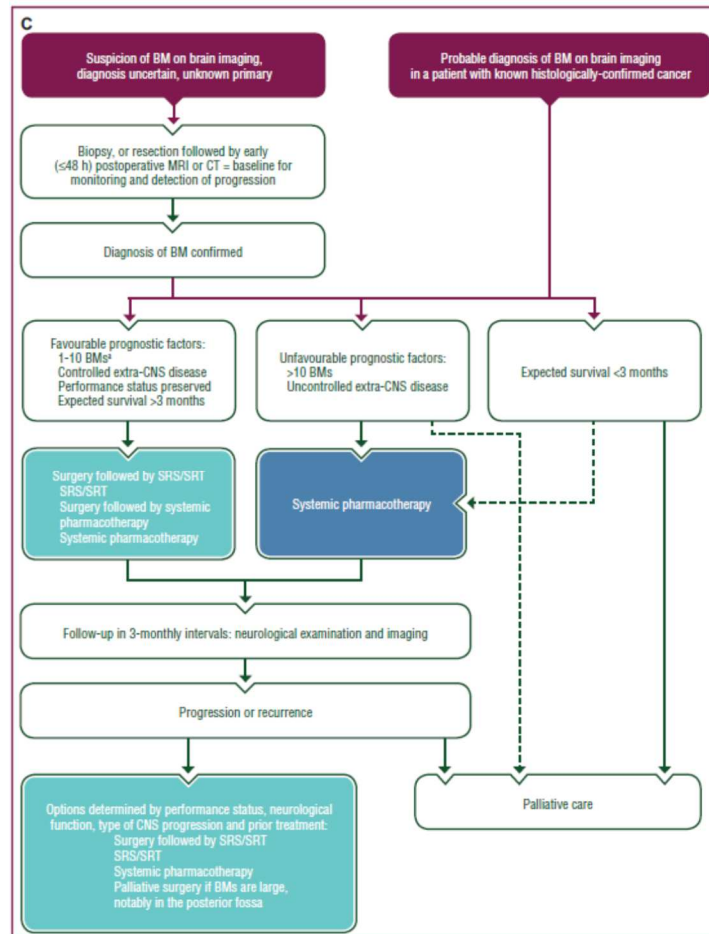
Vsebina

Melanom je najbolj agresiven kožni rak. Je eden izmed solidnih tumorjev z najvišjim tveganjem za pojav možganskih zasevkov (MZ). Pri bolnikih z melanomom so ti ob diagnozi metastatske bolezni prisotni v 10 – 20 %, delež pa se tekom zdravljenja zviša na 50%. MZ so pogosto mesto progressa bolezni in predstavljajo pomemben vzrok morbiditete in mortalitete. MZ razvijejo pogosteje mlajši moški, bolniki z melanomom skalpa in višjim mitotičnim indeksom. Znotraj stadija III je kumulativna incidenca najnižja za stadij III.A, najvišja pa za stadij III.D. Dokazana je tudi višja incidenca MZ pri bolnikih z BRAF in NRAS mutacijo ter izgubo PTEN.

V preteklosti so imeli melanomski bolniki z diagnosticiranimi MZ srednje preživetje okoli 4 mesece, ob prizadetosti leptomening pa še nižje. Edina možnost zdravljenja je bila kirurška resekcija ali zdravljenje z radioterapijo.

Področje obravnave melanomskih bolnikov z MZ je hitro razvijajoče se področje, v zadnjih letih z novimi oblikami specifične onkološke sistemske terapije še bolj. Obravnavo melanomskih MZ je treba ločevati od obravnave nemelanomskih MZ.

Obravnava bolnikov z melanomom in MZ je predvsem multidisciplinarna. Vsakega bolnika se prvo obravnava na multidisciplinarnem konziliju, kjer se za vsakega posameznega bolnika naredi najbolj optimalen načrt zdravljenja. Pri obravnavi je pomembno sodelovanje internista onkologa, ki vodi sistemske zdravljenje, ter radioterapevta in nevrokirurga, ki sta zadolžena za lokalno zdravljenje. V letu 2021 so bile v *Annals of Oncology* objavljena EANO-ESMO priporočila za obravnavo bolnikov z možganskimi metastazami solidnih tumorjev. Med drugim obravnavajo tudi bolnike z melanomom.



Slika 1: Obravnava melanomskih bolnikov z MZ. (referenca Le Rhun E. et al.)

Do nedavnega so bila na področju sistemske terapije melanomskih bolnikov z MZ vsa preizkušana zdravljenja (temozolamid, fotemustin) popolnoma neuspešna. Intrakranialni odgovori na zdravljenje so znašali pod 10%. Z prihodom zaviralcev imunskih kontrolnih točk (ZIKT) in tarčne terapije BRAF in MEK zaviralcev je na tem področju prišlo do znatnega napredka.

Prvi preizkušan ZIKT je bil ipilimumab (CTLA-4 monoklonsko protitelo). V prospektivni klinični raziskavi so bili pri bolnikih z asimptomatskimi MZ ugotovljeni 15 % intrakranialni odgovori. Pri bolnikih z simptomatskimi MZ, ki so potrebovali sistemski glukokortikoid, odgovorov na zdravljenje skoraj ni bilo (okoli 5%). S PD-1 zaviralcem pembrolizumabom (PD-1 monoklonsko protitelo) so bili dokazani nekoliko boljši intrakranialni odgovori na zdravljenje, okoli 22%. V raziskave je bilo vedno vključenih le malo bolnikov. Pri obeh vrstah ZIKT so bili vidni dolgotrajni odgovori (če bolnik odgovori na zdravljenje, ti trajajo dolgo).

Z zdravljenjem s kombinirano imunoterapijo (kombinacija CTLA-4 in PD-1 protiteles) je bil ugotovljen pomembno boljši odgovor na zdravljenje izven CŽS in znotraj. Klinična raziskava faze 2 CheckMate 204 je vključila tako bolnike z asimptomatskimi MZ (kohorta A) kot tudi s simptomatskimi zasevki (kohorta B). V kohorti A je bil ugotovljen odličen, 54.4% odgovor na zdravljenje intrakranialno, kar je najvišji odgovor ZIKT intrakranialno do sedaj pri melanomskih bolnikih. Odgovori so bili dolgotrajni. Enoletno celokupno preživetje je znašalo kar 82%. V kohorto B so bili vključeni bolniki s simptomatskimi MZ, ki so lahko prejeli sistemski glukokortikoid deksametazon do največ 4 mg dnevno oz ekvivalentni odmerek drugih glukokortikoidov. Odgovori na zdravljenje v tej kohorti pa so intrakranialno znašali le okoli 22%, srednje preživetje je bilo 8.7 mesecev.

Pri okoli 50 % bolnikov z melanomom je prisotna aktivirajoča mutacija *BRAF V600*. Ti bolniki imajo možnost tarčnega zdravljenja z BRAF in MEK zaviralci. O uspešnosti te terapije pri možganskih zasevkih nam je največ podatkov dala klinična raziskava COMBI-AD. Gre se za prospektivno klinično raziskavo faze 2, v kateri so melanomski bolniki z MZ prejeli tarčno terapijo z BRAF zaviralcem dabrafenibom in MEK zaviralcem trametinibom. V skupini bolnikov z asimptomatskimi MZ je bil ugotovljen 58% intrakranialni

odgovor na zdravljenje. Bistveno drugače kot pri ZIKT pri tarčni terapiji z BRAF in Mek zaviralci običajno odgovori niso dolgotrajni, srednji čas odgovora intrakranialno je v raziskavi znašal 6.5 mesecev.

Zaključek

V zadnjih letih je bil dosežen velik napredek na področju obravnave MZ, vendar še vedno pomemben delež melanomskih bolnikov z MZ ne odgovori na zdravljenje oziroma je to le kratkotrajno. V teku so zato številne raziskave, ki preučujejo nove kombinacije sistemske terapije, višje doze in nove terapevtike, ki bi imeli boljšo penetracijo intrakranialno.

Literatura

1. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahm F, et al; EANO Executive Board and ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol*. 2021 Nov;32(11):1332-1347. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.016.
2. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):976-983. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30053-5.
3. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018 May;19(5):672-681. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30139-6.
4. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(8):722-730. doi: 10.1056/NEJMoa1805453.
5. Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, Lao CD, Moschos SJ, Hamid O, et al. Safety and efficacy of the combination of nivolumab plus ipilimumab in patients with melanoma and asymptomatic or symptomatic brain metastases (CheckMate 204). *Neuro Oncol*. 2021 Nov 2;23(11):1961-1973.
6. Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF^{V600}-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jul;18(7):863-873. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30429-1.

Melanom v nosečnosti

Pregnancy-associated melanoma

Marija Ignjatović

Povzetek

Melanom je v današnjem času najpogostejši malignom v nosečnosti. Podatki glede prognoze nosečnic z melanomom so si zelo nasprotujoči. Več dejavnikov lahko vpliva na razvoj melanoma v nosečnosti. Imunska toleranca, ki je v nosečnosti fiziološka in pomembna za preživetje ploda znotraj telesa matere, se zdi najpomembnejša. Zdravljenje s sistemsko terapijo v času nosečnosti in dojenja načeloma ni indicirano. Dopolnilno zdravljenje se prestavi na poporodno obdobje, če čas, ki je minil od operativnega zdravljenja, to dovoljuje. V primeru, ko je potrebno zdraviti nosečnice z metastatsko boleznijo, je izbor zdravil zožen na vemurafenib in ipilimumab. Jasnih navodil o načrtovanju nosečnosti po zdravljenju melanoma ni.

Ključne besede: melanom v nosečnosti; prognoza in preživetje; dejavniki povezani s pojavom; prenos skozi posteljico; zdravljenje s sistemsko terapijo; nosečnost po zdravljenju

Uvod

Malignom v nosečnosti ni tako redek pojav, za njim zboli 1 izmed 1000 nosečnic. Najpogostejši malignomi v nosečnosti so malignom dojke, malignom materničnega vratu, malignom pljuč, limfom, levkemija in melanom.

Melanom v nosečnosti je v literaturi znan kot PAM (ang. *pregnancy-associated melanoma*), in pomeni melanom, ki je diagnosticiran v času nosečnosti ali v določenem poporodnem obdobju. To obdobje je različno definirano v kliničnih raziskavah (od 1 do 5 let), vendar najpogosteje govorijo o obdobju 2 leti po porodu

Kako pogost je melanom v nosečnosti in kakšna je prognoza

Do pred 2 desetletji je bil melanom 4. najpogostejši malignom v nosečnosti, medtem ko je sedaj najpogostejši (vsaki 3. malignom v nosečnosti je PAM). Pričakuje se, da bo število na novo zbolelih nosečnic v prihodnosti še večje zaradi stalne rasti incidence melanoma in vse bolj pogostih nosečnosti v starejših letih.

Podatki glede prognoze PAM-a so si zelo nasprotujoči. Starejša literatura pravi, da imajo nosečnice slabšo prognozo, medtem ko so si podatki iz novejših literature zelo nasprotujoči - ni razlike v preživetju med nosečniškim in nenosečniškim melanomom oz. imajo nakazano slabšo prognozo oz. imajo slabšo prognozo (17 % višjo smrtnost pri PAM-u).

Kaj lahko vpliva na pojav melanoma v nosečnosti

Melanom v nosečnosti je bil prvič omenjen v začetku prejšnjega stoletja. V prikazu primera so predstavili 33-let staro nosečnico, ki je zbolela za melanomom in umrla zaradi tega v 3. trimestru nosečnosti. V članku iz leta 1959 pa so prvič omenili možno povezavo med melanomom in nosečnostjo in sicer, da lahko nosečnost povzroči transformacijo nevusa v melanom ter da je tekom nosečnosti povečano tveganje metastaziranja. Do danes je ugotovljeno, da lahko več faktorjev vpliva na pojav melanoma v nosečnosti.

- **Hormoni.** Znan je vpliv hormona estrogena na melanocitne celice (spremenjena pigmentacija v nosečnosti, povečana incidenca melanoma po puberteti). Po vezavi hormona za receptorje, ki so prisotni tako na površini melanocitne celice kot v njeni citoplazmi, se aktivirajo ustrezne poti (estrogen->receptor na površini celice->negenomska pot; estrogen->receptor v citoplazmi->genomska pot). Rezultat le-tega je, intenzivna delitev in rast celice. Včasih so se antagonisti

estrogenskih receptorjev uporabljali v zdravljenju metastatske oblike melanoma, sedaj se zaradi slabe učinkovitosti ne več.

- **Rastni dejavniki v nosečnosti.** Nosečnost je stanje, ko se izločajo številni rastni dejavniki (inzulinu podoben rastni dejavnik -IGF; epidermalni rastni dejavnik – EGF; fibroblastni rastni dejavnik– FGF; trombocitni rastni dejavnik- PDGF), ki regulirajo razvoj placente in ploda. To so dejavniki, ki imajo tudi pomembno vlogo v tumorogenezi.
- **Z nosečnostjo povezan plazmatski protein A (PAPPA).** PPAPA je beljakovina, ki jo trofoblasti posteljice sproščajo med nosečnostjo. Ima pomembno vlogo pri nastanku in rastjo le-te. Pri melanomu preko IGF vpliva na razvoj melanoma, invazijo in metasaziranje.
- **Limfangiogeneza.** Ker je posteljica odlično prekrvljen organ, je limfangiogeneza pričakovano povečana v nosečnosti. Le-to je stanje, ki lahko doprinese lažjemu mestastaziranju v nosečnosti.
- **Imunska toleranca.** Stanje, ki ima verjetno najpomembnejšo vlogo v razvoju melanoma v nosečnosti, je imunska toleranca, sicer potrebna za preživetje ploda. Glavno vlogo v imunomodulaciji imajo ti. celice Treg (subpopulacija T limfocitov -Tly), ki regulirajo aktivnost drugih limfocitov in na ta način vzdržujejo toleranco na lastne antigene (preprečevanje avto imunosti), fetalne antigene (preprečevanje zavrnitve ploda) in tumorske antigene (omogočanje razvoja melanoma). Številne so podobnosti med trofoblastnimi celicami in njihovo okolico ter tumorskimi celicami in njihovo okolico.

Prenos skozi posteljico

Je izjemno redek pojav. Ni pojasnjeno, zakaj se to največkrat zgodi pri nosečnicah z melanomom (40%). Prenos skozi posteljico je odvisen od invazivnosti tumorja matere in (ne)zmožnosti ploda, da eliminira metastatske celice. Prisotnost znakov melanoma po rojstvu odseva stanje velikega bremena bolezni pri novorojenčku. Takoj po rojstvu (tudi ko znaki niso prisotni) se svetuje natančen pregled kože, rentgenogram pljuč, ultrazvok trebuha in laboratorijska analiza krvi (obvezno hepatogram in S100). Posteljico je potrebno poslati na histopatološko preiskavo. Novorojenčki z melanomom imajo zelo slabo prognozo, večina jih umre v prvih 3 mesecih življenja. Novorojenčki brez melanoma spadajo v visoko-rizično skupino in se morajo redno slediti najmanj do 3. leta starosti.

Ali je možno zdraviti nosečnice s sistemsko terapijo?

Sistemska terapija v času nosečnosti in dojenja načeloma ni indicirana. Dopolnilno sistemsko zdravljenje se odsvetuje ali pa se začetek zamakne na poporodno obdobje (kadar je to možno). V kolikor gre za metastasko bolezen, se po izčrpnem pogovoru z nosečnico na multidisciplinarnem konziliju, svetuje prekinitev nosečnosti v 1. ali 2. trimestru. V kolikor se nosečnica s tem ne strinja, so možnosti systemskega zdravljenja zelo omejene. Zdravljenje s kombinirano tarčno terapijo ni mogoče zaradi teratogenosti MEK inhibitorjev, vemurafenib je edino tarčno zdravilo, ki se lahko uporabi. Od zaviralcev imunskih kontrolnih točk (ZIKT), je glede na FDA kategorizacijo zdravil v nosečnosti, ipilimumab najboljša izbira (tabela 1)

Načrtovanje nosečnosti po zdravljenju melanoma

Smernice, ki bi bile v pomoč pri vsakodnevni praksi, ne obstajajo. Načeloma se odsvetuje nosečnost pri visoko rizičnem melanomu in sicer 2 do 5 let po zaključenem zdravljenju, predvsem iz razloga pogostih ponovitev bolezni v tem obdobju.

		ŽENSKA V RODNI DOBI (kontracepcija)	NOSEČNOST	DOJENJE	PLODNOST
BRAF INHIBITORJI	VEMURAFENIB	čas zdravljenja + 6 mesecev po zaključenem zdravljenju	NI TERATOGEN	NE	brez sprememb na reproduktivnih organih miškah
	DABRAFANIB	čas zdravljenja + ½ meseca po zaključenem zdravljenju	teratogen		podatkov pri ljudeh ni
MEK INHIBITORJI	KOBIMETNIB	čas zdravljenja + 3 mesece po zaključenem zdravljenju	smrt ploda teratogen		pri živalih niso izvedli študij plodnosti, opažali so neželene učinke
	TRAMETINIB	čas zdravljenja + dodatne 4 mesece po zaključenem zdravljenju	teratogen		
PD1 ZIKT	PEMBROLIZUMAB	čas zdravljenja + 4 mesece po zaključenem zdravljenju	okvara ploda		podatkov pri ljudeh ni
	NIVOLUMAB	čas zdravljenja + 5 mesecev po zaključenem zdravljenju	splav mrtvorojenost		brez sprememb na reproduktivnih organih samicah in samcev
CTLA4 ZIKT	IPILIMUMAB	čas zdravljenja + dodatne 3 mesece po zaključenem zdravljenju	možno tveganje za razvijajoč plod ni znano		

Tabela 1: Povzetek značilnosti zdravil, ki se uporabljajo v sistemskeem zdravljenju melanoma

Zaključek

O melanomu v nosečnosti se (še) ne ve veliko. Spremenjen predhodno obstoječi nevus ali na novo nastala pigmentna lezija v nosečnosti se mora opredeliti. Pogoste hiperpigmentacije v času nosečnosti so lahko včasih razlog za zapoznelo diagnozo melanoma. Medtem ko je zdravljenje primarnega tumorja enostavno, je zdravljenje metastaske bolezni kompleksno in zahteva multidisciplinarno obravnavo. Jasnih smernic ni, zato je potrebno vsak primer obravnavati individualno in imeti prilagojen pristop. Potrebne so nove raziskave za izboljšanje izida razsejanega melanoma v nosečnosti.

Literatura

1. Byrd BF Jr, McGanity WJ. The effect of pregnancy on the clinical course of malignant melanoma. *South Med J.* 1954;47:196-200.
2. Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, Bruggers CS, Harris RM, Zone JJ, Noyes RD, Bowen GM, Leachman SA. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol.* 2003 Jun 1;21(11):2179-86. doi: 10.1200/JCO.2003.12.149. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2010 Aug 1;28(22):3670. PMID: 12775744.
3. Driscoll MS, Martires K, Bieber AK, Pomeranz MK, Grant-Kels JM, Stein JA. Pregnancy and melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Oct;75(4):669-678. doi: 10.1016/j.jaad.2016.01.061. PMID: 27646737.
4. Still R, Brennecke S. Melanoma in pregnancy. *Obstetric Medicine.* 2017;10(3):107-112. doi:10.1177/1753495X17695001

5. Zelin, Enrico et al. "Melanoma in pregnancy: certainties unborn." *Melanoma management* vol. 7,3 MMT48. 30 Jul. 2020, doi:10.2217/mmt-2020-0007
6. Andrikopoulou A, Korakiti AM, Apostolidou K, Dimopoulos MA, Zagouri F. Immune checkpoint inhibitor administration during pregnancy: a case series. *ESMO Open*. 2021 Oct;6(5):100262. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100262. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34487972; PMCID: PMC8426195.
7. Cancer Council Australia Melanoma Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma. Sydney: Melanoma Institute Australia. [Version URL: <https://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?oldid=215123>, cited 2022 Mar 18]. Available from: <https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>.

Mesto radioterapije v zdravljenju melanoma

Place of radiotherapy in the treatment of melanoma

Primož Strojani

Povzetek

Čeprav velja melanom za radiorezistenten tumor, ima radioterapija tudi pri tem raku pomembno vlogo na vseh stopnjah razvoja bolezni. Pri lokalno omejeni bolezni je zdravljenje predvsem pooperativno, še posebej v primerih sluzničnega ali desmoplastičnega melanoma. Izjema je lentigo maligna melanom, kjer obsevamo primarni tumor, tudi s kurativnim namenom. Tudi bolniki s področnimi zasevki so največkrat obsevani po operaciji, kadar patolog v disektatu ugotovi negativne prognostične kazalce (nepopolna odstranitev, preraščanje bezgavčne kapsule, veliki/multipli zasevki), ki povečujejo verjetnost recidiva v operirani bezgavčni loži. Velik del bolnikov je obsevan s paliativnim namenom, v fazi sistemske razširjene bolezni. Kombinacija radioterapije in imunoterapije, ki jo ti bolniki pogosto prejemajo, vodi do potenciacije učinka sistemskega zdravljenja, včasih tudi do razvoja abskopalnega učinka.

Ključne besede: radioterapija, melanoma, kožni rak

Uvod

Melanom je maligni tumor z eno najhitreje rastočih incidenčnih stopenj. V večini primerov se pojavlja lokalno, tj. omejeno na mesto rasti primarnega tumorja; pri približno petini bolnikov je diagnoza postavljena, ko so že prisotne področne bezgavke, in le okoli 2-3% bolnikov ima ob diagnozi tudi sistemske zasevke. Čeprav velja melanom za dokaj radiorezistenten tumor, je radioterapija (RT) lahko učinkovit lokalni način zdravljenja tudi pri tem raku. Svoje mesto ima na vseh stopnjah razvoja bolezni ter predstavlja integralni del sodobne multidisciplinarnе obravnave bolnikov z melanomom.

RT kot primarno zdravljenje

RT nastopa v tej vlogi redko: bodisi da gre za bolnike, ki so odklonili predlagano operacijo, so v slabem splošnem stanju ali imajo obsežen lentigo maligna melanom kože, običajno v področju obraza. V zadnjem primeru je RT lahko učinkovito zdravljenje s kurativnim potencialom in predstavlja alternativo kirurgiji, kadar bi ta povzročila pomembno funkcionalno in/ali kozmetično okvaro.

RT kot pooperativno (adjuvantno) zdravljenje

Velik del obsevanih bolnikov z melanom sodi v to skupino, v kateri pa moramo ločiti med obsevanimi po operaciji primarnega tumorja oz. po operaciji področnih zasevkov. V obeh primerih je RT indicirana, kadar obstaja povečano tveganje za ponovitev bolezni v operativnem polju.

Po operaciji primarnega tumorja obsevamo, kadar rob ekscizije poteka v bližini tumorja ali je celo pozitiven in ponovna operacija ni možna oz. je bolnik ne dovoli; in kadar patolog v okolici primarnega tumorja ugotavlja obsežno satelitozo. V to skupino indikacij sodijo tudi zgodnji ali multipli lokalni recidivi.

Obstajata dve vrsti melanoma, kjer naj bi imelo pooperativno obsevanje po odstranitvi primarnega tumorja pomembnejšo vlogo kot pri kožnem melanomu. Prva je redk desmoplastični melanom področja glave in vratu, ki ga opredeljuje nevrotropizem (prisotnost melanomskih celic okoli živčnih ovojnic ali znotraj živcev) in ima povišano nagnjenje za lokalni recidiv po operaciji. Končni odgovor na vprašanje, ali pooperativna RT dejansko prispeva k boljši lokalni kontroli in preživetju teh bolnikov naj bi dala nedavno zaključena raziskava RTN2-TROG 08.09/ANZMTG 01.09, v kateri je sodeloval tudi Onkološki inštitut Ljubljana. Druga vrsta

melanoma je sluznični melanom, ki predstavlja manj kot 0.5% vseh melanom; polovica primerov se nahaja v področju glave in vratu. Kot kažejo retrospektivni pregledi, naj bi pooperativna RT izboljšala lokalno kontrolo ne samo po neradikalnem izrezu, pač pa tudi v primeru velikih primarnih tumorjev, prisotne perinevralne invazije in tumorjev sluznice nosne votline in obnosnih sinusov. Žal tako kombinirano zdravljenje ne vpliva na preživetje teh bolnikov.

Po operaciji področnih zasevkov obsevamo, kadar je disekciji neradikalna (R1 ali R2), v primeru prisotnega ekstrakapsularnega širjenja melanoma, velikih (≥ 3 -4 cm, odvisno od bezgavčne lože) in multiplih (≥ 1 -3, odvisno od bezgavčne lože) bezgavčnih zasevkov. Na obsevanje so napoteni tudi bolniki po operaciji recidiva v področnih bezgavkah. Retrospektivni pregledi so pokazali, da se po operaciji področnih zasevkov bolezen ponovi pri četrtini bolnikov in da pooperativna RT ta delež prepolovi. To je potrdila tudi za sedaj edina randomizirana raziskava faze III ANZMTG 01.02/TROG 02.01, ki pa med samo operirano in tudi obsevano skupino žal ni ugotovila razlik v preživetju.

RT je indicirana tudi pri bolnikih z zasevki, ugotovljenimi s pregledom varovalne bezgavke in po tehnično neustrezni operaciji. V obeh primerih je potrebna dodatna, bolj obsežna operacija: kadar ta zaradi slabšega splošnega stanja bolnika ni izvedljiva ali nanjo bolnik ne pristane oz. odkloni tudi sistemsko terapijo, predstavlja RT najboljšo možnost, ki učinkovito zmanjšuje tveganja za recidiv.

RT kot del paliativnega zdravljenja

S paliativnim namenom lahko obsevamo vedno, kadar kirurgija ni možna (neoperabilni zasevki, slabo splošno stanje bolnika) ali smiselna (multipli zasevki, multiorganska prizadetost). Obsevamo lahko zasevke v katerem koli organu ali delu telesa. Namen paliativnega zdravljenja je v prvi vrsti zmanjšati tumor in s tem znake in simptome, ki jih ta s svojim pritiskom in vraščanjem povzroča. Učinkovito lahko obsevamo zasevke v koži, kosteh (RT odpravi/zmanjša bolečino pri 60% bolnikov), zasevke, ki povzročajo utesnitev hrbtenjače (pooperativna RT podaljša interval do lokalnega recidiva oz. do pojava simptomov), možganske in druge zasevke. Poseben izziv predstavljajo zasevki v možganih, saj so ti slabše odzivni na sistemske terapije. Razvijejo se pri 50-60% bolnikov, pri več kot polovici so multipli. Manjše število asimptomatskih in manjših (do 3 cm) zasevkov lahko učinkovito zdravimo s stereotaktičnim obsevanjem, s katerim dosežemo lokalno kontrolo pri 80% lezij; vzrok smrti pri teh bolnikih je običajno napredovanje bolezni drugod v telesu. Bolnike z večjim številom zasevkov zdravimo z obsevanjem cele glave, kar pa le zanemarljivo podaljša (za 1-2 meseca) srednje preživetje, a izboljša stanje zmogljivosti in s tem kakovost življenja pri 60-70% bolnikov. Z uvedbo imunoterapevtikov v zdravljenje melanoma je potencialna dobrobit paliativnega obsevanja tudi imunostimulatorni učinek RT, ki prispeva k sinergističnemu delovanju obeh terapij in k razvoju abskopalnega učinka. Medtem ko sočasno zdravljenje z RT in imunoterapijo ne povečuje toksičnosti enega ali drugega zdravljenja, pa lahko kombinacija RT in sistemskega zdravljenja z BRAF in/ali MEK inhibitorji vodi do večje toksičnosti. Zato je v primeru predvidene RT aplikacijo teh zdravil potrebno začasno prekiniti oz. odložiti.

Literatura

1. Gorayski P, Burmeister B, Foote M. Radiotherapy for cutaneous melanoma: current and future applications. *Future Oncol* 2015;11:525-34.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines: Melanoma – cutaneous. Version 2.2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
3. Croker J, Burmeister B, Foote M. Neurotropic melanoma: the management of localised disease. *J Skin Cancer* 2012;2012:706452.
4. Hendrickx A, Cozzio A, Plasswilm L, et al. Radiotherapy for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma - a systematic review. *Radiat Oncol* 2020;15:174.

5. Grant-Freemantle MC, Lane O'Neill B, Clover AJP. The effectiveness of radiotherapy in the treatment of head and neck mucosal melanoma: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2021;43:323-33.
6. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:589-97.
7. Anvari A, Sasanpour P, Rajabzadeh Kheradmardi M. Radiotherapy and immunotherapy in melanoma brain metastases. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2021:S1658-3876(21)00110-2.
8. Takahashi J, Nagasawa S. Immunostimulatory effects of radiotherapy for local and systemic control of melanoma: a review. *Int J Mol Sci* 2020;21:9324.

Radiokirurgija možganskih zasevkov pri melanomu

Radiosurgery of brain metastases in melanoma

Uroš Smrdel

Povzetek

Melanom spada med tumorje, ki najpogosteje dajejo možganske zasevke. Sicer ne v absolutnem številu temveč relativno. Poleg simptomatskega zdravljenja, operacije, obsevanja celih možganov in sistemske terapije je ena od možnosti zdravljenja možganskih zasevkov tudi radiokirurgija(1).

Ključne besede: maligni melanom, možganski zasevki, radiokirurgija

Vsebina

Radiokirurgija ni nova tehnika, jo je pa napredek tehnologije popeljal na nov nivo. Prva poročila o radiokirurgiji so iz srede 20tega stoletja. Do takrat so se že razvile metode za intrakranialno lokalizacijo. Lars Lexell pa je v 50tih letih pričel z lokaliziranim obsevanjem intrakranialnih lezij s ciklotronom, kasnej pa je razvil tudi gama nož. Z uporabo in razvojem linearnih pospeševalnikov so tudi z njimi pričeli s stereotaktično radiokirurgijo. Najprej v Argentini, nato pa v ZDA. Prvi pospeševalniki za radiokirurgijo so bili le nekoliko prilagojeni običajni pospeševalniki. Nato pa se je razvoj nadaljeval s pospeševalniki, ki so bili namenjeni le radiokirurgiji (postopno tudi ekstrakranialni), sedaj pa ima že večina pospeševalnikov, možnost uporabe za namene radiokirurgije. Seveda ostaja v uporabi še vedno tudi gama nož in specializirani pospeševalniki, prihajajo pa spet tudi delci, najprej protoni. Vse tehnike radiokirurgije so do neke mere zamenljive med sabo, ravno tako ni nobenih jasnih dokazov, da bi bila ena tehnika boljša.

Pri odločanju glede zdravljenja bolnikov z radiokirurgijo je najbolj pomembno izbrati bolnika, ki bo imel dobrobit od zdravljenja. To velja tako za melanom kot za zasevke drugih tumorjev. Praviloma lahko z radiokirurgijo, ki je strogo lokalno zdravljenje zdravimo dobro omejene lezije. Tako na primer bolnika, ki ima melanozo mening z radiokirurgijo ne moremo zdraviti. Z modernejšimi napravami smo manj omejeni s številom lezij, še vedno pa smo omejeni s skupnim volumnom lezij. Glavni pokazatelj tega, ali bo bolnik imel korist od zdravljenja je stanje zmogljivosti. Sčasoma so razvili več lestvic, kin am povedo verjetnost uspeha zdravljenja. Najpogosteje sta uporabljana RPA indeks (rekurzivna particijska analiza) im pa GPA (Graded Prognostic Assesment), sedaj tudi že upoštevajoč molekularno genetske značilnosti tumorja(2,3). Ta orodja se nam pomagajo pri odločitvi glede primernosti bolnika za zdravljenje z radiokirurgijo. Vsekakor je pred odločitvijo o radiokirurgiji nujno potrebno imeti slike MR. Kjer smo se glede na regionalno naravo zdravljenja z obsevanjem celih možganov lahko zanašali na CT, to pri laokaliziranem zdravljenju tudi ni možno. Glede na število in velikost lezij, se nato odločimo za način radiokirurgije. Radiokirurgijo klasično izvajamo kot enkratni postopek (kar je tudi historično pogojeno z razvojem stereotaktičnega okvirja, ki je bil nekoč z vijaki pritrjen na lobanjo) vedno večkrat pa uporabljamo tudi frakcionirano radiokirurgijo, kar pomeni obsevanje z odmerki, ki so sicer nižji od tistih uporabljenih pri enkratni radiokirurgiji, a višjih kot se uporabljajo pri radioterapiji. Dokončno se glede zdravljenja z radiokirurgijo odločimo, ko bolnik pred načrtovanjem opravi še planirni MR.

Priprava bolnika na radiokirurgijo gre na Onkološkem inštitutu Ljubljana preko dveh konzilijev. Melanomski konzilij glede na značilnosti bolnika in njegovo dosedanje zdravljenje, možnosti nadaljnega zdravljenja in prognozo predlagazdravljenje z radiokirurgijo. Bolnikova dokumentacija je nato predstavljena še konziliju za možganske tumorje, kjer se dodatno pregleda slikovna dokumentacija in se odloči glede tehnične primernosti bolnika za radiokirurgijo in tudi režim radiokirurgije, ob čemer tudi sprožimo postopek priprave in obsevanja. Bolnik je nato poklican na pripravo, kjer mu napravimo masko, posnamemo CT in MR. Ob pripravi ima bolnik

tudi pogovor z radioterapevtom. Po izdelavi načrta nato prične z radiokirurgijo. Ob zaključku ima spet pregled na katerem tudi načrtujemo sledenje.

Na pregledu ob pripravi se z bolnikom tudi pogovorimo o možnih zapletih zdravljenja(4). Čeprav je radiokirurgija neinvaziven poseg in so komplikacije zdravljenja bistveno nižje kot pri operativnem zdravljenju so le te še vedno mogoče. Najpogostejši stranski učinek zdravljenja je gavobol. Običajno sicer zadoščajo običajni analgetiki, seveda je včasih potrebno poseči tudi po kortikosteroidih, če jih bolnik ni že prej prejemal oziroma dvigniti odmerke kortikosteroidov. Poseben problem pri melanoma in v nekoliko manjši meri tudi pri levičnem karcinomu je intratumorska krvavitev. Zasevki melanoma so pogosto hemoragični tako, da lahko ob radiokirurgiji dodatno zakrvavijo. Tveganje za krvavitev sicer ni veliko a obstaja, takrat je poleg kortikosteroidov potrebno tudi konzultirati nevrokirurga.

Nevrokirurgja je poleg tega potrebo konzultirati tudi v primeru večjih zasevkov, ki povzročajo težave zaradi učinka mase, saj radiokirurgija ne more zmanjšati tega učinka, prehodno pa ga lahko še ojača s povečanjem peritumorskega edema.

Zaradi možnosti povečanja edema in posledično dodatnih utesnitev, je posebna previdnost potrebna pri zasevkih v zadnji kotanji, kjer lahko že zmerno povečanje edema pripomore k nastanku hidrocefalusa ali pa pritisku na možgansko deblo.

Bolnika nato sledimo najprej po mesecu dni klinično, nato pa obdobje tako klinično kot z MR. Pri preiskavi z MR je potrebno sicer opozoriti, da je MR nekaj časa po zdravljenju manj zanesljiv pri ločevanju med progresom in psedoprogresom, ki smo ga povzročili z zdravljenjem in včasih potrebujemo tudi funkcionalno slikanje, za kar uporabljamo FET – PET preiskavo.

Pri zdravljenju z radiokirurgijo je pomembno to, da je zdravljenje zelo lokalno. Zaradi tega lahko bolnike zdravimo z radiokirurgijo tudi večkrat, pri čemer je seveda potrebno imeti stare obsevane načrte, da se izognemo prevelikemu prekrivanju odmerkov v zdravem tkivu.

Zaključek

Vsekakor je radiokirurgija možganskih zasevkov melanoma še en majhen delec v sestavljanju kako kontrolirati bolezen.

Literatura

1. Gutzmer R, Vordermark D, Hassel JC, Krex D, Wendl C, Schadendorf D, Sickmann T, Rieken S, Pukrop T, Höller C, Eigentler TK, Meier F. Melanoma brain metastases - Interdisciplinary management recommendations 2020. *Cancer Treat Rev*. 2020 Sep;89:102083. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102083. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32736188.
2. Soffietti R, Ahluwalia M, Lin N, Rudà R. Management of brain metastases according to molecular subtypes. *Nat Rev Neurol*. 2020 Oct;16(10):557-574. doi: 10.1038/s41582-020-0391-x. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32873927.
3. Sperduto PW, Mesko S, Li J, Cagney D, Aizer A, Lin NU, Nesbit E, Kruser TJ, Chan J, Braunstein S, Lee J, Kirkpatrick JP, Breen W, Brown PD, Shi D, Shih HA, Soliman H, Sahgal A, Shanley R, Sperduto WA, Lou E, Everett A, Boggs DH, Masucci L, Roberge D, Remick J, Plichta K, Buatti JM, Jain S, Gaspar LE, Wu CC, Wang TJC, Bryant J, Chuong M, An Y, Chiang V, Nakano T, Aoyama H, Mehta MP. Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 10;38(32):3773-3784. doi: 10.1200/JCO.20.01255. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32931399; PMCID: PMC7655019.

4. Fanous AA, Prasad D, Mathieu D, Fabiano AJ. Intracranial stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg Sci.* 2019 Feb;63(1):61-82. doi: 10.23736/S0390-5616.17.04210-2. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28945054.

Elektrokemoterapija

Electrochemotherapy

Gregor Serša in Maja Čemažar

Povzetek

Elektrokemoterapija je lokalna ablativna terapija, ki temelji na uporabi elektroporacije, kot dostavnega sistema za citostatika bleomicin ali cisplatin. Njena uporaba je predvsem za zdravljenje kožnih tumorjev, kot so kožne metastaze melanoma ali bazalno celični karcinomi. Elektrokemoterapija je v smernicah mnogih evropskih držav. Učinkovitost elektrokemoterapije je v povprečju za vse vrste kožnih tumorjev, 86% objektivnih odgovorov (OR) in 71% popolnih odgovorov (CR) po enkratni terapiji. Za zdravljenje so objavljeni standardizirani postopki, na voljo je certificiran generator električnih pulzov in različni tipi elektrod. Obstajajo pa razlike v stopnji odgovorov med različnimi tumorji. Bazalno celični so najbolj občutljivi, melanomski tumorji pa manj. Klinični napovedni dejavniki so zato vrsta tumorjev, ter velikost tumorjev in predhodna zdravljenja. Elektrokemoterapija povzroča imunogeno celično smrt in deluje kot in situ vakcinacija. Nedavne študije so dokazale sinergizem njenega delovanja z zaviralci imunskih kontrolnih točk pri bolnikih z melanomom.

Ključne besede: kožni tumorji, kožne metastaze, elektrokemoterapija

Kaj je elektrokemoterapija?

Elektrokemoterapija je sedaj že dobro uveljavljena lokalna ablativna terapija, ki se uporablja v približno 170 centrih po Evropi. Terapevtski pristop je sestavljen iz uporabe citostatika in aplikacije električnih pulzov, kot lokalnega dostavnega sistema za citostatike. Z aplikacijo električnih pulzov na tumor povzročimo elektroporacijo celic, ki postanejo permeabilne za molekule, ki sicer ne bi oziroma bi težko prehajale celično membrano. Elektroporacija začasno vzpostavi v membrani permeabilne strukture, ki omogočijo difuzijo molekul v celice. V nekaj sekundah, do minutah se te spremembe v membrani povrnejo v prvotno stanje. V elektrokemoterapiji se uporabljata dva citostatika, bleomicin in cisplatin. Bleomicin težko prehaja membrano, zato se njegova citotoksičnost z elektroporacijo poveča do 1000 krat, cisplatin pa nekaj desetkrat.

Elektrokemoterapija je bila dobro raziskana na pred kliničnem nivoju. S poskusi na tumorskih modelih na laboratorijskih miših, so bili optimizirani električni pulzi, ki imajo najboljši in vivo učinek, kot tudi njihovo število in pogoji za pokritost električnega polja v tumorju, ter doze citostatikov. V pred kliničnih poskusih se je tako pokazalo, da 8 električnih pulzov, jakosti 1300 V/cm, dolžine 100 μ s in frekvence 1 Hz, povzroči dobro elektroporacijo vrste različnih tumorjev za dober protitumorski učinek citostatikov. Enaki električni pulzi se uporabljajo tudi v kliniki, za zdravljenje kožnih tumorjev, različnih histologij.

Vrsta raziskav je tudi opredelila mehanizme, ki opredeljujejo učinek elektrokemoterapije. Prvi in najpomembnejši je povečana dostava citostatikov v celice. Dokazano je bilo, da se oba, bleomicin in cisplatin, signifikantno kopičita v tumorjih s pomočjo elektroporacije. Drugi mehanizem delovanja elektrokemoterapije so njeni vaskularni učinki. Aplikacijo električnih pulzov povzroči vazokonstrikcijo, zato se tudi citostatika dlje časa zadržujeta v tumorju. Poleg tega pa elektroporacija povzroči permeabilizacijo endotelijskih celic, kar sproži tudi žilno razdiralni učinek. Zato je elektrokemoterapija primerna tudi za zdravljenje krvavečih tumorjev. Tretji učinek pa je imunomodulatorni. Elektrokemoterapija sproži imunogeno celično smrt, tako z bleomicinom, kot tudi s cisplatinom. Zato se sproži lokalni imunski odziv, ki pripomore k celokupnem učinku elektrokemoterapije. To je učinek, ki je lasten še mnogim drugim ablativnim terapijam, in tudi radioterapiji. Nekaj dokazov pa je že zbranih na pred kliničnem nivoju, da je zato smiselno kombinirati elektrokemoterapijo z imunoterapijo, tako imunostimulatorno, kot tudi z inhibitorji imunskih kontrolnih točk.

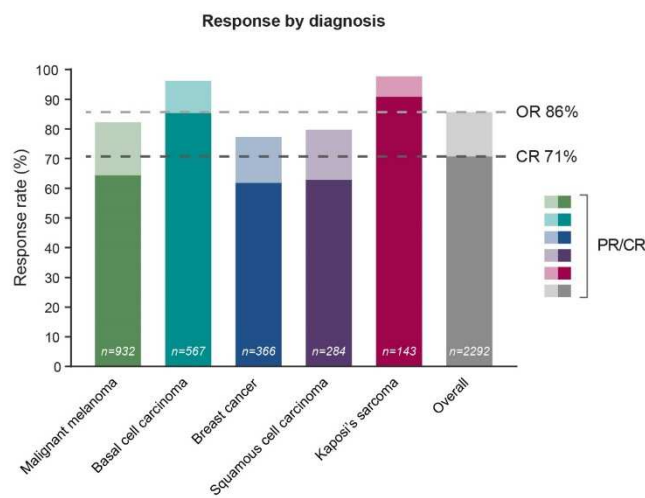
Klinični rezultati zdravljenja z elektrokemoterapijo

Prva multicentrična klinična študija zdravljenja z elektrokemoterapijo je bila objavljena leta 2006. Študija je bila zasnovana z namenom uporabiti pripravljene standardizirane postopke za elektrokemoterapijo na bolnikih s kožnimi tumorji, velikosti do 3 cm, različnih histologij. Bleomicin se je injiciral intravensko ali intratumoralno, cisplatin pa samo intratumoralno. Uporabljene so bile različne konfiguracije elektrod in generator električnih pulzov, ki so ga razvili v predhodnem EU projektu. V kliničnem EU projektu- ESOPE, smo tako pripravili standardizirane postopke zdravljenja in nedvoumno pokazali učinkovitost zdravljenja z elektrokemoterapijo. Rezultati projekta so pokazali od 70-90% lokalno kontrolo rasti tumorjev, i.e. 85% objektivnih odgovorov, tako melanomskih metastaz, kot metastaz raka dojke in drugih histologij. Ta objava je sprožila širšo uporabo elektrokemoterapije po Evropi, najprej predvsem v Italiji, kjer je tudi proizvajalec generatorja električnih pulzov, nato pa še po ostalih centrih, in predvsem v Nemčiji.

Centri, ki izvajajo elektrokemoterapijo se v veliki večini združujejo v InspECT konzorciju (International Network for Sharing Practice of Electrochemotherapy). Ta konzorcij zbira podatke o zdravljenju njihovih bolnikov, in tako tvori široko bazo, ki ima možnost analize različnih aspektov zdravljenja z elektrokemoterapijo. Tako je pred objavljen članek, ki je analiziral rezultate elektrokemoterapijo na 987 bolnikih in tumorskih nodulih. Učinek zdravljenja, nodule, in ne glede na histologijo bil OR 85% (70 CR; 15% delnih (PR); 11% stabilna bolezen (SD); 2% napredovanje bolezni (PD)), in glede na OR (61% CR; 22% PR; 12% SD; 3% PD). zaznali razliko v odzivih tumorjev glede histologijo, najboljši odziv je bil zaznan Kaposijevem sarkomu in bazalno karcinomu, slabši pa pri malignem raku dojke in ploščato celičnem

(Slika1,2). Iz kliničnih podatkov lahko napovedni dejavnik zdravljenja odvisen od tumorjev, poleg tega pa se slabše odzivajo pa predhodno že zdravljeni tumorji. nam je zdelo, da je potrebnih več raziskav, ki bi opredelile biološke napovedne dejavnike. Tako na nivoju značilnosti tumorskih celic, kot tudi tumorskega mikrookolja. Vemo, da je vaskularizacija tumorjev zelo pomembna za izid zdravljenja z elektrokemoterapijo. Predvidevamo, in na tumorskih modelih smo že dokazali, da so dobro ožiljeni tumorji z dobro mikrocirkulacijo krvi bolj občutljivi na elektrokemoterapijo. Žal pa kliničnih podatkov o tem še ni.

Drugi dejavnik, ki se nam zdi zelo je imunogenost tumorjev. Na tumorskih smo že pokazali, da je z večanjem imunogenosti tumorjev njihova večja. Tako je bil tudi v predkliničnih maligni melanom najmanj odziven drugi strani pa smo pokazali, da z zdravljenjem z interlevkinom-12 (IL-12) povečamo odzivnost tumorjev. Najbolj protitumorski učinek povečan pri manj tumorjih in najmanj pri bolj imunogenih odgovorijo dobro že na samo terapijo z elektrokemoterapijo. Elektrokemoterapijo bi *situ* vakcinacijo organizma. Klinična študija, potrjuje to možnost. V InspECT bazi smo napredovalno boleznijo in s kožnimi metastazami melanoma, ki so bili zdravljeni s pembrolizumabom in smo



Slika 1. Odgovori kožnih tumorjev na elektrokemoterapijo po enkratnem zdravljenju. Gehl J et al. 2018



Slika 2. Zdravljenje in učinek elektrokemoterapije bazalnoceličnega karcinoma na nosu bolnika.

kratkim bil zdravljenja z 2482 glede na tumorjev, je odgovorov bolnika 83% Smo pa na pri celičnem melanomu, karcinomu izluščimo, da je histologije večji tumorji in Pomembno pa se

pomemben modelih odzivnost poskusih tumor. Na adjuvantnim lahko je bil imunogenih tumorjih, ki

lahko imeli kot *in* ki smo jo objavili zbrali bolnike z

jim kožne metastaze dodatno zdravili z elektrokemoterapijo. Študija je pokazala da, v primerjavi s primerljivima skupinama bolnikov, ki so bili zdravljeni samo z elektrokemoterapijo in skupino, ki je bila zdravljena samo s pembrolizumabom, elektrokemoterapija doprinese k lokalnem učinku na kožnih metastazah, kot tudi izboljša sistemski odgovor zdravljenja, tako na oddaljenih zasevkih kot tudi s povečanim celokupnim preživetjem. Zato se nam zdi smiselno, da gredo raziskave v smeri kombiniranega zdravljenja elektrokemoterapije z zaviralci imunskih kontrolnih točk, ali pa z imunogeno terapijo, ki jo razvijamo, s plazmidom z zapisom za IL-12.

Učinki elektrokemoterapije na kožnih tumorjih so sedaj že dobro znani in primerljivi z učinkovitostjo drugih ablativnimi terapijami, kar je pokazala meta-analiza. Se pa elektrokemoterapija razvija tudi v smeri zdravljenja globoko ležečih tumorjev. V ta namen se izpopolnjujejo tehnični pristopi, z razvojem novih vrst elektrod. Prve študije na jetrnih tumorjih, trebušni slinavki, rektalnih tumorjih kažejo približno enako stopnjo odgovorov, kot pri kožnih tumorjih. Razvijajo in uveljavljajo pa se perkutani, endoskopski in laparoskopski pristopi.

Literatura

1. Marty M, Serša G, Garbay JR, Gehl J, Collins CG, Snoj M, Billard V, Geertsens PF, Larkin JO, Miklavčič D, Pavlović I, Paulin-Kosir SM, Čemažar M, Morsli N, Soden DM, Rudolf Z, Robert C, O'Sullivan GC, Mir LM. Electrochemotherapy – An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *EJC Suppl* 2006; **4**: 3-13.
2. Gehl J, Sersa G, Wichmann Matthiessen L, Muir T, Soden D, Occhini A, Quaglino P, Curatolo P, Campana L, Kunte C, Clover AJP, Bertino G, Farricha V, Odili J, Dahlstrom K, Benazzo M, Mir LM. Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta Oncol* 2018, **57**: 874-882.
3. Campana LG, Miklavcic D, Bertino G, Marconato R, Valpione S, Imarisio I, Vittoria Dieci M, Granziera E, Cemazar M, Alaibac M, sersa G. Electrochemotherapy of superficial tumors – Current status: Basic principles, operating procedures, shared indications, and emerging applications. *Sem Oncol* 2019; **46**: 173-91.
4. Clover AJP, deTerlizzi F, Bertino G, Curatolo P, Odili J, Campana LG, et al. Electrochemotherapy in the treatment of cutaneous malignancy: Outcomes and subgroup analysis from the cumulative results from the pan-European International Network for Sharing Practice in Electrochemotherapy gatabase for 2482 lesions in 987 patients (2008-2019). *Eur J Cancer* 2020; **138**: 30-40.
5. Sersa G, Ursic K, Cemazar M, Heller R, Bosnjak M, Campana LG. Biological factors of the tumor response to electrochemotherapy: review of evidence and a research roadmap. *EJSO* 2021; **47**: 1836-46.
6. Ursic K, Kos S, Kamensek U, Cemazar M, Miceska S, Markelc B, Bucek S, Staresinic B, Kloboves Prevodnik V, Heller R, Sersa G. Potentiation of electrochemotherapy effectiveness by immunostimulation with IL-12 gene electrotransfer in mice is dependent on tumor immune status. *J Controlled Release* 2021; **332**: 623-35.
7. Campana LG, Peric B, Mascherini M, Spina R, Kunte C, Kis E, Rozsa P, Quaglino P, Pritchard Jones R, Clover AJP, Curatolo P, Giorgione R, Cemazar M, de Terlizzi F, Bosnjak M, Sersa G. Combination of pembrolizumab with electrochemotherapy in cutaneous metastases from melanoma: A comparative retrospective study from the InspECT and Slovenian Cancer Registry. *Cancers* 2021; **13**: 4289.

Genska imunoterapija pri bazalno celičnem karcinomu: klinična študija faze I

Gene immunotherapy of basal cell carcinoma: phase I clinical trial

Maja Čemažar in Gregor Serša

Povzetek

Namen faze I kliničnega preskušanja je preučiti varnost in sprejemljivost zdravila za gensko terapijo, plazmida pHIL12, pri zdravljenju bazalnoceličnih karcinomov v predelu glave in vratu. Študija je zasnovana kot študija s povečevanjem odmerka z namenom ugotavljanja varnosti in sprejemljivosti zdravljenja. Poleg tega želimo ugotoviti kateri odmerek plazmida pHIL12 je varen in hkrati izzove biološko aktivnost interlevkina 12 (IL-12). Rezultati te študije bodo osnova za nadaljnje klinične študije, kjer bi gensko terapijo kombinirali s standardnimi lokalnimi terapijami, kot je radioterapija.

Ključne besede: bazalno celični karcinom, interlevkin 12, elektroporacija, genski elektroprenos, klinična študija faze I

Genska imunoterapija

Imunoterapije se v zadnjem času močno uveljavljajo pri zdravljenju različnih vrst raka in pri nekaterih prihajajo v prve linije zdravljenja. Trenutno so največji uspehi doseženi z zaviralci imunskih kontrolnih točk, razvijajo pa se tudi nove imunoterapije, ki temeljijo na celičnih terapijah (CART terapije), onkolitičnih virusih, tumorskih vakcinah in citokinih. Terapije, kjer so bili uporabljeni rekombinantni citokini so zelo veliko obetale zaradi izjemnih predkliničnih rezultatov, ki se pa žal niso potrdili v kliničnih študijah zaradi hudih neželenih učinkov.

Razvoj terapij s citokini se je zato razvijal predvsem v obliki genske imunoterapije, ki temelji na tem, da v organizem vnesemo gen za imunostimulatoren citokin, ki se potem v celicah izraža v nizkih količinah, ter dalj časa. To ne vodi v povišane serumske koncentracije in s tem povezano toksičnostjo in neželene učinke. Ker pa je za vnos genov v celice potreben vnosni sistem, se genska zdravljenja razvijajo v večih smereh. Vnosni sistemi lahko temeljijo na virusnih vektorjih (predvsem adeno, lenti in z adenovirusi povezani virusni vektorji) ali pa na nevirusnih vnosnih sistemih, ki so lahko kemični (različni polimerni nosilci) ali fizikalni kot je elektroporacija. Genska imunoterapija z IL-12, ki je bila posredovana z elektroporacijo (genski elektroprenos – GET), se je v mnogih predkliničnih študijah izkazala za uspešno na različnih tumorskih modelih. V kombinaciji z radioterapijo ali elektrokemoterapijo pa so bili doseženi še boljši protitumorski učinki, ki so vodili v ozdravitve primarnega tumorja in tudi v razvoj imunskega spomina. Kombinacija elektrokemoterapije in imunske genske terapije z IL-12 se že uporablja v veterinarski onkologiji za zdravljenje mastocitomov in oralnih melanomov.

V humani onkologiji se trenutno izvajajo klinične študije v ZDA za zdravljenje melanoma, karcinoma Merklovih celic in trojno negativnega raka dojke z uporabo GET plazmidne DNA z zapisom za humani IL-12.

Klinična študija faze I pri bazalno celičnem karcinomu

Bazalno celični karcinom obsega heterogene histološke različice, od zelo dobro omejenih in površinsko rastočih tumorjev do agresivnih, infiltrativno rastočih ali globoko invazivnih lezij. Zaradi zapletenih anatomskih stanj v nekaterih področjih glave (nos, orbitalni predel, ušesa) v kombinaciji z morebitno agresivnejšo obliko rasti lahko neustrezno prvo zdravljenje predstavlja resen terapevtski problem in vodi do ponovitve bolezni. Ponavljajoče se zdravljenje, bodisi kirurško bodisi obsevalno, je povezano z zmanjšano učinkovitostjo in/ali funkcionalno disfunkcijo na zdravljenem območju. Zato je s kliničnega vidika pomembno iskanje novih terapevtskih alternativ. V zadnjem času je imunoterapija postala pomembna tudi pri zdravljenju

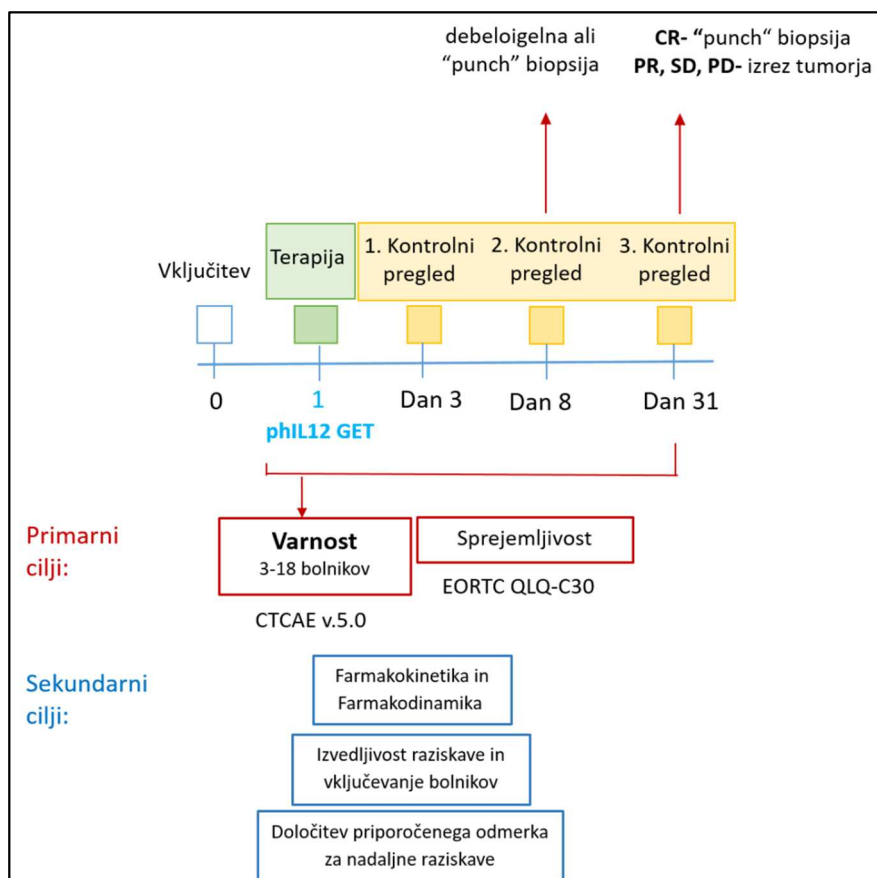
lokalno napredovalega ali metastatskega bazalno celičnega karcinoma s prvim odobrenim zaviralcem imunске kontrolne točke cemiplimabom, ki je postavil temelje za raziskave drugih imunoterapij.

Bazalno celični karcinom ima največje mutacijsko breme v primerjavi z drugimi kožnimi raki, kar pomeni, da je prisotnih veliko tumorskih neoantigenov, ki lahko povzročijo aktivacijo lokalnega imunskega odziva in s tem upočasnijo rast primarnega tumorja in metastaz. Rezultati kliničnih študij elektrokemoterapije različnih histoloških tipov kožnih tumorjev so pokazali, da je elektrokemoterapija učinkovitejša pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri drugih histoloških tipih, kar je verjetno posledica dodatnega sproščanja tumorskih antigenov v tumorsko mikrookolje iz celic, ki so umrle zaradi delovanja elektrokemoterapije. Ti dodatno sproščeni tumorski antigeni lahko vodijo v povečano aktivacijo imunskega sistema in eliminacijo tumorskih celic.

V skladu s temi ugotovitvami smo zasnovali klinično študijo GET plazmidne DNA z zapisom za IL-1 2 (phIL12), ki bi jo izvedli lokalno na tumorju z namenom stimulacije imunskega odziva. Klinično študijo smo zasnovali kot nerandomizirano študijo faze 1 za testiranje varnosti in sprejemljivosti naraščajočega odmerka plazmidne DNA phIL12 pri zdravljenju operabilnih bazalno celičnih karcinomov v področju glave in vratu.

Primarna cilja študije sta oceniti varnost in sprejemljivost genske imuno terapije. Sekundarni cilji pa so določiti farmakokinetiko, farmakodinamiko, izvedljivost raziskave in predvsem določiti odmerek plazmida, ki vodi v produkcijo proteina IL-12, ki je biološko aktiven, povzroči infiltracijo imunskih celic v tumor in ni toksičen, kar bo osnova za nadaljnje klinične raziskave.

Študijo sta odobrili Komisija Medicinske etike Republike Slovenije (RS) (0120-524/2020-12) in Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke RS. Študijo smo registrirana v podatkovni bazi ISRCTN (ISRCTN15479959) in Clinical Trials (NCT05077033), kjer so navedeni tudi vsi vključitveni in izključitveni kriteriji. Shema zdravljenja in kontrolni pregledi so predstavljeni na sliki 1.



Slika 1: Shema poteka klinične raziskave.

V študiji bomo testirali 3 odmerke phIL12 (0,5 mg/mL, 1 mg/mL and 2 mg/mL). Odmerke plazmidne DNA, protokol elektroporacije in število ponovitev terapije smo določili v ne-kliničnem delu študije, ki smo jo izvedli z mišjim ortologom phIL12 (pmIL12). Zdravljenje bomo izvedli v splošni anesteziji ali sedaciji,

odvisno od presoje anesteziologa. Plazmidna DNA bo injicirana intratumorsko in 5 minut za tem bomo na tumor dovedli električne pulze, ki se uporabljajo za elektrokemoterapijo, z generatorjem električnih pulzov Cliniporator. Po koncu terapije bo rana oskrbljena s standardnimi postopki. Ko se bodo bolniki prebudili iz anestezije, bo ocenjena toksičnost in morebitni neželeni učinki ter bolečina po zdravljenju (VAS lestvica). O času odpusta in potrebi po analgeziji se odloči glavni raziskovalec. Kontrolni pregledi so predvideni 3, 8, in 31 dan, kjer bomo bolnikom jemali brise iz mesta aplikacije plazmida, kri in bioptični vzorec za določitev farmakodinamike (koncentracija IL-12 in interferona γ v tumorju, število kopij plazmida v tumorju) in farmakokinetike (koncentracija IL-12 v serumu). Varnost terapije se bo ocenila po kriterijih CTCAEv5.0. Sprejemljivost terapije se bo spremljala z vprašalnikom o kakovosti življenja EORTC QLQ-C30. Če 31. dan po terapiji ne bo dosežen popolni odgovor tumorja, bo le-ta kirurško odstranjen. Odgovor tumorja se bo določal po RECISTv1.1 kriteriju.

Do sedaj smo v študijo vključili dva bolnika, ki sta bila zdravljenja z najnižjim odmerkom plazmida (0,5 mg/ml). Pri obeh smo ugotovili, da je študija varna, sprejemljiva, izvedljiva in da neželenih učinkov ni bilo. Pri obeh bolnikih je bila izvedena tudi kirurška odstranitev tumorja po 31. dnevu, ker sama genska imunska terapija z IL-12 pri uporabi najnižjega odmerka pHIL12 ni vodila v popolni odgovor tumorja.

Literatura

1. Bhatia S, Longino N V., Miller NJ, Kulikauskas R, Iyer JG, Ibrani D, Blom A, Byrd DR, Parvathaneni U, Twitty CG, et al. Intratumoral delivery of plasmid IL12 via electroporation leads to regression of injected and noninjected tumors in Merkel cell carcinoma. *Clin Cancer Res* (2020) 26:598–607. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0972
2. Cemazar M, Jarm T, Sersa G. Cancer Electrogenic Therapy with Interleukin-12. *Curr Gene Ther* (2010) 10:300–311. doi: 10.2174/156652310791823425
3. Daud AI, DeConti RC, Andrews S, Urbas P, Riker AI, Sondak VK, Munster PN, Sullivan DM, Ugen KE, Messina JL, et al. Phase I trial of interleukin-12 plasmid electroporation in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* (2008) 26:5896–5903. doi: 10.1200/JCO.2007.15.6794
4. Gehl J, Sersa G, Matthiessen LW, Muir T, Soden D, Occhini A, Quaglino P, Curatolo P, Campana LG, Kunte C, et al. Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta Oncol* (2018) 57:874–882. doi: 10.1080/0284186X.2018.1454602
5. Kos S, Bosnjak M, Jesenko T, Markelc B, Kamensek U, Znidar K, Matkovic U, Rencelj A, Sersa G, Hudej R, et al. Non-Clinical In Vitro Evaluation of Antibiotic Resistance Gene-Free Plasmids Encoding Human or Murine IL-12 Intended for First-in-Human Clinical Study. *Pharmaceutics* (2021) 13:1739. doi: 10.3390/PHARMACEUTICS13101739
6. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Kaatz M, Lewis KD, Basset-Seguín N, Chang ALS, Dalle S, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* (2021) 22:848–857. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00126-1
7. Telli ML, Nagata H, Wapnir I, Acharya CR, Zablotsky K, Fox BA, Bifulco CB, Jensen SM, Ballesteros-Merino C, Le MH, et al. Intratumoral Plasmid IL12 Expands CD8 + T Cells and Induces a CXCR3 Gene Signature in Triple-negative Breast Tumors that Sensitizes Patients to Anti-PD-1 Therapy. *Clin Cancer Res* (2021) 27:2481–2493. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3944

Metastatski maligni melanom s prisotno BRAF mutacijo: klinični primer zdravljenja z BRAF in MEK zaviralci

Treatment of metastatic malignant melanoma with BRAF and MEK inhibitors: Case report

Rozala Arko, Marko Boc

Povzetek

Bolniki z metastatskim malignim melanomom s prisotno BRAF mutacijo tumorskih celic so kandidati za tarčno zdravljenje z BRAF in MEK zaviralci. Pričujoči klinični primer nas vodi od diagnoze malignega melanoma do sistemskega zdravljenja metastatskega malignega melanoma z BRAF in MEK zaviralcema.

Ključne besede: metastatski maligni melanom, BRAF mutacija, tarčno zdravljenje, BRAF in MEK zaviralci, dabrafenib in trametinib.

Uvod

Približno 40 do 60 odstotkov bolnikov z malignim melanomom ima prisotno BRAF mutacijo tumorskih celic (1). BRAF mutacija vodi v aktivacijo MAPK (z mitogenom aktivirana proteinkinaza) signalne poti, kar vodi v konstantno proliferacijo in rast tumorskih celic. Testiranje tumorskih celic malignega melanoma na prisotnost BRAF mutacije sodi med rutinske preiskave ob postavitvi diagnoze, saj so bolniki s prisotno BRAF mutacijo kandidati za zdravljenje z BRAF in MEK zaviralci. Kombinirano zdravljenje z BRAF in MEK zaviralci je pomembno prispevalo k podaljšanju srednjega preživetja brez napredovanja bolezni, k podaljšanju srednjega celokupnega preživetja ter k zmanjšanju tveganja za napredovanje bolezni ali smrt pri bolnikih z razširjenim malignim melanomom (2).

Prikaz primera

47-letni bolnik v odlični psihofizični kondiciji je v začetku leta 2009 opazil nenavadno kožno znamenje nad desno lopatico v velikosti 7 x 11 mm. Marca 2009 je imel na Onkološkem inštitutu opravljeno široko vretenasto ekscizijo kožnega znamenja v velikosti 16 x 12 x 5 mm. Patohistološki izvid je potrdil, da gre za maligni melanom (pT1, površinsko rastoči tip, Clark IV, Breslow 0,9 mm, brez ulceracije, brez vaskularne ter perinevralne invazije ter brez mikrosatelitnih zasevkov). Šlo je za radikalno resekcijo, saj malignih celic v stranskem in globokem kirurškem robu ni bilo. Čez 6 tednov maja 2009 je sledila ponovna re-ekscizija ležišča tumorja z biopsijo dveh varovalnih bezgavk desne aksile, kjer malignih celic ni bilo. Prav tako malignih celic v ležišču tumorja ni bilo videti. Končni stadij primarnega tumorja je bil ocenjen na T1a N0 M0. Vsi laboratorijski izvidi, vključno s S-100 ter LDH, so v bili v mejah normale. Bolnik je pričel z izmeničnim rednim sledenjem pri kirurgu ter dermatologu. Oktobra 2009 so pri bolniku tekom sledenja naključno ugotovili ter odstranili obščitnični adenom. Bolnik je nadaljeval z rednim sledenjem do avgusta 2012, ko klinično ter laboratorijsko znakov za ponovitev bolezni ni bilo videti. Decembra 2014 je bolnik opravil kolonoskopijo v sklopu preventivnega programa za ugotavljanje raka debelega črevesa (SVIT), kjer je imel ugotovljen GIST sigme (Gr II) ter NET ileuma (pT4 N1). Opravljene zamejitvene preiskave (PET-CT) oddaljenih zasevkov niso pokazale. Opravljena je bila R0 resekcija obeh zasevkov, dopolnilne terapije bolnik takrat po sklepu multidisciplinarnega konzilija ni prejel. Nadaljeval je z rednim sledenjem pri kirurgu. Februarja 2017 je v sklopu sledenja opravil kontrolni rentgenogram pljuč, kjer so bile videti sumljive spremembe za zasevke v pljučih. Nadalje je CT pokazal nodularne spremembe v linguli pljuč, v zgornjem delu levih in desnih pljuč, vidna je bila 13 mm velika lezija v jetrih. Debeloigelna biopsija lezije v jetrih je potrdila, da gre za zasevek malignega melanoma s prisotno BRAF V600E mutacijo. Aprila 2017 je bil bolnik prvič pregledovan v ambulanti internista onkologa, ki je ugotavljal, da je bolnik v odlični kondiciji, od kroničnih bolezni se je zdravil le zaradi arterijske hipertenzije. Ob odkritju razširjene bolezni težav ni imel. V laboratorijskih izvidih je izstopal le blago povišan S-100 (0,366 µg/L), LDH je bil v mejah normale. Bolnik je prejel prvo aplikacijo

imunoterapije zaviralca nadzorne točke PD-1 pembrolizumaba 200 mg i.v. Dva tedna po prvi aplikaciji pembrolizumaba maja 2017 je bil bolnik urgentno operiran zaradi intracerebralne krvavitve iz zasevka v levem fronto-parietalnem delu velikih možganov. Zasevek ter krvavitve iz zasevka sta bila uspešno odstranjena. V nevrološkem statusu je imel bolnik ohranjeno popolno zavest, ostajala pa je desna hemipareza ter zmerna disfazija. Po rehabilitaciji je imel bolnik junija 2017 obsevano glavo (skupna doza 20 Gy), prejemal je anti-edematozno terapijo s kortikosteroidi v padajoči shemi. Po obsevanju je nadaljeval z aplikacijami imunoterapije, skupno je prejel 11 aplikacij. Ob aplikacijah imunoterapije je prišlo do upada S-100 ter LDH. Bolnik je terapijo dobro prenašal, stranskih učinkov ni navajal. PET-CT decembra 2018 je pokazal progres bolezni, na novo so se pojavili skeletni zasevki. Ob prisotni BRAF mutaciji tumorskih celic je bilo uvedeno zdravljenje z BRAF zaviralcem vemurafenibom ter MEK zaviralcem kobimetinibom. Tekom zdravljenja je bolnik navajal zaprtost, glavobole, utrujenost, imel je povišano temperaturo do 38 stopinj Celzija ter kožni izpuščaj. V laboratorijskih izvidih je porastel LDH (do 6,5 μ kat/L), jetrne transaminaze (AST/ALT) so se povišale za štirikrat. S-100 se je normaliziral že po prvem ciklusu. Zaradi številnih neugodnih stranskih učinkov je bila terapija po štirih ciklih maja 2018 ukinjena ter zamenjana z drugima na slovenskem trgu dostopnima BRAF (dabrafenib) in MEK (trametinib) zaviralcema. Ob jemanju dabrafeniba in trametiniba so se jetrne transaminaze povrnila na normalno raven. Bolnik terapijo dobro prenaša. Stranskih učinkov zdravljenja ne navaja. Občasno navaja glavobole ter blago zaprtost. Pri bolniku še vztraja nevrološka prizadetost (desna hemipareza ter zmerna disfazija), vendar je ob tarčnem zdravljenju razširjena bolezen malignega melanoma pod dobrim nadzorom, bolnik živi kvalitetno življenje. Zadnje laboratorijske, zamejitvene preiskave ter klinični status bolnika napredovanja bolezni niso dokazale. Februarja 2022 prosti interval do napredovanja bolezni znaša skupno 46 mesecev.

Zaključek

Bolniki z razširjenim malignim melanomom s prisotno BRAF mutacijo so kandidati za zdravljenje z BRAF in MEK zaviralci. BRAF in MEK zaviralci so učinkovita zdravila, ki pomembno podaljšajo celokupno preživetje bolnikov z metastatskim malignim melanomom ter omogočajo dober nadzor bolezni. Slednje potrjuje dobra kvaliteta življenja in dolgo preživetje brez napredovanja bolezni pričujočega bolnika z metastatskim malignim melanomom.

Literatura

1. Flaherty, K.T.; Puzanov, I.; Kim, K.B.; Ribas, A.; McArthur, G.A.; Sosman, J.A.; O'Dwyer, P.J.; Lee, R.J.; Grippo, J.F.; Nolop, K.; et al. Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma, *N. Engl. J. Med.* 363 (2010) 809-819.
2. Long, G., Grob JJ., Nathan P., Ribas A., Robert C., Schadendorf D., Lane S.R., Mak C., Legenne, Flaherty K.T., Davies M.A.; Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials; *The Lancet Oncology* (2016), Volume 17, Issue 12, Pages 1743-1754.

Klinični primer bolnika z *BRAF* V600 mutiranim, mejno resektabilnim kožnim melanomom in KLL**Clinical case of a patient with *BRAF* V600 mutant borderline resectable cutaneous melanoma and CLL**

Karla Berlec, Nežka Hribernik

Povzetek

Na področju radikalnega zdravljenja kožnega melanoma, je poleg kirurškega zdravljenja, indicirano adjuvantno sistemsko zdravljenje s tarčno terapijo ali imunoterapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk. V primeru mejno resektabilne bolezni, se pogosto odločamo za predoperativno sistemsko zdravljenje. V prispevku je opisano multidisciplinarno zdravljenje bolnika s kronično limfocitno levkemijo in obsežnim mejno resektabilnim zasevkom melanoma aksilarnih bezgavk.

Ključne besede: melanom, *BRAF* mutacija, kronična limfocitna levkemija, predoperativno sistemsko zdravljenje, zaviralci imunskih kontrolnih točk

Uvod

Sistemsko zdravljenje bolnikov s kožnim melanomom se je v zadnjih letih močno spremenilo. V sklopu radikalnega zdravljenja je sedaj za bolnike s kožnim melanomom stadija III, po kirurški resekciji, indicirano enoletno pooperativno zdravljenje s tarčno terapijo ali imunoterapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT). V Sloveniji je to že del standardnega zdravljenja. Točna vloga predoperativne sistemske terapije je še vedno stvar kliničnih raziskav. Zaenkrat je svetovana pri mejno resektabilnih oblikah melanoma, ko vemo, da z resekcijo ne bomo dosegli radikalnosti. Klinični primer prikazuje multidisciplinarno zdravljenje takega bolnika.

Prikaz primera

58. letni bivši igralec hokeja, je imel v regionalni zdravstveni ustanovi, v aprilu 2019 napravljeno ekscizijo kožne spremembe na hrbtu. Patohistološko je bil potrjen kožni melanom, stadija pT3a (Breslow 3.5 mm, Clark IV, brez ulceracije). Dokumentacija na melanomski konzilij Onkološkega inštituta Ljubljana (OI LJ) ni bila poslana, reekscizija in biopsija varovalne bezgavke nista bili napravljeni. Kasnejših kontrol pri dermatologu ni opravljal. Bolnik je imel več pridruženih obolenj, arterijsko hipertenzijo, sladkorno bolezen na peroralni terapiji, kronično ledvično popuščanje, putiko, zvišan holesterol, stanje po operaciji anevrizme arterije femoralis superior in arterije popliteae. Od leta 2006 je imel znano kronično limfocitno levkemijo (KLL), zaradi katere specifičnega zdravljenja še ni potreboval.

V avgustu 2020 je začel opazovati postopno rast bezgavk v levi aksili. Novembra 2020 na redni kontroli zaradi KLL je hematolog ugotavljal dve povečani bezgavki: 2 cm veliko submandibularno bezgavko in 5 cm veliko bezgavko v levi aksili. Laboratorijsko je bila prisotno zvišana vrednost levkocitov $57 \times 10^9/L$ na račun zvišanih limfocitov $42 \times 10^9/L$, B simptomi niso bili prisotni. Glede na stabilno krvno sliko in samo dve prizadeti regiji bezgavk specifično zdravljenje KLL ni bilo indicirano. Na ponovni kontroli pri hematologu v decembru 2020 pa je specialist posumil na možnost druge etiologije povečane bezgavke v aksili, ob ponovnem pregledu dokumentacije je namreč naletel na podatek o eksciziji kožnega melanoma v preteklosti. Napravljena je bila tankoigelnna biopsija povečane bezgavke, ki je potrdila zasevek melanoma.

Bolnik je bil za nadaljnjo obravnavo napoten na OI LJ. Kirurg je ob pregledu ugotavljal mejno resektabilen konglomerat patoloških bezgavk, še premakljiv od podlage. Napravljen je bil PET/CT za zamejitev bolezni, ki je pokazal nekrotične mase v levi aksili, brez znakov za oddaljene metastaze. Molekularna diagnostika z RT PCR iz zasevka aksilarne bezgavke je potrdila prisotnost *BRAF* V600E mutacije.

Dokumentacija je bila prvič obravnavana na multidisciplinarnem konziliju OI. Po pregledu dokumentacije in bolnika, je konzilij indiciral predoperativno zdravljenje z imunoterapijo ZIKT, čemur bi sledila resekcija. Predoperativno zdravljenje bi bolnik prejel z namenom zmanjšanja konglomerata patoloških bezgavk in posledično izboljšanja možnosti radikalne resekcije. Imunoterapija z ZIKT je bila indicirana ob znani KLL. V literaturi so namreč opisani primeri progressa KLL ob zdravljenju z BRAF zaviralci, istočasno pa je že znano, da so ZIKT lahko uspešno zdravljenje za KLL.

Na podlagi klinične raziskave OpACIN-neo je bolnik prejel dve aplikaciji kombinirane imunoterapije s CTLA-4 zaviralcem ipilimumabom 1mg/kg v kombinaciji s PD-1 zaviralcem nivolumabom 3mg/kg. Po prvi aplikaciji je poročal o bolečini v področju patoloških bezgavk, velikost je bila nespremenjena. Od zapletov sistemske terapije je bil prisoten pruritus stopnje 1 in zvišane jetrne transaminaze stopnje 1. Po drugi aplikaciji pa je prišlo do akutnega poslabšanja ledvičnega delovanja s porastom kreatinina na 450 $\mu\text{mol/L}$ z metabolično acidozo, hospitaliziran je bil v regionalni bolnišnici. Sprva je zaradi suma na poslabšanje ledvičnega delovanja ob okužbi prejemal širokospektralno antibiotično terapijo, vendar se ledvična funkcija in bolnikovo stanje ni izboljševalo. Po predhodni konzultaciji z OI LJ, je bolnik zaradi suma na imunsko pogojeno etiologijo, pričel z sistemskim glukokortikoidom v odmerku 1mg/kg prednizona, biopsija ledvic sicer ni bila napravljena. Ob tej terapiji se je stanje hitro izboljševalo, hemodialize bolnik ni potreboval.

V marcu 2021, mesec dni po drugi aplikaciji ZIKT, je bila napravljena aksilarna limfadenektomija levo. Patohistološko je bil potrjen paket bezgavk, preraščen z zasevki melanoma, velikosti 14 cm, 20 % je bilo vitalnih celic, ostalo nekroza. Prisotna je bila fokalna infiltracija skeletne miškulature v globino. Od 23 dodatno odvzetih bezgavk jih je bilo še 5 patoloških z infiltracijo melanomskih celic, opisana je bila tudi infiltracija bezgavk z drobnoceličnim B-celičnim limfomom tipa KLL.

Ponovno je bila dokumentacija obravnavana na multidisciplinarnem konziliju. Sklep je bil, da je indicirano pooperativno obsevanje ležišča bezgavk, dodatno sistemsko zdravljenje ni indicirano. Bolnik je bil obsevan na področje aksile z TD 56 Gy v 28 frakcijah. Od zapletov je bil prisoten radiodermatitis stopnje 1. Sočasno je bil ugotovljen še imunsko pogojen tiroiditis, kot posledica terapije z ZIKT, napoten je bil k tirologu za dodatno obravnavo.

Dalje je bil bolnik redno sleden pri svojem operaterju. Na zadnji kontroli v oktobru 2021 ni bilo znakov za ponovitev bolezni, tumorski marker S100 je bil v mejah normale. Bolnik je poročal o zmernem limfedemu leve roke. Že v marcu 2022 pa je bilo v laboratorijskih izvidih vidno očino izboljšanje krvne slike z upadom vrednosti levkocitov na $14 \times 10^9/\text{L}$ in limfocitov na $9 \times 10^9/\text{L}$.

Zaključek

Obravnava melanomskih bolnikov mora nujno potekati multidisciplinarno in v specializirani ustanovi kot je Onkološki inštitut, če želimo bolnikom omogočiti daljša preživetja in boljšo kvaliteto življenja.

Literatura

1. Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, Adhikari C, Bierman C, van de Wiel BA, et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jul;20(7):948-960. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30151-2.
2. Yaktapour N, Meiss F, Mastroianni J, Zenz T, Andrlova H, Mathew NR, et al. BRAF inhibitor-associated ERK activation drives development of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Invest.* 2014 Nov;124(11):5074-84. doi: 10.1172/JCI76539.

3. Ding W, LaPlant BR, Call TG, Parikh SA, Leis JF, He R, et al. Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL. *Blood*. 2017 Jun 29;129(26):3419-3427. doi: 10.1182/blood-2017-02-765685.

Melanom v perinatalnem obdobju – prikaz primera

Melanoma in perinatal period – case report

Ana Erman, Marija Ignjatović

Povzetek

Incidenca malignega melanoma globalno narašča, pogosto je diagnosticiran v perinatalnem obdobju. Mehanizmi kancerogeneze melanoma med nosečnostjo so še neraziskani in vključujejo pospešeno limfangiogenezo, višje ravni rastnih faktorjev, hormonskih dejavnikov in pojav imunske tolerance. Zdravljenje nosečnic z metastatskim melanomom zahteva multidisciplinarni pristop. V nadaljevanju je opisan klinični primer bolnice z metastatskim melanomom v petem mesecu nosečnosti, ki je po porodu z urgentnim carskim rezom v 32. tednu nosečnosti prejela tarčno terapijo z BRAF/MEK inhibitorji.

Ključne besede: melanom, nosečnost, perinatalno obdobje, sistemsko zdravljenje

Uvod

Maligni melanom je eden izmed najpogostejših vrst raka, ki so diagnosticirani med nosečnostjo ali v poporodnem obdobju (1). Podatki kažejo, da je ena tretjina žensk z diagnozo melanoma v rodni dobi. Mehanizmi, ki bi lahko vplivali na pojav melanoma v nosečnosti so še neraziskani, pojavlja se vprašanje vpliva pospešene limfangiogeneze, višje ravni rastnih faktorjev, hormonskih dejavnikov in imunske tolerance na kancerogenezo melanoma v nosečnosti (2).

Obravnavanje nosečih bolnic z verificiranim metastatskim malignim melanomom zahteva multidisciplinarni pristop. Sistemsko zdravljenje vključuje BRAF/MEK zaviralce in imunoterapijo z zaviralci kontrolnih točk. Dabrafenib je teratogen in kontraindiciran v nosečnosti. Ipilimumab je povezan z višjim tveganjem za splav, mrtvorojenost in prezgodnji porod. Prav tako so med nosečnostjo kontraindicirani Dakarbazin, Ciklofosfamid in Interferon alfa. (2).

Prikaz primera

25-letna bolnica v petem mesecu nosečnosti, ki je imela pred enim letom opravljeno ekscizijo melanoma na hrbtu (stadij T1, Breslow 0,45, Clark II, brez ulceracije, mitoz in satelitske mikroinfiltracije) je marca leta 2018 zatipala povečano bezgavko levo ingvinalno. Ultrazvočno vodena citološka punkcija je potrdila zasevek melanoma. Po opravljeni slikovni diagnostiki s PET CT, kjer je bil izključen razsoj bolezni, je bila v aprilu opravljena leva ingvinalna disekcija z limfadenektomijo. Po uspešnem okrevanju in postoperativnem obdobju je bila junija zaradi hude lumbalgije hospitalizirana v porodnišnici, opravljena je bila citološka punkcija spremembe v desni dojki, ki je potrdila metastazo melanoma. Dokumentacija je bila predstavljena na multidisciplinarnem melanomskem konziliju. Po sklepu konzilija je bila opravljena dodatna diagnostika. MR hrbtenice je pokazal številne metastaze premera do 2,5 cm, brez patoloških zlomov. Na MR glave ni bilo znakov za oddaljene zasevke. Ultrazvok trebuha je pokazal povečana jetra s številnimi delno nekrotičnimi zasevki z največjim premerom do 13 cm. Opravljena molekularna diagnostika je potrdila prisotno BRAF V600 mutacijo. V 32. tednu nosečnosti je bil umetno sprožen porod s carskim rezom.

V začetku julija 2018, devet dni po porodu, je bila pregledana na Onkološkem Inštitutu Ljubljana za pričetek specifičnega onkološkega zdravljenja. Postoperativno obdobje je prenašala brez večjih komplikacij, stanje zmogljivosti ob takratnem pregledu je bilo ocenjeno na 1, v laboratorijskih izvidih so bili pristoni levkocitoza, patološki hepatogram, povišani dušični retenti in povišan LDH. Pričela je s sistemskim zdravljenjem z BRAF/MEK inhibitorji Vemurafenib 240 mg., 4 tbl/12 ur vsak dan in Cobimetinib 20 mg, 3 tbl/24 ur tri tedne.

Štiri dni po pričetku zdravljenja z BRAF/MEK inhibitorji je bila premeščena iz porodnišnice na intenzivni oddelek Onkološkega inštituta zaradi nepojasnjene anemije s Hb 78 g/L in neobvladljivih bolečin v abdomnu kljub intravenski in subkutani analgeziji preko elastomerske črpalke. Z opravljeno slikovno diagnostiko je bil potrjen razsoj boleznih v jetrih, bazalnih delih pljuč, kosteh, karcinoza peritoneja in plevre. Opravljene preiskave so pokazale intraabdominalno krvavitev iz nekrotične metastaze v jetrih in patološko frakturo vretenca Th10, zaradi česar je bila paliativno obsevana. Zaradi aktivne krvavitve je bilo prehodno prekinjeno zdravljenje z MEK inhibitorjem, ki je bil ponovno uveden po umiritvi krvavitve v trebušno steno. Ob porastu vnetnih parametrov in sumu na okužbo v predelu mehkih levo ingvinalno je prejela širokospektralni intravenski antibiotik.

Po štirih tednih od uvedbe tarčnega zdravljenja in pred odpustom iz bolnice je bila opravljena slikovna diagnostika, ki je potrdila stagnacijo boleznih v pljučih, kosteh in dojki ter progres v abdomnu. Ker je šlo za klinično izboljšanje in ker je od začetka specifičnega zdravljenja minil zgolj mesec dni, je nadaljevala s tarčno terapijo z BRAF/MEK inhibitorji.

V sredini meseca avgusta, po dveh tednih od odpusta, je bila ponovno hospitalizirana zaradi poslabšanja stanja. Šlo je za neobvladljivo bolečino v trebuhu, slabost in bruhanje, anoreksijo, hudo otekanje v spodnje okončine in sum na vnetje v področju brazgotine po carskem rezu. Stanje zmogljivosti je bilo ocenjeno na 3-4. Specifično onkološko zdravljenje je bilo zaključeno. Po izključitvi ileusa smo pričeli z intenzivnim urejanjem podpirne terapije, vendar je v koncu meseca avgusta pričakovano umrla.

2017	Pomlad 2018	Junij 2018	Julij 2018	Avgust 2018
<ul style="list-style-type: none"> • Ekscizija melanoma 	<ul style="list-style-type: none"> • Leva ingvinalna limfadenektomija • PET CT: 0 	<ul style="list-style-type: none"> • Razsoj: pljuča, dojka, skelet, peritonej in plevra • Uvedba BRAF/MEK 	<ul style="list-style-type: none"> • Th10 patološki zlom • Hematom trebušne stene • Prehodno STOP BRAF/MEK 	<ul style="list-style-type: none"> • Exitus

Slika 1: Časovnica

Zaključek

Maligni melanom je pogosta vrsta raka, katere incidenca globalno narašča in je pogosto diagnosticirana med nosečnostjo. Mehanizmi kancerogeneze melanoma med nosečnostjo so še neraziskani. Zdravljenje nosečnic z metastatskim melanomom zahteva multidisciplinarni pristop. Opisan je klinični primer bolnice z metastatskim melanomom v petem mesecu nosečnosti, ki je po porodu z urgentnim carskim rezom pričela s tarčnim zdravljenjem z BRAF/MEK inhibitorji.

Literatura

1. Martínez-Campayo N, Parabela de la Morena S, Pérttega-Díaz S, Iglesias Pena L, Vihinen P, Mattila K, Lens MB, Tejera-Vaquerizo A, Fonseca E. Survival of Women Previously Diagnosed of Melanoma with Subsequent Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis and a Single-Center Experience. *J Clin Med.* 2021 Dec 24;11(1):83. doi: 10.3390/jcm11010083. PMID: 35011822; PMCID: PMC8745217.
2. Still R, Brennecke S. Melanoma in pregnancy. *Obstet Med.* 2017 Sep;10(3):107-112. doi: 10.1177/1753495X17695001. Epub 2017 Mar 20. PMID: 29051777; PMCID: PMC5637994.

Sluznični melanom s prisotno c-KIT mutacijo – prikaz primera

Mucosal melanoma with c-KIT mutation - case report

Katja Leskovšek, Janja Ocvirk

Povzetek

Sluznični melanom je redka bolezen, za katero v Sloveniji letno zboli približno 35 ljudi. Incidenca kožnega melanoma zadnja desetletja strmo narašča, medtem ko incidenca sluzničnega melanoma ostaja stabilna. Bolniki imajo ob diagnozi v večjem deležu prisotne regionalne ali oddaljene zasevke (najpogosteje v jetrih in pljučih). Najpogosteje se pojavi na sluznici področja glave in vratu, genitalnega trakta in anorektalni sluznici. Sluznični melanom se od kožnega melanoma razlikuje v biologiji, kliničnem poteku in prognozi. Študije so pokazale pomembne razlike v pogostosti različnih genetskih sprememb pri različnih podtipih melanoma. Aktivirajoče mutacije gena c-KIT so prisotne pri večjem številu bolnikov s sluzničnim melanomom. V primeru prisotne c-KIT mutacije pride v poštev tarčno zdravljenje z imatinibom, v nasprotnem primeru pa zdravljenje z imunoterapijo ali zaviralci BRAF in MEK v primeru prisotne BRAF mutacije.

Ključne besede: sluznični melanom, c-KIT mutacija, imatinib, imunoterapija,.

Uvod

Melanom je tumor, ki vznikne iz melanocitov. Primarna funkcija melanocitov je produkcija melanina, ki varuje kožo pred poškodbo s sončnimi žarki. Večina melanomov je posledično kožnih, lahko pa vzniknejo tudi v očesu in sluznicah. Običajno gre za bogato prekrvavljen tumor, ki se pojavi na okultnih lokacijah. V skoraj polovici primerov gre za amelanotični melanom. Običajno je asimptomatski ali povzroča nespecifične simptome, zato je večinoma odkrit pozno in ima slabo prognozo. Incidenca BRAF mutacije je veliko nižja kot pri kožnih melanomih in je običajno prisotna v regijah izven kodona 600 ali pa so mutacije neaktivirajoče in zato ne nujno odgovorijo na tarčno zdravljenje z zaviralci BRAF in MEK. V 7-17 % je prisotna mutacija ali amplifikacija KIT gena, v takih primerih pride v poštev zdravljenje tarčnim zdravilom imatinibom. Bolniki z razsejanim sluzničnim melanomom lahko imajo korist zdravljenja z imunoterapijo, vendar so odgovori v primerjavi s kožnim melanomom slabši. V prikazanem primeru je predstavljena bolnica z melanomom analne sluznice, pri kateri je prišlo do razsoja bolezn med zdravljenjem z imunoterapijo. Ob naknadno ugotovljeni prisotnosti c-KIT mutacije je bilo uvedeno zdravljenje z imatinibom.

Prikaz primera

49-letna bolnica je od leta 2020 enkrat mesečno opažala krvavitev iz zadnjika. Od avgusta leta 2020 so krvavitve postajale pogostejše. Pojavljale so se med rednim odvajanjem blata. Konec meseca novembra leta 2020 je imela sprva opravljeno proktoskopijo in v mesecu decembru še kolonoskopijo. Ugotovljena je bila polipoidna sprememba, v sprednji steni anusa, velika okrog 5 x 5 mm. Indicirana je bila odstranitev spremembe v lokalni anesteziji z endoluminalno resekcijo. V marcu leta 2021 je bil poskus odstranitve, takrat že okrog 20 mm velike hipertrofične papile (videza trombozirane hemoroida) ob analni fisuri, dvakrat neuspešen zaradi bolečine in krvavitve. Opravljena je bila biopsija, sklerozacija in indicirana operativna odstranitev v sedaciji. Patohistološko je bil potrjen melanom s pozitivno imunohistokemično reakcijo na S-100, melan A, HMB-45 in tirozinazo ter negativno reakcijo na citokeratin. Marca je bila opravljena zamejitvena diagnostika s CT trebuha in MR medenice, kjer je bila vidna tumorska sprememba v steni želodca, kalcinirana cistična sprememba v področju desnih adneksov, miomatozni uterus in dobro prekrvavljena polipoidna zadebelitev na sprednji strani anusa, velikosti 13 x 20 mm, brez znakov za lokalno širjenje. Z ginekološkim pregledom je bil izključen maligni proces v področju maternice in desnega jajčnika. Zaradi tumorske spremembe v želodcu je bila opravljena gastroskopija, ki je pokazala 23 mm veliko hipodenzno formacijo v antrumu želodca, z vtisom pritiska od zunaj. Odvzete biopsije so bile brez evidentne tumorske

rasti, histološko je bil potrjen aktivni gastritis povzročen s *H. Pylori*. Uvedena je bila eradikacijska terapija v kombinaciji amoksicilina, klaritromicina in esomeprazola. Aprila je bil opravljen endoskopski ultrazvok, kjer je bil tumor v mišični plasti želodca videza GIST, velik 26 x 20 mm, brez povečanih okolnih bezgavk. Aprila 2021 je bila opravljena transanalna ekscizija analne papile in dveh kožnih lezij v okolici anusa. Histopatološko je bil iz vseh treh vzorcev potrjen melanom, pretežno epiteloidnega, fokalno vretenastoceličnega tipa, premera 1.8 cm, debeline 1.3 cm, s površinsko plitvo ulceracijo, limfovaskularno in perinevralno invazijo, brez intratumorske limfocitne infiltracije, brez regresije tumorja. Tumor je obsežno segal v ekscizijske robove v vseh odvzetih vzorcih.

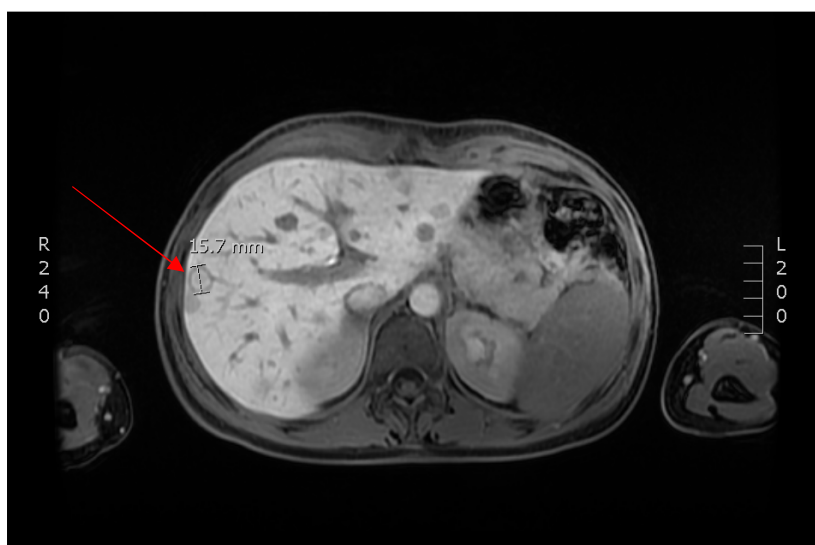
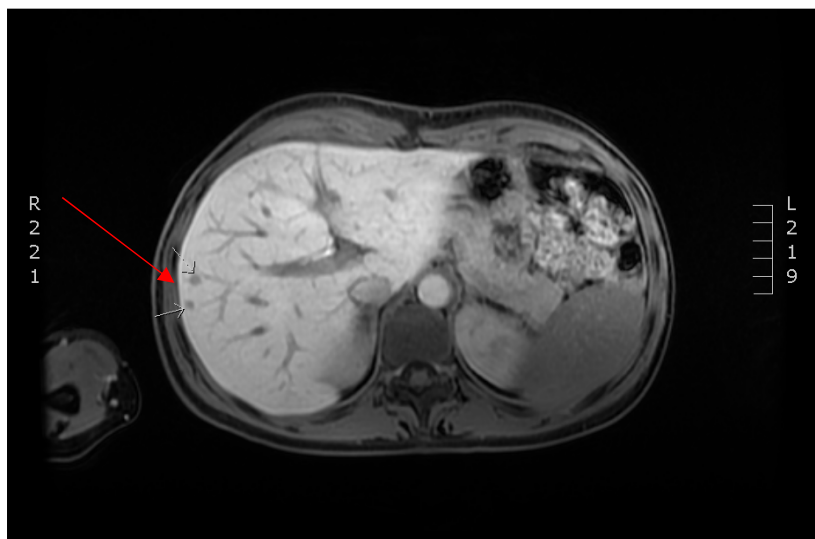
Bolnica je bila prvič pregledana v ambulanti internista onkologa maja leta 2021. Deveti dan po eksciziji melanoma so se ponovno pojavile manjše krvavitve iz anusa. Izgubila je nekaj kilogramov, vendar na račun spremembe prehrane. Drugih simptomov ali znakov tumorske bolezni ni imela. Bila je brez znanih kroničnih bolezni in kronične terapije, nekadilka in v stanju zmogljivosti po WHO 0. Iz vzorca tumorja je bil opredeljen BRAF status, ki je bil nemutiran. Dokumentacija je bila obravnavana na multidisciplinarnem melanomskem konziliju, na katerem je bilo sklenjeno, da pride v poštev sistemsko zdravljenje. V izhodiščnih laboratorijskih izvidih je bila vrednost laktat dehidrogenaze (LDH) in tumorskega markerja S-100 v mejah normalne, minimalno je bila povišana vrednost ALT.

Bolnica je maja 2021 pričela z zdravljenjem z imunoterapijo s pembrolizumabom v odmerku 200 mg intravenozno na 3 tedne. Po skupno osmih aplikacijah je PET-CT evaluacija v avgustu pokazala progres bolezni v jetra z metastazo veliko 1 cm v IV. b jetrnem segmentu. Opravljena je bila MR jeter, ki je pokazala vsaj dvajset drobnih zasevkov difuzno v jetrih. Oktobra je prišlo v laboratorijskih izvidih prvič do porasta vrednosti S-100 (0.115 ug/L), takrat je bila uvedena sistemsko terapija prvega reda s kombinirano imunoterapijo z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg in ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg intravenozno na 3 tedne. Opravljeno je bilo dodatno molekularno testiranje primarnega tumorja, sekvencioniranje naslednje generacije (NGS), s katerim je bila v tumorju ugotovljena c-KIT mutacija v eksonu 11 gena KIT (p.Asp579del). Vrednosti tumorskega markerja S-100 so tekom zdravljenja s kombinirano imunoterapijo naraščale, januarja 2022 je ta znašala 0.618 ug/L. V istem mesecu je bila opravljena evaluacija z MR jeter, ki je pokazala povečanje že obstoječih zasevkov in novonastale zasevke, ob tem so bili na novo vidni difuzni zasevki v prikazanem skeletu. Skupno je do januarja prejela 4. cikluse ipilimumaba z nivolumabom in en cikel nivolumaba v monoterapiji, ob čemer je imela od neželenih učinkov izraženo srbečico kože. Glede na potrjeno prisotno mutacijo c-KIT je bilo januarja 2022 uvedeno zdravljenje drugega reda s tarčno terapijo z zaviralcem c-KIT, imatinibom. Že po nekaj dneh jemanja je bolnica navajala klinično izboljšanje lokalno, z manj pekočega občutka in pritiska ter zaustavitev rektalnih krvavitev. Od neželenih učinkov je zaenkrat imela kratkotrajne poraste telesne temperature in menorigijo.

IMUNOTERAPIJA	KOMBINIRANA IMUNOTERAPIJA	TARČNA TERAPIJA
Pembrolizumab 200 mg/ 3 tedne: <ul style="list-style-type: none"> - od maja do oktobra 2021; - skupno 8 aplikacij. 	Nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg/ 3 tedne: <ul style="list-style-type: none"> - od oktobra 2021 do januarja 2022; - skupno 4 ciklusi kombinacije + 1 cikel z nivolumabom v monoterapiji (240 mg). 	Imatinib 400 mg/dan (zaviralec c-KIT) <ul style="list-style-type: none"> - od januarja 2022.

Tabela 1: Časovnica sistemskega zdravljenja.

Slikovna diagnostika



Slika 1: Jetrni zasevki ob prvem progresu avgusta 2021 maksimalnega premera 10 mm (zgoraj) in ob ponovnem progresu januarja 2022 maksimalnega premera 16 mm (spodaj).

Zaključek

Bolniki s sluzničnim melanomom predstavljajo redko podskupino bolnikov z melanomom. Principi zdravljenja so enaki kot pri kožnem melanomu, vendar gre za kritične razlike med sluzničnim in kožnim melanomom, ki jih je potrebno upoštevati pri kliničnem odločanju. Edino možnost ozdravitve predstavlja kompletna kirurška resekcija, ki je lahko zaradi anatomskih področij, kjer se pojavlja, mutilantna in predstavlja visoko tveganje za pooperativne zaplete. Pri večini bolnikov pride do razsoja bolezni, ki je neozdravljiva. Obstajajo zadostni dokazi za zdravljenje s sistemsko terapijo, ki je trenutno na voljo in je učinkovita pri kožnem melanomu (imunoterapija in tarčna terapija). Vendar pa so odgovori pri sluzničnem melanomu slabi, predvsem na račun pomembnih genetskih razlik, ki še niso bile raziskane. V primeru prisotne c-KIT mutacije je smiselno zdravljenje s tarčnim zdravilom imatinibom. V kolikor je možno, je priporočena vključitev bolnika v klinično študijo.

Literatura

1. Hočevar, Marko, Strojan, Primož, Ocvirk, Janja, Reberšek, Martina, Boc, Marko, Perić, Barbara, Luzar, Boštjan, Pižem, Jože, Blatnik, Olga, Karner, Katarina Barbara, Bremec, Tomi, Planinšek Ručigaj, Tanja (2018). Priporočila za obravnavo bolnikov s kožnim melanomom. *Onkologija* (Ljubljana), letnik 22, številka 2, str. 32-50.

2. Seetharamu N, Ott PA, Pavlick AC. Mucosal melanomas: a case-based review of the literature. *Oncologist*. 2010;15(7):772-781. doi:10.1634/theoncologist.2010-0067.
3. Satzger I, Küttler U, Völker B, Schenck F, Kapp A, Gutzmer R: Anal Mucosal Melanoma with c-KIT-Activating Mutation and Response to Imatinib Therapy – Case Report and Review of the Literature. *Dermatology* 2010;220:77-81.

Zdravljenje malignega melanoma z imunoterapijo – prikaz primera

Treatment of malignant melanoma with immunotherapy – case report

Alja Drobnič, Marko Boc

Povzetek

Zdravljenje malignega melanoma z imunoterapijo je pomembno izboljšalo preživetje bolnikov. Pri tem se srečujemo z atipičnimi odzivi na zdravljenje, ki ob zdravljenju s kemoterapijo in tarčnimi zdravili niso bili opisani. Za psevdoprogres gre, ko pri zdravljenju pride sprva do videza napredovanja bolezni, ki mu nato sledi dober odgovor na zdravljenje. V nadaljevanju je opisan primer bolnika, pri katerem je prišlo do psevdoprograsa ob kombinirani imunoterapiji z ipilimumabom in nivolumabom.

Ključne besede: melanom, imunoterapija, psevdoprogres

Uvod

Zdravljenje z imunoterapijo je močno spremenilo potek zdravljenja in pomembno izboljšalo preživetje bolnikov z malignim melanomom. Zaradi drugačnega delovanja imunoterapije v primerjavi s kemoterapijo in tačnimi zdravili, opažamo tudi drugačne odzive na zdravljenje, ki jih prej nismo videli, kot je na primer psevdoprogres. Za psevdoprogres gre, ko pri zdravljenju pride sprva do napredovanja bolezni s povečanjem lezij ali izgledom nastanka novih lezij, ki mu nato sledi dober odgovor na zdravljenje. Med možnimi razlagami tega vzorca sta nadaljnja rast tumorja dokler ne pride do zadostnega protitumorskega imunskega odziva in prehodna infiltracija tumorskega tkiva z imunskoceličnimi infiltrati, kar daje lažen videz povečanja tumorske mase. Pri večini bolnikov, pri katerih pride do progresu bolezni po uvedbi zdravljenja, gre za dejanski progres, saj do psevdoprograsa pride v do 10%. Izziv ostaja opredelitev kazalcev, s katerimi bi lahko ločili psevdoprogres od dejanskega progresu (1, 2).

Prikaz primera

52-letni bolnik je imel decembra 2019 narejeno ekscizijo melanoma skalpa okcipitalno (stadij T3a, Breslow 3,1 mm, Clark V, brez ulceracije ali satelitskih mikroinfiltratov). Januarja 2020 je imel narejeno reekscizijo ležišča primarnega tumorja in biopsijo varovalne bezgavke. V patohistološkem izvidu so opisali mikrosatelit v reeksciziji in zasevka v varovalnih bezgavkah okcipitalno in za desnim ušesom (2,5 in 3 mm), zato je bolnik opravil PET CT, kjer so opisali močno aktivno bezgavko med mišicami vratu v globini pooperativnih sprememb, znakov za oddaljeni razsoj bolezni pa ni bilo videti. Marca 2020 je imel narejeno posterolateralno vratno disekcijo, pozitivnih je bilo 5/47 odstranjenih bezgavk, skupno torej 7/49. Molekularna diagnostika je pokazala, da je prisotna BRAF V600E mutacija. Po sklepu konzilija je aprila začel z obsevanjem in dopolnilnim sistemskim zdravljenjem z imunoterapijo z nivolumabom.

Dermatolog je na kontrolnem pregledu ob brazgotini opazil dve vijolični papuli, s citološki punkcijo smo potrdili, da gre za in-transit zasevka. Le-ta sta se postopno povečevala, zato je kirurginja predpisala še dodatek kreme z imikimodom (Aldara). Kljub temu so se pojavili novi in-transit zasevki v predelu skalpa in vratu desno. Kontrolni PET CT septembra 2020 je pokazal omenjene spremembe, ki so bile vidne že s prostim očesom ter 1,3 cm veliko fokalno patološko kopičenje v 8. rebro desno, močno sumljivo za zasevek. Zaradi napredovanja bolezni ob imunoterapiji, smo se odločili za zdravljenje z BRAF in MEK inhibitorji, dabrafenibom (150 mg na 12 ur) in trametinibom (2 mg na dan) ter elektrokemoterapijo za lokalno kontrolo bolezni. Ob uvedbi tarčnega zdravljenja je imel bolnik povišano telesno temperaturo, v laboratorijskih izvidih smo beležili porast LDH in transaminaz do 3x nad normalo. Zdravljenje smo začasno prekinili in prilagodili preostalo terapijo zaradi možnosti interakcij med zdravili. Izključili smo virusni hepatitis in razsoj bolezni v trebuhu z UZ. Transaminaze in LDH so postopno upadli, tako da smo ponovno uvedli dabrafenib, sprva v prilagojenem odmerku, ter nato še trametinib. Odgovor na elektrokemoterapijo je bil zelo dober, vendar so

nato nastopile težave s celjenjem ran, razvila se je nekroza kože desno okcipitalno in retroavrikularno. Z rednimi prevezami so uspeli retroavrikularno vzgojiti sveže granulacije in dosegli celjenje rane, okcipitalno pa je nastal krater nekrotične kože z eksponiranim periostom. Kirurgi so se marca 2021 odločili za kritje kostnega defekta z režnjem periosta in galea aponevrotike ter kritje obeh defektov s kožnim presadkom delne debeline, vendar poseg ni bil uspešen, reženj je odmrl. Kljub rednim nekrektozijam in zdravljenju z VAC (Vacuum Assisted Closure) se rana ni zacelila, zato so julija 2021 defekt ponovno krili s kožnim presadkom. Po drugem posegu se je rana primerno zacelila, reženj je v celoti viabilen. Kontrolni PET CT so bili brez znakov za napredovanje bolezni.

Novembra 2021 je bolnik v predelu desne parotide in submandibularno zatipal zatrdlini, citopatološki izvid punkcije je potrdil, da gre za zasevka malignega melanoma. PET CT je pokazal številne nove zasevke desno na vratu, desno aksilarno in v jetrih, sumljivo za zasevke tudi levo aksilarno in paratrahealno. Ob tem smo v laboratorijskih izvidih beležili porast tumorskega markerja S-100 in LDH ter klinično poslabšanje z oteklino vratu obojestransko. Uvedli smo deksametazon 8 mg dnevno in začeli zdravljenje s kombinirano imunoterapijo z ipilimumabom in nivolumabom. Ob tem je sprva prišlo do poslabšanja stanja s povečanjem oteklina vratu in obraza ter upadom splošne zmogljivosti, v ambulanto so ga pripeljali na sedečem vozičku. Tudi laboratorijski izvidi so kazali na napredovanje bolezni, močno so porasli LDH, S-100 in CRP, poslabšali sta se ledvična in jetrna funkcija. Po drugi aplikaciji se je nato stanje močno izboljšalo, oteklina vratu in obraza se je zmanjšala, znova je bil samostojno pokreten, laboratorijski izvidi so se skoraj normalizirali. Postopoma je opustil deksametazon, ob tem ni imel težav. Skupno je prejel 4 aplikacije kombinirane imunoterapije, nato pa je nadaljeval zdravljenje z imunoterapijo z nivolumabom.

Zaključek

Pri zdravljenju malignega melanoma z imunoterapijo opažamo atipične odzive na zdravljenje, ki jih prej nismo srečali. Pri psevdoprogresu gre za prehodno poslabšanje stanja s povečanjem obstoječih lezij ali izgledom nastanka novih lezij, ki mu nato sledi dober odgovor na zdravljenje. Opisan je klinični primer bolnika z malignim melanomom, pri katerem je prišlo do psevdoprogresa ob zdravljenju s kombinirano imunoterapijo.

Literatura

1. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, Kato S, Servois V, Kurzrock R, Goel S, Bedard P, Le Tourneau C. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol.* 2019 Mar 1;30(3):385-396. doi: 10.1093/annonc/mdz003. PMID: 30657859.
2. Jia W, Gao Q, Han A, Zhu H, Yu J. The potential mechanism, recognition and clinical significance of tumor pseudoprogression after immunotherapy. *Cancer Biol Med.* 2019 Nov;16(4):655-670. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0144. PMID: 31908886; PMCID: PMC6936240.

Reaktivacija okužbe z virusom Varicella Zoster (VZV) pri bolnikih na sistemskem zdravljenju z zaviralci kontrolnih točk

Immune check-point inhibitors induced Varicella Zoster Virus (VZV) reactivation

Lucija Bogdan, Tanja Mesti

Povzetek

Virus Varicella Zoster po primarni okužbi ostane v telesu in se reaktivira spontano ali ob poslabšanju imunosti. Reaktivacija se večinoma kaže kot herpes zoster ali pasavec, redko kot diseminirana bolezen, prizadetost centralnega živčevja ali drugih organov. Pasavec zdravimo s peroralnim aciklovirjem ali valaciclovirjem, imunokompromitirane bolnike in težji potek zdravimo intravensko. Najpogostejši zaplet je post-herpetična nevralgija, ki je težko obvladljiva kronična bolečina, slabo odzivna na standardne analgetike. Vpliv zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk na reaktivacijo ni pojasnjen. Na Onkološkem inštitutu smo obravnavali nekaj bolnikov z reaktivacijo virusa med zdravljenjem z imunoterapijo. Pri bolniku z metastatskim malignim melanomom se je pasavec pojavil med zdravljenjem s pembrolizumabom, razvil je post-hepetično nevralgijo, dober delni odgovor na zdravljenje pa je vztrajal več kot 1 leto po prekinitvi zdravljenja. Pri bolniku s slabodiferenciranim ploščatoceličnim karcinomom v podkožju zgornje okončine, ki je na cemiplimab dobro odgovoril, smo zdravljenje zaradi pasavca prekinili pred kratkim. Reaktivacijo varicelle smo obravnavali tudi pri bolnici z malignimi melanomom na adjuvantem nivolumabu.

Ključne besede: melanom, ploščatocelični karcinom kože, zaviralci imunskih kontrolnih točk, varicella zoster virus, pasavec, postherpetična nevralgija, nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab

Uvod

Varicella zoster virus (VZV) je zelo razširjen virus iz družine herpesvirusov, ki prizadene izključno človeka. Prva okužba povzroči norice, zapleti, kot so pnevmonitis, encefalitis, hepatitis, so redki. Po ozdravitvi virus ostane v senzornih spinalnih ganglijih, ganglijih možganskih živcev in avtonomnih ganglijih. Reaktivacija se kaže kot boleč vezikularni izpuščaj v predelu okuženega dermatoma, ki mu pravimo pasavec, v večini primerov ima blag potek. Prizadetost drugih organov je redka. VZV se lahko reaktivira spontano, lahko pa reaktivacijo sproži poslabšanje T-celične imunosti zaradi staranja, nekaterih bolezni, kamor spada tudi rak, zaradi okužb, poškodb, rentgenskega sevanja, po transplantacijah in zaradi različnih zdravil, kot so tudi citostatiki. V literaturi so bili opisani primeri reaktivacije VZV med zdravljenjem z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ICI), kar na prvi vtis deluje kontradiktorno, saj ICI delujejo tako, da stimulirajo T-celični imunski odziv.

Klinični primeri

79-letni bolnik s pridruženimi kardiovaskularnimi obolenji in sladkorno boleznijo tipa 2 je nekaj mesecev opazal pigmentirano rano desne goleni, ki se ni celila. Ekscizija, opravljena avgusta 2019, je govorila za maligni melanom, Breslow 8 mm, 15 mitoz/mm², brez ulceracij. PET/CT je pokazal metastatsko bolezen. Od oktobra 2019 je prejemal pembrolizumab, nanj je dobro odgovoril. Junija 2020 je prišlo do reaktivacije VZV z mehurjastim izpuščajem pod levim rebrnim lokom in hudo lokalno bolečino. Prestavili smo nadaljevanje imunoterapije in uvedli valaciclovir, ki ga je jemal 4 tedne. Razvil je post-herpetično nevralgijo. Ob dolgotrajnem jemanju valaciclovirja in naproksena je razvil medikamentozno povzročeno akutno ledvično odpoved. Ledvična funkcija se je po ukinitvi zdravil postopoma izboljšala. Julija 2020 je po 1 aplikaciji pembrolizumaba ponovno prišlo do pojava pasavca. Pembrolizumab smo trajno ukiniteli. Na PET-CT je bil viden dober delni metabolni odgovor. V zadnjem letu je bolnik splošno oslabel, težave mu je pozročala težko obvladljiva post-herpetična bolečina, pogoste okužbe ran na nogah. Progresa osnovne bolezni nismo odkrili,

navkljub 1 letu brez terapije, je bilo na PET-CT konec januarja 2021 vidno nadaljnje zmanjšanje zasevkov. Nadaljevali smo s spremljanjem. Na PET-CT januarja 2022 se ni zglasil.

69-letnemu bolniku je v nekaj mesecih v področju distalnega dela leve nadlahti počasi zrastle boleča zatrdlina. Gre za bolnika z arterijsko hipertenzijo, hiperlipidemijo, spinalno stenozo, po dveh akutnih miokardnih infarktih. Glede na MR aprila 2021 je šlo za tumor velikosti 5,8 cmx3,7 cmx4,7 cm v podkožju, ki je vraščal v v. basilico, brez vraščanja v živce. Citologija je pokazala slabo diferenciran, lahko ploščatocelični karcinom s keratinizacijo, s prisotnimi številnimi nekrozami. Na PET/CT sta bili vidni 2 povečani bezgavki aksilarno levo, glede na punktat vnetno spremenjeni. Med majem in oktobrom 2020 je prejemal neoadjuvantno zdravljenje s cemiplimabom, nato je bila opravljena radikalna ekscizija tumorja. S cemiplimabom smo nato nadaljevali. Med novembrom 2020 in januarjem 2021 je bil lokalno obsevan, skupno je prejel 60 Gy. Po nekaj mesecih zdravljenja s cemiplimabom so se pod pooperativno brazgotino pojavile boleče zatrdline, ki so rasle in povzročale parestezije. PET/CT avgusta 2021 ni razjasnil etiologije sprememb, citologija punktata je bila negativna za maligne celice. Najverjetneje je šlo za post-terapevtske spremembe, ki so se z nadaljevanjem zdravljenja zmanjšale. Decembra 2021 se je pri bolniku pojavil herpetični izpuščaj, ki je bil močno boleč. Prejel je valaciklovir. Zaradi vztrajanja post-herpetičnih bolečin smo cemiplimab začasno ukinili. Klinično in po PET/CT-ju je vztrajal popolni odgovor. Bolnik nadaljuje s spremljanjem.

43-letna bolnica s Turnerjevim sindromom, brez drugih pridruženih bolezni, je bila septembra 2019 prvič obravnavana pri nas zaradi malignega melanoma hrbta, Clark V, Breslow 3.5mm, s 3 mitozami/mm², brez ulceracij, brez oddaljenih zasevkov. Opravili smo reekscizijo in biospijo varovalne bezgavke aksilarno, ki je bila negativna. Februarja 2020 je prišlo do recidiva ob pooperativni brazgotine, opravili smo ekscizijo in biospijo varovalne bezgavke aksilarno desno in levo. Slednja je bila pozitivna, aprila 2020 smo uvedli adjuvantni nivolumab. Zaradi imunske povzročene hipotiroze na nivolumabu je potrebovala nadomestek levotiroksina. Septembra 2020 se je pri bolnici pojavil neboleč izpuščaj v predelu pod desnim rebrnim lokom, po izgledu značilen na pasavec. Zdravljena je bila z valaciklovirjem, začasno smo odložili aplikacije nivolumaba in ga nato reinducirali, nakar je konec marca 2021, po približno 1 letu adjuvantnega zdravljenja, prišlo do ponovne reaktivacije VZV. Nivolumab smo ukinili, na PET-CT junija 2021 ni bilo znakov progressa bolezni. Nadaljuje z rednimi kontrolami.

Patofiziologija

PD-1 je molekula, ki se nahaja na T-celicah. Če se nanjo veže ligand PD-L1, ki ga izražajo tako antigen predstavitvene celice, kot tudi nekatere tumorske celice, se aktivacija in proliferacija efektorskih T-celic zavre. Na ta način tumorske celice ubežijo delovanju imunskega sistema. Zaviralci imunskih kontrolnih točk iz skupine anti-PD-1, kamor uvrščamo pembrolizumab, nivolumab in cemiplimab, inhibirajo PD-1/PD-L1 signalno pot in tako omogočijo imunskemu sistemu, da deluje proti rakavim celicam. V regulacijo delovanja imunskega sistema je vključena tudi signalna pot z inhibitorno molekulo CTLA-4. Nanjo lahko vplivamo z ipilimumabom (anti-CTLA-4). Uporaba ICI je povezana s pojavom imunske povzročenih neželenih učinkov. Povezava s povečanim tveganjem za okužbe ni povsem jasna. Dosedanje velike randomizirane študije niso dokazale povečanega tveganja za pojav okužb. Tveganje za okužbe, tudi oportunistične, je dokazano povečano v primeru zdravljenja imunske povzročenih neželenih učinkov s kortikosteroidi in drugimi imunosupresivi. Novejše raziskave, primeri iz klinične prakse pa vse bolj kažejo na to, da je pri zdravljenju z ICI, tudi brez sočasnega jemanja drugih zdravil, tveganje za okužbe večje. Širše gledano je vzrok za to deregulacija imunskega sistema in ne imunosupresija. Vpliv zdravljenja z zaviralci kontrolnih točk na reaktivacijo herpesvirusov ni znan. Glede na podatke iz literature bi hiperinflamatorno stanje, ki se pojavi pri zdravljenju z ICI, lahko sprožilo reaktivacijo okužbe s herpesvirusi, kar bi lahko pojasnilo primere reaktivacije VZV med imunoterapijo. Podobno je že dokazano v primeru reaktivacije CMV pri drugih kroničnih hiperinflamatornih stanjih v telesu, kot je kronična vnetna črevesna bolezen.

Klinična slika in diagnostika

Herpes zoster ali pasavec, ki je najpogostejša oblika reaktivacije VZV, se kaže kot vezikularni eksantem, omejen na kožo enega dermatoma. Prepoznavanje zostra praviloma ni težko. Diagnozo postavimo klinično.

Diferencialno diagnostično moramo pomisliti predvsem na imunsko pogojene neželene učinke zdravljenja, ki se pogosto kažejo kot različne kožne eflorescence: vezikularne, makulopapulozne, papularne, eksfoliativne ali lupusu podobne spremembe. Post-herpetična nevralgija je huda konstantna bolečina v predelu prizadetega dermatoma, ki traja več kot 3 mesece po pojavu izpuščaja. Ponavadi se slabo odziva na standardno analgetično terapijo.

Reaktivacija VZV se lahko kaže tudi kot vaskulitis, mielitis, meningoencefalitis, pnevmonitis, herpes zoster ophtalmicus, ki lahko ogrozi vid in herpes zoster oticus (Ramsay-Hunt sindrom), ki lahko vodi do pareze facialisa. *Zoster sine herpete* je oblika reaktivacije VZV brez kožnega izpuščaja, pogosto vključuje nevrološke znake. Možna je tudi diseminirana oblika z generaliziranim izpuščajem, ki lahko poteka agresivno in se ponavadi pojavlja pri hudo imunsko oslabeledih bolnikih, kot so bolniki po transplantaciji solidnih organov. Na reaktivacijo VZV je potrebno pomisliti pri bolnikih z rakom z novonastalo nepojasnjeno nevrološko prizadetostjo. Značilna je limfocitna pleocitoza v likvorju, v likvorju dokazujemo PCR na VZV. Tudi v drugih nejasnih primerih je potreben odvzem krvi za PCR na VZV. Serološke preiskave so manj zanesljive.

Glede na podatke iz literature so pri zdravljenju z ICI poleg herpes zostra opisane tudi reaktivacije kot so VZV encefalitis, vaskulitis, Ramsay-Hunt sindrom, granulomatozni dermatitis.

Zdravljenje

Herpes zoster zdravimo s peroralnim valaciklovirjem ali aciklovirjem. Imunokompromitirane bolnike, VZV vaskulitis, meningoencefalitis in mielitis zdravimo z intravenskim aciklovirjem. Triciklični antidepresivi, gabapentin, pregabalin, topikalni lidokain ali lidokainskim obliž predstavljajo prvi red zdravljenja post-herpetične nevralgije. Z opioidnimi analgetiki in lokalnim kaspainom zdravimo v primeru refraktarne bolečine.

Profilaksa

Primarna in sekundarna profilaksa z valaciklovirjem pri bolnikih na zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk ni indicirana. Pomen cepljenja proti VZV pred začetkom zdravljenja z ICI ni znan.

Ali je med reaktivacijo VZV zdravljenje z imunoterapijo potrebno odložiti, ni povsem jasno. Prav tako ostaja odprto vprašanje, ali in pri katerih bolnikih lahko zdravljenje z ICI po tem reinduciramo.

Zaključek

Tveganje za reaktivacijo VZV pri zdravljenju z imunoterapijo ni pojasnjeno. Pojavlja se diskrepanca med relativno pogostim pojavljanjem v naši klinični praksi in le posameznimi objavljenimi študijami primerov v literaturi. Glede na vedno večje število bolnikov na zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk in zaplete ter prekinitve zdravljenja, ki jih povzroča reaktivacija VZV, so v prihodnosti za bolj učinkovito obravnavo nujno potrebne večje randomizirane klinične raziskave.

Literatura

1. Pergam SA, Limaye AP; AST Infectious Diseases Community of Practice. Varicella zoster virus (VZV) in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 (4):108-115. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02901.x
2. Kennedy PGE, Mogensen TH, Cohrs RJ. Recent Issues in Varicella-Zoster Virus Latency. *Viruses.* 2021 Oct 7;13(10):2018. doi: 10.3390/v13102018.
3. Morelli T, Fujita K, Redelman-Sidi G, Elkington PT. Infections due to dysregulated immunity: an emerging complication of cancer immunotherapy. *Thorax.* 2021 Oct 4; 77(3):304-311.
4. Nagel MA, Gilden D. Complications of varicella zoster virus reactivation. *Curr Treat Options Neurol.* 2013 Aug;15(4):439-53. doi: 10.1007/s11940-013-0246-5.

5. Gozzi E, Rossi L, Angelini F, et al. Herpes zoster granulomatous dermatitis in metastatic lung cancer treated with nivolumab: A case report. *Thorac Cancer*. 2020;11(5):1330-1333. doi:10.1111/1759-7714.13377
6. Serra F, Cassaniti I, Lilleri D, et al. Herpes zoster in patients with solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy*. 2022 Feb 14. doi:10.2217/imt-2021-0333
7. Ursu R, Roumi A, Chouahnia K, Altmayer V, et al. Varicella Zoster Virus vasculopathy in a patient treated with immune checkpoint inhibitor for lung cancer. *Case Reports Rev Neurol (Paris)*. . 2019;175(1-2):95-97. doi: 10.1016/j.neurol.2018.03.013.

Ploščatocelični karcinom pilonidalnega sinusa – prikaz kliničnega primera

Squamous cell carcinoma arising from a pilonidal sinus - a clinical case

Mičo Božić, Tanja Mesti

Povzetek

Pilonidalni sinus je pogosta bolezen, ki v redkih primerih maligno transformira, najpogostejša histološka vrsta tako nastalega malignoma je ploščatocelični rak. V etiopatogenezi slednjega je najpomembnejši dejavnik tveganja izpostavljenost ultravijoličnim žarkom, nadalje pa tudi drugi okoljski in genetski dejavniki, zlasti okužbe s humanimi papiloma virusi, kronično vnetje in imunosupresija. V prispevku je opisan klinični primer bolnika z metastatskim ploščatoceličnim karcinomom, ki je nastal v ponavljajočem pilonidalnem sinusu. Z multidisciplinarnim pristopom in novimi vrstami sistemske terapije, ki so sedaj standardno dostopne na našem Inštitutu smo dosegli dobre odgovore in dolgotrajno preživetje, ob zelo dobri kvaliteti življenja.

Ključne besede: pilonidalni sinus, ploščatocelični kožni rak, multidisciplinarni pristop, sistemsko zdravljenje, EGFR zaviralci, PD1 zaviralci, imunoterapija

Uvod

Pilonidalni sinus je pogosta bolezen, ki nastane zaradi vraščanja oz. invazije dlak v kožo s posledične tujkove reakcije, tipično se pojavlja nad križnico oz. trtico. Prizadene predvsem mlade odrasle moške starosti od 15 do 40 let. Maligna transformacija je redek zaplet te bolezni, pojavi se pri ~ 0,1 % bolnikov s ponavljajočo ali kronično obliko. Najpogostejša histološka vrsta tako nastalega malignoma je ploščatocelični rak. Ploščatocelični kožni rak je sicer druga najpogostejša oblika kožnega raka in predstavlja cca. 20 % keratinocitnih oz. nemelanomskega kožnega raka. Izpostavljenost ultravijoličnim žarkom je najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek ploščatoceličnega kožnega raka, zaradi česar najpogosteje nastane na soncu izpostavljeni koži. V etiopatogenezi so pomembni tudi drugi okoljski in genetski dejavniki, zlasti okužbe s humanimi papiloma virusi, kronično vnetje in imunosupresija. Zdravilo izbora za sistemsko zdravljenja razsejanega ploščatoceličnega kožnega raka je od objave rezultatov klinične študije faze I/II in odobritve regulatornih agencij, cemiplimab, zaviralec imunskih nadzornih točk. Za zdravljenje razsejane bolezni uporabljamo tudi zaviralce receptorja za človeški rastni dejavnik (EGFR) in kemoterapijo na osnovi platine.

Prikaz primera

39-letni moški brez pridruženih bolezni in s preteklo anamnezo ponavljajočih okužb pilonidalnega sinusa je bil septembra 2018 prvič obravnavan pri onkološkem kirurgu zaradi novoodkritega ploščatoceličnega karcinoma v področju pilonidalnega sinusa. V šestih mesecih pred pregledom je opravil 4 operativne posege. Pri prvem pregledu je bilo njegovo stanje zmogljivosti po lestvici WHO ocenjeno z 0, v fizikalnem statusu je izstopala tipna bezgavka levo ingvinalno. Izvidi laboratorijskih preiskav so bili brez posebnosti. Ultrazvočno vodena citološka punkcija je potrdila zasevek ploščatoceličnega karcinoma. PET-CT je pokazal razsoj bolezni v leve ingvinalne in iliakalne bezgavke ter mehkotkivno maso levo glutealno. Opravljena je bila leva ilioingvinalne disekcija in post-operativno obsevanje mehkotkivne mase levo glutealno. MR medenice je pokazal lezije v desnih ingvinalnih bezgavkah in mehkotkivno maso desno glutealno. Molekularna diagnostika je pokazala, da gre za mikrosatelitno stabilno bolezen, z zmernim mutacijskim bremenom, in mutacijo gena *PIK3CA* (E524K), ki je potencialna terapevtska tarča za zdravljenje z inhibitorji mTOR.

Uvedeno je bilo sistemsko zdravljenje 1. reda s cisplatinom in 5-FU ter cetuksimabom; po 4. ciklusu zdravljenja je bil cisplatin ukinjen zaradi senzorične nevropatije; po 14. ciklusu zdravljenja (po 12ih mesecih od uvedbe sistemskega zdravljenja) je prišlo do progressa bolezni oz. razsoja v desne iliakalne in ingvinalne ter leve iliakalne bezgavkah kot tudi do pojava osteolitične lezije v desni sramnici. Opravljeno je bilo

obsevanje osteolitične kostne lezije (TD = 30 Gy), uvedeno je bilo sistemsko zdravljenje 2. reda s cemiplimabom, zaviralcem imunskih nadzornih točk. Po 5. ciklusu zdravljenja je bil sprejet zaradi dispneje in respiratorne insuficience, slikovna diagnostika je pokazala maso v mediastinumu pod karino. Po sklepu multidisciplinarnega konzilija je bilo opravljeno obsevanje medistinalne mase (TD = 30 Gy), v terapijo je bil zaradi predhodnega dobrega odgovora ponovno uveden kapecitabin, čemur je sledil dober odgovor na zdravljenja. Po 10. ciklusu zdravljenja je kontrolni PET-CT pokazal aktivno bolezen zgolj v desni ingvinalni bezgavki, zaradi slednje je bila opravljena desna ingvinalna limfadenektomija. Po 16. ciklusu zdravljenja (po 13. mesecih od uvedbe sistemske terapije 2. reda) je prišlo do ponovnega progressa bolezni v desni iliakalni bezgavki in povečanja mehkotivne mase levo glutealno z invazijo priležne križnice in leve črevnice. Opravljeno je bilo obsevanje mehkotivne mase (TD = 30 Gy), uvedena je bilo sistemsko zdravljenje 3. reda s fluoropirimidinom (5-FU oz. kapecitabin), karboplatinom in reindukcija cetuksimaba. Po 7. mesecih terapije je prišlo do progressa bolezni z nadaljnjim povečanjem mehkotivne mase levo glutealno, ki je tudi povzročala hude bolečine. Uvedeno je bilo sistemsko zdravljenje 4. reda, in sicer reindukcija zaviralca imunskih nadzornih točk, s pembrolizumabom. Dokazana mutacija gena *PIK3CA* (E524K) in nekateri dosednji podatki pa v prihodnje potencialno dopuščajo možnost zdravljenja z inhibitorji mTOR.

Zaključek

Kljub zelo redkemu pojavu maligne transformacije pilonidalnega sinusa, je ploščatocelični kožni rak pogosta bolezen in v primeru lokoregionalnega napredovanja in razsoja visoko smrtonosna. Poleg izpostavljenosti ultravijoličnim žarkom med pomembne etiološke dejavnike prištevamo tudi kronično vnetje in imunosupresijo. Učinek imunosupresije z zaviralci mTOR na zmanjšanje pojavnosti ploščatoceličnega kožnega raka pri bolnikih s transplantiranimi ledvicami kaže na pomen boljšega razumevanja etiopatogeneze za odkrivanje potencialnih novih možnosti sistemskega zdravljenja.

Literatura

1. de Bree E, Zoetmulder FA, Christodoulakis M, Aleman BM, Tsiftsis DD. Treatment of Malignancy Arising in Pilonidal Disease. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(1):60-4.
2. Stratigos *in sod*. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer*. 2020;128:60-82.
3. Migden *in sod*. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(4):341-351.
4. Stratigos *in sod*. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer*. 2020;128:83-102.
5. Euvrard *in sod*. Sirolimus and Secondary Skin-Cancer Prevention in Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2012;367(4):329-39.

Multidisciplinarna obravnava malignega melanoma – prikaz primera

Multidisciplinary treatment of malignant melanoma - a case report

Blaž Tomič, Tanja Mesti

Povzetek

Klinična praksa obravnave malignega melanoma se je izboljšala z identifikacijo dejavnikov tveganja, prognostičnih dejavnikov, napredkov zdravljenja, obvladovanja neželenih učinkov terapije ter izboljšanja sledenja pacientov. Temelj zdravljenja malignega melanoma je multidisciplinarni pristop. V nadaljevanju je prikazan klinični primer bolnice z malignim melanomom, ki je bila zdravljena z izrezom primarnega tumorja, metastazektomijami, obsevanjem, BRAF/MEK inhibitorji, imunoterapijo in kemoterapijo.

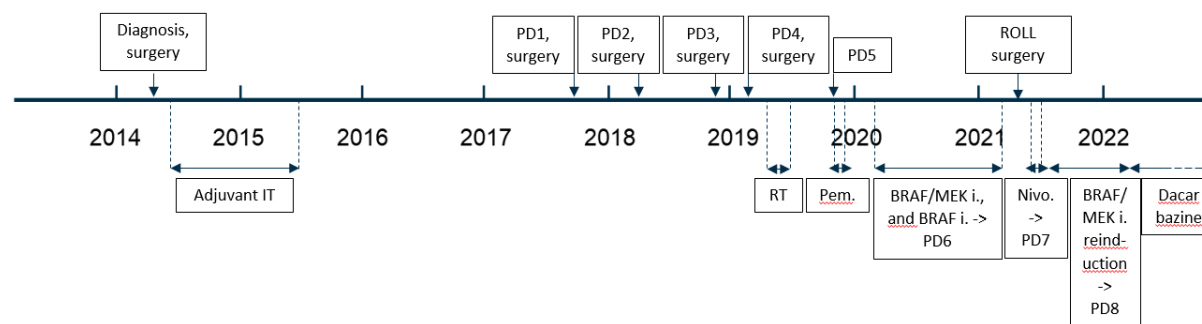
Ključne besede: maligni melanom, multidisciplinarni pristop, tarčna terapija, imunoterapija, klinični primer.

Uvod

Maligni melanom še vedno ostaja zelo agresivna bolezen z visoko smrtnostjo, zato zgodnja diagnoza in zdravljenje predstavljajo največjo možnost uspeha za ozdravitev. Temelj zdravljenja malignega melanoma je multidisciplinarni pristop, ki izboljša kakovost življenja in preživetje pacientov. Klinična praksa obravnave malignega melanoma se je izboljšala z identifikacijo dejavnikov tveganja, prognostičnih dejavnikov, napredkov zdravljenja, obvladovanja neželenih učinkov terapije ter izboljšanja sledenja pacientov. Velik napredek na področju zdravljenja metastatskega malignega melanoma predstavljajo tarčne terapije z BRAF/MEK inhibitorji in imunoterapija z inhibitorji imunskih kontrolnih točk, ki je nadomestila imunoterapijo z interferonom alfa-2b. Kemoterapija z dakarbazinom spada v kasnejše rede zdravljenja.

Prikaz primera

Gospa letnik 1961 je bila na Onkološkem inštitutu prvič obravnavana leta 2014 po primarni eksciziji malignega melanoma kože trebuha (Breslow 4mm, Clark IV, 5 mitoz/mm², brez invazije, brez ulceracije, stadij IIIA). Tekom obravnave je bila obravnavana pri kirurgu, radioterapevtu in internističnem onkologu. Leta 2014 je opravila re-ekscizijo ter aksilarno limfadenektomijo levo, do maja 2015 je prejela adjuvantno imunoterapijo z interferonom alfa-2b. Med koncem leta 2017 in pričetkom leta 2019 je zatipala zasevke malignega melanoma v področju leve dojke, po citološki potrditvi zasevka je bilo potrebno opraviti 3 metastazektomije in široko ekscizijo na področju leve dojke, po čemer je imela tudi obsevanje 50 Gy v 25 frakcijah. PET-CT pokaže ponovitev bolezni julija 2019, pričela je z sistemskim zdravljenjem z Pembrolizumabom, po 4. ciklusu je prišlo do zapleta z pnevmonitisom in je zaključila I. red zdravljenja. Po progresu bolezni, je bila uvedena terapija II. reda z BRAF/MEK inhibitorji, v obdobju od januarja 2020 do januarja 2021 je bilo zdravljenje večkrat prekinjeno zaradi panuveitisa. Aprila 2021 je imela opravljeno ROLL operacijo na levi dojki, zaradi porasta S-100 markerja je bil maja uveden nivolumab kot terapija III. reda, junija je bil na CTA viden hiperprogres z metastazami v plevri, pljučih, jetrih, levi dojki in bezgavkah. Ponovno so bili uvedeni BRAF/MEK inhibitorji kot terapija IV. reda, zaradi uveitisa je hkrati prejela tudi sistemske kortikosteroide. PET-CT pokaže remisijo bolezni, do februarja 2022 potrebuje bolj pogoste plevralne punkcije, plevralni izliv je hemoragičen, v laboratoriju je viden tudi porast S-100 in LDH. Zaradi suma na progres bolezni na plevri je bil februarja 2022 uveden Dakarbazin kot terapija V. reda. Trenutno stanje gospe je stabilno, še vedno je delovno aktivna, naslednji PET-CT ima predvidoma 26.2.2021.



Zaključek

Temelj zdravljenja malignega melanoma je multidisciplinarni pristop, ki izboljša kakovost življenja in preživetje pacientov. Opisan je klinični primer, kjer lahko vidimo multidisciplinaren pristop k zdravljenju malignega melanoma. Po odstranitvi primarnega tumorja, več metastazektomijah in radioterapiji je bilo pri gospe uvedena imunoterapija, ob kateri je prišlo do progressa bolezni. Terapija z BRAF/MEK inhibitorji je bila učinkovita, zaradi stranskih učinkov zdravljenja je bila večkrat prekinjena in reinducirana, ob tem je bilo ključno tudi vključevanje oftalmologa.

Literatura

1. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and Follow up. ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol 2015; 26(Suppl 5):v126–132.
2. Switzer B, Puzanov I, Skitzki JJ, Hamad L, Ernstoff MS. Managing Metastatic Melanoma in 2022: A Clinical Review. JCO Oncol Pract. 2022 Feb 8:OP2100686. doi: 10.1200/OP.21.00686. Epub ahead of print. PMID: 35133862.

Popolna remisija metastatskega malignega melanoma na terapiji z BRAF/MEK inhibitorji – prikaz primera

Complete remission of metastatic malignant melanoma on BRAF/MEK inhibition therapy – case report

Tina Zupančič, Marko Boc

Povzetek

Preživetje pri BRAF mutiranjem metastatskem malignem melanomu se je v zadnjih 10 letih s uporabo kombiniranih tarčnih zdravil – BRAF in MEK inhibitorjev, bistveno izboljšalo. Pri petini bolnikov se lahko doseže dolgotrajne popolne odgovore na zdravljenje. Po zadnjih priporočilih se s tarčnim zdravljenjem nadaljuje do progressa bolezni ali pojava neželenih stranskih učinkov.

Ključne besede: metastatski maligni melanom, BRAF mutacija, BRAF/MEK inhibitorji, popolna remisija

Uvod

Številne mutacije v BRAF genu (90% jih je V600E) so odgovorne za aktivacijo MAPK/ERK signalne poti, ki vodi v nenadzorovano proliferacijo in preživetje celic. Pri bolnikih z malignim melanomom (MM) je BRAF mutacija prisotna v 40-50% (1) in kombinirano zdravljenje z BRAF in MEK inhibitorji trenutno predstavlja prvo linijo zdravljenja (2). Na zdravljenje odgovori 68-76% bolnikov, mediani čas do napredovanja bolezni znaša 11-15 mesecev, tri letno preživetje pa je 40%. Čeprav je kombinirano zdravljenje sprva zelo učinkovita, pa približno polovica bolnikov po enem letu razvije rezistenco na zdravljenje. Kljub temu pa petina bolnikov doseže popolne odgovore na zdravljenje, ki trajajo več kot 3 leta (2). Trenutno ni jasnih biomarkerjev, na osnovi katerih bi se lahko odločali o prekinitvi zdravljenja. Na voljo je sicer več kliničnih poročil o uspešnih dolgotrajnih prekinitvah terapije ter tudi o relativno dobri učinkovitosti BRAF/MEK inhibitorjev ob ponovni uvedbi, vendar se zaenkrat priporoča nadaljevanje s tarčnim zdravljenjem do progressa bolezni ali hudih neželenih učinkov (3,4). Po progressu na imunoterapiji je, v kolikor splošno stanje bolnika dopušča, možno ponovno uporabiti BRAF/MEK inhibitorje (5,6).

Predstavitve primera

Novembra 2018 je bil pri 52 letnem gospodu ugotovljen metastatski, BRAF mutiran maligni melanom, sicer brez primarne kožne lezije.

Gospod je bil v dobri splošni kondiciji, brez pridruženih bolezni. V laboratorijskih izvidih so bili prisotni anemija kroničnega vnetja, povišan LDH, SR, CRP (malignomski CRP) ter S-100 marker. Po 4 tednih uvedbe terapije je prišlo do popolne normalizacije vseh omenjenih laboratorijskih kazalcev. Prvi PET/CT po 6 mesecih je pokazal najverjetneje popoln metabolni odgovor. Pri gospodu je zdravljenje potekalo brez zapletov in nastanka stranskih učinkov. Po treh letih in treh mesecih je gospod še vedno v popolni metabolni remisiji, ravno tako so v mejah normale laboratorijski kazalci bolezni.

Zaključek

Prikazali smo primer izjemo učinkovitega tarčnega zdravljenja, ob katerem se nam postavljajo nova vprašanja glede morebitne prekinitve zdravljenja in terapevtskih možnosti ob progressu bolezni. Zaenkrat se še vedno priporoča nadaljevanje s uspešno kombinirano tarčno terapijo, ob progressu je možna tudi ponovna uporaba tarčnih zdravil.

Literatura

1. Davies MA. Finding The Right Balance of BRAF Inhibition in Melanoma. *Cancer Discov*; 2014; 4:510–2.
2. Long GV, Weber JS, Infante JR, et al. Overall survival and durable responses in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib combined with trametinib. *J Clin Oncol*. 2016; 34(8): 871–878.
3. Warburton L, Meniawy TM, Calapre L, et al. Stopping targeted therapy for complete responders in advanced BRAF mutant melanoma. *Sci Rep* 2020;18878.
4. Carlino MS, Vanella V, Girgis C, et al. Cessation of targeted therapy after a complete response in BRAF-mutant advanced melanoma: a case series. *Br J Cancer*. 2016; 115(11): 1280–1284.
5. Stagno A, Vari S, Annovazzi A, et al. Case Report: Rechallenge With BRAF and MEK Inhibitors in Metastatic Melanoma: A Further Therapeutic Option in Salvage Setting? *Front Oncol*. 2021;
6. Valpione S, Carlino MS, Mangana J, et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *Euro J Cancer*. 2018;116-126.

Prikaz primera: hipofizitis ob imunoterapiji metastatskega melanoma (MR značilnosti)**Case report: hypofizitis in immunotherapy in metastatic melanoma (MR characteristics)**

Tadeja Skok, Nina Boc

Vsebina

V februarju 2021 je na OI prišla na prvi pregled **60-letna gospa** po enukleaciji zaradi **melanoma horoide** desnega očesa leta 2015. S slikovnimi preiskavami so bile ugotovljene lezije v področju pankreasa, ledvic in v jetrih s sumom na progres bolezni. Od pridruženih bolezni se je zdravila le zaradi AH. Njena teta je imela raka dojke, sicer v družinski anamnezi ni posebnosti. Gospa je bila v preteklosti dolgoletna kadilka. Nadaljnje slikovne preiskave ter citološka punkcija so potrdile metastaze melanoma, po sklepu konzilija je bila gospa kandidatka za **sistemsko zdravljenje z dvojno imunoterapijo**. Aprila 2021 je prejela prvo aplikacijo nivolumaba in ipilimumaba, ki je potekala brez pomembnejših stranskih učinkov. Drugo aplikacijo je prejela v maju 2021, takrat so v laboratorijskih izvidih ugotavljali hipertirozo.

V juniju 2021 je bila gospa sprejeta na OI zaradi oslabelosti in vrtoglavice. Težave so se pričele približno 1 teden po drugi aplikaciji imunoterapije. Gospa je navajala tudi šumenje v desnem ušesu, občutek stiskanja v zatilju ter izgubo okusa. Laboratorijski izvidi so bili razen nekoliko znižanega serumskega kalija brez posebnosti, hitri ACTH test v mejah normale. CT glave je bil brez posebnosti, pri nevrološkem pregledu pa so ugotavljali diskretne najdbe v področju možganskih živcev ter svetovali MR glave za izključitev zasevkov, karcinoze mening ter hipofizitisa.

MR glave s KS po protokolu za hipofizo je pokazal nekoliko večjo in izbočeno hipofizo, zadebeljen infundibulum ter nekoliko intenzivnejše obarvane meninge ob hipofizi – MR videz hipofizitisa. Sicer v področju možganovine in mening ni bilo za metastaze suspektnih sprememb. Lumbalna punkcija je bila brez posebnosti.

Ob hipofizitisu, ki je bil najverjetneje posledica zdravljenja z imunoterapijo, so bili uvedeni visoki odmerki metilprednizolona. Kontrolni MR glave po protokolu za hipofizo, opravljen sredi julija 2021, je pokazal volumsko manjšo hipofizo brez znakov razsoja ali karcinoze mening.

Diagnoza hipofizitisa, povezanega z imunoterapijo, temelji na **kliničnih, laboratorijskih in radioloških značilnostih**. V klinični sliki pogosto najdemo utrujenost, oslabelost, glavobol, nespečnost in pomanjkanje apetita. Redko si prisotne motnje vida in diplopija ter diabetes insipidus. V laboratorijskih izvidih lahko najdemo znižane serumske koncentracije hipofiznih hormonov, elektrolitsko neravnovesje in hipoglikemijo.

MR značilnosti hipofizitisa so nespecifične in se najpogosteje kažejo kot difuzno povečana hipofiza z izgubo hiperintenzivnega signala v posteriornem področju na prekontrastnih sekvencah ter zadebeljen infundibulum. Obarvanje hipofize je lahko enakomerno ali heterogeno s poznejšim obarvanjem v bolj prizadetih področjih. Diferencialno-diagnostično moramo pomisliti tudi na adenom hipofize in druge formacije v selarnem področju ter metastaze.

Literatura

1. Hočevar, Marko, Strojan, Primož, Ocvirk, Janja, Reberšek, Martina, Boc, Marko, Perić, Barbara, Luzar, Boštjan, Pižem, Jože, Blatnik, Olga, Karner, Katarina Barbara, Bremec, Tomi, Planinšek Ručigaj, Tanja (2018). Priporočila za obravnavo bolnikov s kožnim melanomom. Onkologija (Ljubljana), letnik 22, številka 2, str. 32-50.
2. Marolt-Mušič, Maja, Hočevar, Marko, Podkrajšek, Maja, Kadivec, Maksimiljan (2003). Pomen ultrazvočne (UZ) preiskave za zamejitev malignega melanoma. Onkologija (Ljubljana), letnik 7, številka 2, str. 84-86.

3. Sehgal K. Hyperprogression in Patients With Cancer Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *JAMA Netw Open*. 2021 Mar 1;4(3):e211839. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1839. PMID: 33760084.
4. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774.
5. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, Lin NU, Litière S, Dancey J, Chen A, Hodi FS, Therasse P, Hoekstra OS, Shankar LK, Wolchok JD, Ballinger M, Caramella C, de Vries EGE; RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):e143-e152. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8. Epub 2017 Mar 2. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):e242. PMID: 28271869; PMCID: PMC5648544.
6. Chodakiewitz Y, Brown S, Boxerman JL, Brody JM, Rogg JM. Ipilimumab treatment associated pituitary hypophysitis: clinical presentation and imaging diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014 Oct;125:125-30. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.06.011. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25127260.
7. Carpenter KJ, Murtagh RD, Lilienfeld H, Weber J, Murtagh FR. Ipilimumab-induced hypophysitis: MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Oct;30(9):1751-3. doi: 10.3174/ajnr.A1623. Epub 2009 May 27. PMID: 19474123; PMCID: PMC7051497.

18. ŠOLO MELANOMA SO PODPRLE NASLEDNJE DRUŽBE:

Zlati sponzor:



Ostali sponzorji:

MSD

BMS

Teva

Servier

Abbot

Roche

Amgen

KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV

KEYTRUDA[®]
(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA je odobrena za zdravljenje 18 indikacij rakavih obolenj¹

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih; za adjuvantno zdravljenje odraslih z melanomom v stadiju III, ki se je razširil na bezgavke, po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljena ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij in za prvo linijo zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI-H – microsatellite instability-high) ali s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja pri podvojevanju DNA (dMMR – mismatch repair deficient) pri odraslih. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z aksitinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika ali HER-2 negativnega adenokarcinoma gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 ; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojk pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje. **Odmerjanje in način uporabe:** **Testiranje PD-L1:** Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. **Testiranje MSI-H/dMMR pri bolnikih s CRC:** Za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA je priporočljivo opraviti testiranje MSI-H/dMMR statusa tumorja z validirano preiskavo, da se izbere bolnike s CRC. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Če je aksitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka aksitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerek zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina

imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovnjazdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitve neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7.148 bolnikih z napredovalim melanomom, kirurško odstranjenim melanomom v stadiju III (adjuvantno zdravljenje), NSCLC, cHL, urotelijskim rakom, HNSCC, CRC, rakom endometrija, želodca, tankega črevesa, žolčnika, trebušne slinavke ali adjuvantnim zdravljenjem RCC s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediana čas opazovanja znašal 7,9 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (21 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje ($n = 1.480$) je znašala 36,1 % za vse stopnje in 8,9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni ($n = 5.375$) pa 24,2 % za vse stopnje in 6,4 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 2.033 bolnikih z NSCLC, HNSCC, rakom požiralnika ali TNBC, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (52 %), navzea (52 %), utrujenost (37 %), zaprtost (34 %), nevotropenja (33 %), diareja (32 %), zmanjšanje apetita (30 %) in bruhanje (28 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 67 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 66 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 % ter pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 78 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 74 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom pri napredovalem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalem EC so ocenili pri skupno 1.456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg aksitiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotroidizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšan apetit (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (26 %), izpuščaji (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana,

tel: +386 1/520 42 01, fax: +386 1/520 43 50;
Pripravljeno v Sloveniji, 01/2022; SI-KEY-00404 EXP: 01/2024

Samo za strokovno javnost.

H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.

KLJUČ ZA

VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU
VAŠIH BOLNIKOV

KEYTRUDA[®]
(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA je odobrena za zdravljenje 18 indikacij rakavih obolenj¹

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih; za adjuvantno zdravljenje odraslih z melanomom v stadiju III, ki se je razširil na bezgavke, po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij in za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega raka z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI-H – microsatellite instability-high) ali s pomanjkljivim popraviljem neujemanja pri podvojevanju DNA (dMMR – mismatch repair deficient) pri odraslih. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z aksitinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika ali HER-2 negativnega adenokarcinoma gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 ; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojke pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje. **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. **Testiranje MSI-H/dMMR pri bolnikih s CRC:** Za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA je priporočljivo opraviti testiranje MSI-H/dMMR statusa tumorja z validirano preiskavo, da se izbere bolnike s CRC. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno z indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Če je aksitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka aksitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerek zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov,

ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7.148 bolnikih z napredovalim melanomom, kirurško odstranjenim melanomom v stadiju III (adjuvantno zdravljenje), NSCLC, cHL, urotelijskim rakom, HNSCC, CRC, rakom endometrija, želodca, tankega črevesa, žolčnika, trebušne slinavke ali adjuvantnim zdravljenjem RCC s štiri odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediana čas opazovanja znašal 7,9 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (21 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje (n = 1.480) je znašala 36,1 % za vse stopnje in 8,9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni (n = 5.375) pa 24,2 % za vse stopnje in 6,4 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 2.033 bolnikih z NSCLC, HNSCC, rakom požiralnika ali TNBC, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (52 %), navzea (52 %), utrujenost (37 %), zaprtost (34 %), nevtropenija (33 %), diareja (32 %), zmanjšanje apetita (30 %) in bruhanje (28 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 67 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 66 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 % ter pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 78 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 74 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom pri napredovalim RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalim EC so ocenili pri skupno 1.456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg aksitiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiroidizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšan apetit (40 %), navzea (40 %), artralgijski (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnikih z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana,

tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50;
Pripravljeno v Sloveniji, 01/2022; SI-KEY-00404 EXP: 01/2024

Samo za strokovno javnost.

H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.

LONQUEX
lipegfilgrastim

Zasnovan za zaščito

LONQUEX® (lipegfilgrastim) je glikopegiliran G-CSF, zdravilo je indicirano za skrajšanje trajanja nevtropenije in incidence febrilne nevtropenije pri odraslih bolnikih.¹

1. Lonquex SmPC, december 2021

Povzetek glavnih značilnosti zdravila LONQUEX® (lipegfilgrastim)

Ime zdravila Lonquex 6 mg raztopina za injiciranje **Kakovostna in količinska sestava** Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg lipegfilgrastima v 0,6 ml raztopine. En mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 10 mg lipegfilgrastima. Učinkovina je kovalentni konjugat filgrastima² z metakapolieltienglikolom (PEG) z veznim oglikovim hidratom. **Farmacevtska oblika** raztopina za injiciranje (injekcija), bistra, brezbarvna raztopina. **Terapevtske indikacije** Zdravilo Lonquex je indicirano pri odraslih za skrajšanje trajanja nevtropenije in incidence febrilne nevtropenije pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo za maligne tvorbe (z izjemo kronične mieločne levkemije in mielodisplastičnih sindromov). **Povzetek odmerjanja in načina uporabe** **Odmerjanje** Za vsak cikel kemoterapije se priporoča en 6 mg odmerek lipegfilgrastima (ena napolnjena injekcijska brizga zdravila Lonquex), približno 24 ur po citotoksični kemoterapiji. **Način uporabe** Raztopina se injicira subkutano (s.c.). Injekcije je treba dajati v trebuh, nadlaket ali stegno. Prvo injiciranje zdravila Lonquex je treba izvesti pod neposrednim zdravniškim nadzorom. **Kontraindikacije** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril in previdnostnih ukrepov** **Sledljivost** Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba tržno ime in številko serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti v bolniško kartoteko. **Splošne** Varnosti in učinkovitosti zdravila Lonquex niso preučili pri bolnikih, ki prejemajo visokodimenzionalno kemoterapijo. Zdravilo Lonquex ne sme uporabljati za povečanje odmerka citotoksične kemoterapije zunaj uveljavljenih shem odmerjanja. **Abrazivna reakcija in imunosupresija** Pri bolnikih, preobčutljivih na G-CSF ali derivate, obstaja tudi tveganje za preobčutljive reakcije na lipegfilgrastim zaradi možne navzkrižne reaktivnosti. Zaradi tveganja navzkrižne reaktivnosti zdravljenja z lipegfilgrastimom pri teh bolnikih ne smejo izvesti. **Hematocelčni sistem** Zdravljenje z lipegfilgrastimom ne prepreči z mielosupresivno kemoterapijo povzročene trombocitopenije in anemije. Lipegfilgrastim lahko povzroči tudi reverzibilno trombocitopenijo. Priporoča se redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. Še posebej previdni moramo biti, kadar sta predpisana en sam kemoterapevtik ali kombinacija kemoterapevtikov, za katere se ve, da povzročajo hudo trombocitopenijo. Pojavi se lahko levkocitoza. O neželenih učinkih, ki jih je mogoče pripisati neposredno levkocitozi, niso poročali. Zvišanje belih krvnih celic je v skladu s farmakodinamičnimi učinki lipegfilgrastima. Med zdravljenjem je treba v rednih presledkih spremljati število belih krvnih celic zaradi kliničnih učinkov lipegfilgrastima in možnosti za levkocitozo. Če število belih krvnih celic preseže $50 \times 10^9/l$ po pričakovani najnižji ravni, je treba z uporabo lipegfilgrastima takoj prenehati. **Bolniki z mieločno levkemijo ali mielodisplastičnimi sindromi** Granulocitna kolonije stimulirajoči faktor lahko spodbudi rast mieločnih celic in nekaterih nemieločnih celic *in vitro*. Varnosti in učinkovitosti zdravila Lonquex niso preučili pri bolnikih s kronično mieločno levkemijo, mielodisplastičnimi sindromi ali sekundarno akutno mieločno levkemijo, zato zdravila pri teh bolnikih ni dovoljeno uporabiti. Posebno pozornost je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije kronične mieločne levkemije od akutne mieločne levkemije. **Neželeni učinki, povezani z vranico** Po uporabi lipegfilgrastima so poročali o na splošno asimptomatskih primerih splenomegalije in po uporabi G-CSF ali derivatov so poročali občasnih primerih ruptur vranice, vključno s smrtnimi primeri. **Neželeni učinki, povezani s pljuči** Po dajanju lipegfilgrastima so poročali o neželenih učinkih na pljuča, še zlasti o intersticijski pljučnici. Pojav pljučnih simptomov kot so kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja v povezavi z radiološkimi znaki pljučnih infiltratov in poslabšanjem delovanja pljuč skupaj z zvišanjem števila nevtrofilcev so lahko predhodni znaki sindroma akutne dihalne stiske pri odraslih (Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS). **Neželeni učinki, povezani z živili** Po uporabi G-CSF ali derivatov so poročali o sindromu kapilarne prepustnosti, za katerega so značilni hipotenzija, hipalbuminemija, edemi in hemokoncetracija. **Bolniki s srpastocelčno anemijo** Srpastocelčna kriza je povezana z uporabo G-CSF ali derivatov pri bolnikih s srpastocelčno anemijo. Zdravniki morajo zato ravnati previdno, ko dajejo zdravilo Lonquex bolnikom s srpastocelčno anemijo, spremljati ustrezno klinične parametre in laboratorijske rezultate ter pazorno spremljati možno povečavo lipegfilgrastima s povečanjem vranice in vazookluzivno krizo. **Hipokalcemija** Pojavi se lahko hipokalcemija. Za bolnike s povečanim tveganjem za hipokalcemijo zaradi osnovne bolezni ali sočasnih zdravil se priporoča natančno spremljanje ravni kalija v serumu in dodajanje kalija, če je potrebno. **Glomerulonefritis** Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, lenograstim ali pegfilgrastim, so poročali o glomerulonefritisu. **Dvovalne snovi z znanimi učinki** To zdravilo vsebuje sorbitol. **Povzetek medsebojnega delovanja z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Zaradi možne občutljivosti mieločnih celic, ki se hitro delijo, na citotoksično kemoterapijo je treba zdravilo Lonquex dati približno 24 ur po uporabi citotoksične kemoterapije. Sočasne uporabe lipegfilgrastima in katerega koli kemoterapevtika pri bolnikih niso ocenili. Varnosti in učinkovitosti zdravila Lonquex niso ocenili pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo, povezano z odloženim mielosupresijo, npr. derivate nitrozosoceline. Možnosti medsebojnega delovanja z litijem, ki prav tako spodbujata sproščanje nevtrofilcev, niso posebej preučili. **Povzetek neželenih učinkov** Zelo pogosti neželeni učinki: navzea, mišično-skeletna bolečina. Pogosti neželeni učinki: trombocitopenija, hipokalcemija, glavobol, hemoptiza, kožne reakcije in bolečina v prsnem košu. Občasni neželeni učinki: levkocitoza, splenomegalija, preobčutljivostne reakcije, neželeni učinki na pljuča, pljučna hemoragija, reakcije na mestu injiciranja, zvišanje alkalne fosfataze v krvi in zvišanje laktatdehidrogenaze v krvi. **Imetnih dovoljenj za promet z zdravilom** Teva BV, Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nizozemska **Način in režim izdaja zdravila:** H/Rp-Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpustu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. **Datum zadnje revizije zdravila** 17. 12. 2021

Samo za strokovno javnost. Datum priprave informacije: marec 2022

Za podrobnejše informacije o zdravilu, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lonquex®, ki je objavljen na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu> ali se obrnite na zastopnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v Sloveniji, Pliva Ljubljana d.o.o., Pot k sejnišči 35, 1231 Ljubljana-Črnuče, tel: 01 58 90 399, e-mail: info@tevasi.si.

LQX-SI-00022



Zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (KRR), ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endoteljskega rastnega dejavnika (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor).¹



Zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca vključno z adenokarcinomom gastro-ezofagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen.¹

VEČ ČASA

za več trenutkov, ki štejejo

Podaljša celokupno preživetje
v 3. liniji zdravljenja bolnikov z mCRC in mGC^{2,3}



Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lonsurf, december 2020.
2. Mayer R et al. N Engl J Med. 2015;372:1909-19. 3. Shitara K et al. Lancet Oncol. 2018;19:1437-1448.
Družba Servier ima licenco družbe Taiho za zdravilo Lonsurf®. Pri globalnem razvoju zdravila sodelujeta obe družbi in ga tržita na svojih določenih področjih.

Lonsurf
trifluridin/tipiracil

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila: Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmsko obložene tablete in Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmsko obložene tablete

SESTAVA*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg trifluridina in 6,14 mg tipiracila (v obliki klorida). **Lonsurf 20 mg/8,19 mg**: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg trifluridina in 8,19 mg tipiracila (v obliki klorida). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE***: Kolorektalni rak † v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endoteljskega rastnega dejavnika (VEGF † Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR † Epidermal Growth Factor Receptor). Rak želodca † v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca vključno z adenokarcinomom gastro-ezofagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE***: Priporočeni začetni odmerek zdravila Lonsurf pri odraslih je 35 mg/m²/odmerek peroralno dvakrat dnevno na 1. do 5. dan in 8. do 12. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja, najpozneje 1 uro po zaključku jutranjega večernega obroka (20 mg/m²/odmerek dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Odmerek, izračunan glede na telesno površino, ne sme preseči 80 mg/odmerek. Možne prilagoditve odmerka glede na varnost in prenašanje zdravila: dovoljena so zmanjšanja odmerka na najmanjši odmerek 20 mg/m² dvakrat dnevno (oz. 15 mg/m² dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Potem ko je bil odmerek zmanjšan, povečanje ni dovoljeno. **KONTRAINDIKACIJE***: Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov. **OPAZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI***: Supresija kostnega mozga; Pred uvedbo zdravljenja in po potrebi za spremljanje toksičnosti zdravila, najmanj pred vsakim ciklom zdravljenja, je treba pregledati celotno krvno sliko. Zdravljenja ne smete začeti, če je absolutno število levkocitov < 1,5 x 10⁹/l, če je število trombocitov < 75 x 10⁹/l ali če se je pri bolniku zaradi predhodnih zdravljenj pojavila klinično pomembna nehematološka toksičnost 3. ali 4. stopnje, ki še traja. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi morebitnih okužb, uvedbi je treba ustrezne ukrepe, kot je klinično indicirano. **Toksičnost za prebavila**: Potrebna je uporaba antiemetikov, antiidiaroidov ter drugih ukrepov, kot je klinično indicirano. Če je potrebno, prilagodite odmerke. **Ledvična okvara**: Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih s končno stopnjo ledvične okvare. Bolnike z ledvično okvaro je potrebno med zdravljenjem skrbno spremljati; bolnike z zmerno ali hudo ledvično okvaro je treba zaradi hematološke toksičnosti bolj pogosto spremljati. **Jetrna okvara**: Uporaba zdravila Lonsurf pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ali hudo jetrno okvaro je potrebno med zdravljenjem skrbno spremljati; bolnike z zmerno ali hudo ledvično okvaro je treba zaradi hematološke toksičnosti bolj pogosto spremljati. **Zdravilo vsebuje laktozo**. **INTERAKCIJE***: Previdnost: Zdravila, ki medsebojno delujejo z nukleozidnimi prenašalci CNT1, ENT1 in ENT2, zaviralci OCT2 ali MATE1, substrati humane timidin-kinaze (npr. zidovudin), hormonski kontraceptivi. **PLODNOST***: **NOSEČNOST IN DOJENJE***: Ni priporočljivo. **KONTRACEPCIJA***: Ženske in moški morajo uporabljati zelo učinkovite metode kontracepcije med zdravljenjem in do 6 mesecev po zaključku zdravljenja. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA STROJEV***: Med zdravljenjem se lahko pojavijo utrujenost, omotica ali splošno slabo počutje. **NEZELENI UČINKI***: **Zelo pogosti**: nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, zmanjšan apetit, diareja, navzea, bruhanje, utrujenost. **Pogosti**: okužba spodnjih dihal, febrilna nevtropenija, limfopenija, hipoalbuminemija, disgeevzija, periferne nevropatije, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtje, stomatitis, bolečina v ustni votlini, hiperbilirubinemija, sindrom palmarne plantarne eritrodesezije, izpuščaj, alopecija, pruritus, suha koža, proteinurija, piroksija, edem, vnetje sluznice, splošno slabo počutje, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zmanjšanje telesne mase. **Občasni**: septični šok, infekcijski enteritis, pljučnica, okužba žolčevoda, gripa, okužba sečil, gingivitis, herpes zoster, tinea pedis, okužba s kandido, bakterijska okužba, okužba, nevtropenična sepsa, okužba zgornjih dihal, konjunktivitis, bolečina zaradi raka, pancitopenija, granulocitopenija, monocitopenija, eritropenija, levkocitoza, monocitoza, dehidracija, hiperglikemija, hiperkalemija, hipokalemija, hipofosfatemija, hipernatriemija, hiponatremija, hipokalcemija, protin, anksioznost, nespečnost, nevrotskičnost, disestezijska, hiperestezijska, hipoestezijska, sinkopa, parestezijska, pekoč občutek, letargija, omotica, glavobol, zmanjšana ostrina vida, zamegljen vid, diplopija, katarakta, suho oko, vrtoglavica, neugodje v ušesu, angina pektoris, aritmija, palpitanje, embolija, hipertenzija, vročinski oblivi, pljučna embolija, plevralni izliv, izcedek iz nosu, distonija, orofaringealna bolečina, epistaksa, kašelj, hemoragični enterokolitis, krvavitev v prebavilih, akutni pankreatitis, ascites, ileus, subileus, kolitis, gastritis, refluksni gastritis, ezofagitis, moteno praznjenje želodca, abdominalna distenzija, analno vnetje, razjede v ustih, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, proktalgija, bukalni polip, krvavitev dlesni, glositis, parodontalna bolezen, bolezen zob, siljenje na bruhanje, flatulenca, slab zadah, hepatotoksičnost, razširitev žolčnih vodov, luščenje kože, urtikarija, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, eritem, akne, hiperhidroza, žulj, boleznih nohtov, otekanje sklepov, artralgija, bolečina v kosteh, mialgija, mišično-skeletna bolečina, mišična oslabelost, mišični krči, bolečina v okončinah, ledvična odpoved, neinfektivni cistitis, motnje mikcije, hematurija, levkociturija, motnje menstruacije, poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja, bolečina, občutek spremembe telesne temperature, kserozna, nelagodje, zvišanje kreatinina v krvi, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, povečanje mednarodnega umerjenega razmerja (INR), podaljšanje aktiviranega parcialnega trombolastinskega časa (aPTT), zvišanje sečnine v krvi, zvišanje laktatne dehidrogenaze v krvi, znižanje celokupnih proteinov, zvišanje C-reaktivnega proteina, zmanjšan hematokrit. **Post-marketingška izkušnja**: intersticijska bolezen pljuč. **PREVELIKO ODMERJANJE***: Nezeleli učinki, o katerih so poročali v povezavi s prevelikim odmerjanjem, so bili v skladu z uveljavljenim varnostnim profilom. Glavni pričakovani zaplet prevelikega odmerjanja je supresija kostnega mozga. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI***: Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, antimetaboliti, oznaka ATC: L01BC59. Zdravilo Lonsurf sestavljata antineoplastični timidinski nukleozidni analog, trifluridin, in zaviralec timidin-fosforilaze (TPaze), tipiraciljev klorid. Po prizvemu v rakave celice timidin-kinaza fosforilira trifluridin. Ta se v celicah nato presnovi v substrat deoksiribonukleinske kisline (DNA), ki se vgradi neposredno v DNA ter tako preprečuje celično proliferacijo. TPaza hitro razgradi trifluridin in njegova presnova po peroralni uporabi je hitra zaradi učinka prvega prehoda, zato je v zdravilo vključen zaviralec TPaze, tipiraciljev klorid. **PAKIRANJE***: 20 filmsko obloženih tablet. **NAČIN PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA**: Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za promet**: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francija. Številka dovoljenja za promet z zdravilom: EU/1/16/1096/001 (Lonsurf 15 mg/6,14 mg), EU/1/16/1096/004 (Lonsurf 20 mg/8,19 mg). **Datum zadnje revizije besedila**: december 2020. *Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri**: Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, tel: 01 563 48 11, www.servier.si.

LON AD1 C1 2021-22. Samo za strokovno javnost.
Datum priprave informacije: september 2021.



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij



vsak delovni dan od 8. do 15. ure
www.onko-i.si/strokovna_knjiznica