

**ZBORNİK POVZETKOV
SIMPOZIJ
TRENDI IN NOVOSTI PRI
ZDRAVLJENJU MELANOMA
IN NEMELANOMSKIH KOŽNIH
RAKOV**

LJUBLJANA, 31. 3. – 1. 4. 2026

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 – Trendi in novosti pri zdravljenju melanoma in nemelanomskih kožnih rakov

ZBORNİK POVZETKOV

Urednice:

Janja Ocvirk
Martina Reberšek
Tanja Mesti

Tehnična urednica in oblikovanje:

Zvezdana Vukmirović

Izdajatelj in založnik:

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

Ljubljana, 2026

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

Katalogni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 275895811

ISBN 978-961-7248-23-4 (PDF, Onkološki inštitut)

PROGRAM

torek, 31. marec 2026

NEMELANOMSKI KOŽNI RAKI

- 11.00 – 11.30 **Prijave udeležencev**
- 11.30 – 12.00 **Pot bolnika do onkologa**
izr. prof. dr. Tanja Mesti, dr. med.
- 12.00 – 12.20 **Pot bolnika iz ambulanke zdravnika družinske medicine**
prof. dr. Marija Petek Šter, dr. med.
- 12.20 – 12.40 **Pot bolnika iz dermatološke ambulanke**
Katarina Šmuc Berger, dr. med.
- 12.40 – 13.00 **Razprava**
- 13.00 – 13.20 **Pot bolnika od specialista plastične kirurgije**
Aleš Porčnik, dr. med.
- 13.20 – 13.40 **Pot bolnika iz ORL ambulanke**
Črt Jamšek, dr. med.
- 13.40 – 14.10 **Odmor**
- 14.10 – 14.40 **Satelit**
- 14.40 – 15.00 **Multidisciplinarni (MDT) timski modeli**
doc. dr. Barbara Perić, dr. med.
- 15.00 – 15.30 **Novosti pri sistemskem onkološkem zdravljenju nemelanomskih kožnih rakov**
prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 15.30 – 16.10 **Nekirurško zdravljenje kožnih rakov**
 - **Elektrokemoterapija**
 - **Genska imunoterapija pri BCC: klinična študija faze I**
prof. dr. Gregor Serša,
prof. dr. Maja Čemažar
- 16.10 – 17.10 **Okrogla miza – MDT, kdo in kdaj**
(prof. dr. Petek Šter, dr. med., izr. prof. dr. Mesti, dr. med.,
dr. Šmuc Berger, dr. med., dr. Porčnik, dr. med.,
dr. Jamšek, dr. med.)
- 17.10 – 17.40 **Razprava in zaključki prvega dne**
prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

sreda, 1. april 2026
KOŽNI MELANOM

- 8.00 – 8.30 **Prijave udeležencev**
- 8.30 – 9.00 **Satelit**
- 9.00 – 9.30 **Obravnava bolnika s sumom na melanom**
Aleksandra Dugonik, dr. med.
- 9.30 – 10.00 **Predstavitev kliničnih primerov bolnikov z vidika dermatologa**
Katarina Šmuc Berger, dr. med.
- 10.00 – 10.20 **Reekscizija in SNB – kdaj**
prof. dr. Marko Hočevvar, dr. med.
- 10.20 – 10.40 **Stereotaksija**
doc. dr. Uroš Smrdel, dr. med.
- 10.40 – 11.00 **Gene expression profiling (GEP) – in melanoma: Evidences and implementation in clinical practice**
prof. dr. Dirk Schadendorf, MD, PhD
- 11.00 – 11.20 **Novosti v sistemskeem zdravljenju kožnega melanoma**
prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 11.20 – 11.40 **Anti-LAG-3 terapija – predstavitev naše izkušnje**
izr. prof. dr. Martina Reberšek, dr. med.
- 11.40 – 12.10 **Okrogla miza: MDT – vpliv molekularnih lastnosti melanoma na odločitev o zdravljenju**
(prof. dr. Hočevvar, dr.med., doc. dr. Perič, dr.med.,
prof. dr. Ocvirk, dr. med., prof. dr. Pižem, dr.med.)
- 12.10 – 12.30 **Odmor**

sreda, 1. april 2026
KOŽNI MELANOM

- 12.30 – 12.50 **Imunsko pogojeni dogodki sistemskega zdravljenja**
asist. dr. Nežka Hribernik, dr. med.
- 12.50 – 13.10 **Imunsko pogojeni nevrološki dogodki**
Aljoša Andlovic, dr. med.
- 13.10 – 13.30 **Imunsko pogojeni psihiatrični dogodki**
Jana Knific, dr. med.
- 13.30 – 13.50 **Imunsko pogojeni dermatološki dogodki**
Laura Đorđević Betetto, dr. med.
- 13.50 – 14.10 **Razprava**
- 14.10 – 14.30 **Survivorship**
Nacionalno društvo za melanomske bolnike
- 14.30 – 14.50 **Zaključki srečanja**
prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
prof. dr. Marko Hočevan, dr. med.

KAZALO

POT BOLNIKA DO ONKOLOGA Izr. prof. dr. Tanja Mesti, dr. med.	1
OBRAVNAVA KOŽNIH RAKOV V DRUŽINSKI MEDICINI – Pot bolnika iz ambulate zdravnika družinske medicinske Prof. dr. Marija Petek Šter, dr. med. spec. druž. med.	2
POT BOLNIKA IZ DERMATOVENEROLOŠKE AMBULANTE Katarina Šmuc Berger, dr. med., spec. dermat.	3
POT BOLNIKA OD SPECIALISTA PLASTIČNE KIRURGIJE Asist. Aleš Porčnik, dr. med.	4
POT BOLNIKA IZ ORL AMBULANTE Črt Jamšek, dr. med. spec.	5
MULTIDISCIPLINARNI KONZILIJ Doc. dr. Barbara Perić, dr. med., spec. spl. krg.	6
NOVOSTI PRI SISTEMSKEM ONKOLOŠKEM ZDRAVLJENJU NEMELANOMSKIH KOŽNIH RAKOV Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.	7
ELEKTROKEMOTERAPIJA PRI ZDRAVLJENJU RAKA IN GENSKA IMUNOTERAPIJA PRI BAZALNOCELIČNEM KARCINOMU prof. dr. Maja Čemažar, prof. dr. Gregor Serša	8
OBRAVNAVA BOLNIKA S SUMOM NA MELANOM Aleksandra Dugonik, dr. med., spec. dermat.	9
PREDSTAVITEV KLINIČNIH PRIMEROV BOLNIKOV Z VIDIKA DERMATOLOGA Katarina Šmuc Berger, dr. med., spec. dermat.	10
REEKSCIZIJA IN SNB Prof. dr. Marko Hočevár, dr. med., spec. sploš. krg.	11
NOVOSTI V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU KOŽNEGA MELANOMA Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.	12
NAŠE PRVE KLINIČNE IZKUŠNJE Z ZDRAVILOM NIVOLUMAB/RELATLIMAB Izr. prof. dr. Martina Reberšek, dr. med.	13
IMUNSKO POGOJENI NEŽELENI UČINKI Asist. dr. Nežka Hribnik, dr. med.	14
IMUNSKO POGOJENI NEVROLOŠKI DOGODKI Aljoša Andlovic, dr. med.	15
IMUNSKO POGOJENI PSIHIATRIČNI DOGODKI OB ZDRAVLJENJU KOŽNIH RAKOV Asist. Jana Knific, dr. med., spec. psih., Saša Kocijančič Azzaoui, dr. med., spec. psih.	16
IMUNSKO POGOJENI DERMATOLOŠKI DOGODKI Laura Đorđević Betetto, dr. med., spec. dermat.	18
SURVIVORSHIP – ŽIVLJENJE Z MELANOMOM Igor Gluvič	19

POT BOLNIKA DO ONKOLOGA

THE PATIENT'S JOURNEY TO THE ONCOLOGIST OFFICE

Izr. prof. dr. Tanja Mesti, dr. med.

Onkološki Inštitut Ljubljana

Medicinska Fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani

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 oz obravnave takih bolnikov je bistvenega pomena in ne nazadnje dostopnost do zdravil. Pot bolnika z nemelanomskimi kožnimi raki (NMKR), kamor sodita najbolj pogosto bazalnocelični in ploščatocelični karcinom, v Sloveniji poteka po stopnjah, ki zagotavljajo prehod od prvega suma do specializiranega zdravljenja. Glavni koraki na tej poti so:

- **Družinski zdravnik:** Prva točka stika. Zdravnik pregleda sumljivo spremembo na koži in ob sumu na rakavo obolenje izda napotnico za dermatologa.
- **Dermatolog:** Specialist opravi natančen pregled (pogosto z dermatoskopijo) in odvzame košček tkiva za histopatološko preiskavo (biopsijo). Če je potrjen NMKR, se določi vrsta in stopnja razširjenosti.
- **Kirurško zdravljenje:** Večino nemelanomskih rakov (zlasti bazalnoceličnega) uspešno odstranijo kirurgi (dermatokirurgi ali maksilofacialni/plastični kirurgi) že na sekundarni ravni.
- **Onkološki inštitut (Internistični onkolog/Radioterapevt):** Bolnik z NMKR, pride do onkologa v primerih, ko je bolezen:
 - Napredovala ali razsejana (metastatska)
 - Neprimerna za operativni poseg
 - Potrebuje obsevanje (radioterapijo) ali sistemsko zdravljenje (npr. imunoterapijo pri ploščatoceličnem karcinomu)

Multidisciplinarni konzilij: O kompleksnejših primerih odloča skupina strokovnjakov (dermatolog, onkolog, kirurg, radioterapevt), ki skupaj določijo najboljši načrt zdravljenja.

Podrobnejše informacije o kliničnih poteh in obravnavi so na voljo na spletni strani Onkološkega inštituta Ljubljana.

OBRAVNAVA KOŽNIH RAKOV V DRUŽINSKI MEDICINI –
Pot bolnika iz ambulate zdravnika družinske medicine
MANAGEMENT OF SKIN CANCERS IN FAMILY MEDICINE –
THE PATIENT PATHWAY FROM THE FAMILY PHYSICIAN'S OFFICE

Prof. dr. Marija Petek Šter, dr. med. spec. druž. med.

*Medicinska fakulteta Univerza v Ljubljani,, Katedra za družinsko medicino,
Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana in ZZ Zdravje, Vilharjev podhod 1, 1000
Ljubljana*

Maligni kožni tumorji postajajo s staranjem populacije vse pogostejši. Zgodnja prepoznavna omogoča enostavnejše in uspešnejše zdravljenje vseh kožnih tumorjev in pomeni dobro prognozo pri melanomih raki kože. Zdravnik družinske medicine celostno in dolgoročno skrbi za svoje paciente. Njegovo delo vključuje tako obravnavo bolnikovih težav, kot preventivni pristop, ki je prav tako pomemben v preprečevanju in zgodnji prepoznavi kožnih tumorjev oziroma drugih sprememb na koži. Pomemben vidik zgodnje prepoznavne je dobra osebna in družinska anamneza. Preveriti moramo anamnezo že prisotnega raka kože pri pacientu ali družinskih članih, morebitno izpostavljenost UV-sevanju, preveriti tip kože in zdravljenje z imunosupresivno terapijo (npr. po transplantaciji organa). Sledi pregled kože in vidnih sluznice, ne le zgolj oceni spremembe, ki jo bolnik izpostavi kot problematično. Vsa odstopanja je potrebno skrbno dokumentirati in spremljati, v kolikor niso so do te mere sumljiva, da zahtevajo čim prejšnjo oceno še s strani dermatologa oziroma je klinična slika tako prepričljiva, da je potrebno čim prejšnje operativno zdravljenje. Nekateri zdravniki družinske medicine imajo znanje in možnost, da manjše spremene odstranijo sami (npr. Zamrzovanje senilnih kreator, elektrokavterizacije, ekscizija) in jih pošljejo v histološko analizo, kar pa predstavlja bolj izjemo, kot pravilo. Obravnavo kožnih tumorjev zahteva koordinirano in interdisciplinarno obrabo; poleg zdravnika družinske medicine se v tim vključi dermatologa, specialist plastične kirurgije, patologa. Onkologa. Bolnik po operaciji kožnega tumorja mora biti redno spremljan, da bi pravočasno prepoznali morebiten recidiv bolezni oziroma pojav novih kožnih tumorjev V obravnavi kožnih tumorjev ostaja nekaj izzivov in vprašanj: Ali naj zdravnike družinske medicine učimo dermatoskopije? Ali mora res vsak bolnik s kožnim tumorjem najprej k dermatologu, ali je lahko pot bolnika tudi že primarno usmerjena h kirurga plastiku? Kako opolnomočiti osebe, pri katerih je možnost kožnih tumorjev večja, da se ravnaajo odgovorno in preventivno in redno obiskujejo pregled.

POT BOLNIKA IZ DERMATOVENEROLOŠKE AMBULANTE

PATIENT PATHWAY FROM THE DERMATOVENEREOLOGY OUTPATIENT CLINIC

Katarina Šmuc Berger, dr. med., spec. dermatovenerologije
Splošna bolnišnica Izola

Obravnava bolnikov s pigmentnimi in sumljivimi pigmentnimi lezijami na koži predstavlja velik delež pregledov v dermatoveneroloških ambulantah. Med razlogi za obisk bolniki najpogosteje navajajo zaskrbljenost zaradi informacij o sumljivih kožnih spremembah, na katere so naleteli v medijih, ali pa je za kožnim rakom zbolel sorodnik ali znanec. Pogosto spremenjenih lezij na koži ne opazijo sami, temveč jih nanje opozori kdo od sorodnikov, nekoliko redkeje izbrani osebni zdravnik. Čakalne dobe za obravnavo pri specialistu dermatovenerologije so žal dolge. Zato je ključnega pomena, da so bolniki na pregled napoteni z ustrezno izpolnjenimi napotnicami, ki naj obvezno vključujejo tudi natančen opis morebitnih sumljivih lezij. Na ta način bo omogočena triaža napotnega dokumenta in bolnikovemu stanju prilagojena čakalna doba. V dermatoveneroloških ambulantah izvajamo preglede bolnikov s številnimi pigmentnimi spremembami oziroma novonastalimi /sumljivimi pigmentnimi spremembami ter spremljamo bolnike po odkritem melanomu. V nekaterih ustanovah že dermatologi izrežemo sumljive spremembe ali bolnike ustrezno napotimo k specialistom različnih kirurških strok. Ob obravnavah tudi izobražujemo in spodbujamo glede zaščiti pred UV žarki ter pojasnujemo načine samoopazovanja kože. Pri bolnikih s sistemskim zdravljenjem malignih obolenj kože obravnavamo stranske učinke predpisanih terapij.

POT BOLNIKA OD SPECIALISTA PLASTIČNE KIRURGIJE

PATIENT'S JOURNEY FROM PLASTIC SURGERY SPECIALIST

Asist. Aleš Porčnik, dr. med.

UKC LJ; oddelek za plastično, rekonstrukcijo, estetsko kirurgijo in opeklino

Vloga plastičnega kirurga pri zdravljenju nemelanomskega kožnega raka je zelo pomembna, kajti kirurška ekscizija še vedno ostaja zlati standard. Največkrat je bolnik napoten v našo ambulanto preko predhodnega pregleda pri dermatologu ali izbranemu osebnemu zdravniku. Ob prvem pregledu bolniku natančno predstavimo potek zdravljenja skupaj z možnimi zapleti. Pri načrtovanju izreza upoštevamo bolnikove pridružene bolezni ter se odločimo o vrsti anestezije (lokalna ali splošna) ter načinu zapiranja rane, ki bi nastala po izrezu. Po izrezu defekt največkrat primarno zašijemo; v kolikor pa to ni možno, pa se poslužujemo drugih rekonstruktivnih možnosti npr. uporabo kožnih presadkov, lokalnih in/ali odročnih režnjev, sintetičnih kožnih nadomestkov ali tehnično zahtevnih prostih mikrovaskularnih režnjev. Rekonstrukcijo opravimo vedno na najboljši možen funkcionalni in estetski način, z upoštevanjem anatomske regije telesa, lastnosti, karakteristike ter viška kože v okolici; hkrati pa pazimo, da rano zapremo s čim manjšo napetostjo preko šivne linije. V kolikor gre za nezahteven rutinski poseg, bolnika po operaciji vodi izbrani osebni zdravnik. V kolikor pa plastični kirurg opravi zahtevnejšo rekonstrukcijo, bolnika naroči na kontrolni pregled, kjer dobi vsa ustrezna navodila. V vsakem primeru pa se glede na prejeti dokončni histopatološki izvid odločijo nadaljnji koraki, ki so specifični za vrsto izrezanega nemelanomskega kožnega raka. Pri načrtovanju ekscizije je potrebno nemelanomskega kožnega raka izrezati z varnostnim robom skladnim s trenutnimi slovenskimi smernicami in priporočili. V kolikor uporabimo za rekonstrukcijo defekta premike sosednjih tkiv (lokalni režnji), se v primeru nejasno omejenih kožnih tvorbo vedno poslužujemo intraoperativne tehnike zaledenelih rezov, tako da lahko z veliko verjetnostjo dosežemo R0 resekcijo. Za primere lokalno napredujočih nemelanomskih kožnih rakov, ki niso možni resekcije ali pa v primerih, ko bolnik ni sposoben prenesti večje operacije, bolnika napotimo na multidisciplinarni Konzilij za kožne rake na Ol; pri tem pa je bistveno poznavanje vseh najsodobnejših možnih modalitet zdravljenja.

POT BOLNIKA IZ ORL AMBULANTE

PATIENT JOURNEY FROM THE ORL CLINIC

Črt Jamšek, dr. med. spec., ORL

Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, UKC Ljubljana

Koža glave in vratu je izrazito izpostavljena UV žarkom. Nemelanomski karcinomi kože (NMKK) se posledično najpogosteje pojavljajo ravno v tem področju (do 80 % vseh BCC), zaradi česar se v ORL ambulantah z njimi pogosto srečujemo. Pojavnost NMKK je v razvitem svetu v porastu. Gre za histološko raznolike tumorje, njihova diagnostika je relativno enostavna, obstaja veliko uspešnih in varnih metod zdravljenja. V ORL ambulantah se poslužujemo predvsem ablativnih metod zdravljenja: kirurški izrez, elektrokemoterapija ali napotitev na obsevanje. Med posameznimi primeri NMKK obstajajo velike razlike – predvsem glede prognoze, posledično pa tudi glede potrebnega obsega diagnostike in resursov, ki bodo potrebni za njihovo zdravljenje. Zdravnik, ki se ukvarja z zdravljenjem NMKK, mora pri izbiri najustrežnejšega načina zdravljenja upoštevati tako karakteristike posameznega tumorja kot tudi želje pacienta. V kompleksnejših primerih (velik tumor, regionalno razširjena bolezen, za rekonstrukcijo izrazito zahtevna mesta, multipli sinhroni karcinomi) je pacienta najustrežneje predstaviti na multidisciplinarnem konziliju. Med delom v ORL ambulantah opazimo posamezne primere slabega upoštevanja smernic glede zdravljenja NMKK – v primeru tesnih robov ob eksciziji bi bilo potrebno bolj dosledno tesno sledenje pacienta s strani operaterja.

MULTIDISCIPLINARNI KONZILIJ

MULTIDISCIPLINARY TEAM MEETING

Doc. dr. Barbara Perić, dr. med., spec. spl. krg.
Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Sodobno zdravljenje kožnega raka omogoča učinkovit prikaz ključne vloge multidisciplinarnega konzilija (MDK) v onkologiji. Zlasti v dobi imunoterapije z zaviralci imunskih kontrolnih točk je namreč nujno usklajevanje znanj različnih strokovnjakov in celostna obravnava bolnika. Integriran pristop je bistven za pravilno izbiro in časovno razporeditev sodobnih zdravljenj. MDK že desetletja predstavlja temeljni element onkološke obravnave. Ta strukturiran posvet na katerem strokovnjaki različnih strok skupaj obravnavajo bolnike z rakom omogoča oblikovanje posamezniku prilagojenega načrta zdravljenja. Osnovno jedro MDK običajno sestavljajo internisti onkologi, onkologi radioterapevti, kirurgi različnih strok, radiologi in patologi. Glede na kompleksnost posameznega primera in oceno bolnikove zmogljivosti, se vključujejo tudi dodatni strokovnjaki; prehranski strokovnjaki, specialisti paliativne oskrbe, medicinske sestre v onkologiji, psiho-onkologi, socialni delavci in genetski svetovalci. Za strukturirano in nemoteno delovanje MDK je pomembna dobra organiziranost, ustrezna IT podpora ter koordinator konzilija. Glavni namen MDK je zagotoviti celovito in na dokazih temelječe odločanje TER presoja vseh razpoložljivih možnosti zdravljenja in njihovega ustreznega zaporedja (npr. neoadjuvantno ali dopolnilno zdravljenje). Omogoča tudi oceno primernosti bolnikov za vključitev v klinične raziskave. Bolnik in svojci morajo biti o mnenju MDK obveščeni in imeti možnost zastavljanja vprašanj. Pri tem je v sodobni onkologiji pomemben t.i. patient shared decision making pristop. Z vidika klinične prakse MDK, delo tega je neločljivo povezano s priporočili zdravljenja posameznega področja, izboljšuje kakovost in doslednost onkološke obravnave in prispeva k zmanjšanju variabilnosti v praksi. Kakovost dela MDK je mogoče opredeliti z ustreznimi kazalci kakovosti. MDK krepi interdisciplinarno komunikacijo in omogoča boljšo koordinacijo zdravstvene oskrbe. Raziskave kažejo, da takšen pristop izboljšuje diagnostično natančnost, optimizira izbiro zdravljenja ter lahko prispeva k boljšim izidom in večji varnosti bolnikov. V Sloveniji trenutno pod okriljem projekta EUnetCCC poteka nadgradnja dela MDK na področju onkologije.

NOVOSTI PRI SISTEMSKEM ONKOLOŠKEM ZDRAVLJENJU NEMELANOMSKIH KOŽNIH RAKOV

NEWS IN SYSTEMIC ONCOLOGY TREATMENT OF NON-MELANOMA SKIN CANCERS

Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

Nemelanomski kožni raki, predvsem bazalnocelični karcinom (BCC) in ploščatocelični karcinom kože (cSCC), predstavljajo najpogostejše maligne bolezni kože. Večina bolnikov je ozdravljena z lokalnimi metodami, pri lokalno napredovali ali metastatski bolezni pa je potrebno sistemsko zdravljenje. V zadnjih letih je prišlo do pomembnega napredka z uvedbo tarčnih zdravil in imunoterapije. Sistemsko zdravljenje napredovale bolezni:

Pri napredovalem BCC ostajajo standard zdravljenja zaviralci signalne poti hedgehog, predvsem vismodegib in sonidegib. V študiji ERIVANCE BCC je vismodegib dosegel objektivni odgovor pri 43 % bolnikov z lokalno napredovalim in pri 30 % bolnikov z metastatskim BCC po neodvisni presoji. Po neuspehu ali intoleranci na hedgehog inhibitorje je pomembna možnost zdravljenje s cemiplimabom, ki je v študiji faze II pri lokalno napredovalem BCC dosegel ORR 31 % (6 % popolnih in 25 % delnih odgovorov). Pri lokalno napredovalem ali metastatskem cSCC je imunoterapija z zaviralci PD-1 postala temelj zdravljenja. Pooled analiza študij s cemiplimabom je pokazala ORR 46,1 %, odzivi pa so bili pogosto dolgotrajni. Real-world in dolgoročne analize potrjujejo stopnje odgovorov okoli 40–50 % in 1-letno celokupno preživetje približno 62 %. Pri karcinomu Merkelovih celic (MCC), ki je redek, a zelo agresiven tumor, je imunoterapija prav tako standard zdravljenja. Avelumab (anti-PD-L1) v študiji JAVELIN Merkel 200 dosega ORR približno 33 %, z medianim trajanjem odgovora nad 40 mesecev pri responderjih. Pembrolizumab v prvi liniji dosega ORR približno 50–60 %, mediana PFS znaša okoli 16 mesecev, 2-letno preživetje pa približno 60 %. Odzivi so pogosto dolgotrajni, kar predstavlja pomemben napredek v zdravljenju MCC. Neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje:

Največji napredek v perioperativnem zdravljenju je bil dosežen pri cSCC. Neoadjuvantni cemiplimab je v študiji faze II pri resektabilnem stadiju II–IV cSCC dosegel patološki popolni odgovor pri 51 % bolnikov; pri bolnikih s patološkim popolnim odgovorom v nadaljnjem spremljanju ni bilo ponovitev, ocenjena 12-mesečna preživetje brez bolezni pa je znašalo 92 %. V novjšem preskušanju DISCERN je bil po štirih ciklih cemiplimaba opisan celo 73-odstotni delež popolnih patoloških odgovorov. V adjuvantnem zdravljenju visoko rizičnega cSCC je študija faze III C-POST pokazala, da je cemiplimab statistično značilno podaljšal preživetje brez bolezni v primerjavi s placebom, z zmanjšanjem tveganja za ponovitev ali smrt za 68 % (HR 0,32). Zdravilo je bilo zato leta 2025 odobreno tudi v EU za bolnike z visokim tveganjem za ponovitev po operaciji in obsevanju. Pri MCC se imunoterapija vse pogosteje raziskuje tudi v adjuvantnem in neoadjuvantnem okolju, z obetavnimi zgodnjimi rezultati, čeprav še ni standardizirana. Pri BCC adjuvantno in neoadjuvantno sistemsko zdravljenje zaenkrat ostajata omejena na izbrane primere in še nista standardno uveljavljena. Sistemsko zdravljenje nemelanomskih kožnih rakov se hitro razvija. Pri BCC ostajajo hedgehog inhibitorji standard prve linije, pri cSCC in MCC pa je imunoterapija z zaviralci PD-1 postala standard pri napredovali bolezni in se pri cSCC hitro uveljavlja tudi v neoadjuvantnem in adjuvantnem zdravljenju. Nadaljnji razvoj bo usmerjen v optimizacijo perioperativnih strategij, izbor bolnikov in obvladovanje odpornosti ter neželenih učinkov.

ELEKTROKEMOTERAPIJA PRI ZDRAVLJENJU RAKA IN GENSKA IMUNOTERAPIJA PRI BAZALNOCELIČNEM KARCINOMU

ELECTROCHEMOTHERAPY IN CANCER TREATMENT AND GENE IMMUNOTHERAPY OF BASAL CELL CARCINOMA

prof. dr. Maja Čemažar^{1,2} in prof. dr. Gregor Serša^{1,3}

¹ *Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija. E-mail: gsersa@onko-i.si; mcemazar@onko-i.si*

² *Univerza na Primorskem, Fakulteta za vede o zdravju, Polje 42, 6310 Izola, Slovenija*

³ *Univerza v Ljubljani, Zdravstvena fakulteta, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana, 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 pHLL12, ki nosi zapis za citokin interleukin 12. V študiji smo pokazali izvedljivost, sprejemljivost in varnost, ter primeren odmerek zdravila pHLL12 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.

OBRAVNAVA BOLNIKA S SUMOM NA MELANOM

IDENTIFICATION AND DIAGNOSIS OF MELANOMA SUSPECTED LESIONS

Aleksandra Dugonik, dr. med., specialist dermatovenerolog

Dermatološki oddelek, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, Maribor

Melanom, natančneje kožna oblika malignega melanoma, predstavlja pomemben zdravstveni problem v svetovnem merilu, predvsem zaradi naraščajoče incidence, s povprečnim letnim prirastkom 3 do 7 %. Naraščanje incidence je statistično značilno za vse histološke podtipe in debelino tumorske mase melanoma. Preživetje bolnikov po diagnosticiranem melanomu 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 melanomu.

Glavni razlogi zakasnelega prepoznavanja melanoma oziroma invazivnih oblik so:

- neprepoznavanje suspektne vzbrsti na koži, melanom je v zgodnjem stadiju bolezni pogostokrat podoben melanocitnemu nevusu ali drugi benigni kožni vzbrsti.
- Približno 70 % melanomov se razvije »de novo« in ne iz obstoječih melanocitnih nevusov. Razumevanje razlik med melanomom, ki nastane iz že obstoječih nevusov in melanomom, ki nastane »de novo«, je še vedno omejeno.
- zanikanje sicer opažene suspektne vzbrstis strani bolnika;
- genetska heterogenost melanomov, narekuje tudi pojav redkejša, a hitro rastoča (do 0,5 mm na mesec), nodularne oblike melanoma;
- nezadostna in prepozna zdravstvena oskrba.

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

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

PREDSTAVITEV KLINIČNIH PRIMEROV BOLNIKOV Z VIDIKA DERMATOLOGA

DERMATOLOGIST'S POINT OF VIEW – PRESENTATION OF CLINICAL CASES

Katarina Šmuc Berger, dr. med., spec. dermatovenerologije

Splošna bolnišnica Izola

Obravnava bolnikov s pigmentnimi in sumljivimi pigmentnimi lezijami na koži predstavlja velik delež pregledov v dermatoveneroloških ambulantah. Ob poudarku nekaterih praktičnih vidikov obravnave tovrstnih bolnikov predstavljam nekaj izbranih, slikovitih in poučnih primerov iz naše ambulante. Ker je zgodnje prepoznavanje kožnega raka ključno za dobro prognozo bolezni, skušamo bolnikom ob ambulantnem pregledu kože pojasniti najpogostejše lastnosti sumljivih lezij ter jih spodbujamo, da kožo začnejo redno opazovati tudi sami. Pri tem jih najpogosteje učimo prepoznavanja znaka »grdega račka«, ki je preprost, jasno razumljiv in uporaben tudi za laike. Žal še vedno velik del bolnikov poroča, da svoje kože ne opazujejo redno. Kot razlog za to najpogosteje navajajo nezaupanje v lastno sposobnost opazovanja ter strah, da bi morebitno nevarno spremembo spregledali. Znak grdega račka pri melanomu temelji na načelu, da je melanom pogosto vidno drugačen od ostalih znamenj na koži posameznika. Melanom je tako »grdi raček«, ki s svojimi manj običajnimi lastnostmi izstopa med sicer podobnimi, običajnimi in nenevarnimi melanocitnimi nevusi na koži.

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

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

REEKSCIZIJA IN SNB

REEXCISION AND SNB

Prof. dr. Marko Hočevar, dr. med., spec. sploš. kirurgije

Onkološki inštitut Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Status regionalnih bezgavk ostaja najpomembnejši prognostični dejavnik pri bolnikih z melanomom s pomočjo katerega najbolj natančno določimo prognozo bolnika in s tem potrebo po adjuvantnem sistemskem zdravljenju. Biopsija sentinel bezgavke (BSB) zagotavlja poleg najpomembnejše prognostične informacije tudi najboljšo regionalno kontrolo bolezni, vendar kljub temu ne vpliva na celokupno preživetje. V zadnjem desetletju smo na osnovi prospektivnih randomiziranih raziskav dobili adjuvantno sistemsko zdravljenje v obliki imuno terapije in pri BRAF mutiranih melanomih tudi tarčne terapije z BRAF in MEK inhibitorji pri bolnikih s stadijem IIIB–D. Bolniki z melanomom stadija IIB/C imajo slabšo prognozo kot tisti stadija IIIA in tudi pri njih je pred kratkim objavljena raziskava KEYNOTE-716 pokazala podobno dobrobit pri adjuvantni imunoterapiji kot pri bolnikih stadija IIIB–D. Pri tej skupini bolnikov z lokalizirano boleznijo (stadij IIB–C), ki izpolnjujejo pogoje za adjuvantno imunoterapijo že na osnovi značilnosti primarnega tumorja, se zato upravičeno postavlja vprašanje ali sploh še potrebujejo BSB, ki je poseg v splošni anesteziji in ima do 5% blagih neželenih učinkov. Ob tem se moramo zavedati, da neznan status regionalnih bezgavk (neopravljena BSB) prognostično ni enak negativnemu statusu (opravljena BSB, ki ni pokazala zasevkov). Sama KEYNOTE-716 raziskava je imela pogoj negativno BSB. Pri izračunu verjetnosti ponovitve bolezni samo na osnovi značilnosti primarnega tumorja ne dobimo istih vrednosti kot če upoštevamo še status BSB, ampak v povprečju več kot 20% višje verjetnosti ponovitve bolezni v 5 letih in več kot 10% slabše celokupno 5-letno preživetje¹. Populacijska študija na 4391 bolnikih je s pomočjo "net benefit/decision curve analysis" pokazala boljšo selekcijo bolnikov za adjuvantno imunoterapijo ob uporabi BSB². Pri tem je pomembno, da lahko tako več kot 10% bolnikov prihranimo nepotrebno adjuvantno imunoterapijo, ki ima do 15% neželenih učinkov stopnje 3 in 4 in so ob tem neželeni endokrini učinki trajni. Pri bolnikih z BRAF mutiranim melanom nam pozitivna BSB spremeni stadij bolezni v III, kar pomeni, da imajo ti bolniki dodatno možnost adjuvantne tarčne terapije, ki ima več kot 10% boljše 5-letno celokupno preživetje v primerjavi z imunoterapijo³. Dodaten razlog za BSB je tudi bistveno boljša regionalna kontrola bolezni in zato manjša potreba po regionalni limfadenektomiji v primeru regionalne ponovitve bolezni. Pri spodbujanju personaliziranega pristopa k zdravljenju bolnikov z melanomom predstavlja zato opustitev BSB v tem trenutku korak nazaj.

NOVOSTI V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU KOŽNEGA MELANOMA

NEWS IN SYSTEMIC TREATMENT OF CUTANEOUS MELANOMA

Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

Kožni melanom predstavlja enega najagresivnejših malignih tumorjev, pri katerem je v zadnjem desetletju prišlo do prelomnega napredka v zdravljenju. Uvedba imunoterapije z zaviralci nadzornih točk in tarčne terapije pri bolnikih z mutacijo BRAF je bistveno izboljšala preživetje bolnikov tako v metastatskem kot tudi v perioperativnem okolju. Sodobni pristopi vključujejo tudi kombinirano zdravljenje ter neoadjuvantne strategije. Imunoterapija z zaviralci PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) predstavlja standard prve linije zdravljenja metastatskega melanoma, z objektivnimi odgovori pri približno 40–45 % bolnikov in medianim celokupnim preživetjem, ki presega 30 mesecev. Kombinacija nivolumab + ipilimumab poveča stopnjo odgovorov na 55–60 % in podaljša dolgoročno preživetje, vendar ob večji toksičnosti. Nova kombinacija nivolumab + relatlimab (anti-LAG-3) predstavlja učinkovito in bolje prenašano alternativo dvojni imunoterapiji, z ORR približno 40–45 % in medianim PFS okoli 10,1 meseca, ob ugodnejšem varnostnem profilu v primerjavi z nivolumab + ipilimumab. Pri bolnikih z BRAF V600 mutacijo kombinacija BRAF in MEK inhibitorjev omogoča hitre odgovore (ORR 60–70 %) z medianim preživetjem brez napredovanja okoli 11–15 mesecev. Kombinacija encorafenib + binimetinib dosega ORR približno 60–65 %, median PFS okoli 14–15 mesecev ter median OS približno 33 mesecev, kar jo uvršča med ključne standarde zdravljenja

Zdravljenje	ORR (%)	Median PFS (mesecev)	Median OS (mesecev)
Pembrolizumab	~40–45	8–10	>30
Nivolumab	~40–45	6–8	>30
Nivolumab + ipilimumab	~55–60	11–12	>60 (5-letno preživetje ~50 %)
Nivolumab + relatlimab	~40–45	~10	~34–>40
Dabrafenib + trametinib	~65–70	11–15	~25–33
Encorafenib + binimetinib	~60–65	~14–15	~30–33
Vemurafenib + cobimetinib	~60–65	10–12	~22–30

Tabela: Učinkovitost ključnih sistemskih terapij pri melanomu

NAŠE PRVE KLINIČNE IZKUŠNJE Z ZDRAVILOM NIVOLUMAB/RELATLIMAB

OUR FIRST CLINICAL EXPERIENCE WITH NIVOLUMAB/RELATLIMAB

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

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Gen 3 za aktivacijo limfocitov (LAG-3) je molekula na površini celic, ki se izraža na imunskih celicah, vključno z limfociti T, in negativno uravnava proliferacijo limfocitov T in delovanje efektorskih limfocitov T. LAG-3 je povečano izražen pri številnih vrstah tumorjev, vključno z melanomom. LAG-3 in PD-1 sta različni inhibitorni imunski kontrolni točki, ki se pogosto sočasno izražata na limfocitih, ki infiltrirajo tumor, in tako prispevata k izčrpanosti limfocitov T, ki jo povzroča tumor. V predkliničnih modelih se je izkazalo, da ima dvojna inhibicija LAG-3 in PD-1 sinergistično protitumorsko delovanje. Relatlimab je prvo protitelo, ki blokira LAG-3 proti humanemu IgG4, in se veže na LAG-3 ter obnovi efektorsko funkcijo izčrpanih limfocitov T. V mednarodni multicentrični, dvojno slepi, randomizirani klinični raziskavi faze 2-3 RELATIVITY-047, je bilo ocenjeno kombinirano zaviranje LAG-3 in PD-1 z nivolumabom in relatlimabom kot novo kombinacijo fiksni odmerkov v primerjavi z nivolumabom v monoterapiji pri bolnikih s predhodno nezdravljenim metastatskim ali neoperabilnim melanomom. Na podlagi rezultatov te klinične raziskave je bila kombinacija nivolumaba in relatlimaba registrirana s strani Evropske agencije za zdravila in tako tudi v Sloveniji kot nova možnost kombinirane imunoterapije pri bolnikih z napredujočim melanomom, z izraženostjo PD-L1 pod 1%. V obdobju od maja 2025 do 9. marca 2026 smo na Onkološkem inštitutu kombinacijo nivolumaba in relatlimaba uvedli 14 bolnikov z napredujočim metastatskim kožnim melanomom, z imunohistokemično določeno izraženostjo PD-L1 pod 1%. V skupini zdravljenih bolnikov je bilo 11 moških in 3 ženske, povprečna starost zdravljenih bolnikov je bila 59 let. Devetim bolnikom je bila uvedena terapija v 1.redu zdravljenja, 3 bolnikom v 2.redu in 2 bolnikoma v 3.redu. Sedem bolnikov je zaključilo zdravljenje z nivolumabom in relatlimabom. Objektivni odgovor smo dosegli pri 2 bolnikih in stagnacijo bolezni pri 5 bolnikih, pri 6 bolnikih progres bolezni, 1 bolnik je prejel do sedaj 1 aplikacijo in še ni možna ocena učinka zdravljenja. V času zdravljenja je imel 1 bolnik neželeni dogodek 2.stopnje z infuzijsko reakcijo in 1 bolnik neželeni dogodek 3.stopnje s hipotirozo, ki je zahtevala hospitalizacijo z nadomestno hormonsko terapijo. Dva bolnika sta imela kožno toksičnost 1.stopnje s srbenjem kože.

IMUNSKO POGOJENI NEŽELENI UČINKI

IMMUNE-RELATED ADVERSE EFFECTS

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.

Zaviralci imunskih nadzornih točk dokazano podaljšajo preživetje in izboljšajo kakovost življenja številnim onkoloških bolnikom. Pri bolnikih s kožnim melanomom so postali standard zdravljenja že pred dobrimi desetimi leti in se trenutno uporabljajo v sklopu zdravljenja tako metastatske kot omejene bolezni. Vedno več je dolgoživečih bolnikov z melanomom, ki so prejeli to vrsto zdravljenja. To izjemno učinkovitost pri melanomskih bolnikih krnijo njihova posebna vrsta neželenih učinkov, imenovanih imunsko pogojeni neželeni učinki. Ti so posledica prekomerne aktivacije bolnikovega lastnega imunskega sistema. Običajno so blage do zmerne stopnje, privedejo pa 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, intenzitete so lahko zelo različne. 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, odmerek in način vnosa sta odvisna od vrste in stopnje imunsko pogojenih neželenih učinkov. V primeru odpornosti na kortikosteroidno zdravljenje ali ko so ti neželeni učinki višje stopnje, se uporablja druga imunosupresivna zdravila (zaviralci IL-1 in IL-6, mikofenolat, zaviralci TNF- α). Za uspešno obvladovanje resnih imunsko pogojenih neželenih učinkov je potrebno multidisciplinarno sodelovanje s subspecialisti drugih strok, kot so nevrologi, gastroenterologi, pulmologi, revmatologi, kardiologi, dermatologi in drugi. IpNU imajo zelo raznoliko klinično sliko, zato lahko ostanejo neprepoznani in nezdravljeni. Večja ozaveščenosti glede ipNU je potrebna na vseh nivojih medicinskih strok.

IMUNSKO POGOJENI NEVROLOŠKI DOGODKI

IMMUNE-MEDIATED NEUROLOGICAL EVENTS

Aljoša Andlovic, dr. med.

Oddelek za nevroonkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Z uvedbo zaviralcev imunskih nadzornih točk (ICI) se je zdravljenje melanoma bistveno izboljšalo, vendar je to spremljano s pojavom imunske pogojenih neželenih učinkov (irAE). Med njimi so nevrološki zapleti (N-irAE) redki (0,1–12 %), a klinično pomembni zaradi potencialno težkega poteka in dolgoročnih posledic. Poleg endokrinoloških sodijo med zaplete, ki pogosto vztrajajo in lahko preidejo v kronično obliko z rezidualnimi nevrološkimi izpadi. Časovna dinamika N-irAE je heterogena, vendar se večina primerov pojavi relativno zgodaj po uvedbi zdravljenja. Centralni zapleti (encefalitis, meningitis, mielitis, demielinizacijske motnje) tipično nastopijo v prvih tednih, najpogostejše med 2. in 8. tednom, pogosto z naglim, subakutnim potekom. Nasprotno se periferni zapleti (polinevropatije, Guillain-Barré-podobni sindromi, miastenija gravis, miozitis) praviloma razvijejo nekoliko kasneje, najpogostejše v obdobju 2–4 mesecev, čeprav so možni tudi zgodnji ali izrazito pozni nastopi (1 leto). Posebno klinično entiteto predstavlja sindrom prekrivanja (miozitis, miastenija gravis in miokarditis – sindrom 3M), ki se pogosto pojavi zgodaj in poteka fulminantno z visoko smrtnostjo. Pri bolnikih z melanomom, kjer je pogosta uporaba kombinirane imunoterapije, so zapleti praviloma pogostejši, zgodnejši in težjega poteka. Temelj obravnave je hitro prepoznavanje in takojšnja prekinitev zdravljenja z ICI ter uvedba sistemskih kortikosteroidov, s ciljem zaježitve pretiranega imunskega odziva in preprečevanja trajne okvare živčevja. Pri blažjih oblikah, zlasti perifernih, je odziv na steroide pogosto dober, medtem ko zahtevajo težji ali refraktorni poteki dodatne ukrepe, kot so intravenski imunoglobulini, plazmafereza ali druga imunosupresivna terapija. V zadnjem obdobju se vse bolj uveljavljajo tudi tarčna zdravljenja, vključno z zaviralci IL-6 (tocilizumab), IL-1 (anakinra) ter JAK inhibitorji. Zaradi možnega kroničnega poteka in kompleksnosti teh zapletov je ključno tesno multidisciplinarno sodelovanje za optimizacijo izida zdravljenja.

IMUNSKO POGOJENI PSIHIATRIČNI DOGODKI OB ZDRAVLJENJU KOŽNIH RAKOV

IMMUNE-RELATED PSYCHIATRIC ADVERSE EVENTS IN THE TREATMENT OF SKIN CANCERS

Asist. Jana Knific, dr. med., spec. psihiatrije,
Saša Kocijančič Azzaoui, dr.med., spec. psihiatrije
Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za psihoonkologijo

Imunsko pogojeni psihiatrični dogodki ob sistemskem zdravljenju kožnih rakov so manj pogosti kot kožni, vendar klinično pomembni. Incidenca in spekter psihiatričnih neželenih učinkov imunoterapije pri zdravljenju kožnih rakov sta v zadnjih letih predmet intenzivnega raziskovanja. Sistemsko zdravljenje kožnih rakov delimo glede na smernice NCCN in EMA/FDA odobritve v dve glavni skupini; to so zaviralci imunskih kontrolnih točk (ICI) in tarčna terapija (zaviralci BRAF/MEK). V farmakovigilantni analizi FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) so bile najpogostejše psihiatrične manifestacije: zmedenost, delirij, spremembe psihičnega stanja, agitacija, afazija, depresija in anksioznost. V kliničnih študijah in poročanih podatkih je incidenca akutnih psihiatričnih motenj (npr. zmedenost, delirij) po zdravljenju s pembrolizumabom pri bolnikih z napredujočim melanomom bila približno 1 %. Kombinirana terapija (ipilimumab + nivolumab) je povezana z večjim tveganjem za nevropsihiatrične zaplete. Depresija in anksioznost sta pogostejši pri bolnikih z melanomom, vendar je njuna prevalenca bistveno višja pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo ali interferonom, kot pri tistih, ki prejemajo ICIs. Med zdravljenjem z ICIs je prevalenca depresije in anksioznosti nižja, vendar še vedno pomembna, z vrhom med zdravljenjem in upadom po enem letu. Psihiatrične motnje so lahko sekundarne zaradi endokrinih neželenih učinkov (npr. hipotiroidizem, hipofizitis, hipogonadizem), ki imajo vpliv na pojav tesnobe in spremembe razpoloženja. Klinični potek teh motenj je običajno prehodni. Akutne motnje (zmedenost, delirij) se pojavijo v prvih mesecih zdravljenja in pogosto zahtevajo prekinitev ali prilagoditev terapije. Depresivne in anksiozne motnje so lahko sekundarni zaradi endokrinih motenj ob zdravljenju in se pogosto izboljšata po ustreznem zdravljenju osnovne endokrine motnje. Večina psihiatričnih motenj je blage do zmerne stopnje, redko pa so hude in zahtevajo hospitalizacijo ali dolgotrajno psihiatrično obravnavo. Pred začetkom zdravljenja z imunoterapijo je priporočljivo dokumentirati morebitne predhodne psihiatrične in nevrološke bolezni ter bolnike poučiti o možnih spremembah razpoloženja. Zgodnje prepoznavanje in multidisciplinarno vodenje sta ključna za optimalno obravnavo, saj lahko psihiatrične motnje vplivajo na adherenco in izid zdravljenja raka.

V adjuvantnem zdravljenju stadija III imunoterapija in tarčna terapija pomembno zmanjšujeta tveganje ponovitve bolezni (HR ~0,5). Neoadjuvantna imunoterapija dosega patološke popolne odgovore pri 40–60 % bolnikov, kar je povezano z boljšimi dolgoročnimi izidi.

Adjuvantno zdravljenje z zaviralci PD-1 ali kombinirano tarčno terapijo pomembno podaljšuje preživetje brez ponovitve bolezni. Neoadjuvantni pristopi z imunoterapijo dosegajo visoke stopnje patoloških odgovorov in omogočajo boljšo selekcijo bolnikov za nadaljnje zdravljenje. Sistemsko zdravljenje melanoma se je razvilo v visoko učinkovito in individualizirano področje. Imunoterapija predstavlja temelj zdravljenja, tarčna terapija pa pomembno dopolnjuje zdravljenje pri bolnikih z BRAF mutacijo. Vključevanje sistema zdravljenja v zgodnejše stadije bolezni predstavlja pomemben napredek. Nadaljnje raziskave so usmerjene v optimizacijo kombinacij, biomarkerjev in zmanjšanje toksičnosti.

IMUNSKO POGOJENI DERMATOLOŠKI DOGODKI

IMMUNE-RELATED DERMATOLOGIC ADVERSE EVENTS

Laura Đorđević Betetto, dr. med., spec. dermat.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Dermatovenerološka klinika

Imunsko pogojeni dermatološki dogodki (irAEs) predstavljajo najpogostejše neželene učinke imunoterapije z zaviralci imunskih kontrolnih točk, o katerih poročajo pri do 50 % bolnikov. Pojavijo se lahko v različnih časovnih obdobjih, najpogostejše v prvih 12 tednih po uvedbi zdravljenja, in so posledica aktivacije T- in B-limfocitov, ki sprožijo imunski odziv usmerjen proti kožnim antigenom. Najpogostejše klinične manifestacije vključujejo makulopapulozni eksantem, pruritus, psoriaziformne, lihenoidne in bulozne reakcije ter vitiligo. V redkejših primerih se lahko pojavijo tudi hude oblike kožne prizadetosti kot so Stevens–Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza in DRESS. Diagnoza irAEs temelji na klinični prepoznavi morfologije sprememb, oceni stopnje prizadetosti kože, natančni dokumentaciji in po potrebi histopatološki preiskavi. Večina irAEs je blagih in se dobro odzivajo na lokalno zdravljenje z močnimi kortikosteroidi in peroralnimi antihistaminiki. Pri zmernih do hudih oblikah so potrebni sistemski kortikosteroidi ali druga imunosupresivna zdravila, redko tudi biološka zdravila, občasno pa tudi začasna ali trajna prekinitev imunoterapije. Zgodnje prepoznavanje in ustrezno obvladovanje sta ključna za preprečevanje napredovanja bolezni ter omogočata varno ponovno uvedbo imunoterapije. Prisotnost irAEs je v številnih študijah povezana z boljšo prognozo bolezni, kar kaže na njihovo povezavo z učinkovitim protitumorskim imunskim odzivom. Za njihovo optimalno obravnavo je potrebno tesno multidisciplinarno sodelovanje med dermatologi in onkologi ter dodatne raziskave, ki bodo opredelile z dokazi podprte terapevtske smernice.

SURVIVORSHIP – ŽIVLJENJE Z MELANOMOM

SURVIVORSHIP – LIFE WITH MELANOMA

Igor Gluvič

Nacionalno društvo bolnikov z melanomom – življenje z melanomom

Andreja Velepec

Prispevek predstavlja pomen survivorshipa – življenja z melanomom in po zdravljenju – ter celotno vlogo Nacionalnega društva bolnikov z melanomom pri podpori bolnikom. Survivorship presega medicinski vidik bolezni in vključuje fizično, psihološko, socialno in ekonomsko dimenzijo življenja, kjer je ključna kakovost življenja, dolgoročno spremljanje in aktivno vključevanje bolnika v odločanje. Nacionalno društvo bolnikov z melanomom – življenje z melanomom je humanitarno, prostovoljno in nepridobitno združenje, ki povezuje bolnike, svojce, zdravstvene strokovnjake in raziskovalce ter si prizadeva za uveljavitev glasu bolnikov v procesu zdravljenja in po njem. Društvo izvaja širok nabor aktivnosti: nudi psihološko, informativno in praktično podporo bolnikom, omogoča izmenjavo izkušenj, sodeluje z zdravstvenimi institucijami ter se vključuje v nacionalne in mednarodne projekte. Pomemben del delovanja predstavljajo tudi ozaveševalne kampanje, predavanja, razstave, informativne stojnice in okrogle mize, zlasti v okviru meseca melanoma, ter aktivna komunikacija preko spletne strani, družbenih omrežij in publikacij. Društvo sodeluje tudi v evropskih projektih, kot sta SPARC in JA PCM, kjer prispeva k razvoju personalizirane medicine in vključevanju bolnikov v raziskave. Poseben poudarek prispevka je na osebni izkušnji osebe, ki survivorship predstavi skozi svojo zgodbo. Njena izkušnja poudarja pomen jasne in empatične komunikacije ob postavitvi diagnoze, razumevanja poteka zdravljenja ter dostopa do informacij in podpore. Izpostavlja potrebo po sprotnem pojasnjevanju terapij, stranskih učinkov in možnih alternativ ter pomen vključevanja bolnika v odločanje. V fazi po zdravljenju opozarja na pomembnost načrta spremljanja, razlage poznih posledic ter podpore pri vračanju v vsakdanje in delovno okolje. Njena izkušnja kaže tudi na izzive, kot so psihološka obremenitev, strah pred ponovitvijo bolezni ter dostop do rehabilitacijskih storitev. Prispevek tako celotno prikaže survivorship kot skupno odgovornost zdravstvenega sistema, družbe in organizacij bolnikov, pri čemer Nacionalno društvo bolnikov z melanomom deluje kot ključni povezovalec, zagovornik bolnikov in nosilec razvoja podpornih programov za življenje z melanomom.

PODPORNIKI

MEDIS

AMGEN

MSD

MERCK

MEDISONPHARMA

STADA

TEVASI

SWIXXBIOPHARMA

Metamizol STADA

500 mg/ml peroralne kapljice, raztopina
(škafila s kapalnim vsebnikom s 100 ml raztopine)

natrijev metamizolat monohidrat

Terapevtske indikacije:

Zdravilo Metamizol STADA je indicirano pri vseh starostnih skupinah v primeru:

- akutnih hudih bolečin po poškodbi ali operaciji,
- bolečih kolik,
- tumorskih bolečin,
- drugih akutnih ali kroničnih hudih bolečin, če so drugi terapevtski ukrepi kontraindicirani,
- močno zvišane telesne temperature, ki se ne odzove na druge ukrepe.

Odmerjanje:

Priporočeni enkratni odmerki in največji dnevni odmerki glede na telesno maso in starost:

Telesna masa		Enkratni oderek		Največji dnevni oderek	
kg	starost	št. kapljic	mg	št. kapljic	mg
< 9	< 12 mesecev	1-5	25-125	4-20	100-500
9-15	1-3 leta	3-10	75-250	12-40	300-1.000
16-23	4-6 let	5-15	125-375	20-60	500-1.500
24-30	7-9 let	8-20	200-500	32-80	800-2.000
31-45	10-12 let	10-30	250-750	40-120	1.000-3.000
46-53	13-14 let	15-35	375-875	60-140	1.500-3.500
> 53	≥ 15 let	20-40	500-1.000	80-160	2.000-4.000

1 ml (20 kapljic) vsebuje 500 mg natrijevega metamizolata monohidrata.



Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Metamizol STADA 500 mg/ml peroralne kapljice, raztopina

Sestava: 1 ml (20 kapljic) vsebuje 500 mg natrijevega metamizolata monohidrata. 1 kapljica vsebuje 25 mg natrijevega metamizolata monohidrata. **Pomožne snovi z znanim učinkom:** Zdravilo Metamizol STADA vsebuje 1,5 mmol (ali 33,4 mg) natrija na ml (20 kapljic). **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Metamizol STADA je indicirano pri vseh starostnih skupinah v primeru: akutnih hudih bolečin po poškodbi ali operaciji, bolečih kolik, tumorskih bolečin, drugih akutnih ali kroničnih hudih bolečin, če so drugi terapevtski ukrepi kontraindicirani in močno zvišane telesne temperature, ki se ne odzove na druge ukrepe. **Odmerjanje in način uporabe:** Odmerjanje je odvisno od jakosti bolečin ali zvišane telesne temperature in od posameznikove občutljivosti pri odzivu na zdravilo Metamizol STADA. Pomembno je izbrati najmanjši odmerek, ki obvlada bolečine oziroma zvišano telesno temperaturo. Otrokom in mladostnikom, stari od vključno 14 let, se lahko v enkratnem odmerku da od 8 do 16 mg metamizola na kilogram telesne mase. Ob zvišani telesni temperaturi pri otrocih na splošno zadostuje odmerek 10 mg metamizola na kilogram telesne mase. Odrasli in mladostniki, stari 15 let ali več (> 53 kg), lahko v enkratnem odmerku vzamejo do 1000 mg metamizola. Glede na največji dnevni odmerek se lahko enkratni odmerek vzame do štirikrat dnevno v presledkih od 6 do 8 ur. Opazen učinek je mogoče pričakovati v 30 do 60 minutah po peroralnem vnosu. Preglednica v oglasu prikazuje priporočene enkratne odmerke in največje dnevne odmerke glede na telesno maso in starost. Trajanje zdravljenja je odvisno od vrste in resnosti bolezni. **Način uporabe:** peroralna uporaba, kapljice je treba vzeti z nekaj vode. **Kontraindikacije:** preobčutljivost na učinkovino, pirazolone ali pirazolidine (npr. zdravila, ki vsebujejo natrijev metamizolat, propifenazon, fenazon ali fenilbutazon) ali katero koli pomožno snov; agranulocitoza v anamnezi, povzročena z metamizolom, drugimi pirazoloni ali pirazolidini; pri bolnikih z znanim sindromom analgetične astme ali znano intoleranco za analgetike urtikarijskega/angioedemskega tipa, to je pri bolnikih, ki se jim pojavi bronhospazem ali druga anafilaktoidna reakcija na salicilate, paracetamol ali druge nenarkotične analgetike, kot so diklofenak, ibuprofen, indometacin ali naproksen; motnje delovanja kostnega mozga (npr. po zdravljenju s citostatiki zdravili); moteno delovanje kostnega mozga ali boleznir krvotvornega sistema; prirojeno pomanjkanje glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze; akutna jetrna porfirija; tretje trimesečje nosečnosti. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Agranulocitoza: Zdravljenje z metamizolom lahko povzroči agranulocitozo, ki je lahko smrtna. Lahko se pojavi tudi, če je predhodna uporaba metamizola potekala brez zapletov. Z metamizolom povzročena agranulocitoza je idiosinkratični neželeni učinek, ki ni odvisen od odmerka in se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem ter tudi kmalu po prekinitvi zdravljenja. Bolnikom je treba naročiti, naj prekinijo zdravljenje in takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo simptomi, ki nakazujejo na agranulocitozo. Zdravilo Metamizol STADA vsebuje pirazolonski derivat natrijev metamizolat in je povezano z redkim, vendar smrtno nevarnim tveganjem za šok. Bolniki, ki se jim pojavi anafilaktična reakcija ali druga imunološko posredovana reakcija (npr. agranulocitoza) na to zdravilo, imajo posebej veliko tveganje za podobno reakcijo na druge pirazolone in pirazolidine. Če se pojavijo znaki pancitopenije je treba uporabo zdravila Metamizol STADA nemudoma prekiniti. Bolnike je treba pred uporabo zdravila Metamizol STADA ustrezno izprašati v povezavi s tveganji za anafilaktoidne reakcije. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za anafilaktoidne reakcije je dovoljeno zdravilo Metamizol STADA uporabiti le po natančnem pretehtanju možnih tveganj in pričakovanih koristi. Pri zdravljenju z metamizolom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR - Severe cutaneous adverse reactions), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni. Zdravilo Metamizol STADA lahko sproži hipotenzivne reakcije, ki so lahko odvisne od odmerka. Pri bolnikih, pri katerih se je treba izogniti znižanju krvnega tlaka (na primer pri bolnikih s hudo koronarno boleznijo srca ali pomembno cerebrovaskularno stenozo), je dovoljeno zdravilo Metamizol STADA uporabiti le ob natančnem spremljanju hemodinamskih parametrov. Pri bolnikih, zdravljenih z metamizolom, so poročali o primerih akutnega hepatitisa s prevladujočim hematoceličnim vzorcem, ki so se pojavili nekaj dni do nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru simptomov, ki kažejo na poškodbo jeter, obvestijo zdravnika. Pri takih bolnikih je treba prekiniti zdravljenje z metamizolom in oceniti delovanje jeter. Pri bolnikih z epizodo poškodbe jeter med zdravljenjem z metamizolom, pri katerih ni bil ugotovljen drug vzrok poškodbe jeter, se metamizol ne sme več uvesti. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter je dovoljeno zdravilo Metamizol STADA uporabiti le po natančnem pretehtanju razmerja med koristmi in tveganji in le, če so uporabljeni ustrezni previdnostni ukrepi. Zdravilo vsebuje 33,4 mg natrija na ml (20 kapljic), kar je enako 1,7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. **Interakcije:** Metamizol lahko inducira presnovne encime, vključno s CYP2B6 in CYP3A4. Sočasna uporaba metamizola in bupropiona, efavirenza, metadona, valproata, ciklosporina, takrolimusa ali sertralina lahko povzroči znižanje plazemskih koncentracij teh zdravil z morebitnim zmanjšanjem klinične učinkovitosti. Zato je pri sočasni uporabi metamizola potrebna previdnost; kot je primerno, je treba spremljati klinični odziv in/ali ravni zdravila. Sočasna uporaba natrijevega metamizolata in klorpromazina lahko povzroči hudo hipotermijo. Znano je, da lahko učinkovine iz pirazolonske skupine povzročijo interakcije s peroralnimi antikoagulantmi, kaptoprilom, litijem, metotreksatom in triamterenom ter da lahko vplivajo na učinkovitost antihipertenzivnih zdravil in diuretikov. V kolikšni meri takšne interakcije povzroča natrijev metamizolat, ni ugotovljeno. Pri sočasni uporabi lahko natrijev metamizolat zmanjša učinek acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. To kombinacijo je zato potrebno uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo nizke odmerke acetilsalicilne kisline za zaščito srca. **Neželeni učinki:** Glavni neželeni učinki natrijevega metamizolata so povezani s preobčutljivostnimi reakcijami. Najpomembnejši sta šok in agranulocitoza. Ti reakciji se pojavita redko ali zelo redko, vendar sta smrtno nevarni in se lahko pojavita tudi v primeru, da je predhodna uporaba natrijevega metamizolata potekala brez zapletov. **Redki:** levkopenija, anafilaktoidne ali anafilaktične reakcije, hipotenzivne reakcije med dajanjem zdravila ali po njem, fiksni medikamentozni eksantem ali drugi eksantemi (izpuščaj), Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza. **Zelo redki:** agranulocitoza ali trombocitopenija, hude in smrtno nevarne anafilaktoidne ali anafilaktične reakcije, okvara ledvic z anurijo ali oligurijo, proteinurijo in intersticijskim nefritom. **Neznana pogostost:** pancitopenija, vključno s smrtnimi primeri, z zdravilom povzročena poškodba jeter, vključno z akutnim hepatitisom, zlatenico in zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). **Način in režim predpisovanja ter izdaje zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Nemčija. **Lokalni predstavnik imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:** Stada d.o.o., Dunajska cesta 156, 1000 Ljubljana. **Datum zadnje revizije besedila:** 13.4.2025

Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!



Stada d.o.o.
Dunajska cesta 156
1000 Ljubljana

Samo za strokovno javnost.
MET-032026-05, marec 2026

Vaš zaveznik v zdravljenju melanoma



Skenirajte QR kodo
in izvedite več.

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

Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenija; Telefon: 01/ 520 42 01, faks: 01/ 520 43 50

SI-OOC-00033; Pripravljeno v Sloveniji, 02/2025. Vse pravice pridržane.

Copyright ©2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved

Samo za strokovno javnost.



MERCK