

NÁDORY KŮŽE

- Spinocelulární karcinom
- Bazocelulární karcinom
- Maligní melanom

- nemelanomové nádory jsou heterogenní skupina nemocnění s různým biologickým chováním
- Incidence 196/100 000, nízká mortalita 4,5/100 000

Bazocelulární karcinom

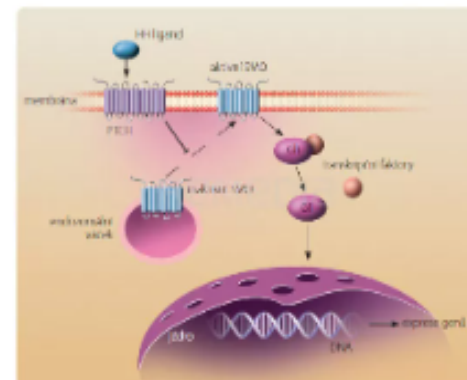


Příklad běžně se vyskytujícího BCC (nodulární BCC)

- Vychází z bazální vrstvy epidermis,
- Výskyt u bílé rasy, ve starším věku častěji u mužů
- Etiologie: chronická expozice UV záření, chronická imunoprese, genetická predispozice (xeroderma pigmentosum, Gorlinův syndrom)
- Klinika: výskyt v místech exponovaných slunci, nodulární forma 70 %, superficiální 15 %, s pigmentem
- Vzdálené mts jsou velmi vzácné, častěji lokálně destruktivní růst
- Terapie: totální excize s lemem 5mm, kryoterapie tekutým dusíkem, RT, fotodynamická léčba – expozice UV záření o definované vlnové délce při senzibilizaci porfyriny (fotoexcitace v nád. bb)
- Imiquimod, vismodegib – inhibice hedgehog signální dráhy

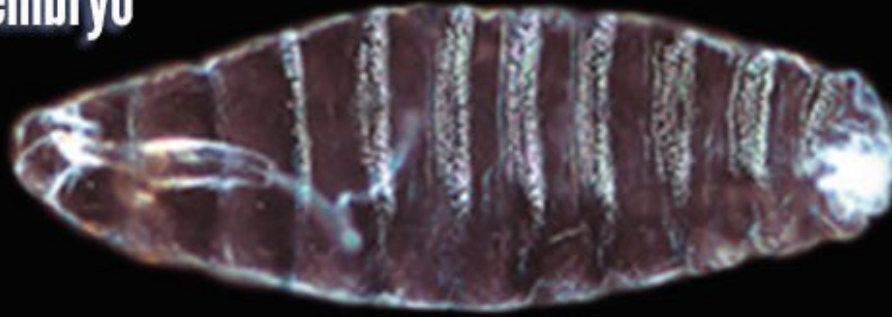
Signální dráha Hedgehog – blokáda **vismodegib** – snížení proliferace a růstu nádorových buněk, snížení aktivity onkogenů

Signální dráha HH fyziologicky reguluje buněčné dělení a diferenciaci tkání v průběhu embryonálního vývoje obratlovců a kontroluje sebeobnovu kmenových buněk. Zčásti se podílí i na regulaci kmenových buněk v dospělosti, čímž umožňuje regeneraci některých tkání, zejména vlasových folikulů a kůže. V roce 1993 byly popsány tři důležité HH proteiny této dráhy – Desert Hedgehog (DHH), Indian Hedgehog (IHH) a Sonic Hedgehog (SHH), který hraje při rozvoji bazaliomu nejspíše nejvýznamnější roli. V buňkách obratlovců je signalizace HH zahájena navázáním ligandu HH na membránový protein Patched-1 (PTCH); poté dochází k aktivaci proteinu Smoothened (SMO), který po následné translokaci a aktivaci transkripčních faktorů vyvolá expresi řady genů s onkogenním účinkem ([obr. 1](#)).

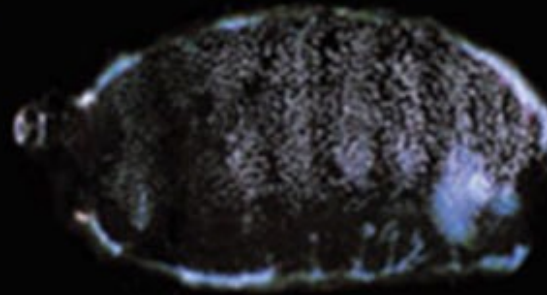




Normal embryo



hh "hedgehog"
mutant embryo



Actual hedgehog



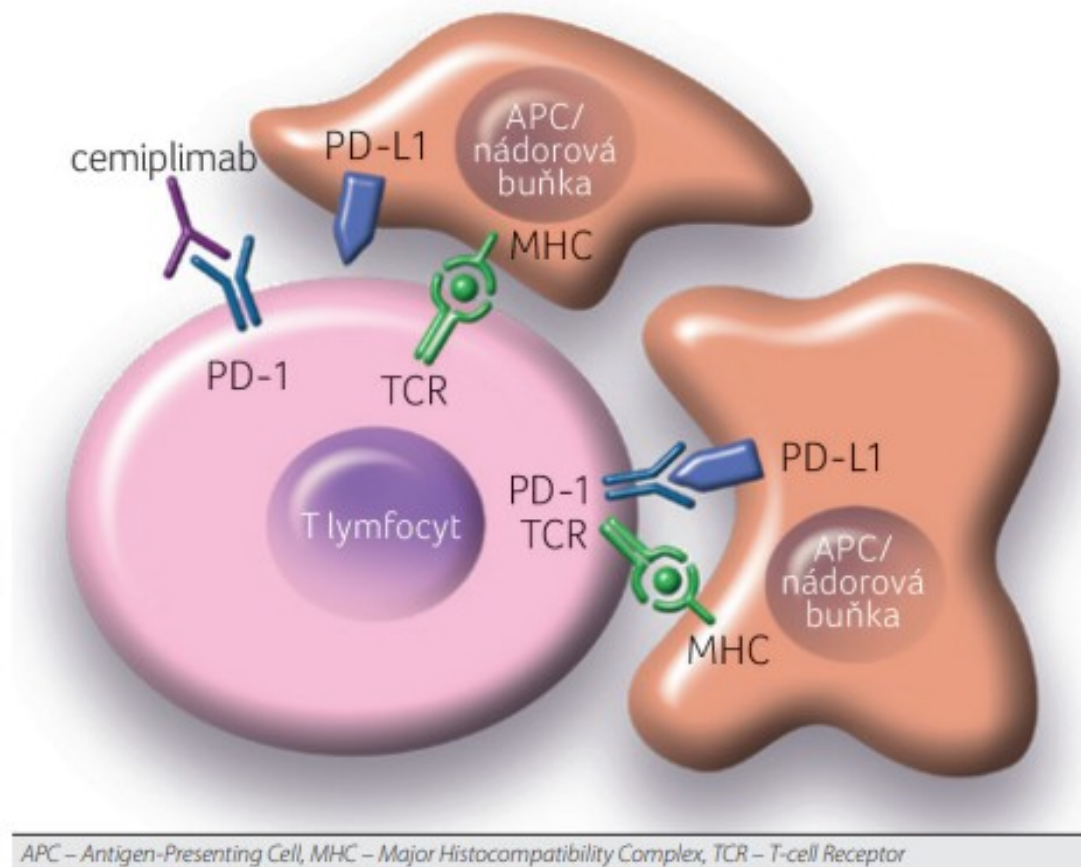
Spinocelulární karcinom

- Vychází z epidermálních keratinocytů
- Ve vyšším věku, častěji u mužů, fototyp kůže I a II
- Etiologie: chronická expozice UV záření, ionizace, chronické dráždění kůže- v jizvách, popáleninách, chemické karcinogeny (arsen), genetické faktory, HPV infekce
- Klinika: difusně infiltrující forma, exofytická forma, časté krvácení, ulcerace
- Lymfogenní šíření, hematogenní při pokročilém onemocnění
- Terapie: radikální excize, disekce postižených lymfat. uzlin, RT, CHT u diseminovaného onemocnění
- Nově imunoterapie – cemiplimab anti-PD moAB



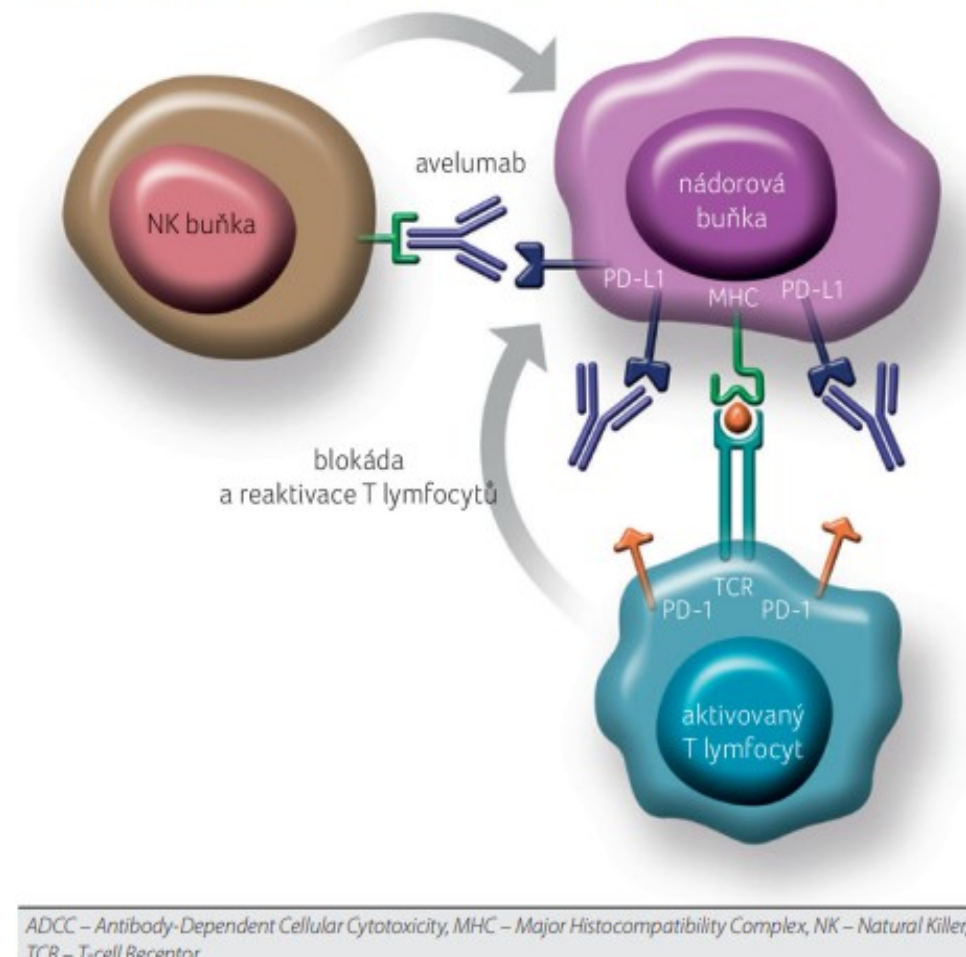
Obr. 1. Mechanismus účinku cemiplimabu

Monoklonální protilátka cemiplimab se selektivně váže na receptor PD-1 (Programmed cell Death 1), který je exprimován na membráně různých typů T lymfocytů. Interakce receptoru PD-1 s jeho ligandy PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány zejména na antigen prezentujících buňkách a nádorových buňkách, způsobuje utlumení funkce T lymfocytů. Blokádou této interakce cemiplimabem dochází k posílení protinádorové imunitní odpovědi závislé na T lymfocytech (schéma převzato z (8) se svolením redakce)



Obr. 2. Mechanismus účinku avelumabu

Monoklonální protilátka avelumab se selektivně váže na ligand receptoru PD-1 (tzv. PD-L1 – Programmed cell Death Ligand 1), který je exprimován na membráně antigen prezentujících i nádorových buněk. Efekt blokády této signální dráhy avelumabem je analogický efektu cemiplimabu. V případě avelumabu se však zároveň uplatňuje přímý cytotoxický efekt NK buněk na podkladě ADCC (schéma převzato z (9) se svolením redakce)



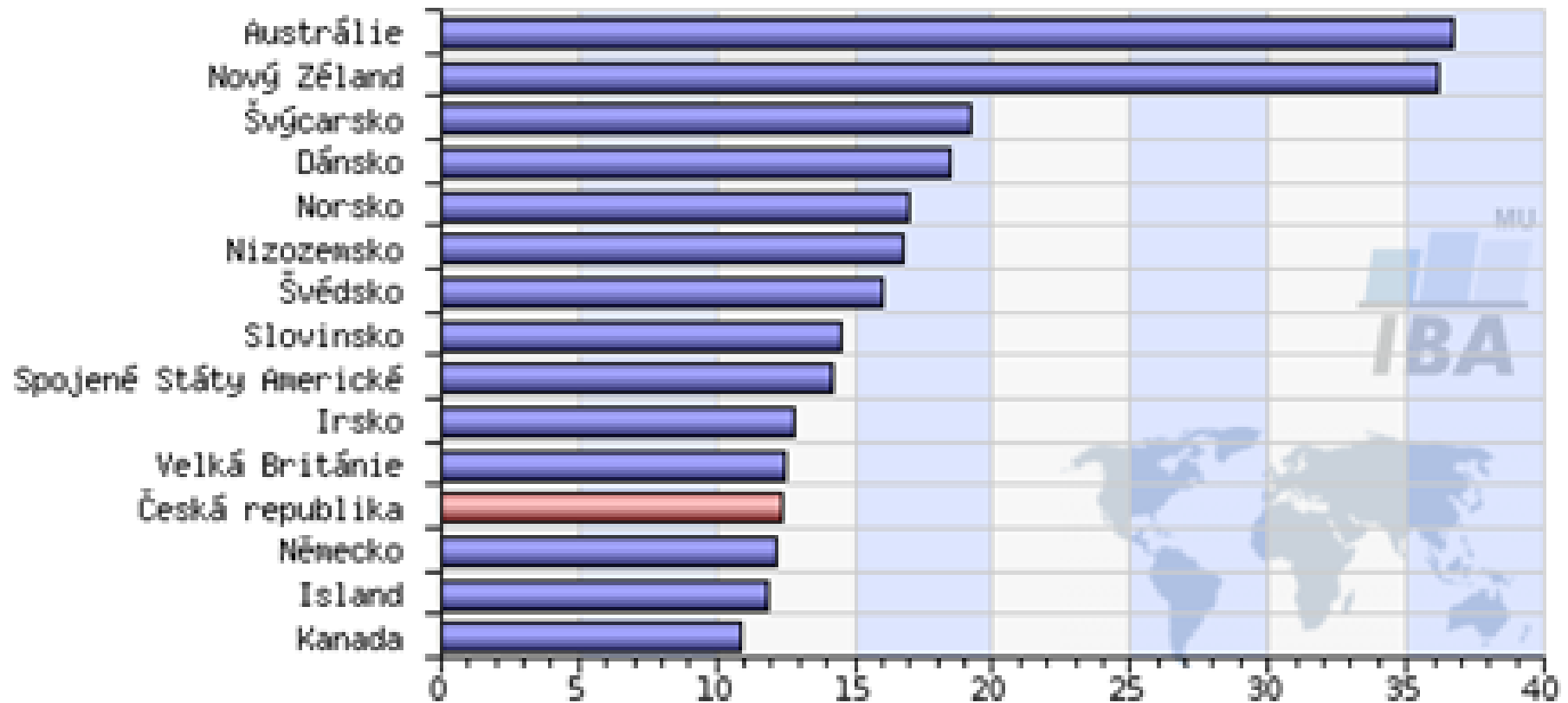
Imunoterapie kožních nádorů – antiPD1, anti PD-L1 moAB
(immune-related Adverse Events, irAEs)

Maligní melanom

- Neuroektodermální nádor vznikající z melanocytů, vznik na kůži, sliznicích i v oku
- Incidence dramaticky vzrůstá 20/100 000, mortalita 5/100 000
- Etiologie: genetické faktory- familiární výskyt (5 %), mutace genů pro CDKN2A, BRCA 2, p16
- nejvýznamnější UVB záření- důležitá je dávka UV záření v dětství, nárazové opalování se spálením, velké množství pigmentových névů

C43 - Melanon kůže

srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi světa, ASR - světový standard



Pořadí České republiky: 12

<http://www.svod.cz>

Zdroj dat: GLOBOCAN 2008

Kožní fototyp	Charakteristika	Reakce kůže na slunce*	Hranice zčervenání kůže bez ochrany
I	velmi světlá kůže, rezavé vlasy, pihy	vždy se spálí, někdy se opálí do červena, nikdy nepigmentuje	10 minut
II	světlá kůže, světlé vlasy	vždy se opálí do červena, někdy slabě pigmentuje	10 - 20 minut
III	středně světlá kůže, hnědé až tmavé vlasy	někdy se opálí do červena, zřídka se spálí, vždy pigmentuje	20 - 30 minut
IV	tmavá kůže, tmavé vlasy	nikdy se nespálí, velmi dobře pigmentuje	45 minut



Foto: Liga proti rakovině, Švýcarsko

* Reakce kůže v průběhu první 30-minutové expozice slunečnímu záření v létě

- **A asymetrie**
- **B nepravidelné okraje (borderline)**
- **C skvrnité zbarvení (color)**
- **D průměr nad 5mm**
- **E trvalé zvětšování v čase (enlargement)**



- Povrchově se šířící melanom
- Nodulární melanom
- Akrolentiginózní melanom- dlaně, plosky, prsty
- Lentigo maligna melanom –v obličeji



Diagnostika- klinické vyšetření, dermatoskopické vyšetření



- Klasifikace dle Breslow (tloušťka nádoru v milimetrech) a Clark (hloubka invaze), počty mitóz, ulcerace, známky regrese nádoru, lymfocytární lem
- Radikální excize, vyšetření sentinelové uzliny při tloušťce 0,5-1 mm
- RTG srdce plic, UZ lymfat. uzlin, UZ jater, PET/CT
- Stanovení mutací v klíčovách onkogenech BRAF, c-KIT, NRAS, PD-L1 status

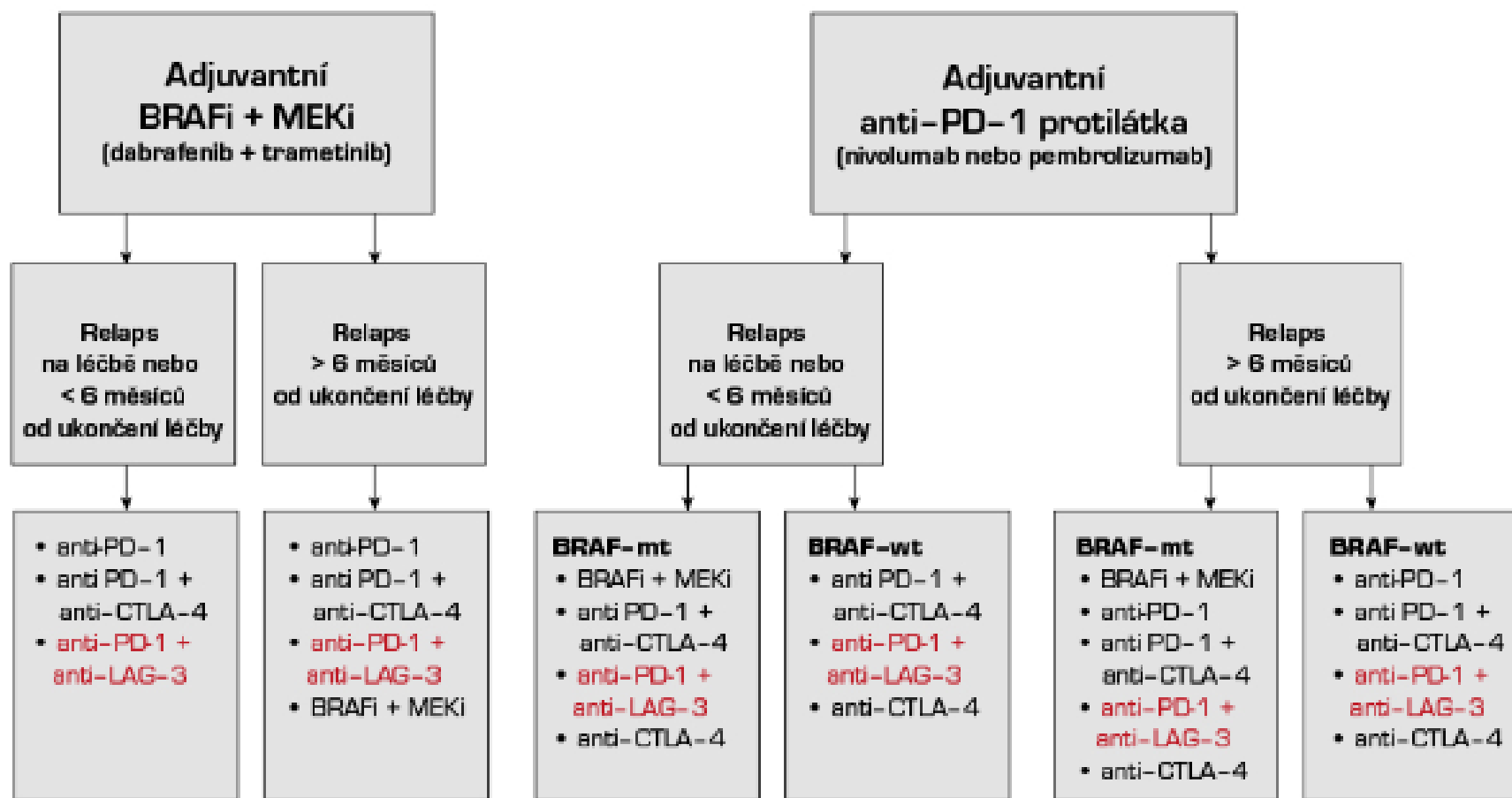
Terapie: radikální excize s bezpečnostním lemem 1-2 cm, disekce spádové lymfatické oblasti při pozitivní sentinelové uzlině

- Adjuvantní terapie – **imunoterapie** - interferonem alfa, adjuvantní RT výjimečně
- Léčba diseminovaného onemocnění – chirurgie, CHT
- Cílená léčba **BRAF+MEK inhibitory** – vemurafenib, **dabrafenib+ trametinib**
- Moderní imunoterapie – ipilimumab - anti CTLA4 protilátka

Nivolumab nebo **pembrolizumab** anti PD moAB

- Onkolytická vakcína T-VEC- v rámci studií, dosud není stanovena úhrada, v ČR nedostupné
- **Prognóza:** Breslow < 1mm 5 leté přežití 95-100 %, 2,1-4 mm 60-75 %, > 4mm 50 %

Léčebné možnosti inoperabilního relapsu maligního melanomu po adjuvantní léčbě



BRAFi + MEKi: dabrafenib + trametinib, encorafenib + binimetinib, vemurafenib + cobimetinib

anti-CTLA-4: ipilimumab

anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab

anti-PD-1 + anti-CTLA-4: nivolumab + ipilimumab

anti-PD-1 + anti-LAG-3: nivolumab + relatlimab

T-VEC, což je rekombinantní HSV-1 (herpes virus 1) exprimující GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). Geneticky modifikovaný virus se množí pouze v nádorových buňkách a šetří zdravou tkáň. Replikací v infikované buňce vyvolá její rozpad a následně proniká do okolních nádorových buněk, kde proces pokračuje. Současně, díky lýze, dochází k uvolnění nádorových antigenů, které pak mohou stimulovat lokální i systémovou imunitní reakci. Předpokládá se, že onkolytické viry destruuji nádorovou tkáň jednak přímou onkolýzou či apoptózou infikovaných buněk, dále apoptózou okolních dosud neinfikovaných nádorových buněk i vyvoláním systémové imunitní reakce proti nádoru [11]. T-VEC je oslabený onkolytický herpes simplex virus obsahující gen pro GM-CSF. Virus tak kromě poškození buňky vlastní replikací produkuje GM-CSF, což zesiluje buněčnou protinádorovou imunitní reakci. T-VEC získal v roce 2015 schválení FDA (Food and Drug Administration) pro léčbu neresekovatelných

Review

Talimogene Laherparepvec (T-VEC): An Intralesional Cancer Immunotherapy for Advanced Melanoma

oslabený herpes simplex virus exprimující gen pro GM-CSF

indikace neresekabilní metastatický melanom

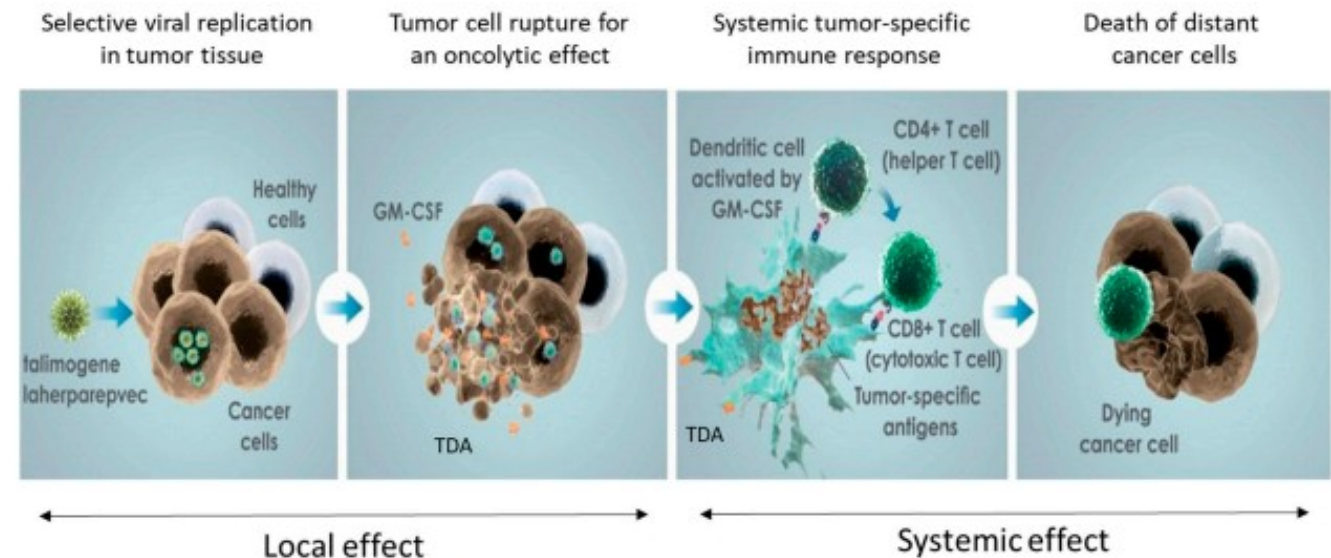


Figure 1. T-VEC proposed mechanism of action. TDA tumor-derived antigen. GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. [33]. Image courtesy of Amgen Inc. Open access: used under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Accessed on 22 January 2021.



A: at diagnosis



B: after 6 months



C: after 12 months

Figure 2. 62 years old patient presenting with 2 huge malleolar lesions and lymphnodal metastases from acral melanoma. She was treated with T-VEC over a period of 2 years, achieving a complete remission, which is lasting after 2 years from the end of treatment. **(A).** At diagnosis; **(B).** after 6 months; **(C).** After 12 months.