

Onkološki inštitut Ljubljana  
Sekcija za internistično onkologijo pri SZD  
Katedra za onkologijo

**SIMPOZIJ-**  
**Melanom in nemelanomski**  
**kožni raki**

***ZBORNİK POVZETKOV***

**8. – 9. april 2025**

Onkološki inštitut Ljubljana

### **Strokovni odbor:**

Janja Ocvirk, Onkološki inštitut Ljubljana  
Primož Strojan, Onkološki inštitut Ljubljana  
Marko Hočevar, Onkološki inštitut Ljubljana  
Martina Reberšek, Onkološki inštitut Ljubljana  
Tanja Mesti, Onkološki inštitut Ljubljana

### **Organizacijski odbor:**

Janja Ocvirk, Onkološki inštitut Ljubljana  
Martina Reberšek, Onkološki inštitut Ljubljana  
Tanja Mesti, Onkološki inštitut Ljubljana

### **Tehnična in administrativna podpora:**

Zvezdana Vukmirović, Onkološki inštitut Ljubljana

## **SIMPOZIJ - Melanom in nemelanomski kožni raki**

### **ZBORNİK POVZETKOV**

**Urednice:** Janja Ocvirk, Martina Reberšek, Tanja Mesti

**Recenzentka:** Nežka Hribernik, Onkološki inštitut Ljubljana

**Tehnična urednica in oblikovanje:** Zvezdana Vukmirović

### **Izdajatelj in založnik:**

Onkološki inštitut Ljubljana, Sekcija za internistično onkologijo in Katedra za onkologijo

Ljubljana, 2025

Publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta Ljubljana  
<https://www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi>

---

CIP - Kataložni zapis o publikaciji Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

COBISS.SI-ID 235300867

ISBN 978-961-7248-01-2 (Onkološki inštitut, PDF)

Onkološki inštitut Ljubljana  
Sekcija za internistično onkologijo pri SZD  
Katedra za onkologijo

**SIMPOZIJ-**  
**Melanom in nemelanomski**  
**kožni raki**

***ZBORNİK POVZETKOV***

**8. - 9. april 2025**

Onkološki inštitut Ljubljana

# KAZALO

|                                                                                                                                                   |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>PROGRAM .....</b>                                                                                                                              | <b>1</b>  |
| <b>IZZIVI V PATOLOGIJ .....</b>                                                                                                                   | <b>4</b>  |
| <i>Olga Blatnik, dr. med.</i>                                                                                                                     |           |
| <b>STANDARDIZIRANI PATOHISTOLOŠKI IZVIDI PRI KOŽNIH RAKIH – BAZALNOCELIČNI KARCINOM, PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM, KARCINOM MERKLOVIH CELIC .....</b> | <b>5</b>  |
| <i>Olga Blatnik, dr. med.</i>                                                                                                                     |           |
| <b>NEMELANOMSKI KOŽNI RAK (NMKR) .....</b>                                                                                                        | <b>6</b>  |
| <i>Aleksandra Dugonik, dr. med.</i>                                                                                                               |           |
| <b>MELANOM KOŽE.....</b>                                                                                                                          | <b>8</b>  |
| <i>Aleksandra Dugonik, dr. med.</i>                                                                                                               |           |
| <b>KIRURGIJA KARCINOMA MERKLOVIH CELIC.....</b>                                                                                                   | <b>10</b> |
| <i>Prof. dr. Marko Hočevnar, dr. med.</i>                                                                                                         |           |
| <b>KIRURŠKO ZDRAVLJENJE MELANOMA.....</b>                                                                                                         | <b>11</b> |
| <i>Prof. dr. Marko Hočevnar, dr. med.</i>                                                                                                         |           |
| <b>IMUNSKO POGOJENI NEŽELENI UČINKI.....</b>                                                                                                      | <b>12</b> |
| <i>Asist. dr. Nežka Hribernik, dr. med.</i>                                                                                                       |           |
| <b>SISTEMSKO ZDRAVLJENJE SLUZNIČNEGA MELANOMA.....</b>                                                                                            | <b>13</b> |
| <i>Asist. dr. Nežka Hribernik, dr. med.</i>                                                                                                       |           |
| <b>KLJUČNI POUDARKI IZ POROČILA KLINIČNEGA REGISTRA KOŽNEGA MELANOMA ZA OBDOBJE 2019-2023 .....</b>                                               | <b>15</b> |
| <i>Katarina Lokar, prof. zdr. vzg., dr. Sonja Tomšič, dr. med., prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.</i>                                              |           |
| <b>NACIONALNO DRUŠTVO BOLNIKOV Z MELANOMOM – ŽIVLJENJE Z MELANOMOM .....</b>                                                                      | <b>17</b> |
| <i>Anja Matušin</i>                                                                                                                               |           |
| <b>VLOGA BIOMARKERJEV V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU MELANOMA.....</b>                                                                                  | <b>19</b> |
| <i>Doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.</i>                                                                                                             |           |
| <b>POT BOLNIKA DO ONKOLOGA.....</b>                                                                                                               | <b>20</b> |
| <i>Doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.</i>                                                                                                             |           |
| <b>SISTEMSKO ONKOLOŠKO ZDRAVLJENJE SCC.....</b>                                                                                                   | <b>21</b> |
| <i>Doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.</i>                                                                                                             |           |
| <b>SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA MELANOMA .....</b>                                                                                         | <b>22</b> |
| <i>Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.</i>                                                                                                           |           |
| <b>SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BAZALNOCELIČNEGA KARCINOMA KOŽE (BCC).....</b>                                                                           | <b>24</b> |
| <i>Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.</i>                                                                                                           |           |
| <b>SISTEMSKO ZDRAVLJENJE KARCINOMA MERKLOVIH CELIC .....</b>                                                                                      | <b>25</b> |
| <i>Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.</i>                                                                                                           |           |
| <b>KIRURGIJA BCC IN SCC.....</b>                                                                                                                  | <b>26</b> |
| <i>Doc. dr. Barbara Perić, dr. med.</i>                                                                                                           |           |

|                                                                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>NOVOSTI V NEOADJUVANTNEM IN ADJUVANTNEM SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU KOŽNEGA MELANOMA .....</b>                | <b>28</b> |
| <i>Izr. prof. dr. Martina Reberšek, dr. med.</i>                                                            |           |
| <b>SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA UVEALNEGA MELANOMA .....</b>                                         | <b>30</b> |
| <i>Izr. prof. dr. Martina Reberšek, dr. med.</i>                                                            |           |
| <b>ELEKTROKEMOTERAPIJA PRI ZDRAVLJENJU RAKA IN GENSKA IMUNOTERAPIJA PRI BAZALNOCELIČNEM KARCINOMU .....</b> | <b>32</b> |
| <i>Prof. dr. Gregor Serša, prof. dr. Maja Čemažar</i>                                                       |           |
| <b>OSNOVNI PRINCIPI ZDRAVLJENJA MELANOMA Z RADIOTERAPIJO .....</b>                                          | <b>34</b> |
| <i>Prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.</i>                                                                  |           |
| <b>RADIOTERAPIJA KARCINOMA MERKLOVIH CELIC .....</b>                                                        | <b>35</b> |
| <i>Prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.</i>                                                                  |           |
| <b>RADIOTERAPIJA BAZALNOCELIČNEGA KARCINOMA IN PLOŠČATOCELIČNEGA KARCINOMA KOŽE .....</b>                   | <b>36</b> |
| <i>Prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.</i>                                                                  |           |
| <b>PREDSTAVITEV KLINIČNIH PRIMEROV BOLNIKOV Z VIDIKA DERMATOLOGA.....</b>                                   | <b>37</b> |
| <i>Katarina Šmuc Berger, dr. med.</i>                                                                       |           |
| <b>SLIKOVNE PREISKAVE PRI BOLNIKI Z MELANOM .....</b>                                                       | <b>39</b> |
| <i>asist. dr. Mojca Tuta, dr. med., doc. dr. Maja Mušič, dr. med.</i>                                       |           |
| <b>VLOGA NUKLEARNE MEDICINE PRI MELANOMU .....</b>                                                          | <b>40</b> |
| <i>Katarina Zevnik, dr. med.</i>                                                                            |           |
| <b>SPONZORJI .....</b>                                                                                      | <b>42</b> |

## PROGRAM

### I.DAN: Torek, 8. april 2025

#### NEMELANOMSKI KOŽNI RAKI

12.30.- 13.00 Registracija udeležencev

##### **BCC in SCC**

*Moderatorji: prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med., prof. dr. Marko Hočevar*

- 13.00 – 13.30 **Patohistološki izvid - BCC, SCC, karcinom Merklovih celic**  
*Olga Blatnik, dr. med.*
- 13.30 – 14.00 **Obravnava bolnika s sumom na BCC in SCC**  
*Aleksandra Dugonik, dr. med.*
- 14.00 – 14.20 **Kirurgija BCC in SCC**  
*doc. dr. Barbara Perič, dr. med.*
- 14.20 – 14.40 **Radioterapija BCC in SCC**  
*prof. dr. Primož Strojan, dr. med.*
- 14.40 – 15.00 **Sistemske onkološke zdravljenje BCC**  
*prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.*
- 15.00 – 15.15 **Sistemske onkološke zdravljenje SCC**  
*doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.*
- 15.15 – 15.35 **Nekirurško zdravljenje kožnih rakov**  
- Elektrokemoterapija  
- Genska imunoterapija pri BCC: klinična študija faze I  
*prof. dr. Gregor Serša, prof. dr. Maja Čemažar*
- 15.35 – 15.45 **Razprava**
- 15.45 – 16.00 **Odmor**

##### **NEVROENDOKRINI KARCINOM KOŽE - karcinom Merklovih celic**

*Moderatorji: doc. dr. Tanja Mesti, doc. dr. Barbara Perič*

- 16.00 – 16.20 **Kirurgija karcinoma Merklovih celic**  
*prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.*
- 16.20 – 16.40 **Radioterapija karcinoma Merklovih celic**  
*prof. dr. Primož Strojan, dr. med.*
- 16.40 – 17.00 **Sistemske onkološke zdravljenje karcinoma Merklovih celic**  
*prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.*
- 17.00 – 17.15 **Razprava**

## II.DAN: Sreda, 9. april 2025

### KOŽNI MELANOM

#### DIAGNOSTIKA KOŽNEGA MELANOMA

Moderatorji: prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med., Aleksandra Dugonik, dr. med.

- 08.30 – 8.50 **Epidemiologija, Klinični register malignega melanoma**  
*Katarina Lokar, prof. zdr. vzg.*
- 8.50 – 9.30 **Obravnava bolnika s sumom na melanom**  
*Aleksandra Dugonik, dr. med.*
- 9.30 – 10.10 **Predstavitev kliničnih primerov bolnikov z vidika dermatologa**  
*Katarina Šmuc Berger, dr. med.*
- 10.10 – 10.30 **Slikovne preiskave pri bolnikih z melanomom**  
*doc.dr. Maja Mušič, dr.med.; asist. dr. Mojca Tuta, dr. med.*
- 10.30 – 10.50 **Vloga nuklearne medicine pri melanomu**  
*Katarina Zevnik, dr. med.*
- 10.50 – 11.10 **Izzivi v patologiji**  
*Olga Blatnik, dr. med.*
- 11.10 – 11.25 **Pot bolnika do onkologa**  
*doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.*
- 11.25 – 11.40 **Odmor**

#### ZDRAVLJENJE KOŽNEGA MELANOMA

Moderatorji: izr. prof. dr. Martina Reberšek., prof. dr. Primož Strojan

- 11.40 – 12.00 **Osnovni principi pri kirurškem zdravljenju melanoma**  
*prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.*
- 12.00 – 12.20 **Osnovni principi zdravljenja z RT**  
*prof. dr. Strojan Primož, dr. med.*
- 12.20 – 12.40 **Stereotaksija**  
*doc. dr. Smrdel Uroš, dr. med.*
- 12.40 – 13.00 **Vloga biomarkerjev v sistemskem zdravljenju melanoma**  
*doc. dr. Mesti Tanja, dr. med.*
- 13.00 – 13.20 **Pred in pooperativno zdravljenje melanoma s sistemsko terapijo**  
*izr. prof. dr. Martina Reberšek, dr. med.*
- 13.20 – 13.40 **Sistemsko zdravljenje razsejanega melanoma**  
*prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.*
- 13.40 – 14.00 **Neželjeni učinki sistemskega zdravljenja**  
*asist. dr. Nežka Hribernik, dr. med.*

14.00 – 14.15 **Razprava**

14.15 – 15.00 *Odmor*

### **UVEALNI MELANOM IN SLUZNIČNI MELANOM**

*Moderator: izr. prof. dr. Martina Reberšek, dr. med.*

15.00 – 15.20 **Sistemsko zdravljenje sluzničnega melanoma**

*asist. dr. Nežka Hribernik, dr. med.*

15.20 – 15.40 **Sistemsko zdravljenje metastatskega uvealnega melanoma**

*izr. prof. dr. Martina Reberšek, dr. med.*

15.40 – 15.50 *Razprava*

15.50 – 16.10 **Predstavitev Nacionalnega društva za melanomske bolnike**

*Predsednica društva*

16.10 – 16.30 **Zaključki srečanja**

*prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.*

*prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.*

**Olga Blatnik, dr. med.**

*Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

V prispevku predstavljamo novosti in dopolnitve v standardiziranem patohistološkem izvidu za melanom, predvsem s poudarkom na pregledu vzorca disekcije bezgavk po neoadjuvantnem zdravljenju. Prikazujemo tudi primere, v katerih je postavitve diagnoze otežena, zlasti v kontekstu neoadjuvantnega zdravljenja, npr. zanesljiva ocena količine rezidualnega viabilnega tumorja znotraj obsežnih regresivnih sprememb, ločevanje tumorskih celic od melanofagov, kvantifikacija posameznih parametrov, kot so delež fibroze, nekroze, fibroinflamatorne strome ipd. Opozarjamo tudi na težave pri pregledu biopsije varovalnih bezgavk (nevusne inkluzije, posamezne imunoreaktivne celice, ki jih ni možno opredeliti...) in pri postavljanju diagnoze primarnega tumorja. Pri (pre)plitvih odvzemkih je včasih težko oceniti biološki potencial lezije, skoraj vedno pa je otežena ali nemogoča zanesljiva ocena globine invazije. Tudi pri ustreznih odvzemkih včasih, kljub uporabi dodatnih metod, dokončna opredelitev procesa ni mogoča, zato je ključnega pomena ustrezna komunikacija med patologom in klinikom.

# **STANDARDIZIRANI PATOHISTOLOŠKI IZVIDI PRI KOŽNIH RAKIH – BAZALNOCELIČNI KARCINOM, PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM, KARCINOM MERKLOVIH CELIC**

**Olga Blatnik, dr. med.**

*Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

V izvidu za kožne rake mora patolog korektno in razumljivo podati vse informacije, potrebne za obravnavno bolnika, saj je ta odvisna od značilnosti primarnega tumorja in statusa (varovalnih) bezgavk. To najlažje dosežemo z uporabo standardiziranih izvidov, po možnosti v sinoptični obliki, saj ti vsebujejo vse zahtevane informacije, so bolj pregledni in primerljivi, omogočajo pa tudi lažji zajem podatkov. Prikazujemo standardizirane oblike izvidov za bazalnocelični in ploščatocelični karcinom kože ter posodobljeno različico izvida za karcinom Merklovih celic, ki temelji na najnovejših priporočilih mednarodnega projekta ICCR. Ta združuje različne organizacije z namenom na globalni ravni standardizirati patohistološke izvide in s tem omogočiti ustrezno oskrbo vsem bolnikom z rakom ter olajšati epidemiološko in raziskovalno delo.

## NEMELANOMSKI KOŽNI RAK (NMKR)

**Aleksandra Dugonik, dr. med.**

*UKC Maribor*

Keratinocitni karcinomi (nemelanomski kožni rak, NMKR) so najpogostejša oblika kožnega raka pri belcih v večini primerov gre za bazalnocelični (BCC) in ploščatocelični karcinom (PCC). Oba nastajata na fotoeksponiranih predelih kože in imata lahko različne oblike – od in-situ do invazivnih. BCC raste počasi in le redko metastazira (0,1%), medtem ko PCC pogosteje zaseva v bezgavke in oddaljene organe. Najpomembnejši dejavniki tveganja so svetel tip kože, izpostavljenost UV svetlobi, ionizirajoče sevanje, okužba s humanih papiloma virusom, imunosupresija, kronična vnetja in nekatere genodermatoze. Bazalnocelični karcinom izhaja iz bazalnih keratinocitov in se najpogosteje pojavi na glavi in vratu in ramenskem obroču. Obstajajo trije glavni tipi: nodularni, superficialni in sklerozirajoči. Kljub izjemno nizki možnosti metastaziranja lahko lokalno povzroči hudo lokalno destrukcijo tkiv. Diferencialna diagnoza vključuje benigne tumorje in druge oblike kožnega raka. Ploščatocelični karcinom prav tako nastane z maligno preobrazbo keratinocitov najpogostje preko prekancerov kamor uvrščamo aktinične keratoze, levkoplakije. Najpogosteje se pojavi na fotoeksponiranih delih kože (na obrazu, uhljih, udih), kot tudi na sluznicah ali v območjih kroničnih ran. PCC lahko infiltrira v podkožje in ima 2–5 % tveganje za pojav metastaz v regionalnih bezgavkah in oddaljenih organih. Pomembno je razlikovanje od benignih sprememb, virusnih bradavic in drugih rakavih lezij. Karcinom Merklovih celic je redka, a zelo agresivna oblika kožnega raka, ki izvira iz nevroendokrinih celic v koži. Najpogosteje se pojavlja pri starejših osebah s svetlo poltjo, predvsem na fotoeksponiranih predelih, kot

so glava, vrat in roke. Vzroki vključujejo dolgotrajno izpostavljenost UV-svetlobi, imunosupresijo in okužbo z Merkel cell polyomavirusom. Klinično se kaže kot hitro rastoča, neboleča, čvrsta, rdečkasta ali vijolična nodularna tvorba. Zaradi pogoste zgodnje metastatske aktivnosti v bezgavke in oddaljene organe zahteva hitro in ustrezno diagnostiko in zdravljenje. Zdravljenje NMKR vključuje kirurško odstranitev, lokalne imunomodulatorje (npr. imikvimod, 5-FU), destruktivne metode (krioterapija, elektrokoagulacija, laserska ablacija, radioterapija) in biološka zdravila (vismodegib, cemiplimab, avelumab...), ki je namenjena za zdravljenje ti. neoperabilnih oblik NMKR. Fotoprotekcija, zgodnje odkrivanje in ustrezno zdravljenje so ključni pri preprečevanju in nadzoru NMKR.

## MELANOM KOŽE

**Aleksandra Dugonik, dr. med.**

*UKC Maribor*

Kožni melanom je ena najnevarnejših oblik kožnega raka, katerega pojavnost se globalno povečuje s 3–7 % letno. Najboljše možnosti za preživetje (nad 90 %) imajo bolniki, pri katerih je melanom odkrit v neinvazivnem stadiju, torej pri histopatološki debelini tumorja do 0,80 mm po Breslowu. Glavni razlogi za zakasnele diagnoze so neprepoznavanje sumljivih lezij na koži (ki pogosto spominjajo na benigne melanocitne nevuse), zanikanje opaženih sprememb s strani bolnikov, genetska raznolikost (npr. agresivni, hitro rastoči nodularni melanom), ter neustrezna zdravstvena oskrba. Zgodnje odkrivanje kožnega melanoma zahteva dobro poznavanje epidemioloških dejavnikov tveganja, sodobnih diagnostičnih tehnologij in ustrezno implementacijo preventivnih ukrepov. Med dejavnike tveganja za nastanek melanoma uvrščamo intrinzične (barva kože in las, število nevusov, družinska anamneza, starost) in ekstrinzične (UV-sevanje, jatrogena imunosupresija) dejavnike. Sodobna diagnostika melanoma se izvaja z dermoskopijo, ki omogoča vizualizacijo struktur v kožni leziji, s katerimi lahko ocenimo benigno ali maligno naravo lezije. Digitalna dermoskopija in teledermatologija dodatno pripomoreta k spremljanju lezij skozi čas in konzultacijo na daljavo. Diagnostika melanoma že vključuje tudi AI orodja, ki pa v večini primerov še niso standardizirana. Preventiva vključuje ozaveščanje javnosti o škodljivosti UV-žarkov, potrebi po rednem samopregledovanju in prepoznavanju suspektih lezij na koži. Pomembna so jasna preprosta pravila za laično prepoznavanje melanoma (ABCD,

»grdi raček«) kot tudi možnost hitre zdravniške obravnave pri sumu na melanom.

**Prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.**

*Oddelek za onkološko kirurgijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

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 oligometastaske bolezni po predstavitvi na multidisciplinarnemu konziliju.

## KIRURŠKO ZDRAVLJENJE MELANOMA

**Prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.**

*Oddelek za onkološko kirurgijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

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, ki jo če se le da opravimo 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.

## IMUNSKO POGOJENI NEŽELENI UČINKI

**Asist. dr. Nežka Hribernik, dr. med.**

*Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana*

*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana*

Specifično sistemsko onkološko zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk je že skoraj 15 let del standardnega onkološkega zdravljenja melanomskih bolnikov. Dokazano podaljša celokupno preživetje in izboljša kakovost njihovega življenja. Število bolnikov, ki se letno zdravi s to vrsto imunoterapije, strmo narašča, prav tako pa njihovi neželeni učinki. Zaviralci imunskih nadzornih točk namreč lahko povzročijo posebno vrsto neželenih učinkov, imenovanih imunsko pogojeni neželeni učinki. Ti so posledica prekomerne aktivacije bolnikovega lastnega imunskega sistema. Običajno so blage do zmerne stopnje, redko pa privedejo tudi do resnih ali celo življenje ogrožajočih zapletov. Njihov nastanek je nepredvidljiv, validiranih prediktivnih bioloških označevalcev razvoja imunsko pogojenih neželenih učinkov zaenkrat ni. Prizadet je lahko kateri koli organ v telesu. Ameriško združenje za klinično onkologijo (ASCO), Evropsko združenje za medicinsko onkologijo (ESMO), Združenje za imunoterapijo raka (SITC) ter druge organizacije so izoblikovale priporočila za obvladovanje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Priporočila niso osnovana na podlagi prospektivnih kliničnih raziskav zaradi težke izvedljivosti takih raziskav. Osnovni princip obravnave je enak obravnavi avtoimunskih bolezni, čeprav to niso. Zdravilo izbora so kortikosteroidi, odmere in način vnosa sta odvisna od vrste in stopnje imunsko pogojenih neželenih učinkov. V primeru da so le-ti odporni na kortikosteroidno zdravljenje ali so višje stopnje, se uporablja druga imunosupresivna zdravila, kot so zaviralci IL-1 in IL-6, mikofenolat, infliksimab in še številni drugi. Za uspešno obvladovanje resnih imunsko pogojenih neželenih učinkov je potrebno sodelovanje s subspecialisti drugih strok, kot so gastroenterologi, pulmologi, revmatologi, kardiologi, dermatologi in drugi.

## **SISTEMSKO ZDRAVLJENJE SLUZNIČNEGA MELANOMA**

**Asist. dr. Nežka Hribernik, dr. med.**

*Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2,  
Ljubljana*

*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana*

Sluznični melanom sodi med redke rake. Zaradi pogosto zapoznele diagnoze in agresivnosti same bolezni ima kar četrtina bolnikov ob postavitvi diagnoze metastatsko obliko bolezni. 5-letno preživetje bolnikov s sluzničnim melanomom znaša le 25%. Je pogostejši pri starejših in ženskah. Razvije se lahko povsod po telesu, kjer so sluznice; najpogosteje v predelu glave in vratu (55%), anorektalni regiji (24%) in vulvovaginalni regiji (18%). Pogosto je multifokalen in skoraj v polovici primerov amelanotičen. Po svojih bioloških in molekularnih značilnostih se sluznični melanom razlikuje od kožnega melanoma. Najpogosteje je prisotna somatska patogena različica *cKIT* (15 – 40%), ki je slab prognostični označevalec. Somatska patogena različica *NRAS* je manj pogosta (15 – 20%), somatska patogena različica *BRAF* pa celo zelo redka. Zdravljenje omejene bolezni je v osnovi kirurško. Če s kirurgijo ni moč doseči radikalnosti (npr. zaradi anatomskih pogojev), predstavlja radioterapija alternativno možnost s pogosto dobrim lokalnim nadzorom bolezni. Neoadjuvantno in adjuvantno sistemsko zdravljenje ni podprto z dokazi randomiziranih kliničnih raziskav in se zaenkrat ne priporoča izven kliničnih raziskav. V primeru metastatske oblike bolezni je indicirano specifično sistemsko onkološko zdravljenje, ki sledi smernicam zdravljenja kožnega melanoma, saj zaradi redkosti sluzničnega melanoma ni možno zasnovati ustreznih kliničnih raziskav, ki bi vključevale le bolnike s

sluzničnim melanomom. Izbor zdravljenja je kombinirana imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk. Odgovori na zdravljenje so pomembno nižji kot pri kožnem melanomu in znašajo okoli 35%, preživetje brez napredovanja bolezni pa okoli 6 mesecev. V kolikor stanje bolnika in pridružena obolenja ne dopuščajo kombiniranega zdravljenja, prihaja v poštev mono-imunoterapija s PD-1 zaviralci. Tarčna terapija je indicirana le pri dokazanih patogenih različicah *cKIT*, *BRAF*, *TRK* in drugih.

# **KLJUČNI POUDARKI IZ POROČILA KLINIČNEGA REGISTRA KOŽNEGA MELANOMA ZA OBDOBJE 2019—2023**

**Katarina Lokar, prof. zdr. vzg.<sup>1</sup>, dr. Sonja Tomšič, dr. med.<sup>2</sup>, prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.<sup>1,2</sup>**

*<sup>1</sup>Sektor onkološke epidemiologije in register raka, Onkološki inštitut  
Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana*

*<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana*

Slovenski Klinični register kožnega melanoma (KrMel) je bil ustanovljen leta 2017. Za zbiranje in obdelavo podatkov je odgovoren Register raka Republike Slovenije (RRRS) na Onkološkem inštitutu Ljubljana, KrMel pa je v RRRS integriran register. Namen KrMel je okrepiti kakovost zdravstvene oskrbe bolnikov s kožnim melanomom. Kožni melanom sodi med rake, pri katerih incidenca v zadnjih desetletjih najbolj strmo narašča. V obdobju 2019—2023 je v povprečju na leto zbolelo 1165 oseb od tega približno 64 % za invazivnim melanomom in 36 % za melanomom in situ. Umrljivost se s časom ne spreminja. Pri invazivnem primarnem kožnem melanomu je bila bolezen pri večini primerov odkrita v prvem stadiju (65 %), delež bolnikov z melanomom debeline po Breslowu manj kot 0,8 mm se je v zadnjih 25. letih podvojil in predstavlja sedaj že skoraj polovico vseh odkritih melanomov. Odvzem tkiva kože za diagnostiko se v največjem deležu opravi v bolnišnicah (59 %), v 36 % pa pri zasebnikih. V največjem deležu (57 %) je bila histopatološka diagnoza postavljena v laboratoriju Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, povečuje se delež laboratorijev iz tujine, kar vpliva na popolnost podatkov v izvidih. V okviru prvega zdravljenja je bilo največ bolnikov

zdravljenih s kirurgijo (98 %), 9 % s sistemsko terapijo (ST) in 5 % z obsevanjem. Opazne so spremembe pri zdravljenju regionalnih bezgavk, kjer se zmanjšuje število limfadenektomij in obsevanj, nakazan je porast neoadjuvantnih ST. Pri adjuvantni ST se z leti povečuje zdravljenje z anti PD-1 terapijo, zdravljenje z BRAF in MEK inhibitorji upada. V letu 2023 je bilo v klinične raziskave vključenih že skoraj 25 % bolnikov (stadij II, III, IV). Stroka je tudi postavila kazalnike kakovosti obravnave. Leta 2023 so bile dosežene ciljne vrednosti za 12 od 22. kazalnikov, 10 jih ne dosega cilja. Pri slednjih sta 2 zelo blizu cilja, 1 pa je še posebej oddaljen, vendar se iz leta v leto izboljšuje.

# **NACIONALNO DRUŠTVO BOLNIKOV Z MELANOMOM**

## **– ŽIVLJENJE Z MELANOMOM**

**Anja Matušin**

*predsednica društva*

Vsako leto za rakom zboli okoli 17.000 Slovencev, več kot 6.000 jih umre. Melanom je ena izmed oblik kožnega raka, pri kateri število novih primerov najhitreje narašča. Leta 2023 je za melanomom zbolelo 841 ljudi v Sloveniji, povprečno jih umre okoli 130 na leto. Kljub pogostosti bolezni v Sloveniji do nedavnega ni bilo društva, ki bi se posebej posvetilo potrebam bolnikov z melanomom in njihovih svojcev. Nacionalno društvo bolnikov z melanomom – Življenje z melanomom je neprofitna organizacija, ustanovljena z namenom ozaveščanja, nudenja podpore in spodbujanja zdravega življenjskega sloga.

*Naše dejavnosti vključujejo:*

- izobraževanje o zgodnjem odkrivanju in preprečevanju,
- psihosocialno podporo bolnikom in svojcem,
- spodbujanje aktivne vloge bolnikov pri zdravljenju,
- sodelovanje z zdravstvenimi ustanovami in društvi doma ter v tujini,
- vključevanje v raziskave na področju kožnega raka.

*V letu 2025 načrtujemo:*

- razstavo Z znanjem proti melanomu v različnih regijah,
- okroglo mizo v Ljubljani (13. 5. 2025),
- program ambasadork ozaveščanja med mladimi,
- ozaveščanje športnikov o zaščiti kože,

- program zastopanja bolnikov v zdravstvenem sistemu.

Ker smo mlado društvo, vabimo vse, ki se soočajo z melanomom – v času zdravljenja ali po njem – in njihove bližnje, da se nam pridružijo ter soustvarjajo spremembe.

## **VLOGA BIOMARKERJEV V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU MELANOMA**

**Doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.**

*Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana*

*Medicinska Fakulteta Ljubljana, Vrazov trg 2, Ljubljana*

Maligni melanom je heterogena neoplazma na klinični, histopatološki in molekularni ravni. 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 podaljšanje 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 razsejanim melanomom je potencialno primernih za zaviralce imunskih kontrolnih točk, ne glede na status BRAF gena. Glede na molekularne specifičnosti, kot so prisotnost cKIT različic, NTRK fuzije, PD-L1 ali LAG-3 izraženost, bolnikom lahko ponudimo tudi druge možnosti sistemske tarčne terapije. V času personaliziranega sistemskega zdravljenja raka biomarkerji so neizogibno orodje s katerim lahko napovemo odgovor na posamezno terapijo.

## POT BOLNIKA DO ONKOLOGA

**Doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.**

*Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana*

*Medicinska Fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana*

Onkološki bolnik je v osredju odnosa med družinskim zdravnikom, kot nosilcem primarne dejavnosti in onkologom, kot nosilcem onkološke dejavnosti. V sami obravnavi je vpleteno veliko dodatnih dejavnikov in razen samega bolnika, aktivno vlogo igrajo njegova družina, okolica, zdravstveni centri primarne in onkološke obravnave ter sekundarni centri, kjer se diagnostika izvaja, organizacija in logistika izvedbe oziroma obravnave takih bolnikov je bistvenega pomena in ne nazadnje dostopnost do zdravil. Vendarle, je odnos družinskega zdravnika in onkologa v obravnavi onkološkega bolnika bistvenega pomena, ki lahko vpliva na preživetje in kvaliteto življenja bolnika. Čas, ki ga bolnik zapravi in pot, ki jo prestane od začetka težav do onkološkega zdravljenja, je odločilna za samo preživetje. Iz tega kompleksnega viharja družinski zdravnik z ustreznim usmerjanjem in napotitvami lahko varno pripelje bolnika do onkološke obravnave.

**Doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.**

*Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana*

*Medicinska Fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana*

Sistemske onkološke zdravljenje z imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk (cemiplimab, pembrolizumab) je namenjeno bolnikom z zelo invazivnimi in destruktivnimi oblikami raka, kjer je zdravljenje z drugimi metodami ne zagotavlja odstranitve celotne tumorske mase, pri razsejani obliki bolezni ali multiplih nemelanomskih kožnih rakih. Rezultati zdravljenja z imunoterapijo so boljši od vseh predhodnih sistemskih zdravljenj. Imunoterapija se tako uporablja v prvi liniji zdravljenja invazivnega in razsejanega SCC. Še bolj pomembno je, da se cemiplimab pri lokalno napredovalem inoperabilnim SCCjem uporablja neoadjuvantno oz preoperativno z namenom zmanjšanja bremena bolezni, in poseldično obsežnost operativnega posega, obenem doseže poleg sistemske tudi lokalno kontrolo bolezni.

## **SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA MELANOMA**

**Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.**

*Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana*

*Medicinska Fakulteta Ljubljana, Vrazov trg 2, Ljubljana*

Če je bilo zdravljenje napredovalega melanoma še pred 15 leti skoraj neučinkovito, pa se je v zadnjih nekaj letih stanje močno spremenilo in v sistemsko zdravljenje te bolezni je prišlo kar nekaj novosti. Na voljo imamo veliko novih zdravil, ki jih lahko med seboj zdravniki kombinirajo. Na odločitev o izbiri zdravljenja vpliva več dejavnikov, med drugim tudi prisotnost tako imenovane mutacije BRAF, stadija bolezni in bolnikovega splošnega stanja. Bolnike, ki imajo izraženo mutacijo BRAF – teh je nekoliko več kot polovica vseh –, lahko zdravimo z več zdravili kot tiste, ki te mutacije nimajo. Bolnike z mutacijo BRAF lahko zdravimo z zdravili iz skupine inhibitorjev BRAF in MEK. Zdravila iz teh dveh skupin so pomembno podaljšala preživetje bolnikov. Z nekoč enoletnega ali še manj zdaj že več kot 40 odstotkov bolnikov živi tri leta in več. Tarčna terapija je tista, ki deluje na točno določeno tarčo, v tem primeru je tarča na malignih melanomskih celicah in je to BRAF mutacija, zdravila pa so v obliki tablet. Zagotovo daleč največji premik v zdravljenju malignega melanoma je pomenil prihod imunoterapije. Z imunoterapijo označujemo zdravila, ki spodbujajo imunski sistem našega telesa za prepoznavanje in uničevanje malignih celic. Že vrsto let imamo ipilimumab, ki je protitelo proti CTL4, ki je nekoliko manj učinkovit v monoterapiji kot so inhibitorji PD-1, receptorja programske smrti 1, kamor sodita pembrolizumab in nivolumab. Uporabljamo ju že nekaj let.

Imunoterapija je namenjena vsem bolnikom z metastatskim malignim melanomom ne glede na BRAF mutacije. Tudi ta terapija veliko doprinese. Če je že ipilimumab doprinesel 20 % petletna preživetja, imamo tu 3-letna preživetja, ki so krepko nad 30 %, del pa se jih nadaljuje v petletna. Po raziskavah ena četrtna do tretjina bolnikov lahko preživi tudi pet let. Še bolj učinkovita pa je kombinacija imunoterapije z nivolumabom in ipilimumabom tako pri BRAF mutiranih kot nemutiranih. Uveljavila pa se je tudi kombinacija nivolumaba z relatlimabom, ki je namenjena bolnikom z nizko izraženim PD-L1. Kombinirana imunoterapija je tudi najbolj učinkovito zdravljenje doslej, je pa povezano z največ neželenimi učinki. Kombinacija treh zdravil - imunoterapije in BRAF in MEK inhibitorjev, pa ni prinesla izrazitega izboljšanja preživetja v primerjavi z imunoterapijo v monoterapiji ali kombinacijo BRAF + MEK inhibitorjev in se zato ni uveljavila v redni klinični praksi. Za izbiro zdravljenja je pomemben patohistološki izvid, molekularni biomarkerji, kot je mutacija BRAF, obseg razširjenosti bolezni, bolnikovo stanje zmogljivosti in sočasne bolezni. Pri bolnikih z BRAF mutacijo pa tudi izbira linij zdravljenja, načeloma ima imunoterapija v prvem zdravljenju prednost pred tarčno terapijo, saj tako zaporedje vodi v daljša preživetja.

## **SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BAZALNOCELIČNEGA KARCINOMA KOŽE (BCC)**

**Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.**

*Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana*

*Medicinska Fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana*

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 – lnBCC). V izjemno redkih primerih BCC napreduje v oddaljena tkiva (metastatski BCC – mBCC). Pri večkratnih lokalnih ponovitvah ali pri invaziji okolnih/oddaljenih struktur (lnBCC/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 bolezni bolnike zdravimo v drugi liniji tudi z imunoterapijo z zaviralci nadzornih točk, proti- PD-1 protitelesi, ki so se izkazali za učinkovite tudi pri tej vrsti kožnega raka.

## **SISTEMSKO ZDRAVLJENJE KARCINOMA MERKLOVIH CELIC**

**Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.**

*Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana*

*Medicinska Fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana*

Karcinom Merklovih celic (KMC) je redek, agresiven nevroendokrini 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 nadaljnjih 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 Merklovih celic in mutacijami povzročenih z ultravijoličnim sevanjem, obstaja logična osnova za zdravljenje z imunoterapijo oz. protitelesi, ki ciljajo PD-L1/PD-1 pot.

**Doc. dr. Barbara Perič, dr. med.**

Oddelek za onkološko kirurgijo OI Ljubljana

*Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana*

*Medicinska Fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana*

Kirurški poseg je osnovno zdravljenje zgodaj odkritih nemelanomskih kožnih rakov BCC in SCC. Kljub napredku na področju zdravljenja v zadnjih letih ostaja zlati standard, saj omogoča patohistološko oceno celotnega tumorja, oceno globokega in stranskih robov ter učinkovito prepreči lokalno ponovitev bolezni. Osnovni namen kirurškega zdravljenja je odstraniti tumor v celoti, kar dosežemo s primerno izbranim klinično ocenjenim robom zdravega tkiva in sočasno doseči optimalen estetski videz brazgotine. Poseg je najpogostejše mogoče opraviti v lokalni anesteziji s primarnim zaprtjem rane. Povsem drugače postopamo pri lokalno (lo) ali lokoregionalno (loreg) napredovalih SCC in BCC, kjer zdravljenje načrtujemo multidisciplinarno. V zadnjih letih se namreč tudi pri lo ali loregSCC uveljavlja sistemsko zdravljenje pred kirurškim posegom z zaviralci imunskih kontrolnih točk, pri BCC pa z zaviralcem ježkove signalne poti. Bolnike z loSCC ali loBCC in loregSCC predstavimo pred pričetkom zdravljenja na multidisciplinarnem konziliju, začetnemu sistemskemu zdravljenju pa lahko sledi kirurški poseg z ali brez radioterapije. LoregBCC je redek, ta tumor zaseva v regionalne bezgavke pri približno 2% bolnikov. Tveganje za zasevke pri bolnikih z SCC je odvisno od dejavnikov tveganja za napredovalo bolezen. Ti so: premer tumorja > 2cm, tumor ustnice/uhlja/čela, debelina > 6mm ali invazija prek podkožnega maščevja, visok gradus, dezmoplazija, perinevralna invazija,

imunosupresija, erozija kostnine in pozitivni kirurški robovi. Bolnike s klinično odkritimi zasevki SCC ali BCC operiramo, opravimo limfadenektomijo bezgavčne lože. Lokalno napredovale tumorje lahko zdravimo tudi z elektrokemoterapijo, metodo, ki zagotavlja lokalno kontrolo bolezni in je primerna tudi za polimorbidne bolnike ali bolnike visoke starosti.

## **NOVOSTI V NEOADJUVANTNEM IN ADJUVANTNEM SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU KOŽNEGA MELANOMA**

**Izr. prof. dr. Martina Reberšek, dr. med.**

*Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana*

*Medicinska Fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana*

Maligni melanom kože je eden najpogostejših vzrokov smrti zaradi raka in najpogostejši med kožnimi raki. Večina primerov kožnega melanoma je nizkega stadija, stadija I, do 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. Verjetnost 5-letnega tveganja za ponovitev bolezni v stadiju IIB je 35%, v stadiju IIC pa 43%, kar je višje od stadija IIIA. Tako imamo sedaj pa imamo glede na randomizirani klinični raziskavi faze III na voljo tudi zdravljenje visoko rizičnega stadija IIB in C z imunoterapijo z zaviralcem imunskih kontrolnih točk, za zmanjšanje verjetnosti ponovitve bolezni in s tem daljšega preživetja. Pomembna novost v zdravljenju kožnega melanoma je neoadjuvantno zdravljenje z imunoterapijo. V klinični raziskavi faze III z neoadjuvanto imunoterapijo operabilnega melanoma v stadiju IIB do IV s 3 ciklusi pembrolizumaba pred operacijo nato po operaciji do skupno 1 leta je dosežen patološki objektivni odgovor v 60% in statistično značilno podaljšanje preživetja brez ponovitve bolezni pri bolnikih na zdravljenju napram placebo skupini. V klinični raziskavi faze III NADINA makroskopskega, operabilnega kožnega melanoma stadija III z 2 ciklusoma neoadjuvantne terapije z nivolumabom in ipilimumabom napram

adjuvantnemu nivolumabu je bilo v neoadjuvantni skupini doseženih skoraj 60% popolnih patoloških odgovorov s statistično značilno daljšim preživetjem brez ponovitve bolezni napram adjuvantni skupini, in tako pooperativno niso več potrebovali nadaljnje sistemske terapije. Pomembna je multidisciplinarna obravnavna teh bolnikov in translacijo rezultatov kliničnih raziskav v vsakodnevno klinično prakso pri teh bolnikih. Poleg splošnega stanja bolnika in sočasnih bolezni je potrebno tudi opredeliti absolutno tveganje za ponovitev bolezni pri vsakem bolniku in pretehtati dobrobiti zdravljenja glede na možne zaplete in neželene učinke sistemskega zdravljenja.

## **SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA UVEALNEGA MELANOMA**

**Izr. prof. dr. Martina Reberšek, dr. med.**

*Sektor internistične onkologije, Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2,  
Ljubljana*

*Medicinska Fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana*

Uvealni melanom spada med redke rake, predstavlja majhen odstotek vseh melanomov. Čeprav nastane iz melanocitov, se razlikuje od kožnega melanoma, saj ima drugačen molekularno- genetski profil, način metastatskega razsoja in drugačno imuno- tumorsko mikrookolje, zaradi česar tudi slabše odgovori na sistemsko zdravljenje, vključno z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Kljub učinkovitemu zdravljenju primarnega melanoma je tveganje za nastanek oddaljenih metastaz pri bolnikih z uvealnim melanomom do 50 odstotkov (odvisno od genetskega podtipa).. Pri polovici bolnikov z uvealnim melanomom po primarnem zdravljenju pride do razsoja bolezni, predvsem v jetra. Prognoza teh bolnikov je zelo slaba, srednje celokupno preživetje je približno eno leto. Podatkov iz kliničnih raziskav o dobrobiti preživetja s sistemskim zdravljenjem je malo. Optimalni pristop k zdravljenju metastatskega uvealnega melanoma se spreminja. Izbira zdravljenja temelji na kliničnih dejavnikih, kot so ocena genotipa HLA-A\*02:01, breme tumorja, hitrost rasti in lokacija ter razpoložljivost rezultatov kliničnih raziskav. Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni je malo učinkovito, v primeru prisotnega genotipa HLA-A\*02:01 pa je zdravljenje s tebentafuspom izboljšalo prognozo teh bolnikov. Pred začetkom sistema zdravljenja pri vseh bolnikih z metastatskim uvealnim

melanomom opravimo genotipizacijo polne krvi na prisotnost človeškega levkocitnega antigena (HLA)-A\*02:01, ki se pojavlja pri približno 45 odstotkih bolnikov. Bolniki, pri katerih je HLA-A\*02:01 pozitiven, so kandidati za tarčno zdravljenje s tebentafuspom, medtem ko se tistim, ki so negativni, ponudi lokoregionalno in/ali drugo sistemsko zdravljenje. Pred odobritvijo zdravila tebentafusp je bila srednje celokupno preživetja bolnikov z metastatsko boleznijo približno šest do dvanajst mesecev, z zdravljenjem s tebentafuspom pri HLA-A\*02:01 pozitivnih bolnikih pa se podaljša celokupno preživetje na dve leti. Drugi prognostični dejavniki, povezani s krajšim preživetjem, so moški spol, povišana laktatna dehidrogenaza (LDH), povišana alkalna fosfataza in velikost jetrnih metastaz. Pomembno je molekularno- genetsko testiranje za določanje tarč, saj le s tarčnim zdravljenjem lahko izboljšamo odgovor na zdravljenje in podaljšamo preživetje.

# **ELEKTROKEMOTERAPIJA PRI ZDRAVLJENJU RAKA IN GENSKA IMUNOTERAPIJA PRI BAZALNOCELIČNEM KARCINOMU**

**Prof. dr. Gregor Serša<sup>1,2</sup>, prof. dr. Maja Čemažar<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> *Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija.*

<sup>2</sup> *Univerza v Ljubljani, Zdravstvena fakulteta, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana, Slovenija*

<sup>3</sup> *Univerza na Primorskem, Fakulteta za vede o zdravju, Polje 42, 6310 Izola, Slovenija*

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 več certificiranih generatorjev električnih pulzov in različnih tipov 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.

Nedavne študije so dokazale sinergizem njenega delovanja z zaviralci imunskih kontrolnih točk pri bolnikih z melanomom. Na bazalno celičnem karcinomu smo izvedli tudi fazo I kliničnega preskušanja, katerega namen je

bil preučiti varnost, izvedljivost in sprejemljivost intratumorskega genskega elektroprenosa plazmida pHIL12, ki nosi zapis za citokin interleukin 12. V študiji smo pokazali izvedljivost, sprejemljivost in varnost, ter primeren odmerek zdravila pHIL12 za nadaljnje študije. Rezultati te študije bodo osnova za nadaljnje klinične študije, kjer bi gensko terapijo kombinirali s standardnimi lokalnimi terapijami, kot je elektrokemoterapija ali radioterapija.

## OSNOVNI PRINCIPI ZDRAVLJENJA MELANOMA Z RADIOTERAPIJO

**Prof. dr. Primož Strojan, dr. med.**

*Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana*

*Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana*

*Medicinska Fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana*

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, lahko vodi do potenciacije učinka sistemskega zdravljenja, včasih tudi do razvoja abskopalnega učinka.

**Prof. dr. Primož Strojan, dr. med.**

*Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana*

*Medicinska Fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana*

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.

## **RADIOTERAPIJA BAZALNOCELIČNEGA KARCINOMA IN PLOŠČATOCELIČNEGA KARCINOMA KOŽE**

**Prof. dr. Primož Strojani, dr. med.**

*Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana*

*Medicinska Fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana*

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.

## **PREDSTAVITEV KLINIČNIH PRIMEROV BOLNIKOV Z VIDIKA DERMATOLOGA**

**Katarina Šmuc Berger, dr. med.**

*Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola*

Obravnava bolnikov s pigmentnimi in sumljivimi pigmentnimi lezijami na koži predstavlja velik del obravnav v dermatoveneroloških ambulantah. Ob poudarku nekaterih praktičnih vidikov obravnave tovrstnih bolnikov predstavljam nekaj izbranih slikovitih in poučnejših primerov iz naše ambulante. Med razlogi za obisk bolniki največkrat navajajo zaskrbljenost zaradi informacij o sumljivih kožnih spremembah na katere so naleteli v medijih ali je za kožnim rakom zbolel kak sorodnik ali znanec. Pogosto spremenjene lezije na koži ne opazijo sami, ampak jih je na le-to opozoril kdo od sorodnikov, nekoliko redkeje izbrani osebni zdravnik. Velik del bolnikov poroča, da svoje kože ne opazujejo. Kot razlog za neopazovanje navajajo nezaupanje v lastno sposobnost opazovanja ter strah, da bi kaj spregledali. Ker je zgodnje prepoznavanje ključno za dobro prognozo, skušamo bolnikom ob pregledu kože pojasniti najpogostejše lastnosti sumljivih lezij in jih spodbujamo, da kožo pričnejo redno opazovati sami. Pri tem jih največkrat učimo znaka »grdega račka«, ki je jasno razumljiv in uporaben tudi laikom. Znak grdega račka pri melanomu je diagnostično načelo, ki temelji na ideji, da je melanom pogosto vidno drugačen od ostalih znamenj na koži posameznika. Melanom je tako grdi raček, ki s svojimi manj običajnimi lastnostmi po videzu izstopa med sicer običajnimi in nenevarnimi melanocitnimi nevusi na koži.

Pri kliničnem prepoznavanju melanoma uporabljamo tudi kriterije ABCDEFG , ki so preprosti in si jih je lahko zapomniti. Uporabni so tako za laike kot strokovno osebje.

- Asimetrija (A) : polovici lezije nista enaki.
- Robovi (B – Border): robovi so neenakomerni, nazobčani ali nepravilno oblikovani
- Barva (C – Color): Prisotnost več barv v leziji (npr. rjava, črna, modra, rdeča, bela)
- Premer (D – Diameter): Melanom je pogosto večji od 6 mm
- Razvoj (E – Evolving): Spremembe v velikosti, obliki, barvi ali simptomih
- Čvrstost (F – firm): lezija, ki je na otip trda
- Rast (G – growing): Sprememba, ki se povečuje

**Asist. dr. Mojca Tuta, dr. med., doc. dr. Maja Mušič, dr. med.**

*Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana*

*Medicinska Fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana*

Pri bolnikih z melanom imajo slikovne preiskave pomembno vlogo pri oceni razširjenosti bolezni, pri oceni lokoregionalne ponovitve, pri oceni odgovora na zdravljenje in tudi v času sledenja bolnikom. Vsklopu ocena razširjenosti bolezni so dodatne slikovne preiskave priporočljive predvsem od stadija IB naprej. Pri nižjih stadijih se poslužujemo le UZ regionalnih bezgavk, če biopsija varovalne bezgavke iz različnih vzrokov ni bila opravljena. Kriteriji za oceno suspektne bezgavke na ultrazvočni preiskavi so patološko povečana bezgavka, okrogla oblika, nejasno omejenost, zadebeljen korteks, asimetrični hilus in periferna prekrvavitev. V primeru suma na lokoregionalno ponovitev, moramo le-to najprej potrditi z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo, nato pa izključimo sistemski razsoj s slikovnimi preiskavami PET CT ali CT prsnega koša in abdomna. Pri oceni odgovora na zdravljenje uporabljamo anatomske metode (npr. RECIST 1.1) ali kriterije, ki ocenjujejo odgovor na podlagi viabilnosti tumorja. V kolikor je pacient na imunoterapiji, prihajajo v poštev prav za ta namen sprejeti kriteriji ocene odgovora na zdravljenje (npr. iRECIST). Od vseh kriterijev za oceno odgovora na zdravljenje so najpogostejše uporabljeni kriteriji RECIST 1.1. Pomembno vlogo imajo slikovne preiskave tudi v spremljanju bolnikov. V stadiju IB in IIA se prva tri leta, poleg ostalega, priporoča še UZ regionalnih bezgavčnih lož. Od stadija IIB in naprej se priporočajo PET CT z ali brez MR glave ali CT vratu, toraksa in abdomna.

**Katarina Zevnik, dr. med.**

*Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana*

*Medicinska Fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana*

Nuklearna medicina je hitro razvijajoča se medicinska veda, pri kateri z različnimi radioizotopi označimo biološke molekule in prikažemo različne procese v telesu. Za diagnostiko uporabljamo izotope, ki sevajo gama žarke (Tc-99m), ki jih nato posnamemo z gama scintilacijsko kamero in SPECT/CT. Z uporabo pozitronskih sevalcev (F-18, Ga-68) pa opravimo slikanje s PET/CT napravo, ki jo odlikuje nekoliko boljša ločljivost. Vloga nuklearne medicine pri melanomu obsega različne diagnostične metode. V fazi začetne diagnostike melanoma pri bolnikih stadija IB-IIIC je potrebno napraviti biopsijo varovalne bezgavke, ki jo lokaliziramo s pomočjo radioizotopske diagnostike. Kirurg aplicira pripravljen radiofarmak (s Tc-99m označeni nanokoloidni delci albumina) v kožno brazgotino po primarni eksciziji melanoma. Radiofarmak se iz področja aplikacije po limfi drenira v bližnjo bezgavčno ložo do prve bezgavke, ki jo imenujemo varovalna bezgavka. Sledi scintigrafsko slikanje bezgavčnih lož, lokalizacija radioaktivne bezgavke s pomočjo gama kamere ter označba radioaktivne bezgavke na kožo. Značilnost melanoma trupa in hrbta je, da se radiofarmak iz mesta aplikacije lahko drenira po več limfnih vodih v različne varovalne bezgavke (I. reda), tako da moramo slikati v več fazah celo telo. Na ta način zajamemo vse možne bezgavčne lože ter morebitne 'in transit' bezgavke. Operater med operacijo s pomočjo gama-scintilacijske sonde poišče radioaktivno varovalno bezgavko in jo odstrani za dodatno histološko

preiskavo. V zgodnjih fazah bolezni in pri bolnikih z metastatskim melanomom za diagnostiko lahko opravimo preiskavo  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, pri kateri bolniku apliciramo s pozitronskim sevalcem  $^{18}\text{F}$  označeno fluordeoksiglukozo (FDG) – radioaktivni sladkor, ki se kopiči v celicah s povečano presnovo (rakave celice, vnetne celice). Preiskava ima relativno nizko senzitivnost pri nižjih stadijih in visoko senzitivnost (SN do 89%) pri višjih stadijih bolezni (stadij III in IV). Slikanje z  $^{18}\text{F}$  – FDG PET/CT uporabljamo tudi za spremljanje učinkov sistemske oz. tarčne terapije in imunoterapije. Preiskava omogoča zgodnje prepoznavanje imunsko pogojenih neželenih učinkov pri bolnikih na zdravljenju z zaviralci imunskih nadzornih točk. Nuklearno medicinske diagnostične metode so komplementarne radiološki in patohistološki diagnostiki in omogočajo učinkovito obravnavo bolnikov z melanomom. Z razvojem molekularne diagnostike in odkrivanjem specifičnih bioloških tarč, ki jih lahko označimo z diagnostičnim ali terapevtskim radionuklidom (teranostika), v prihodnosti pričakujemo razvoj učinkovitega radioligandnega zdravljenja tudi pri bolnikih z melanomom.

## SPONZORJI

**Srečanje SIMPOZIJ - Melanom in nemelanomski  
kožni raki so omogočili:**

### **Zlata sponzorja:**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila, d. o. o.  
Medison Pharma, d. o. o.

### **Drugi podporniki srečanja:**

BMS/ Swixx Biopharma, d. o. o.

Amgen zdravila, d. o. o.

Teva/ Pliva Ljubljana, d. o. o.

SERVIER PHARMA marketing in trgovina, d. o. o.

Merck, d. o. o.

Stada, d. o. o.

Apta Medica Internacional, d.o.o.

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji

Medis, d. o. o.