

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
Sekcija internistične onkologije
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Sektor internistične onkologije
KATEDRA ZA ONKOLOGIJO

DVANAJSTA ŠOLA O MELANOMU

Organizator:
Slovensko zdravniško društvo,
Sekcija internistične onkologije,
Onkološki inštitut Ljubljana,
Sektor internistične onkologije
ter Katedra za onkologijo.

Ljubljana, dne 4. marca 2016

Naslov: Dvanajsta šola melanoma

Organizator: Sekcija internistične onkologije pri SZD, Onkološki inštitut Ljubljana in Katedra za onkologijo

LJUBLJANA, Onkološki inštitut, Predavalnica, stavba C, Zaloška 2, Ljubljana

Organizacijski in Strokovni odbor: Janja Ocvirk, Primož Strojani, Marko Hočevar

DVANAJSTA ŠOLA O MELANOMU

dne 4. marca 2016

Organizator: Sekcija internistične onkologije pri SZD, Onkološki inštitut Ljubljana in Katedra za onkologijo

LJUBLJANA, Onkološki inštitut, Predavalnica, stavba C, Zaloška 2, Ljubljana

Organizacijski in Strokovni odbor: Janja Ocvirk, Primož Strojjan, Marko Hočevar

PROGRAM:

- | | |
|----------------------|--|
| 7.00 – 8.30 | <u>Registracija udeležencev</u> |
| 8.30 – 8.45 | <u>Uvod</u>
prof. dr. Marko Snoj dr. med. |
| 8.45 – 9.15 | <u>Praktični pristop k pregledu pacienta s številnimi pigmentnimi spremembami na koži</u>
Aleksandra Dugonik, dr. med. |
| 9.15 – 9.45 | <u>Kriteriji za nujnost napotitve k dermatologu zaradi kožnega tumorja</u>
asist. Tanja Ručigaj Planinšek, dr. med. |
| 9.45 – 10.15 | <u>Slikovne preiskave pri bolnikih z melanomom</u>
dr. Maja Marolt Mušič, dr. med. |
| 10.15 – 10.45 | <u>Vloga patologa v diagnostiki malignega melanoma</u>
prof. dr. Boštjan Luzar, dr. med. |
| 10.45 – 11.00 | <u>Razprava</u> |
| 11.00 – 11.15 | <u>Odmor</u> |
| 11.15 – 11.45 | <u>Kirurško zdravljenje melanoma</u>
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med. |
| 11.45 – 12.05 | <u>Mesto radioterapije v zdravljenju melanoma</u>
prof. dr. Primož Strojjan, dr. med. |
| 12.05 – 12.25 | <u>Sistemska adjuvantno zdravljenje melanoma</u>
izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med. |
| 12.20 – 12.45 | <u>Razprava</u> |

- 12.45 – 13.30** **Kosilo**
- 13.30 – 13.50** **Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma - imunoterapija**
izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 13.50 – 14.10** **Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma - tarčna terapija**
Marko Boc, dr. med.
- 14.10 – 14.25** **Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma - kemoterapija**
dr. Martina Reberšek, dr. med
- 14.25 – 14.40** **Klinična pot obravnave bolnika z melanomom in multidisciplinarni pristop k zdravljenju**
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.
izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med
- 14.40 – 15.00** **Razprava**
- 15.00 – 15.15** **Odmor**
- 15.15 – 17.30** **Predstavitev kliničnih primerov bolnikov**
- ~ **Z vidika dermatologa (30 min):**
Primer 1: Aleksandra Dugonik, dr. med.
Primer 2: Katarina Šmuc Berger, dr. med.
 - ~ **Z vidika kirurga (30 min):**
Primer 3: dr. Nebojša Glumac, dr. med.
Primer 4: dr. Barbara Perič, dr. med.
 - ~ **Z vidika internista onkologa (45 min):**
Primer 5: Marija Ignjatović, dr. med., Matej Pernek, dr. med.,
izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
Primer 6: Nežka Hribernik, dr. med., dr. Martina Reberšek, dr. med.,
Primer 7: Nina Fokter Dovnik, dr. med.,
mag. Zvezdana Hlebanja, dr. med.
 - ~ **Z vidika radioterapevta (15 min):**
Primer 8: prof. dr. Primož Strojani, dr. med.,
mag. Uroš Smrdel, dr. med.
 - ~ **Primer elektrokemoterapije (15 min):**
Primer 9: dr. Nebojša Glumac, dr. med., prof. dr. Gregor Serša
- 17.30 – 18.00** **Razprava in zaključki**



Praktični pristop k pregledu pacienta s pigmentnimi spremembami na koži

ALEKSANDRA DUGONIK
 Oddelek za kožne in spolne bolezni
 UKC Maribor

odkrivanje melanoma v zgodnjem stadiju



diagnostične in terapevtske odločitve na osnovi:

- sodobnih epidemioloških spoznanj
- sodobne diagnostike in organizacije dela
- primarne in sekundarne preventve

diagnostične in terapevtske odločitve na osnovi sodobnih epidemioloških spoznanj

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM

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

Skupina	Relativno tveganje za razvoj KM
nizko	2 - 3
zmerno	3 - 6
povečano	10-20
izredno povečano	> 100

Garbe C, Buttner P, Weiss J, Sayer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multilenter case-control study of the central melanoma Registry of German Dermatological Society. J Invest Dermatol 1994; 102(5): 695-9.

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

- faktor tveganja za razvoj KM = linearno naraščajo s številom melanocitnih nevusov
- delitev števila nevusov na skupne do 10, 50, 100 in več kot 100: v vsaki nadaljnji skupini se relativno tveganje podvoji

Melanocitni nevuši

Garbe C, Buttner P, Weiss J, Sayer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multilenter case-control study of the central melanoma Registry of German Dermatological Society. J Invest Dermatol 1994; 102(5): 695-9.

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

Atipični melanocitni nevusi

- relativno tveganje je nekoliko večje (1,5) že pri manjšem številu (1-4) atipičnih nevusov na koži
- pri večjem številu (>5) se poveča na 6,1 (zmerno tveganje) in se nato ne večja z večanjem števila atipičnih nevusov
- določanje kriterijev za AMS* zgolj na podlagi kliničnih znakov in ne histološke slike

* sindrom atipičnih nevusov

Garbe C, Bluttner P, Weiss J, Seyer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case control study of the central malignant melanoma Registry of German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994; 102(5): 695-9

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM :

- redke pojave: 700.000 nevusov na leto pri ljudeh mlajših od 40. let; 33.000 za moške nad 60. letom starosti
- le 20 - 30 % KM razvije iz melanocitnega nevusa**
- življenjsko tveganje za razvoj KM iz MN do 80. leta starosti za osebo staro 20 let: **0,03 %** (1 na 3.164) za moške in **0,009 %** (1 na 10.800) za ženske
- za N+ melanome značilen fenotip z **velikim številom nevusov**
- značilna za **mlajše bolnike** (trup) **površinsko rastoči tip KM (SSM)** (ranjši KM)

Maligna transformacija melanocitnih nevusov (N+ melanomi)

Tsao H, Bevona C, Grogg W. The transformation rate of moles into cutaneous melanoma. *Archives of Dermatology* 2003; 139: 28-28

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

Barva kože in las

- dejavnik tveganja za razvoj KM pri svetlih tipih kože je **1,4**, ki pa se razvije zelo ob dodatnem vplivu zunanjih dejavnikov oz. izpostavljenosti kože UV svetlobi
- Relativno tveganje za **rdeče lase** : **3,5 (zmerno)**

Garbe C, Bluttner P, Weiss J, Seyer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case control study of the central malignant melanoma Registry of German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994; 102(5): 695-9

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

- večje pri posamezniku, ki ima vsaj **dva sorodnika s KM v prvo stopnjo ali več bolj oddaljenih sorodnikov**, ki so prav tako obboleli za KM
- v povprečju **10-20 let prej** kot pri sporadičnih primerih
- sorodniki z **multiplimi KM**

Družinska obremenjenost s KM

Stopnja tveganja za razvoj KM **≥ 100**, pri manjšem številu sorodnikov s KM se zmanjša na **8-10**

Roberts DL, Anstey AV, Barlow RJ, Cox NH on behalf of the British Association of Dermatologists and Newton Bishop JA, Corrie PG, Evans J, Gore M, Hall PM, Kirkham M on behalf of the Melanoma Study Group U.K. Guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002; 146: 7-17

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

Kongenitalni nevusi (KMN)

- pri bolnikih s KMN pojavlja KM v 0,05 % do 10,7 %
- tveganje za razvoj KM pri posameznikih, ki imajo KMN, **465-krat večje v obdobju aktivne in podoljšane**
- tveganje za razvoj KM v KMN **korrelira z velikostjo KMN**
- KMN s $\varnothing > 20$ cm imajo **tveganje za pojav KM > 100**
- ni uporabnih raziskav, ki bi opredelile tveganje za pojav KM v srednje velikih KMN (\varnothing 1,5 do 20cm)
- tveganje za pojav KM **v majhnih KMN ($\varnothing < 1,5$ cm) najmanj težko** razločevanje od navadnih melanocitnih nevusov

Krengel S, Hauckl A, Scharf T. Melanoma risk in congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Br J Dermatol* 2006; 155: 2-8

Carli P, Savini C. Melanocytic nevi. In: Williams H, ed. Evidence based dermatology. 2nd ed. Blackwell Publishing, Oxford 2008; 339

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

- relativno tveganje za razvoj **sekundarnega KM** je > 10
- največje v prvih dveh letih po primarnem KM
- nemelanomske oblike raka**: tveganje zmerno povečano, cca 4

KM in druge oblike kožnega raka

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

- * Pri znakih, značilnih za aktinično okvaro kože, npr. aktinični oziroma solarni lentigo, že manjše število sprememb tega tipa na koži posameznika zveča relativno tveganje za 2,1, veliko število pa za 3,4

Aktinične okvare kože

Garbe C, Buttner P, Welts J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the central/malignant melanoma Registry of German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994; 102(5): 695-9.

diagnostične in terapevtske odločitve ob sodobni organizaciji dela

Kaj je dermoskopija ?



... je tehnika optične povečave in dodatne osvetlitve zgornjih plasti kože, ki omogoča ogled morfoloških struktur v koži



Strukture v koži

Unna (1885):

“ vzorec v pigmentni leziji na koži je posledica disperzije svetlobe na keratinocitih v epidermisu in področnih akumulacij pigmenta (posebej melanina)



dermoskopija



NI NADOMESTEK HISTOLOGIJE

- ne da vedno odgovora ali je lezija MM
- pomoč pri odločitvi, ali naj bo suspektna lezija ekscidirana in histološko opredeljena

primarna in sekundarna preventiva


Primarna preventiva

- * izobraževalni program "Varno s soncem"
- * popularizacija postopka samopregledovanja in prepoznavanja suspektnih lezij na koži
- * priporočila za zakonsko direktivo MZ o nevarnostih solarijev

"So proga je bila tista, ki ga je opozorila na nevarnostne znamenje, vendar se na njeno priporočilo, naj obišče dermatologa, na začetku ni odzval. Ker je kot vsaka mlada mama pogosto preveč zaščitila do svoje družine. Je je jemal nekoliko z rezervno. Pravosrečno se oporilo so prinesle fotografije malignih znamenj, ki si jih je ogledal v stidbi!"

Isis MARRAS, 22 letniška družinska





- * 44% pacientov opazi KM sama (57,1% žensk : 33,8% moških)
- * 25,3 % zdravniki
- * 18,6% partnerji (partnerka 26,7% : 8,1% partner)
- * 12,1% ostali

Epidemiološka študija /Queensland /vzorec 3772 bolnikov s KM

Leif P. Sakel C. Melanocytocel. In: Willem H. ed. Evidence based dermatology 2nd ed. Elsevier Publishing, Oxford 2004, 319

Priporočila za zakonsko omejevanje uporabe solarijev
ZSD, maj 2002

preventiva na primarni ravni

- * lastno izobraževanje
pregledna oblika suspektnih lezij na koži v obliki albuminov
- * načrtno vzpodbujan samopregledovanja kože
- * poznavanje strokovnih smernic za obravnavo bolnika s suspektno lezijo na koži oz. po KM
- * presejalni pregledi?
pregled pri pregledu s prevladno pregledom z izvajalci (vzorec? stroški?)

sekundarna preventiva s strani dermatologov

- * diagnostika suspektnih lezij na koži terapije
- * presejalni pregledi?
črna-kožni dermatolog (pregled? stroški?)
- * pregledovanje bolnikov po primarnem melanomu
digitalna dermatoskopija
- * pregledovanje bolnikov s povečanim tveganjem za razvoj KM

Slikovne preiskave pri bolnikih z malignim melanomom

asist dr. Maja Mušič, spec. radiologije
Ana Milič, dr. med

Oddelek za radiologijo, OI

marec 2015

Slikovne preiskave pri MM

1. Pregled slikovnih preiskav
2. Novejše metode pri zamejitvi bolezni
3. Slikovne metode pri sumu na progres

Slikovne preiskave

Morfološke :

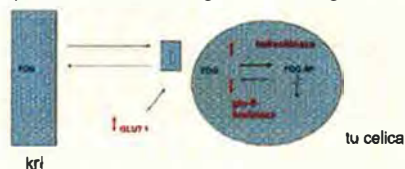
- ♦ UZ
- ♦ Rtg
- ♦ CT
- ♦ MR

Funkcionalne:

- ♦ PET/CT
- ♦ CT perfuzija
- ♦ MR
 - ♦ Specifična KS
 - ♦ Difuzija
 - ♦ Spektroskopija

PET/CT

- ♦ uporaba FDG (fluor - deoksi glukoza)
- ♦ oddaja pozitrone , detekcija in pretvorba v signal
- ♦ povišan metabolizem glukoze v malignih tumorjih



PET/CT

- ♦ kombinacija anatomske in fiziološke metode
- ♦ superiorna glede na PET
- ♦ najbolj zanesljiva metoda za oceno razširjenosti bolezni

PET/CT- lažno pozitivno kopičenje

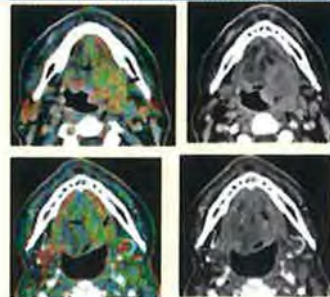
- ♦ po punkciji ali oper. posegu (celjenje rane)
- ♦ fiziološko
- ♦ rastni faktorji (kopičenje v kostnem mozgu in vranici)
- ♦ benigne lezije (priželjc, paratroid. adenom, ginekomastija, polipi, miomi)
- ♦ po radio in/ali kemoterapiji
- ♦ artefakti



PET/CT- lažno negativno kopičenje

- ❖ Ni kopičenja zaradi začasne blokade
- ❖ Mlg lezije < 5-7 mm
- ❖ Počasi rastoči in dobro diferencirani tumorji
 - ❖ neuroendokrini tumorji,
 - ❖ bronhoalveolarni ca,
 - ❖ lobularni karcinom dojke,
 - ❖ mucinozni karcinom,
 - ❖ low grade sarcoma

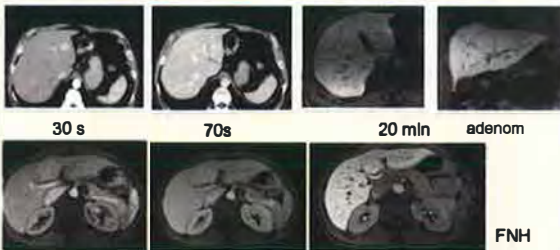
Perfuzija



Visok BV pred th

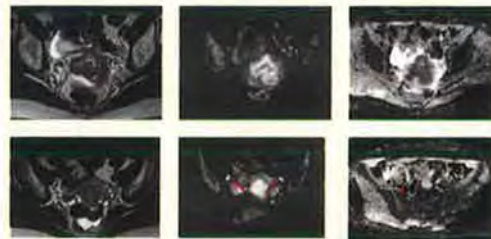
Znižan BV po RT in KT (cisplatin in 40 Gy)

MR – specifična KS



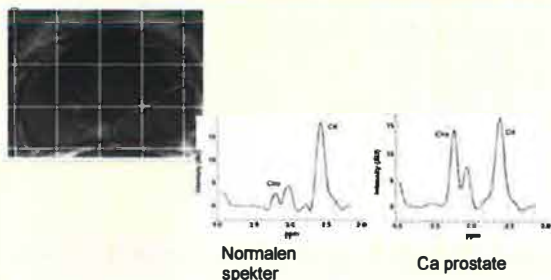
Gd – EOB -DTPA ekstravaskularano in jetno spec. KS

MR-difuzija (DWI)



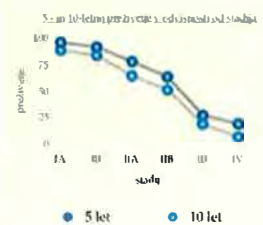
Restrikcija prostega gibanja molekul vode v tkivu

Spektroskopija



Napovedni dejavniki -MM

- ❖ Status regionalnih bezgavk
- ❖ število
- ❖ mikro-, makrometastaze
- ❖ Debelina primarnega tumorja
- ❖ +/- ulceracija



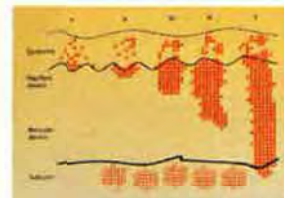
Postopek ob sumu na MM



Biopsija varovalne bezgavke (BVB)

Je indicirana pri vseh bolnikih z MM, ki so:

- ❖ > 1 mm, ali
- ❖ ≤ 1 mm
 - + Clark IV/V, ali
- ❖ ≤ 1 mm
 - + ulceracija



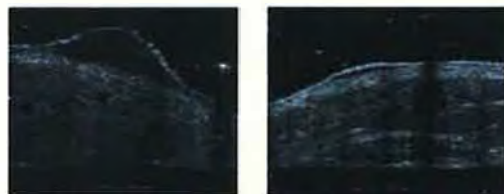
Clarkov nivo in vazijski (Thompson: Textbook of Medicine 2004)

Pomen UZ preiskave

- ❖ Zamejitev bolezni ob odkritju
 - UZ preiskava primarne lezije
 - UZ preiskava regionalne bezgavčne lože
- ❖ Follow – up
- ❖ Ponovitev bolezni

Hartland C. C. et al. Br. J. Dermatol. 2000
Eider M. et al. Eur. J. Cancer 1997

UZ – primarni MM

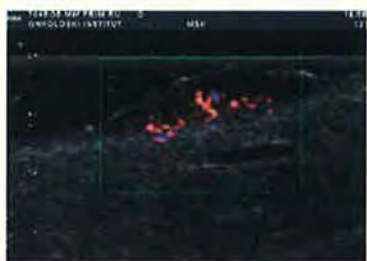


4 mm

0.4 mm

UZ izgled MM

Primarni MM - prekrvavitev



UZ- primarni MM

- ❖ UZ-preiskava primarne pigmentne lezije ne more nadomestiti kliničnega pregleda.
- ❖ Na UZ-preiskavo naj bodo napoteni le bolniki, ki imajo po dermoskopskem pregledu PKL, sumljivo za MM
- ❖ UZ-izmera debeline primarnega MM je objektivna metoda z visoko ponovljivostjo med različnimi preiskovalci.
- ❖ Dermoskopija in UZ nista metodi, s katerima lahko vedno razlikujemo benigne pigmentne lezije od MM.

Mušič M. Pomen UZ preiskave... Doktorica dšert. 2010

Biopsija varovalne bezgavke(SNB)

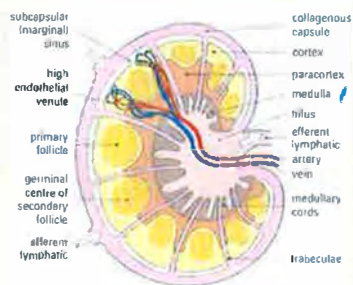
- ❖ je minimalno invazivna
- ❖ zanesljivo pokaže prizadetost regionalnih bezgavk
- ❖ opredeli bolnike z okultnimi metastazami, pri katerih nato napravimo terapevtsko disekcijo celotne bezgavčne lože

Morton et al Arch Surg 1992

UZ bezgavčne lože

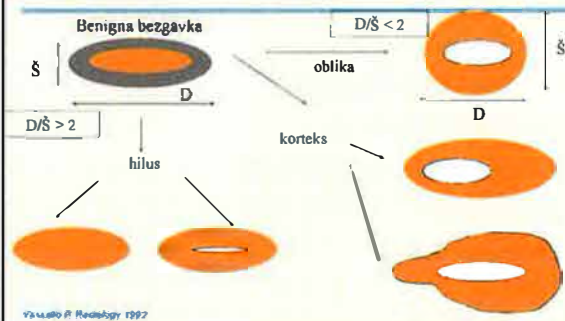
- ❖ Neinvazivna metoda
- ❖ Relativno poceni
- ❖ Dostopna
- ❖ Izmerimo največji premer bezgavke
- ❖ Odvisna od izvajalca

Reaktivna bezgavka



Net Immunology 2003

Spremembe v bezgavkah



Vasallo R Radiology 1997

UZ- Benigna bezgavka

- ❖ Razmerje dolžina/ širina > 2
- ❖ Hiperehogen hilus
- ❖ Hilusni tip prekrvavitve



Benigna bezgavka - UZ



Hilusni tip prekrvavitve



Maligna bezgavka



Maligna bezgavka



reaktivna bezgavka



lokalno zadebeljen korteks



asimetričen hilus



spremenjeno razmerje D/S



periferna prekrvavitev

UZ- bezgavčna loža

- Občutljivost UZ preiskave, da prepozna zasevke v VB je 24%
- Specifičnost 88%
- Pozitivna napovedna vrednost 45%
- Negativna napovedna vrednost 76%
- Občutljivost UZ- TIAB, da v UZ spremenjeni bezgavki prepozna zasevek je 68%
- Specifičnost 100%
- Pozitivna napovedna vrednost 100%
- Negativna napovedna vrednost 78%

UZ- bezgavčna loža

- ♦ 10-15% bolnikov z MM ima zasevke v bezgavkah
- ♦ 5-10% bolnikov lahko prihranimo en operativni poseg
- ♦ Metastaze < 2 - 4 mm UZ niso vidne (teh je večina)
- ♦ Različni rezultati med študijami

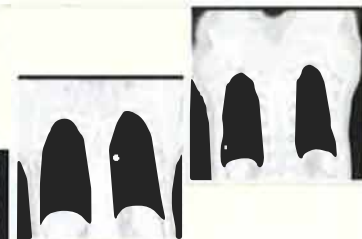
Rossi *et al.* Jom Surg Oncol 2003
 Stiriti E. An Surg Oncol 2005

Slikovne preiskave za zamejitev MM

STADIJ	Preiskave za zamejitev bolezni
stadij 0, IA IB, IIA, IIB	zamejilvene preiskave niso potrebne rtg, UZ (bezgavčne lože, trebuha), c.p opravimo samo ob simptomih
II C (MM > 4mm, N0)	UZ bezgavčne lože in trebuha, rtg p.c.
IIIA (N1..)	rtg p.c., UZ/ CT trebuha
IIIB, C	CT prsnega koša + trebuha ali PET/CT
IV (brez možganskih zasevkov)	CT prsnega koša + trebuha ali PET/CT

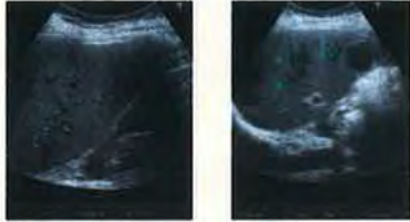
Hočevar M, In sod : Smernice In klin: pot., 2010

Progres pljuča



CT je superioren nad rtg.p.c.

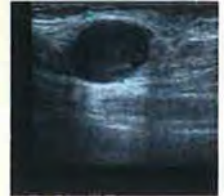
UZ preiskava trebuha - MM



UZ – jetrne metastaze

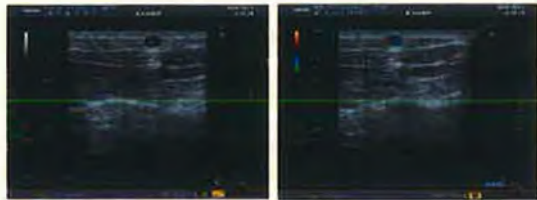
UZ region. bezgavčne lože- follow up

- ❖ UZ preiskava regionalne bezgavčne lože je visoko občutljiva
- ❖ Bolj občutljiva od palpacije
- ❖ + TIAB : dokončna dg
- ❖ Podaljšuje preživetje
- ❖ Različna senzitivnost, specifičnost



Stanić et al. | Clin. oncol. 2009
vol. 20, no. 19, 2009

In-transit metastaza

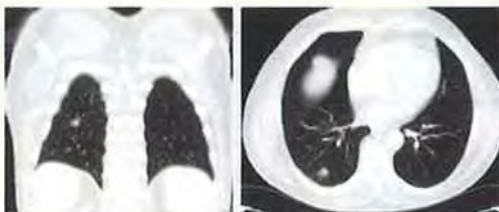


Razsoj MM

- ♦ pljuča
- ♦ jetra
- ♦ cŽS
- ♦ skelet
- ♦ GI trakt

Ponovitev bolezni- CT

MM najpogosteje zaseva v pljuča



CT- pljučna metastaza

MM- plevra



september 09

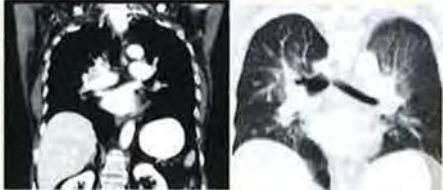


november 09



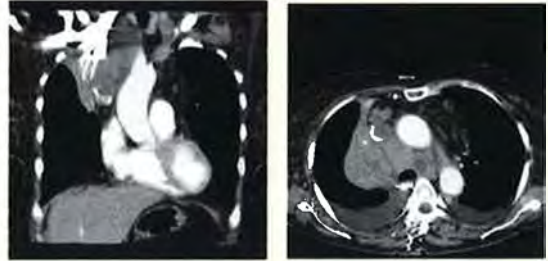
november 09

Razsoj mediastinum

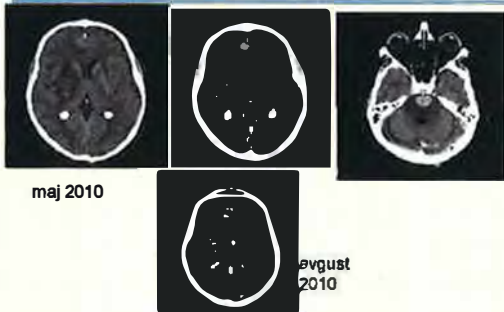


mediastinalne bezgavke in posledična obstrukcija

Sindrom zgornje vene cave



MM- progres v CZŠ



maj 2010

avgust 2010

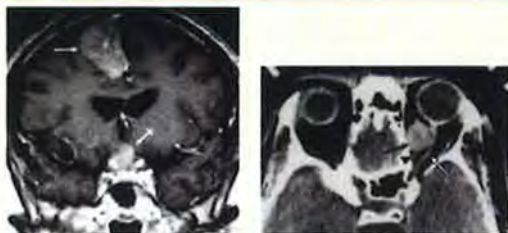
MM- možganske metastaze



Metastaze v CZŠ
49-73%

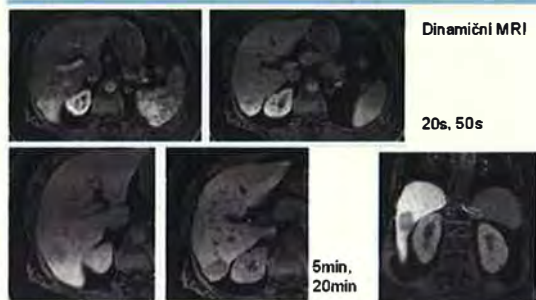
©2001 by Radiological Society of North America

MM – infiltracija dure in orbite



©2001 by Radiological Society of North America

MM – ponovitev bolezni



Dinamični MRI

20s, 50s

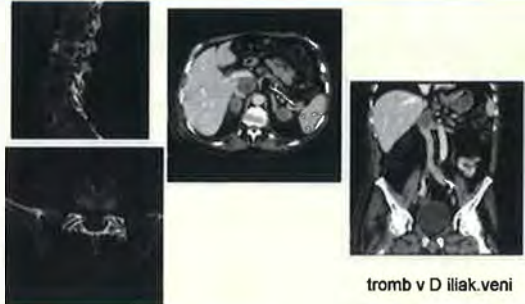
5min,
20min

Ponovitev bolezni - CT



Metastaza L ingvinalno

Ponovitev bolezni



tromb v D iliak.veni

Zakaj potrebujemo kriterije za oceno odgovora (response evaluation)

- Ocena učinka zdravljenja v klinični praksi
 - Odgovor na zdravljenje
 - Obdobje brez bolezni
 - Čas do progressa
 - ...drugo ?
- Ocena učinkovitosti zdravljenja
 - Faza II. in III. Kliničnih študij
 - Posamezen bolnik(zanesljivost, standardizacija)
 - Primerjava preživetja

RECIST - response evaluation criteria in solid tumors

- Za evaluacijo vedno ista slikovna preiskava
- Najbolj primeren CT (debelina reza > 5 mm)
- Uporaba i.v. KS (portalna faza), razen HCC in NET
- Meritve v aksialni ravnini, opis lege
- MR
- UZ ni primeren
- Tu markerji (v pomoč)

RECIST- osnovna preiskava

Tarčne
lezije

- 5 lezij (vsota največjih premerov)
- največ 2 /organ
- reproducibilnost

Nie-tarčne lezije

- opišemo v izvidu

Ocena odgovora na zdravljenje

RECIST KRITERIJI

POPOLN ODGOVOR (complete response) - CR.

vse tarčne lezije so izgubile vse bezgavice do prafno ≤ 10 mm

REGRES

zmanjšanje vsote maksimalnih premerov > 30 %

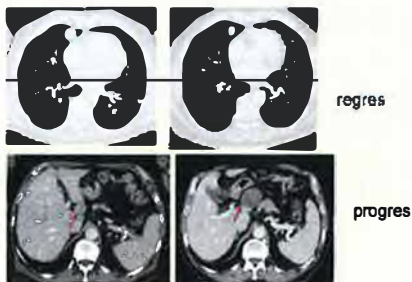
PROGRES

povečanje vsote maksimalnih premerov > 20%
Absolutno povečanje > 5 mm
Izolatno nastajanje novih lezij

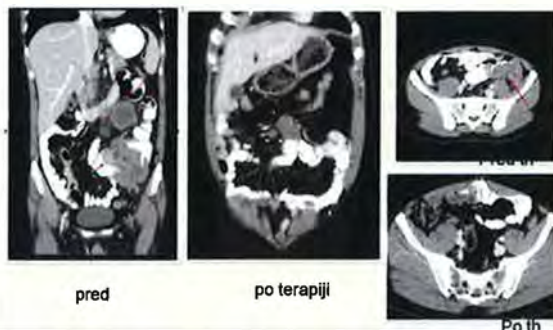
STAGNACIJA

Sprememba ne zadostuje kriterijem za progres ali regres

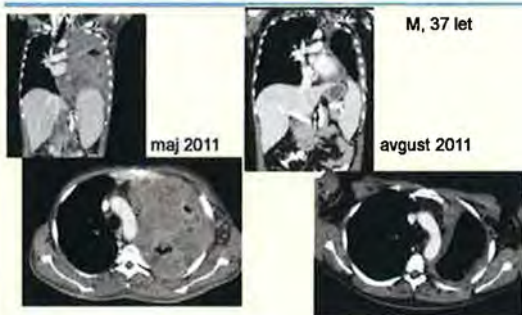
Ocena odgovora na terapijo



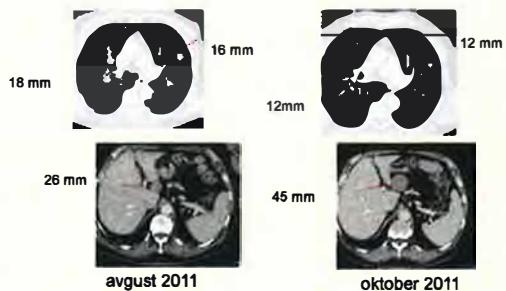
RECIST - regres



Odgovor na zdravljenje – biološko zdravilo



Odgovor na zdravljenje – dvojen učinek, 67- letni moški



HVALA ZA POZORNOST



VLOGA PATOLOGA V DIAGNOSTIKI MELANOMA

Boštjan Luzar
Inštitut za patologijo
Medicinska fakulteta Ljubljana
Slovenija

VLOGA PATOLOGA V DIAGNOSTIKI MELANOMA - PREGLED PREDAVANJA -



ZAKAJ JE HISTOLOŠKA ANALIZA MELANOCITNIH LEZIJI LAHKO PROBLEMATIČNA



HISTOLOŠKI KRITERIJI ZA MELANOM



HISTOLOŠKE RAZLIČICE MELANOMA



STANDARDIZIRANI HISTOLOŠKI IZVID

Nekaj dejstev o melanocitnih lezijah

- 15% vseh medicinsko-pravnih zahtevkov
- Napačna diagnoza patologa

Maligna lezija, opredeljena kot benigna

- Dezmoplastični/nevrotropni melanom
- Nevoidni melanom
- Spizoidni melanom

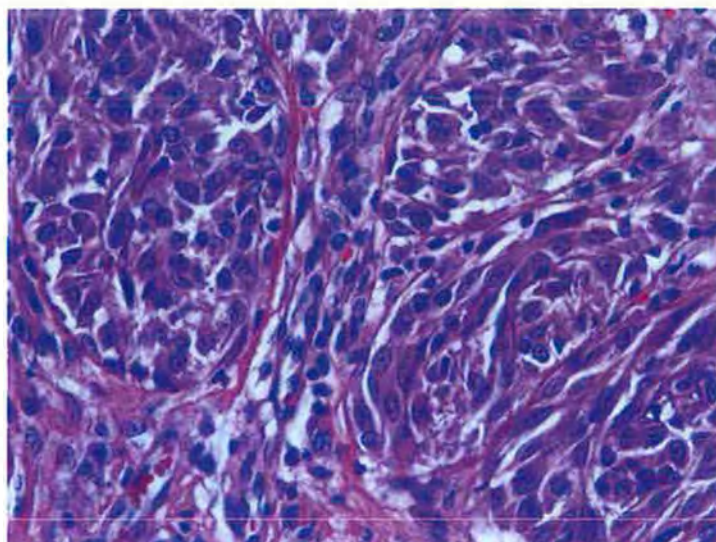
Benigna lezija, opredeljena kot maligna

- Rekurentni melanocitni nevus
- Pagetoidni Spitz nevus
- Spitz nevus (izven obdobja adolescence)

Nekaj dejstev o melanocitnih lezijah



SPEKTER SPITZOIDNIH LEZIJI



Histomorphologic Assessment and Interobserver Diagnostic Reproducibility of Atypical Spitzoid Melanocytic Neoplasms With Long-term Follow-up

Pedram Gerami, MD,*† Khatun Busam, MD,‡ Alistair Cochran, MD,§ Martin G. Cook, MD,§
Lyn M. Duncan, MD,* David E. Elker, MB, ChB, FRCPA,|| Douglas R. Fullen, MD,**††
Joan Guitart, MD,*† Philip E. LeBoit, MD,‡‡ Martin C. Mihm, Jr, MD,§
Victor G. Prieto, MD, PhD,§§||| Michael S. Rubin, MD, PhD,¶¶ Richard A. Scolyer, MD,|||
Xiaomei Xu, MD, PhD,||| Soek Jung Yun, MD, PhD,*** Roxanna Obregon, BA,*
Pedram Yazdan, MD,* Chelsea Cooper, BA,* Bing Bing Weiner, MS,†††
Alfred Rademaker, PhD,†††† and Raymond L. Barnhill, MD§

Abstract: Predicting clinical behavior of atypical Spitz tumors remains problematic. In this study, we assessed interobserver agreement of diagnosis by 13 expert dermatopathologists for atypical Spitz tumors (n = 75). We determined which histomorphologic features were most heavily weighted for their diagnostic significance by the experts and also which histomorphologic features had a statistically significant correlation with clinical outcome. There was a low interobserver agreement among the experts in categorizing lesions as malignant versus nonmalignant ($\kappa = 0.30$). The histomorphologic features that were given the most diagnostic significance by the

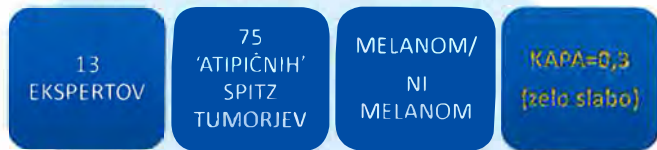
experts were: consumption of the epidermis, atypical mitoses, high-grade cytologic atypia, and mitotic rate. Conversely, the histomorphologic features that most correlated with disease progression were: frequent mitoses, deep mitoses, asymmetry, high-grade cytologic atypia, and ulceration. The presence and/or pattern of pagetoid spread, consumption of the epidermis, and lymphoid aggregates demonstrated no association with clinical behavior. The results support the assertion that there is a lack of consensus in the assessment of atypical Spitz tumors by expert dermatopathologists. Importantly, many features used to distinguish conventional melanoma from nevi were not useful in predicting the behavior of atypical Spitz tumors. This study may provide some guidance regarding histologic assessment of these enigmatic tumors.

From the *Department of Dermatology, Robert H. Lurie Cancer Center, ††Department of Preventive Medicine and the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL; ‡Department of Pathology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; §§Department of Pathology and Laboratory Medicine, Dermatology (UCLA Medical Center), Los Angeles, ††Departments of

Key Words: melanoma, atypical Spitz tumor, Spitz tumor, Spitz nevus, spitzoid melanoma, interobserver

(Am J Surg Pathol 2014;38:934-940)

ATYPICAL SPITZ TUMOR - Konceptualni problem -

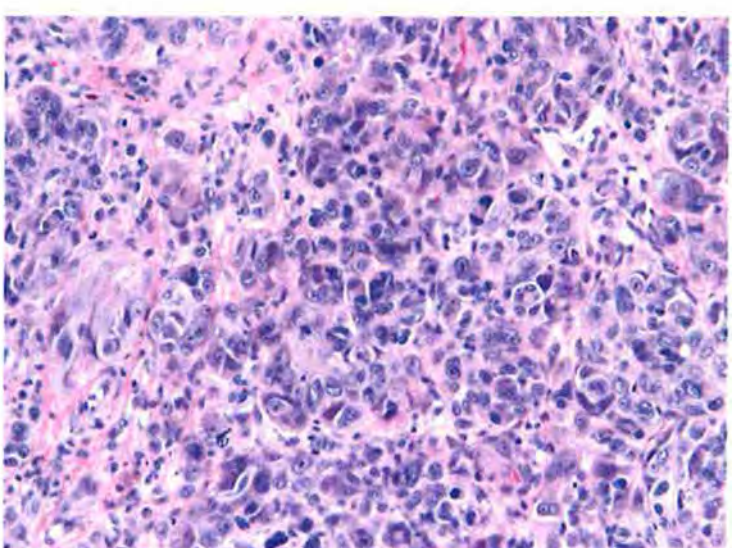
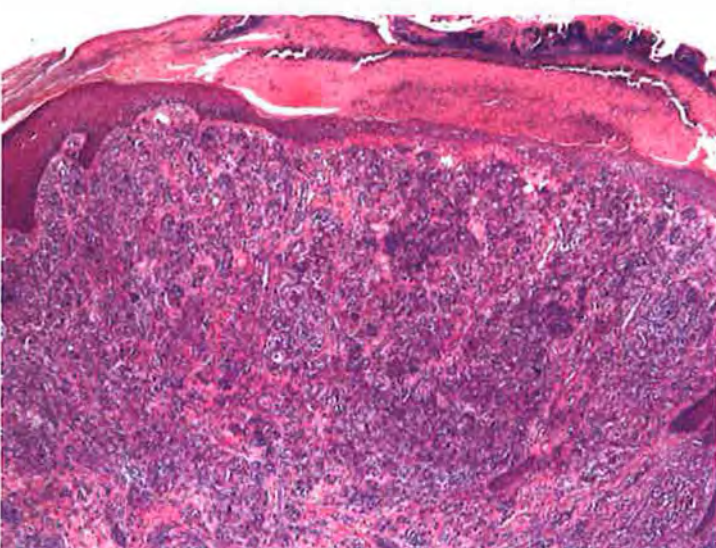
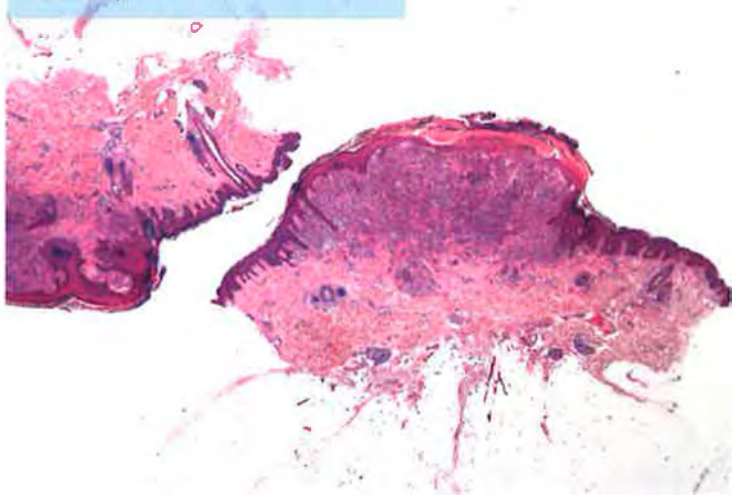


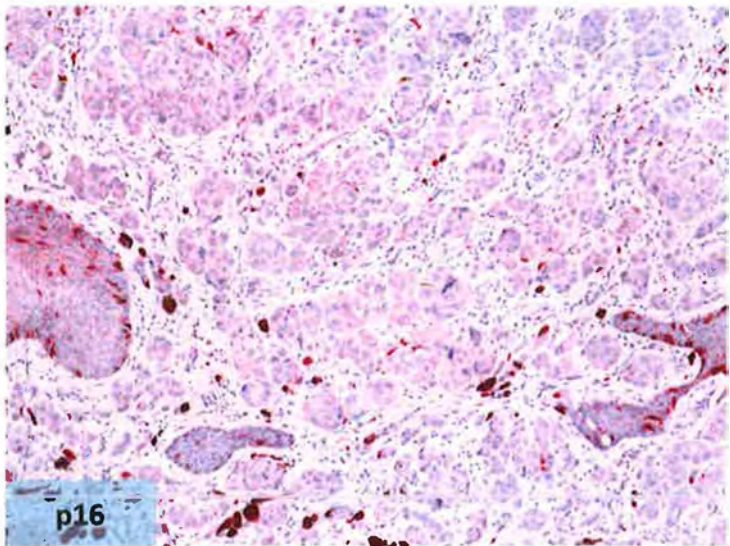
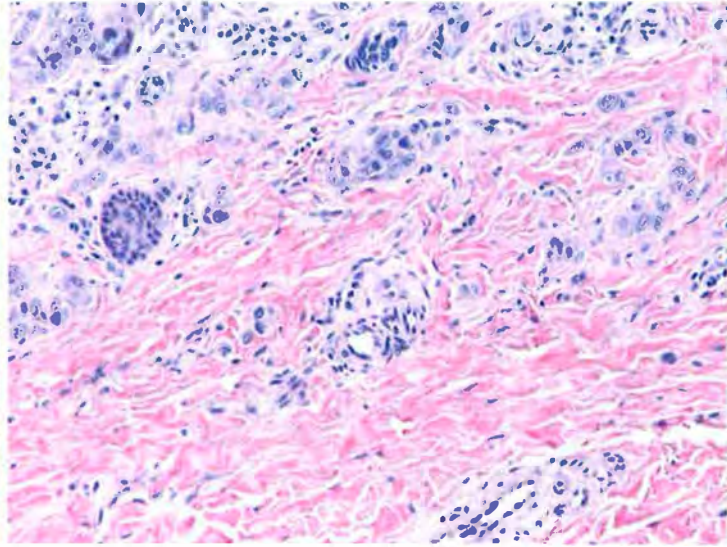
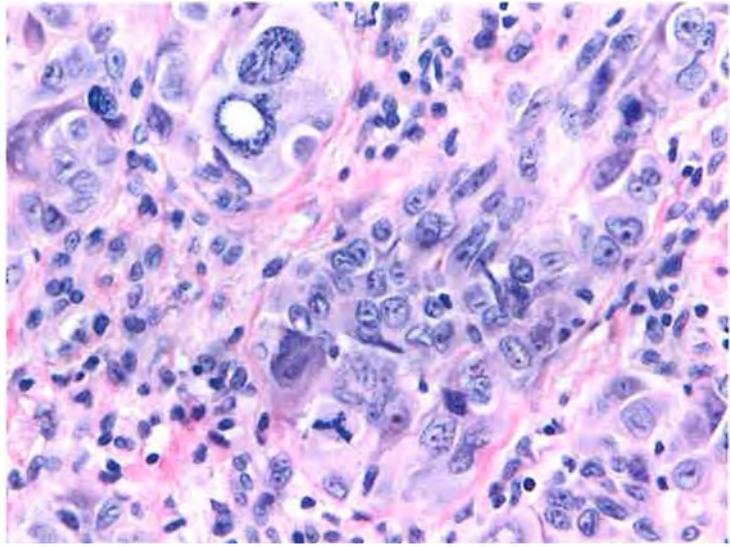
- PAGETOIDNA PROLIFERACIJA
- PORABA EPIDERMISA
- MATURACIJA
- LIMFATIČNI AGREGATI



NIMAJO NAPOVEDNE VREDNOSTI

FANTEK, STAR 2 LETI, 1 MESEC





Enhanced Detection of Spitzoid Melanomas Using Fluorescence In Situ Hybridization With 9p21 as an Adjunctive Probe

Bryan Gammon, MD, Beth Belljuss, BS, Joan Guitart, MD, and Pedram Gerami, MD

Abstract: The use of molecular diagnostic methods such as fluorescence in situ hybridization (FISH) for challenging melanocytic neoplasms is becoming more widespread. In light of the diagnostic difficulty they pose, spitzoid melanocytic neoplasms constitute an area of greatest potential utilization. In this study we wished to evaluate the sensitivity of the recently used melanoma FISH probe assay in a group of immunohistochemically undetermined spitzoid melanomas. On the basis of comparative genomic hybridization data, copy number losses at chromosome 9 have long been recognized as a

complementary to the standard melanoma FISH assay. Hence, in this study, we validated the efficacy of 9p21Cyt8 as a diagnostic FISH assay in melanomas, and demonstrated its complementary effect to the standard FISH assay. 9p21 may be particularly helpful in lesions with spitzoid morphology.

Key Words: spitzoid melanoma, FISH, 9p21
(*Am J Surg Pathol* 2012;36:81-88)

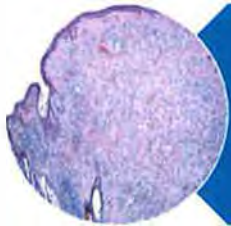
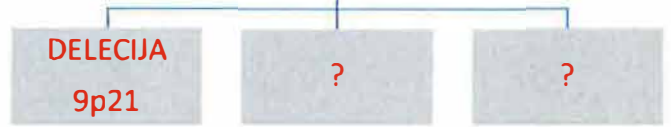
HOMOZIGOTNA DELECIJA 9p21
OMOGOČA RAZLIKOVANJE MED
SPITZOIDNIM MELANOMOM
IN
SPITZOIDNIMI PROLIFERACIJAMI Z BENIGNIM
POTEKOM

ATIPIČNI SPITZ TUMOR KLINIČNI POTEK	HETEROZIGOTNA DELECIJA 9p21 (N=16)	HOMOZIGOTNA DELECIJA 9p21 (N=22)
BREZ BOLEZNI	75%	23%
BREZ BOLEZNI & NEG SENTINEL BEZG.	6%	27%
BREZ BOLEZNI & POZ SENTINEL BEZG.	19%	9%
PREKO SENTINEL BEZG.	0	22%
ODDALJENI ZASEVKI	0	9%
SMRT	0	9%

ATIPIČNI
SPITZ TUMOR



ATIPIČNI
SPITZ TUMOR



WIESNERJEV
NEVUS
(BAP-om)

WIESNERJEV MELANOCITNI NEVUS

DVE NEODVISNI DRUŽINI

1.
MULTIPLE
KOŽNE
SPREMEMBE

2.
EPITELIOIDNA
SPITZOIDNA
MORFOLOGIJA

3.
DRUGA
DEKADA
ŽIVLJENJA

4.
POVEČANO
TVEGANJE ZA
MELANOM:
KOŽA,
OČESNO
OZADJE

Wiesner T et al. Nat Genet 2011; 43: 1018-1021.



PICTURE COURTESY OF ZLATKO MARUŠIĆ, MD



PICTURE COURTESY OF ZLATKO MARUŠIĆ, MD

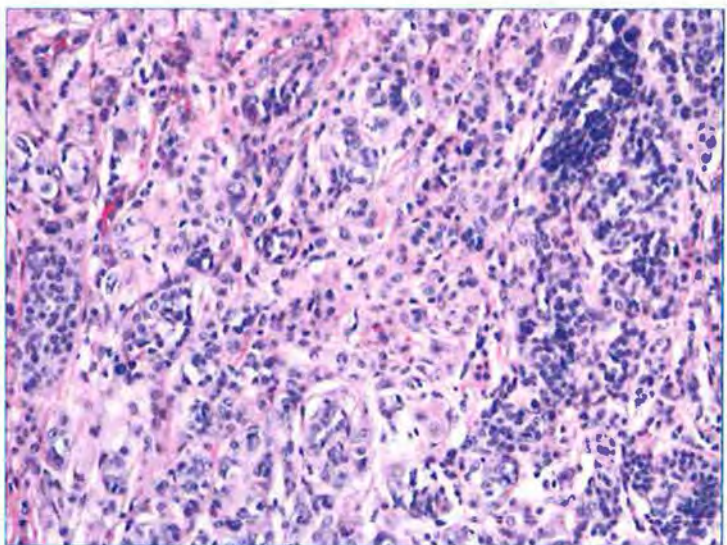
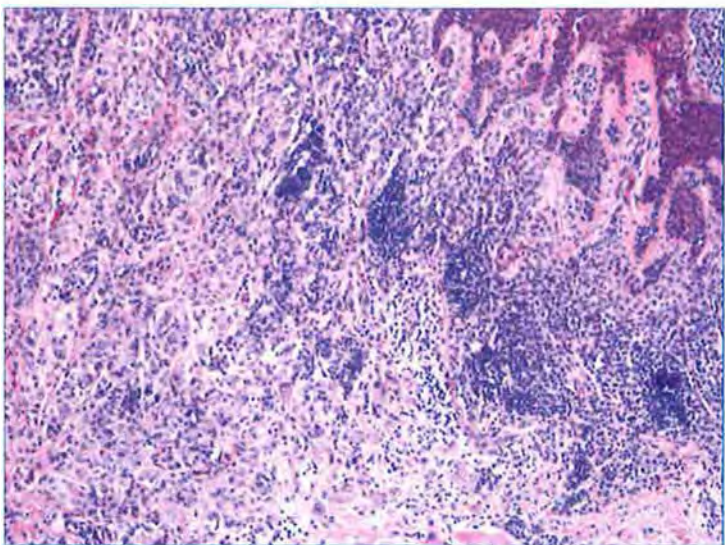
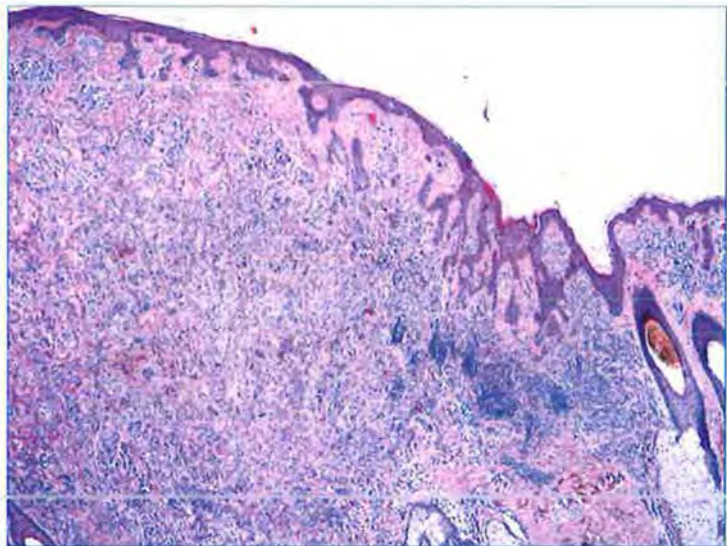
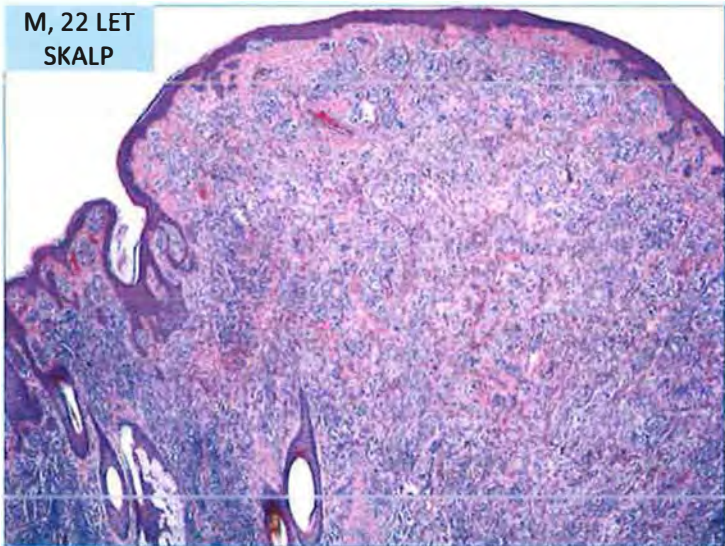


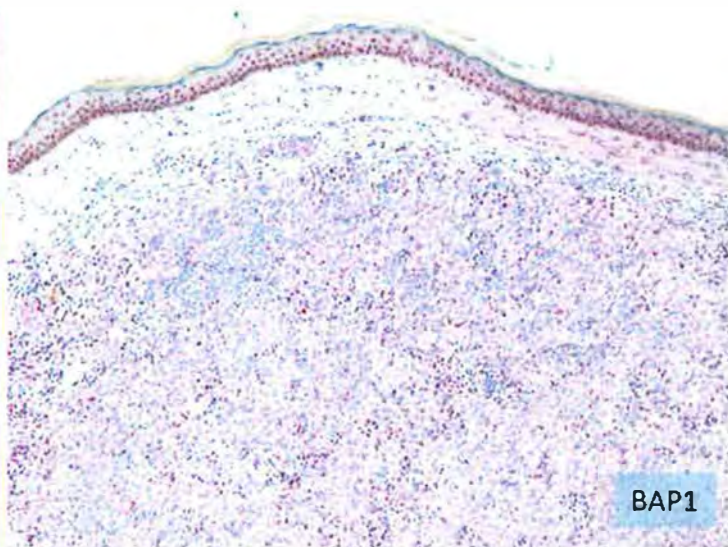
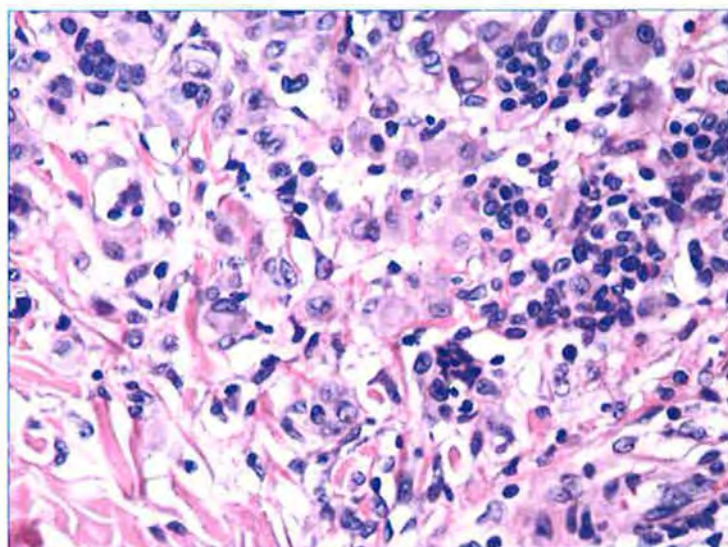
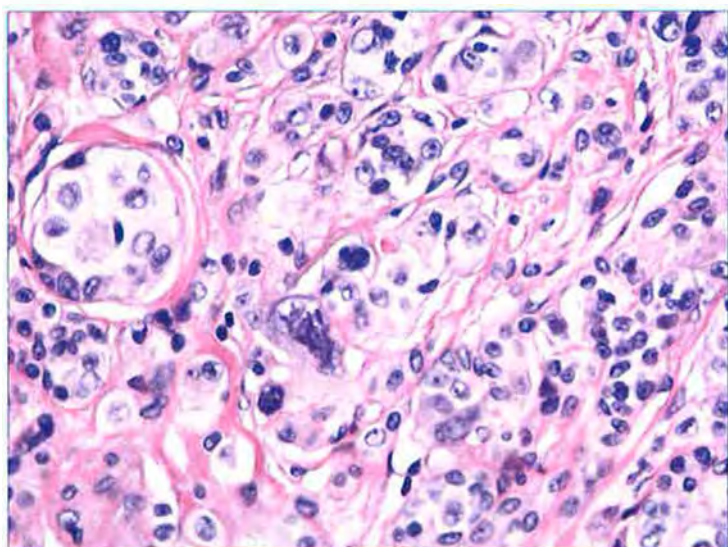
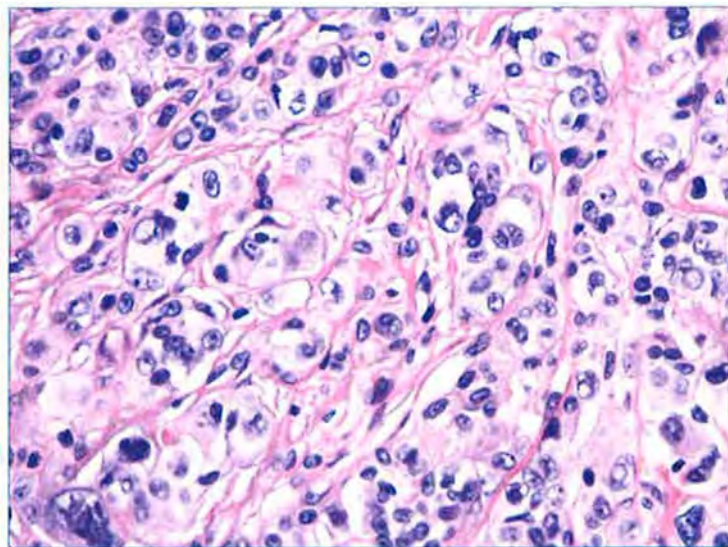
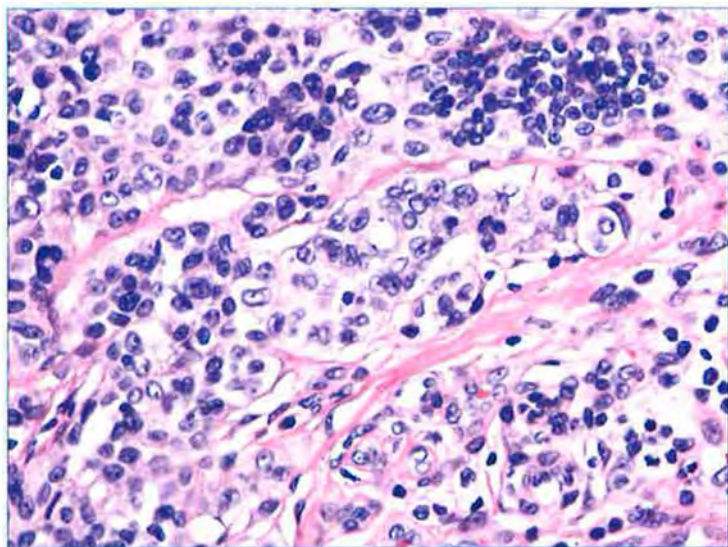
PICTURE COURTESY OF ZLATKO MARUŠIĆ, MD

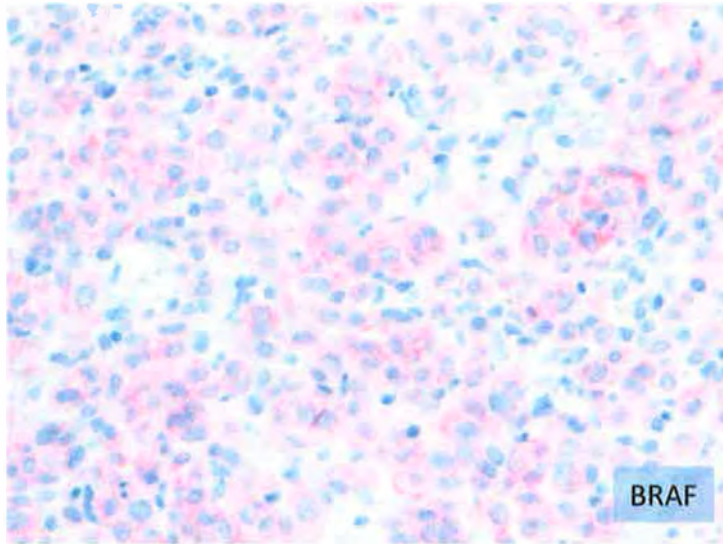


PICTURE COURTESY OF ZLATKO MARUŠIĆ, MD

M, 22 LET
SKALP

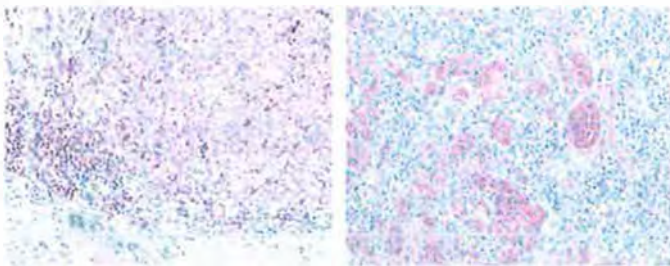






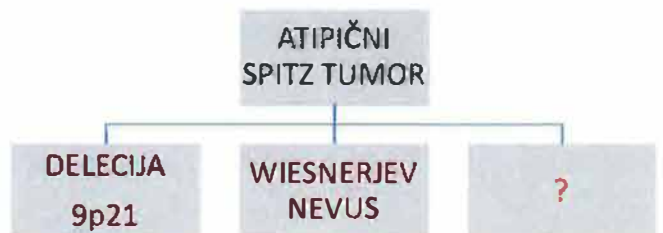
WIESNERJEV MELANOCITNI NEVUS
- Molekularna genetika -

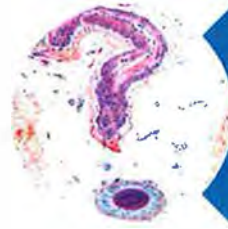
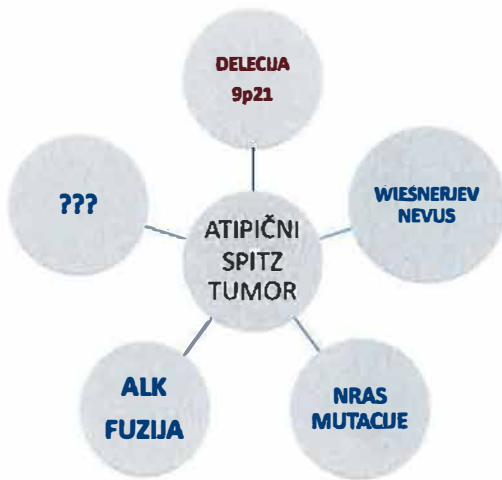
- Mutacija *BAP1* gena
– izguba ekspresije *BAP1* proteina
- Mutacija *BRAF* gena
– *BRAF* V600E



MELANOCITNI IN OSTALI TUMORJI Z MUTACIJO *BAP1*

- MELANOM OČESNEGA OZADJA 50%
- MEZOTELIOM (PERITONEJ>PLEVRA) 20%
- KUTANI MELANOM 5%
- KARCINOM LEDVICE, SVETLOCELIČNI 8%
- MENINGIOM
- ADENOKARCINOM PLJUČ





NAJPOGOSTEJŠI
VZROKI
NEUSTREZNIH
DIAGNOZ

Najpogostejši vzroki neustreznih diagnoz



Neustrezen vzorec za histološko preiskavo



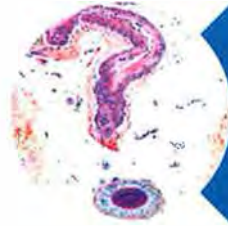
Neustrezni klinični podatki



Pomanjkanje izkušenj patologa



Subjektivnost histoloških parametrov za oceno melanocitnih sprememb

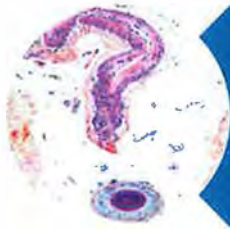


NEUSTREZEN
VZOREC



DELNE EKSCIZIJA/BIOPSIJA

• Ne omogočijo natančne ocene celotne lezije in zvečujejo možnost napačne interpretacije!!!



KLINIČNI PODATKI

KLINIČNI PODATKI

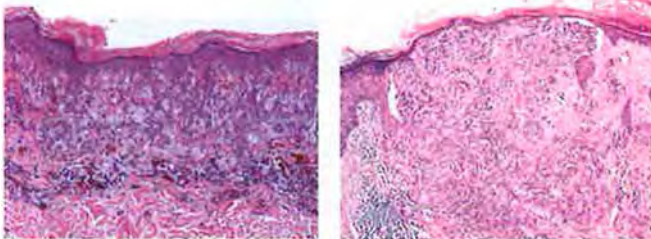
- LOKALIZACIJA
- STAROST
- ANAMNEZA
 - koliko časa
 - kako hitro
 - predhodni posegi
 - ...

ZAKAJ JE POMEMBNA STAROST BOLNIKA?

ZAKAJ JE POMEMBEN PODATEK O PREDHODNEM POSEGU?

5 let

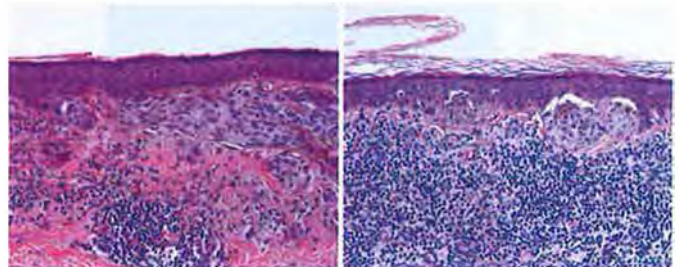
68 let



Spitz nevus / Spitzoidni melanom

55 let

15 let

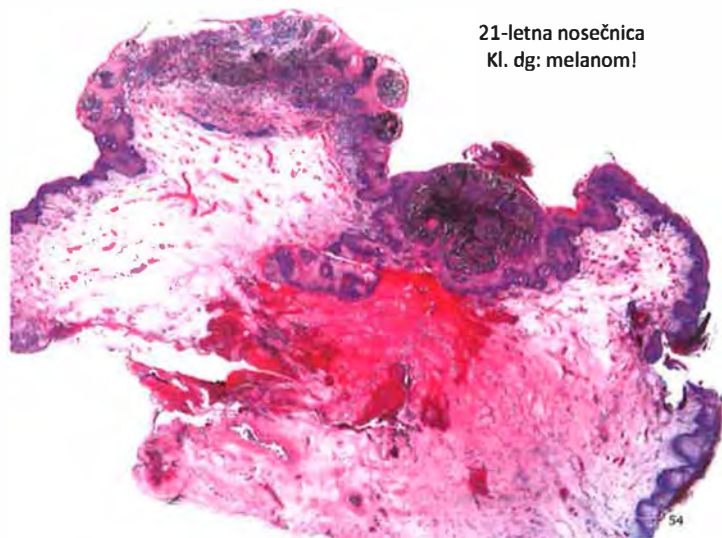


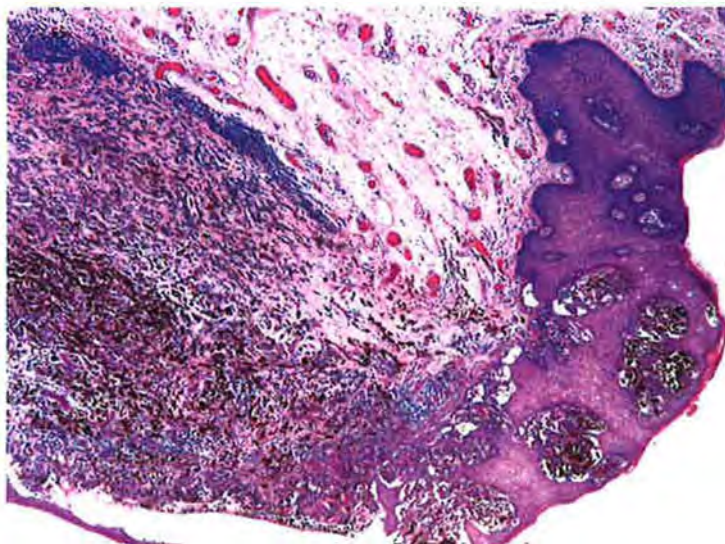
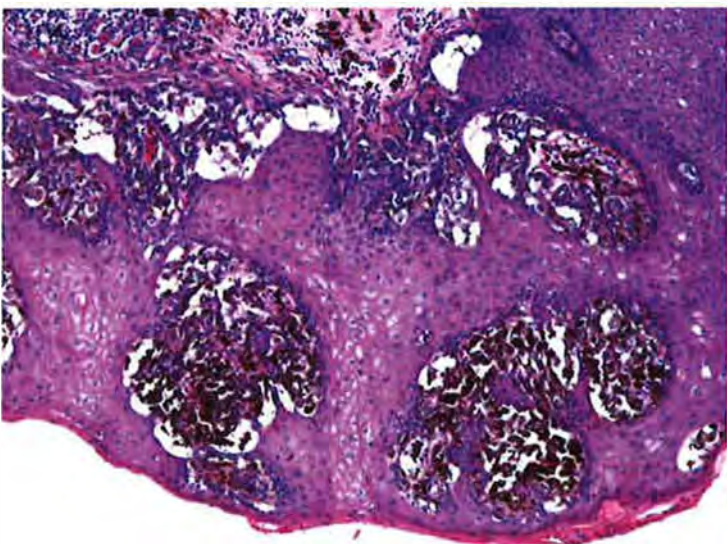
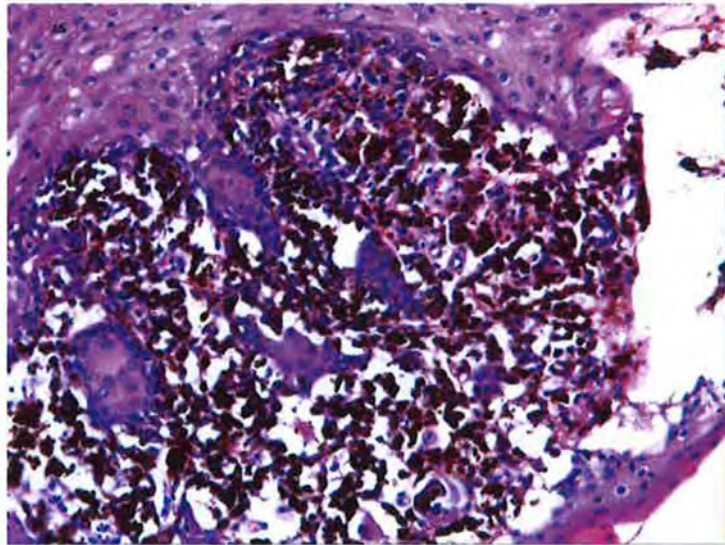
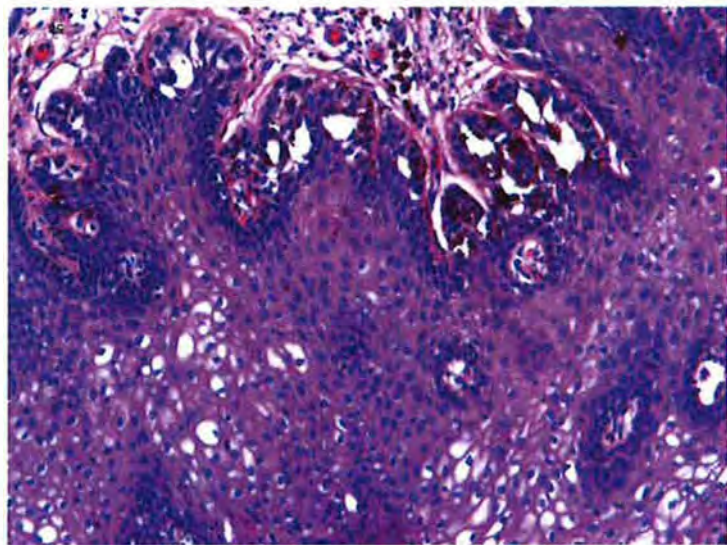
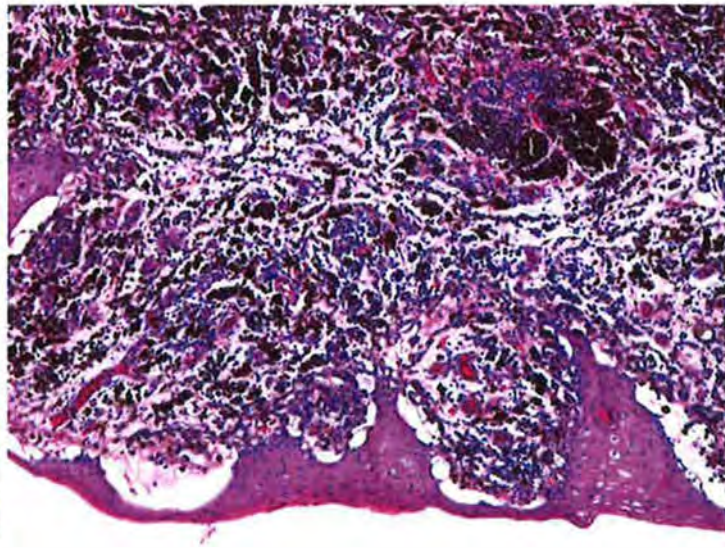
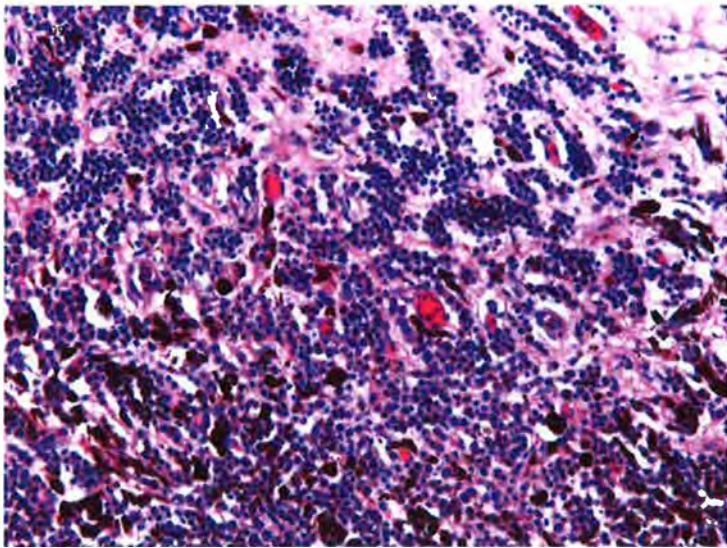
Melanom

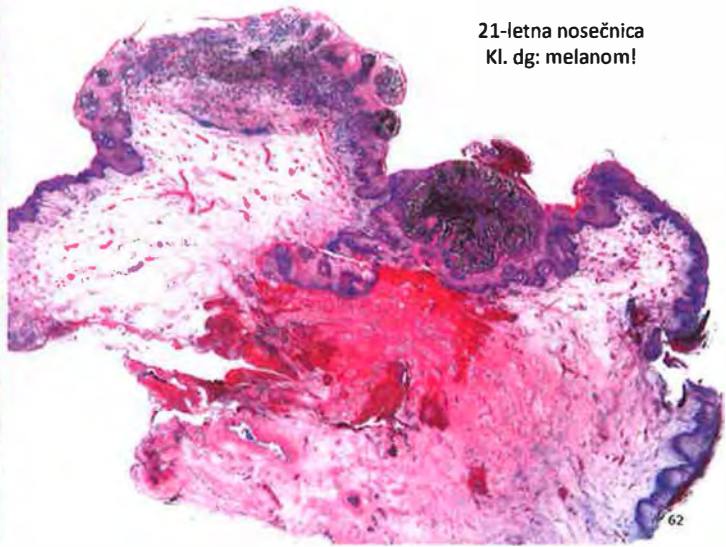
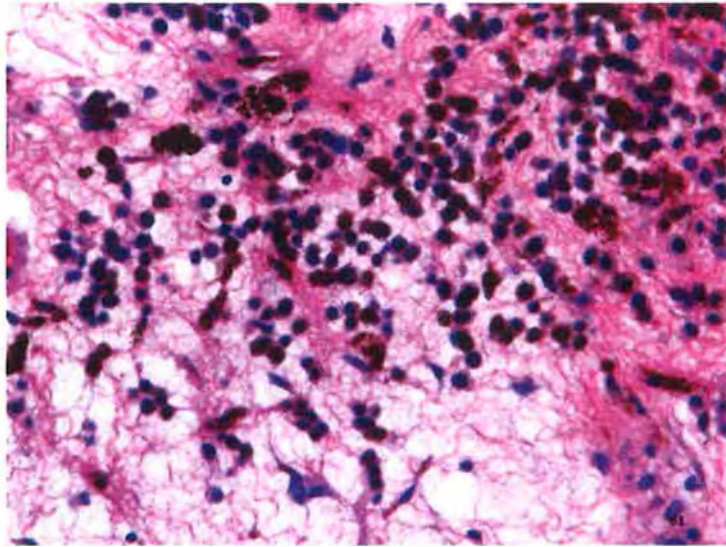
Rekurentni nevus

ZAKAJ JE POMEMBEN PODATEK O LOKALIZACIJI?

21-letna nosečnica
Kl. dg: melanom!







21-letna nosečnica
Kl. dg: melanom!

MELANOCITNI NEVUS VULVE

Melanocitni nevusi na posebnih mestih



Arhitekturne in
citološke
posebnosti,



ki na običajnih
mestih niso
prisotne!

Klinični podatki so **KLJUČNI** za ustrezno
vrednotenje histoških vzorcev

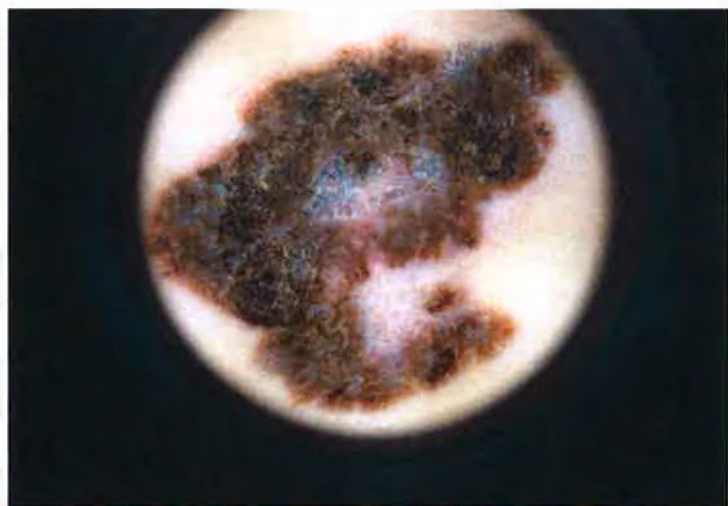




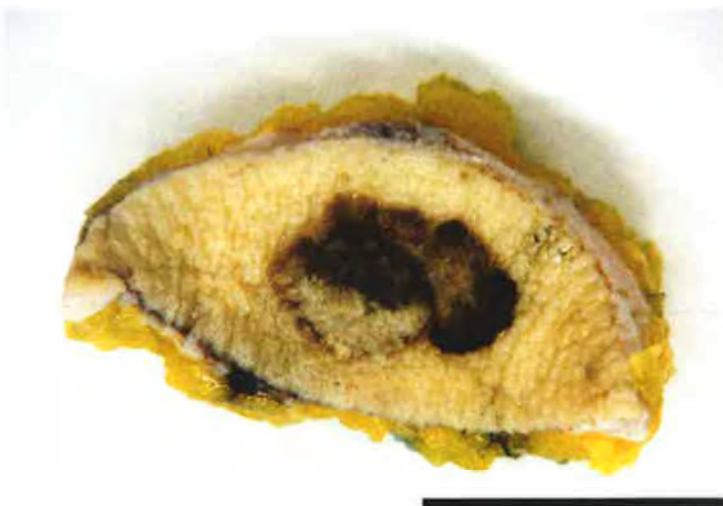
PICTURE COURTESY OF NATAŠA GREBENŠEK, MD



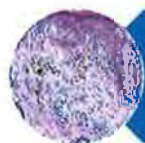
PICTURE COURTESY OF NATAŠA GREBENŠEK, MD



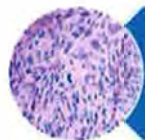
PICTURE COURTESY OF NATAŠA GREBENŠEK, MD



DB-05105_09



Melanom praviloma vznikne znotraj epidermisa.

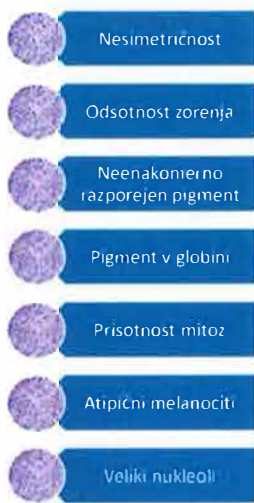


Primarni intradermalni melanomi so izjemno redki

Histološki kriteriji za melanom

Arhitekturni

Citološki



Histološke različice melanoma



Histološke različice melanoma



Dezmoplastični melanom

- Starejši (60 let in več)
- M:Ž=2:1
- Soncu izpostavljena koža predela glave in vratu
- Ulceriran eritematozen plak, vozlič
- Pogosto amelanotičen



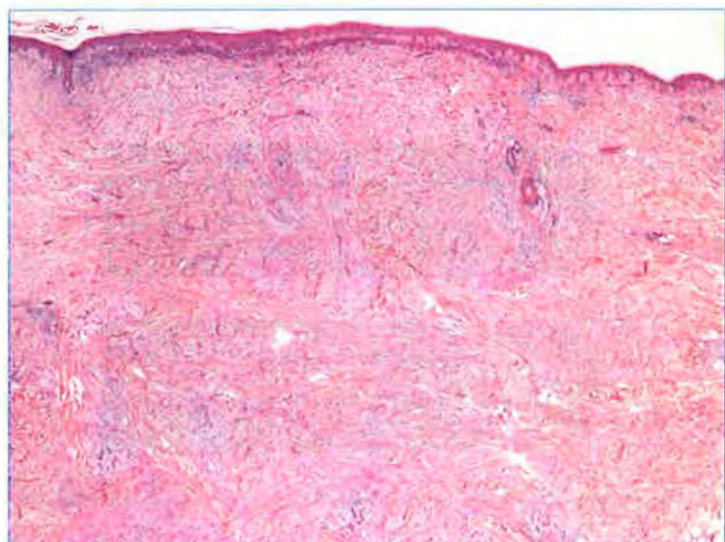
Klinična diagnoza pogosto neznačilna!

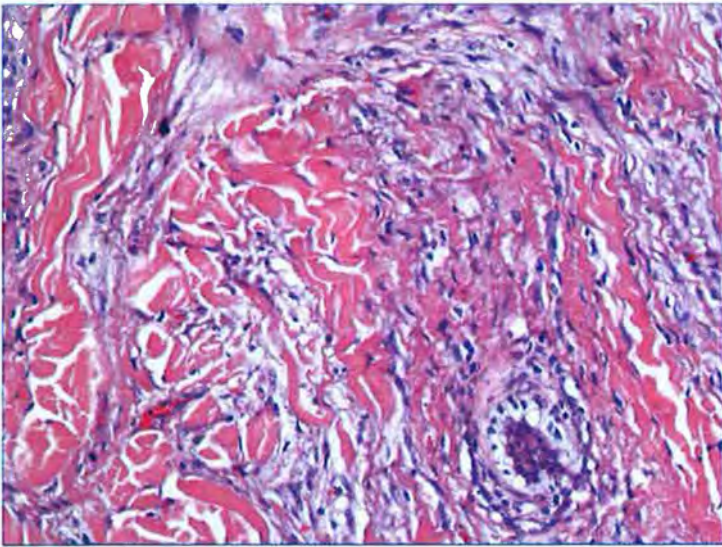
DESMOPLASTIC MALIGNANT MELANOMA (A RARE VARIANT OF SPINDLE CELL MELANOMA)

JOHN CONLEY, MD, RAFFAELE LAYTES, MD, AND WILLIAM ORR, MD

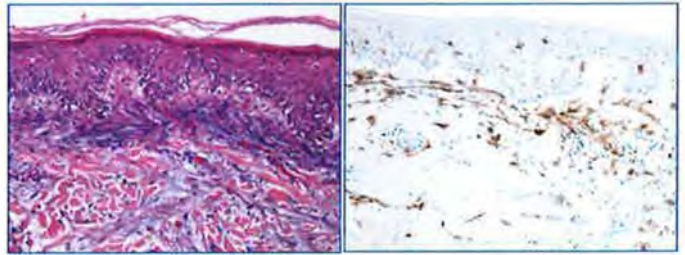
This is a detailed report of seven cases presenting a peculiar sequence of events which, starting from inconspicuous superficial melanotic lesions, generally located in the head and neck regions leads to the production of bulky subcutaneous tumefactions. These have the clinical and histologic appearance of locally invasive fibroma tumors. However, the elongated neoplastic cells are cytologically different from neoplastic fibroblasts, and these tumors behave as highly malignant stubbornly recurring and often metastasizing neoplasms. Some of the recurrences, as well as some of the metastases, are histologically acceptable as malignant melanomas of the more usual type. This appears to be a hitherto undescribed clinicopathologic entity, for which we suggest the term "desmoplastic malignant melanoma."

Cancer 1971; 28: 914-936



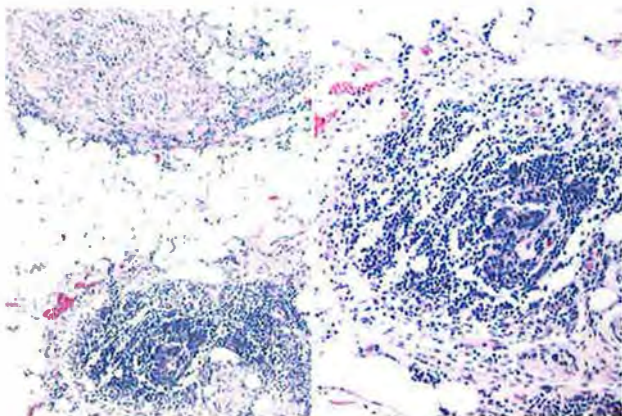
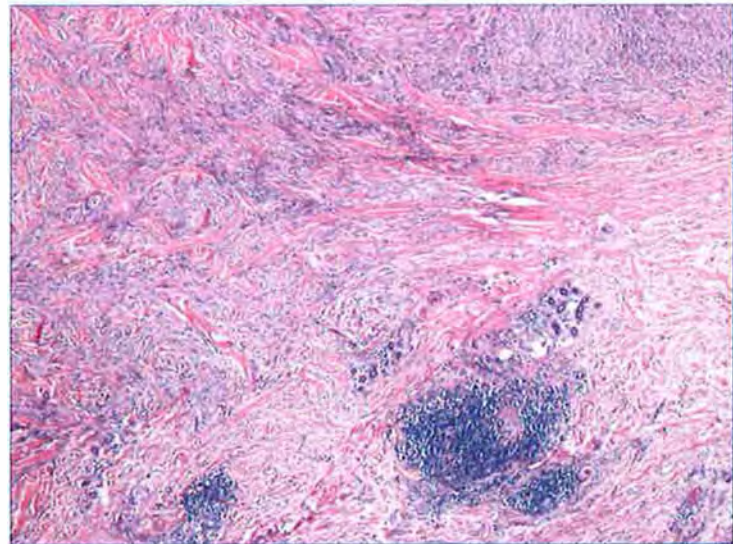


Velik delež dezmplastičnih melanomov nima epidermalne melanocitne komponente



Uporabni histološki parameter:

Limfatični agregati oziroma folikli so pogosto prisotni na obrobju lezije



Richard J. Reed, M.D.
Donald D. Leonard, M.D.

Neurotropic melanoma
A variant of desmoplastic melanoma

ABSTRACT We report a group of neurotropic, cutaneous tumors that are usually associated with, or preceded by a melanocytic dysplasia. For this clinicopathologic entity we have chosen the term neurotropic melanoma. The neurotropic melanoma is a cutaneous fibrous tumor whose clinical course is characterized by local infiltration, multiple recurrences, and commonly by metastases. Its microscopic picture is characterized by atypical "neurotropic" patterns, by poorly defined margins, and by neurotropism. In early or precancerous melanocytic dysplasias include lentigo maligna (actinic or lentigo maligna variant), and a melanoma with histologic cytologic characteristics (minimal deviation variants). A third type is not preceded by a recognizable melanocytic dysplasia; it has "neurotropic" qualities at its inception (de novo variant). In our 22 cases, the predominant sites were the head, neck, and lip. The patients were fair-skinned, and 18 of the patients were over 60 years old. Seventeen patients had one or more recurrences. Of 16 patients with follow-up, nine died with evidence of disease, five are alive with active disease, and seven are apparently free of disease. *Am J Surg Pathol* 3: 301-311, 1978.

INTRODUCTION

Primary spindle cell tumors of the skin and mucous membranes are histogenetically heterogeneous. They comprise a problem category which includes spindle cell sarcomas, and mesenchymal tumors. Melanomas, with the features of desmoplasia, neurotoid or Schwann cell differentiation, and minimal or absent melanotropism, are included in the problem category.^{1,2} If melanogenesis is not a feature of a problem spindle-cell melanoma, the choice between a melanocytic and a Schwann cell, as a cell origin, is often arbitrary. Desmoplastic melanomas are uncommon fibrous tumors whose individual spindle cells are isolated in a dense fibrous matrix.^{3,4,5,6} Desmoplasia is most commonly associated with a lentiginous radial component and a spindle cell vertical component in acral lentiginous melanomas and lentigo maligna melanomas. Neuroid qualities are not emphasized in descriptions of desmoplastic melanomas but are evident in some of the published photomicrographs.⁶

PIGMENT SINTETIZIRAJOČI MELANOM



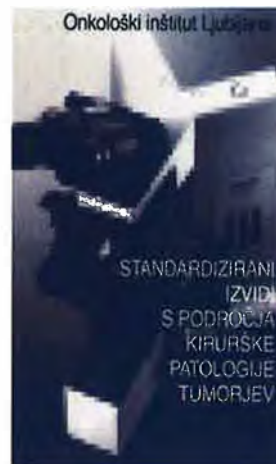
PICTURE COURTESY OF GIOVANNI FALCONIERI, MD



<http://www.nadls.org.uk/bulletins/melanomas-in-horses.aspx>



Katere podatke vsebuje histopatološki izvid pri melanomu?



U KOŽA - RESEKCIJA SARADI MELANOMA	
001	Klasični maligni melanom
002	Tip melanom
003	Maligni melanom
Mesto in globina	
004	Clark
005	globina invazije - Clark (Breslow)
Površinska rast	
006	Ni radialne rasti
007	Površna je radialna rast površinsko radialni tip
008	Površna je radialna rast tipa "veliki melanom"
009	Površna je radialna rast s radialno komponento tipa
010	Površna je radialna rast s komponento tipa
011	Radialna rast s komponento tipa
Vertikalna rast	
012	Ni vertikalne rasti
013	Površna je vertikalna rast s površinsko radialno komponento tipa
014	Površna je vertikalna rast s komponento tipa
015	Površna je vertikalna rast s komponento tipa
016	Vertikalna rast s komponento tipa
Ulceracija	
017	Ni ulceracije
018	Površna je ulceracija, atipična
019	Izrazita ulceracija, atipična
Pigmentacija	
020	Tumor ni pigmentiran
021	Pigmentacija je blaga do zmerna
022	Tumor je melanin pigmentiran
Invazivni komponenti	
023	V bazni tumorji ni invazivne infiltracije
024	V bazni tumorji je blaga invazivna infiltracija
025	V bazni tumorji je zmerna invazivna infiltracija
026	Invazivna infiltracija na bazni tumorji je izrazita

Koža, lokacija: Melanom

- Nivo in globina invazije
 - Clark
 - Breslow
- Radialna rast
- Vertikalna rast
- Mitoze
- Ulceracija
- Pigmentacija
- Limfocitna infiltracija
- Regresija
- Spremljajoč melanocitni nevus
- Vaskularna invazija
- Satelitski infiltrati
- Kirurški robovi
- Koža zunaj tumorja

NEODVISNI HISTOLOŠKI NAPOVEDNI DEJAVNIKI

- DEBELINA INVAZIJE (BRESLOW)
- ULCERACIJA
- MITOZE V INVAZIVNI KOMPONENTI

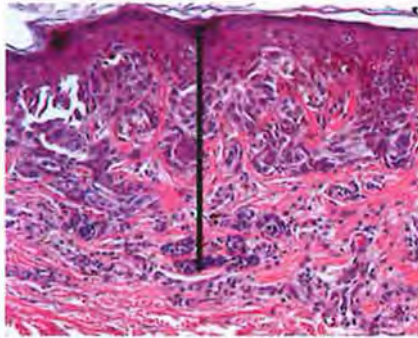
Debelina melanoma (Breslow)

Najpomembnejši neodvisni napovedni dejavnik

Osnova za določanje stadija T

Merimo v milimetrih, na eno decimalno mesto

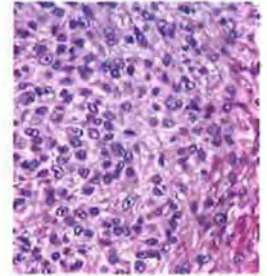
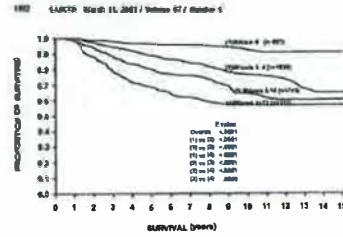
Princip merjenja:



- od zgornjega dela granularnega sloja do najgloblje ležečega malignega melanocita
- od dna ulceracije do najgloblje ležečega malignega melanocita

Število mitoz (za melanome v vertikalni fazi rasti)

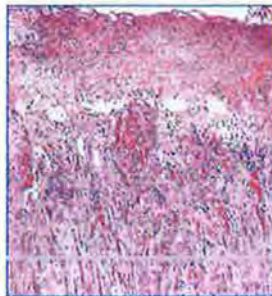
- Število na 1 mm²
- Zelo pomemben neodvisni napovedni dejavnik



Azzola MF et al, 2003

ULCERACIJA

- ODSOTNOST EPIDERMISA NAD TUMORJEM



Stage	TNM	Description	Image
Clinical ^a IA	Pathologic ^{a,b} IA	T1a Melanomas ≤1.0 mm in thickness without ulceration, mitosis, <1mm ²	 Stage I melanomas
	N0	No regional metastases detected	
	M0	No detectable evidence of distant metastases	
IB	IB	T1b Melanomas >1.0 mm in thickness with ulceration or mitosis ≥1mm ²	
	T2a	Melanomas 1.01 - 2.0 mm in thickness without ulceration	
	N0	No regional metastases detected	
	M0	No detectable evidence of distant metastases	

SKLEPI

Pogostost melanoma v Sloveniji narašča

Nujnost usklajenega delovanja

Pomen patologa

Referenčni centri

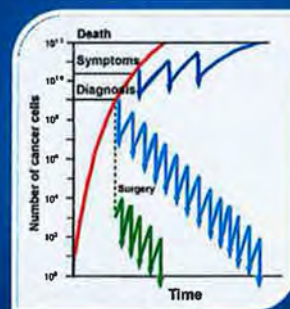
Postavitev pravilne diagnoze

Opredeliti napovedne dejavnike

Malignni melanom – kirurško zdravljenje

Marko Hočevar, Barbara Perič
Onkološki inštitut Ljubljana

Zdravljenje raka



Smo odvečni?



Melanom - kirurgija

- primarna lezija
- regionalne bezgavke
- in transit zasevki
- oddaljeni zasevki

Primarna lezija

- ekscizijska biopsija
 - varnostni rob 2-5 mm
- incizijska biopsija/punch biopsija
 - celotna debelina najbolj suspektnega dela
- ablacija nohta (subungvalni melanom)

Primarna lezija - histologija

- benigno
 - in situ melanom
 - invazivni melanom
- } → **2-5 mm**
- **≥1 cm**

Primarna lezija - radikalna ekscizija

- Veronesi U N Engl J Med. 1988;318(13):1159-62.
 - <2 mm 1-3 cm
- Balch CM Ann Surg Oncol. 2001;8(2):101-8.
 - 1-4 mm 3-4 cm
- Ringborg C Cancer. 1996;77(10):3809-14.
 - 0.5-2 mm 2-5 cm
- Thomas JM N Engl J Med. 2004;350(8):257-66.
 - >2 mm 1-3 cm
- Haigh PJ Can J Surg. 2003 Dec;46(6):419-26.
- Zitelli AJ J Am Acad Dermatol. 1997;37(3):422-9.
 - veljina <1.5 mm
 - 8 mm (81%)
 - 9 mm (95%)
 - 12 mm (97%)

Robovi?

Table 1. Summary of Prospective, Randomized Trials Evaluating Excision Margins in Primary Cutaneous Melanoma

Trial	Year	Total N	Excision Depth (mm)	Margin (cm)	Rate of local recurrence		Disease-free survival		Overall survival	
					Numerical (n/%)	P-value	Numerical (n/%)	P-value	Numerical (n/%)	P-value
M10 melanoma program (15,04)	1988	412	>2mm	1 versus 1	0.002	NS	NR	0.06	NR	0.54
	1991	—	—	0.5 (1 year) vs 0.75 (1.5 years)	NS	NS	82% (2 years) vs 81% (3 years)	0.74	90% (1 year) vs 91% (1.5 years)	0.64
Melanoma study group (17,18)	1996	300	0.5-2 mm	2 versus 5	0.03	NS	—	—	5.8 years vs 7.9 years	NS
	2001	900	—	0.5 (1 year) vs 1 (2 years)	NS	NS	—	—	10 years vs 10 years	NS
Each group of research on melanoma (19)	2001	337	>2mm	2 versus 5	0.02	NR	85% (2 years) vs 83% (3 years)	0.83	87% (1 year) vs 88% (1.5 years)	0.56
	1993	498	0.5-2 mm	2 versus 4	0.02	NS	—	—	10 years vs 10 years	NS
Prospective melanoma surgical trial (20-22)	1996	420	—	2 (0.5 years) vs 0.5 (1 year)	NS	NS	75% (2 years) vs 75% (3 years)	0.24	76% (1 year) vs 76% (1.5 years)	0.42
	2001	466	—	2 (0.5 years) vs 0.5 (1 year)	NS	NS	—	—	30 (77%) vs 30 (77%)	0.83
K melanoma study group (23)	2001	900	>2mm	1 versus 4	0.001	NS	37% (2 years) vs 37% (3 years)	0.06	65% (1 year) vs 65% (1.5 years)	0.6
Melanoma study group - Danish melanoma group (24)	2001	536	>2mm	2 versus 4	0.001	NS	86% (2 years) vs 86% (3 years)	0.89	89% (1 year) vs 89% (1.5 years)	0.61

Primarna lezija - radikalna ekscizija

- melanom in situ 5 mm
- melanom < 1 mm 1 cm
- melanom 1-4 mm 1-2 cm
- melanom > 4 mm ≥2 cm

RECOMMENDATIONS FOR THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH MELANOMA

Lesion Diameter	Recommended Clinical Excision*
in situ	0.5-1 cm
0-1 mm	1 cm margin
1-2 mm	1-2 cm margin
3-4 mm	2-3 cm margin
4+ mm	3-5 cm margin

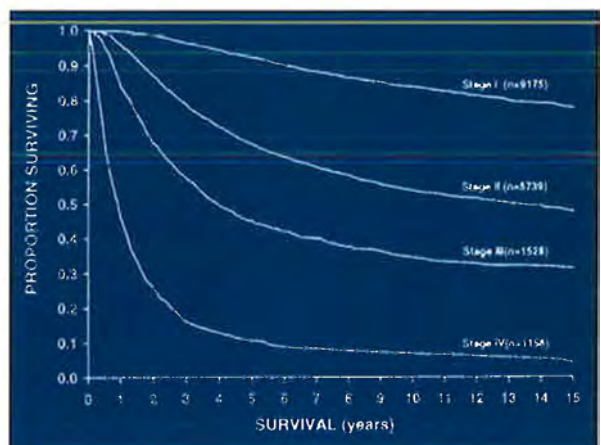
*Margin may be modified according to local anatomy or functional considerations.

Melanom - kirurgija

- primarna lezija
- regionalne bezgavke
- in transit zasevki
- oddaljeni zasevki

Melanom – regionalni zasevki

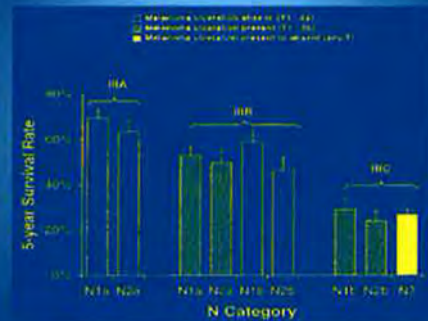
- najpomembnejši prognostični dejavnik
- ↓ 5-letno za 40%
- 65% bolnikov → sistemski razsoj
 - Shay HM. Pathology 1989; 17: 271-274
- zgolj Breslow in ulceracija !!!



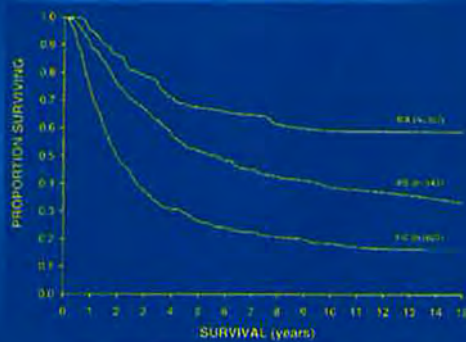
Melanoma TNM Classification

N1	1 node	a. micrometastasis b. macrometastasis
N2	2-3 nodes	a. micrometastasis b. macrometastasis c. in transit met(s)/satellite(s) without metastatic nodes
N3	4 or more metastatic nodes; or matted nodes; or in transit met(s)/satellite(s) with metastatic nodes	

Regionalni zasevki



Regionalni zasevki



Regionalni zasevki

Klinično očitni

- radikalna limfadenektomija
 - en-bloc odstranitev celotne bezgavčne lože

Klinično okultni

- SLNB (biopsija sentinel bezgavke)

Radikalna limfadenektomija

- vrat (≥ 15 LN)
- aksila (≥ 10 LN)
- ingvine (≥ 5 LN)

Vratna limfadenektomija

Kompletna

- RND
- mRND
 - I (XI. nerve)
 - II (XI. nerve, SCM)
 - III (XI. nerve, SCM, jugular vein)

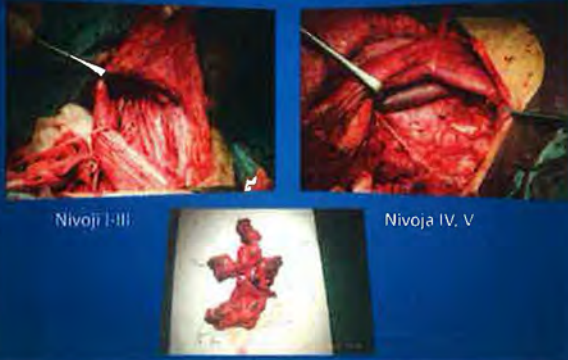


Selektivna



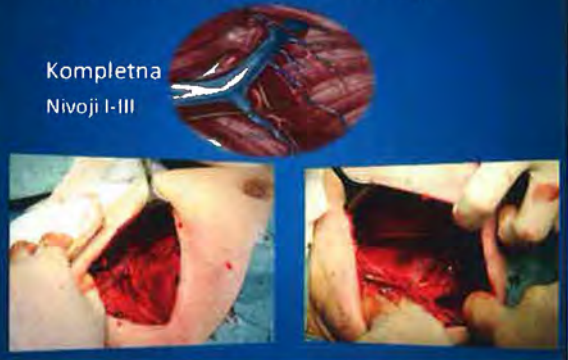
D'Bron C. Head&Neck. 1995; 17: 232-241
 Statif Jm Surg 1991; 162: 320-323

Vratna limfadenektomija



Aksilarna limfadenektomija

Kompletna
Nivoji I-III



Ingvinalna limfadenektomija

Superficialna
(ingvinalna)

Globoka
(ingvinoiliakalna)



Biopsija sentinel bezgavke

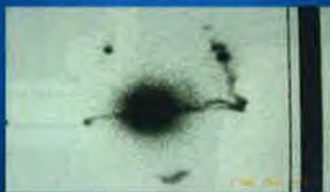
- nuklearna medicina
- kirurgija
- patologija
- bolnik



Biopsija sentinel bezgavke

nuklearna medicina

limfoscintigrafija



Biopsija sentinel bezgavke

kirurgija



Biopsija sentinel bezgavke

patologija

serijsko rezanje
imunohistokemija
RT-PCR

Biopsija sentinel bezgavke

Bolnik

individualni pristop
minimalno invaziven
↑ histopatološka občutljivost

Biopsija sentinel bezgavke

Breslow > 1mm

Breslow < 1 mm

- ulceracija
- mitoze $\geq 1/\text{mm}^2$

Melanom - kirurgija

- primarna lezija
- regionalne bezgavke
- **in transit zasevki**
- oddaljeni zasevki

In transit zasevki

multifokalne kožne ali podkožne metastaze, ki se širijo po limfatičnem sistemu med mestom primarnega tumorja in regionalno bezgavčno ložo



In transit zasevki

Število majhnih in-transit zasevkov (≤ 5), kirurška ekscizija z minimalnim negativnim robom

Številne in/ali velike in-transit na udih

Isolated limb perfusion (ILP)

- hipertermija (40-41°C)
- Melfalan (phenylalanine mustard) +/-TNP
- EKG (pulsor, oksigenator)
- transfuzija

Isolated limb infusion (ILI)

- hipertermija (40-41°C)
- Melfalan, D actinomycin
- intervencijski radiolog
- NI transfuzije





MESTO RADIOTERAPIJE V ZDRAVLJENJU MELANOMA

Primož Strojan

Sektor radioterapije
Onkološki inštitut Ljubljana
4.3.2016

UVOD

PRVE IZKUŠNJE:

- Primitivne obsevalne naprave
- Nepoznavanje radiobioloških značilnosti
- Napredovali tumorji

RT = neučinkovita → paliacija

UVOD

70 let – OBNOVLJENO ZANIMANJE ZA RT:

- Moderne (MV) radioterapevtske naprave in računalniški sistemi za načrtovanje obsevanj kontrolo kakovosti
- Nova spoznanja o radiobioloških značilnostih melanoma
- Klinične izkušnje



UVOD

RT DANES:

- Najbolj učinkovit ne-kirurški način zdravljenja
- Lokoregionalno zdravljenje

**INTEGRALNI DEL
MULTIDISCIPLINARNE
OBRAVNAVE BOLNIKOV Z
MELANOMOM**

RADIOBIOLOGIJA

- Volumen tumorja
- RT doza
- Variabilnost v občutljivosti tumorjev na RT

RADIOBIOLOGIJA

INTRINZIČNA RADIOSENZIBILNOST

- Visoka zmogljivost popravila subletalnih okvar DNA
- Vloga:
 - glutaciona
 - imunski odgovor
 - oksigenacija
 - nagnjenost k apoptozi

RADIOBIOLOGIJA FRAKCIONACIJA

So visoke doze/fr res učinkovitejše???

➤ le ena randomizirana raziskava: RTOG 83-05

(Sause et al, Int J Radlat Oncol Biol Phys 1991; 20: 429-32)

- RT režim (126 bol.): 50 Gy/20 fr vs. 32 Gy/4 fr
- brez razlike v deležu odgovorov na RT (PO+DO \approx 60%)
- ni podatkov o trajanju odgovorov

INDIKACIJE ZA RT

- 1) RT KOT PRIMARNO ZDRAVLJENJE
- 2) ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT
- 3) RT KOT DEL PALIATIVNEGA ZDRAVLJENJA

INDIKACIJE RT KOT PRIMARNO ZDRAVLJENJE

REDKO:

- bolniki v slabem splošnem stanju
- bolniki ki so odklonili predlagano operacijo
- obsežen *lentigo maligna* melanom kože obraza

LENTIGO MALIGNA MELANOM



Harwood AR. Int J Radlat Oncol Biol Phys 1983; 9: 1019-21.
Schmid-Wendtner MH et al. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 477-82.

Farahad A et al. Br J Dermatol 2002; 146: 1042-6.

RT LMM JE UČINKOVIT NAČIN ZDRAVLJENJA S KURATIVNIM POTENCIALOM

**ALTERNATIVA KIRURGIJI, KADAR BI TA
POVZROČILA POMEMBNO
FUNKCIONALNO IN/ALI KOZMETIČNO OKVARO**

INDIKACIJE ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

Po operaciji:

- primarnega tumorja
- področnih metastaz

INDIKACIJE ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

Po operaciji primarnega tumorja:
visoko tveganje za lokalno ponovitev po sami KR

- bližnji/pozitiven resekcijski rob (reoperacija ni možna)
- zgodnji ali multipli lokalni recidivi
- obsežna satelitoza

Johnson CR et al. Cancer 1984; 53: 236-33.
Kobayashi et al. Ann Surg 1985; 200: 729-63.
Lynn P et al. Arch Surg 1991; 126: 1441-4.
Stevens G et al. Cancer 2000; 88: 81-94.
Casper JS et al. Cancer J 2001; 7: 498-502.

- *desmoplastični* primarni Tu G&V
(kadar ni mogoče doseči ustreznega kirurškega roba)

Smithers BM et al. World J Surg 1992; 16: 186-90.
Quinn MJ et al. Cancer 1998; 83: 1128-35.

- *mukozni* melanom G&V

MUKOZNI MELANOM



<0.5% vseh primerov melanoma
≈50% se jih nahaja v področju G&V

Terapija izbora: **KIRURGIJA**

→ LRR ≈50%

RT:

>verjetno izboljša LK
še posebej po neradikalni resekciji

- +
 - veliki primarni Tu
 - perinevralna invazija
 - primarni Tu v nosni votlini/obnosnih sinusih

>vloga elektivne RT bezgavčnih regij = ?
>brez vpliva na preživetje

Ballo M, Ang KK. Surg Clin N Am 2003; 323-42.
Mendenhall WM et al. Am J Clin Oncol 2005; 58: 626-30.
Krengli M et al. Crit Rev Oncol Hematol 2008; 65: 121-8.

INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

Po operaciji področnih zasevkov v bezgavkah

- Neradikalna operacija
 - Ekstrakapsularno širjenje Tu
 - Premer prizadete bezgavke ≥3→4 cm
 - Multiple prizadete bezgavke ≥1→3
 - Recidiv po predhodni operaciji
- } RR ≤60%

Terapija			Kombinacija (radio)terapija		
Author, year ^{ref}	No. of pts	Median survival (yr)	Author, year ^{ref}	No. of pts	Median survival (yr)
Parotid & sub			Parotid & sub		
Byers, 1984 ¹¹	33	50	Jacq et al., 1987 ¹²	95	8
Calabro et al., 1989 ¹³	33	15	12 Bross et al., 1992 ¹⁴	45	7
Ohlsson et al., 1997 ¹⁵	197	19	Murawski et al., 2000 ¹⁶	21	14
Shen et al., 2009 ¹⁷	190	14	Ballo et al., 2002 ¹⁸	109	8
Palborecky et al., 2001 ¹¹	44	42	Sargam et al., 2010 ¹⁹	45	18
Sontani et al., 2010 ²⁰	42	40	Total	366	10
Total	797	20			
Artila			Artila		
Bowsher et al., 1986 ²¹	72	14	Ballo et al., 2002 ¹⁸	89	18
Calabro et al., 1989 ¹³	438	15	Stratton et al., 2009 ²²	288	18
Palborecky et al., 2001 ¹¹	116	30	Total	289	18
Kretschmer et al., 2001 ²³	63	16			
Total	829	17			
Grain			Grain		
Bowsher et al., 1986 ²¹	80	9	Ballo et al., 2004 ²⁴	40	23
Klein et al., 1983 ²⁵	40	7.4	Gjogjic-Borovic et al., 2012 ²⁶	36	14
Calabro et al., 1989 ¹³	230	17			
Hughes et al., 2000 ²⁷	132	19			
Palborecky et al., 2001 ¹¹	93	19			
Kretschmer et al., 2001 ²³	104	24			
Allan et al., 2004 ²⁸	72	9			
Total	717	16			
All sites			All sites		
Bowsher et al., 1986 ²¹	66	15	Baumstein et al., 1995 ²⁹	26	12
Calabro et al., 1989 ¹³	1001	16	Corry et al., 1999 ³⁰	42	11
Miller et al., 1992 ³¹	25	18	Siviero et al., 2009 ³²	174 ¹	11
Montone et al., 1993 ³³	48	52	Cooper et al., 2001 ³⁴	40 ³	8
Palborecky et al., 2001 ¹¹	233	28	Paverman et al., 2001 ³⁵	58	16
Mayo et al., 2002 ³⁶	140	34	Chang et al., 2005 ³⁷	34	12
Henderson et al., 2009 ³⁸	186	33	Baumstein et al., 2004 ³⁹	234	7
Agrawal et al., 2009 ⁴⁰	186	41	Ballo et al., 2006 ⁴¹	960	9
Total	2727	28	Henderson et al., 2009 ³⁸	323	18
			Agresti et al., 2009 ⁴²	509	10
			Total	1226	11

INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

Henderson MA, Burmeister B, Thompson JF, Di Iulio J, Fisher R, Hong A, et al. Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: results of an intergroup randomized trial (ANZMTG 01.02/TROG 02.01). *Lancet Oncol* 2012; 13: 589-97

Stadij III, Visoko tveganje za RR

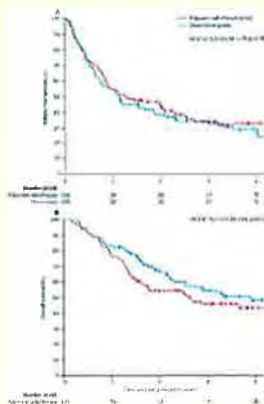
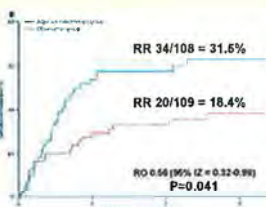
KRG

Št. N+:
- parotisa ≥1
- vratna kila ≥2
- dimlje ≥3
PBK+
Naj. premer:
- vratna kila ≥3 cm
- dimlje ≥4 cm

OBS

RT

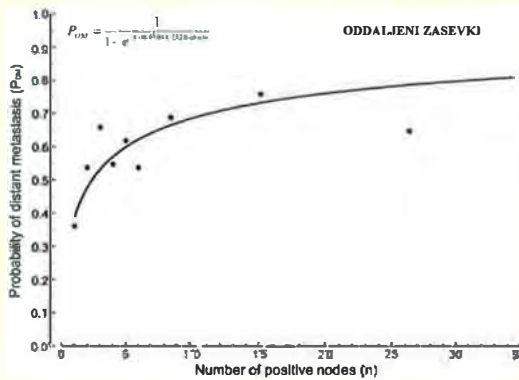
FUP mediana = 40 mes



- Pri 50-60% se bodo pojavile oddaljeni zasevki
- Ni izboljšanja preživetja



KDAJ ne obsevatl?



INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

ZDRAVLJENJE REZIDUALNE BOLEZNI:

> Po BVB₊

(Bonnen et al, Cancer 2004; Ballo et al, Head Neck 2005)

> Po tehnično neustrezni operaciji (ekscizija klinično evidentne bezgačne metastaze)

potrebna je dodatna, bolj obsežna operacija, ki pa ni izvedljiva ali nanjo bolnik ne pristane

(Ballo et al, Head Neck 2005)

INDIKACIJE

RT KOT DEL PALIATIVNEGA ZDRAVLJENJA

KDAJ?

> kirurgija:

- ni možna (neoperabilni zasevki, slabo splošno stanje bolnika)
- ni smiselna (multipli zasevki, multiorganska prizadetost)

KAJ?

> vse vrste zasevkov (kožni, bezgačni, kostni, vscerini...)

ZAKAJ?



Zmanjšati znake & simptome, ki jih povzročajo bolezni

INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

> KOŽNI - LIMFATIČNI ZASEVKI

- ≤1 cm → >85% PO Ovgaard J et al, R&O 1986;5:183-92. Bentzen SM et al, R&O 1989;16:169-82.
- >5 cm → <30% PO

> MOŽGANSKI ZASEVKI

- multipli: RT možgan + kortikosteroidi Urbat M et al, Cancer 1983;51:2152-6.
 - podaljšanje srednjega preživetja za 1-2 mes
 - merljivo ↑ stanja zmogljivosti pri 60-70% bolnikih
- 1-3 zasevki, 2r <3 cm: stereotaktična RT + RT možgan
 - lokalna kontrola ≥90%
 - glavni vzrok smrti: zasevki izven GŽS
 - sporadični primeri daljšega preživetjaGaudy-Marquesse C et al, JROBP 2006;65:809-16.

INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

> KOSTNI ZASEVKI

- odprava bolečine pri 60% Chow E et al, J Clin Oncol 2007;25:1423-36.
- pooperativna RT (po kirurški fiksaciji zlomljene kosti)

> ZASEVKI KI POVZROČAJO KOMPRESIJO HRBTENJACE

- samo RT + kortikosteroidi
- pooperativna RT (po laminektomiji)
 - zadrži lokalno razrast tumorja
 - podaljša interval brez simptomov

KAKO OBSEVAMO

> telekobalt / linearni pospeševalnik / RTG fotoni / elektroni

> RT režimi:

A/ KURATIVEN NAMEN

- ↓ tveganje za nastanek edema, 4-6 Gy/fr
- ↑ tveganje za nastanek edema, 2.5 Gy/fr, 2.0 Gy/fr

B/ PALIATIVEN NAMEN

- višje dnevne fr, 4-10 Gy
- nižja skupne TD (10x3 Gy, 5x4 Gy, 2x6Gy)



RT REŽIM prilagojen:

- BOLNIKU
- KLINIČNI SITUACIJI

ZAKLJUČKI

- 1) **KIRURGIJA**
- 2) **Neradikalna KRG in/all neugodni prognostični dejavniki → ADJUVANTNO zdravljenje**
- 3) **RT = učinkovita (kurativna, paliativna) & vama**



**NEPOGREŠLJIV DEL
MULTIDISCIPLINARNE OBRAVNAVE
BOLNIKOV Z MELANOMOM**

ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

- IFN- α 2b v visokih odmerkih je edini izkazal učinkovitost v adjuvantnem zdravljenju bolnikov z melanomom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. Tovrstno zdravljenje podaljša celokupno preživetje in preživetje do ponovitve bolezni.

REZULTATI KLINIČNIH RAZISKAV

IFN- α 2b (n)	IFN- α 2b (n)	IFN- α 2b (n)	IFN- α 2b (n)	IFN- α 2b (n)
100/100	100/100	100/100	100/100	100/100
100/100	100/100	100/100	100/100	100/100
100/100	100/100	100/100	100/100	100/100
100/100	100/100	100/100	100/100	100/100
100/100	100/100	100/100	100/100	100/100
100/100	100/100	100/100	100/100	100/100
100/100	100/100	100/100	100/100	100/100
100/100	100/100	100/100	100/100	100/100
100/100	100/100	100/100	100/100	100/100
100/100	100/100	100/100	100/100	100/100

E1684: ZASNOVA KLINIČNE RAZISKAVE

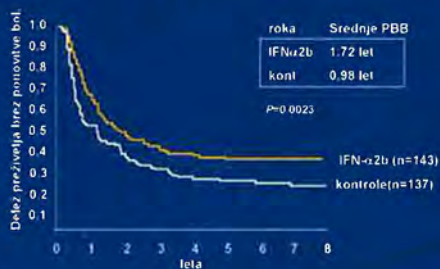


REZULTATI E1684

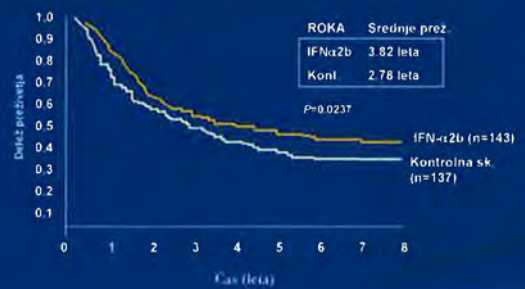
Vpliv visokodoznega IFN- α 2b pri 6.9 letnem sledenju:

- Značilno izboljša srednje preživetje brez ponovitve bolezni
 - 1.72 leta vs. 0.98 leta ($P=0.023$)
- Izboljša srednje celokupno preživetje
 - 3.82 leta vs. 2.78 leta ($P=0.0237$)
- 5-letno PBB: 37% vs. 26%
- 5-letno CP: 46% vs. 37%

PREŽIVETJE BREZ PONOVIŠE BOLEZNI



CELOKUPNO PREŽIVETJE



RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE

- Kardiovaskularne bolezni
- Pulmonarne bolezni
- Jetrna disfunkcija
- Metabolične bolezni
- Psihiatrična stanja
- Slabo nadzorovana sladkorna bolezen
- Nepravilnosti delovanja ščitnice
- Autoimune bolezni

NAJPOGOSTEJŠI NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA z IFN- α 2b

Simptomi	Znaki
Fatiga	Neutropenija/
Mialgija	AST/ALT
Glavobol	Mopedija
* TT	
Vizija	
Nausea/Vomiting	
Diareja	
Spr. volje / depresija	
Anoreksija	

Cimpozit sindrom

Obvladovanje neželenih učinkov

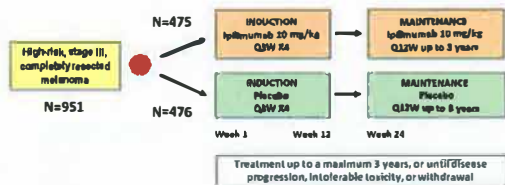
- Uporaba paracetamola, antiemetikov
- Dobra hidracija
- Nesteroidni antiinflamiki pri glavobolu in mialgiji
- Pomen prehrane in prehranjevanja
- Zgodnja detekcija depresije
- Pravilne nega suhe kože

Učinkovito zdravljenje

je mogoče le z:

- Edukacijo bolnikov, podporo, motivacijo
- Sodelovanje bolnikov — večja dobrobit zdravljenja
- Zaupanje

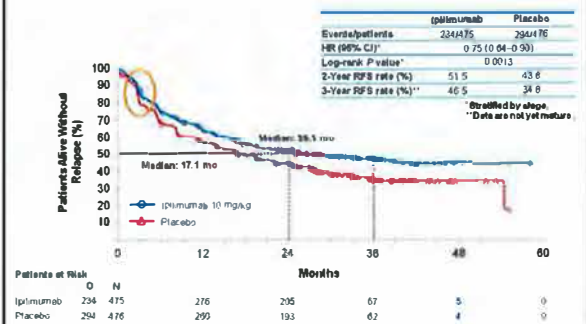
EORTC 18071/CA184-029: Study Design



Stratification factors:

- Stage (IIIA vs IIIB vs IIIC 1-3 positive lymph nodes vs IIIC \geq 4 positive lymph nodes)
- Regions (North America, European countries and Australia)

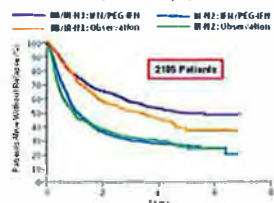
Primary Endpoint: Recurrence-free Survival (IRC)



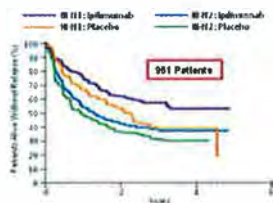
Patients at Risk	0	N	12	24	36	48	60
Ipilimumab	234	475	276	295	67	5	0
Placebo	294	476	299	193	62	4	0

Subgroup Analyses of RFS: Microscopic (N1) vs Clinically Palpable (N2) Lymph Nodes

Interferon (IFN)/PEG-IFN
EORTC 18952/EORTC 18991¹



Ipilimumab
EORTC 18071



O	N	Number of Patients at Risk
0	772	543
1	816	221
2	456	281
3	376	151

Stage III/IV: HR 0.76 (95% CI: 0.61-0.99)
Stage III/IV: HR 0.81 (95% CI: 0.71-0.92)

O	N	Number of Patients at Risk
0	210	108
1	193	55
2	205	97
3	383	95

Stage III/IV: HR 0.68 (95% CI: 0.47-0.99)
Stage III/IV: HR 0.81 (95% CI: 0.63-1.03)

EORTC

Eggermont AM, et al. EJC 2012;40:210-25

The Journal of Clinical Oncology

Zdravila v kliničnem preizkušanju v adjuvantnem zdravljenju

- Anti-PD1:
 - pembrolizumab
 - nivolumab

ZAKLJUČKI

- Zdravljenje bolnikov z melanomom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni z IFN- α 2b v visokih odmerkih po operaciji podaljša celokupno preživetje in preživetje do ponovitve bolezni.
- Glede na rezultate E1684 je zdravljenje z IFN- α 2b bilo registrirano v ZDA in v Evropi.
- IFN- α 2b v visokih odmerkih je trenutno edino priporočeno adjuvantno zdravljenje.

© 2012 American Society of Clinical Oncology

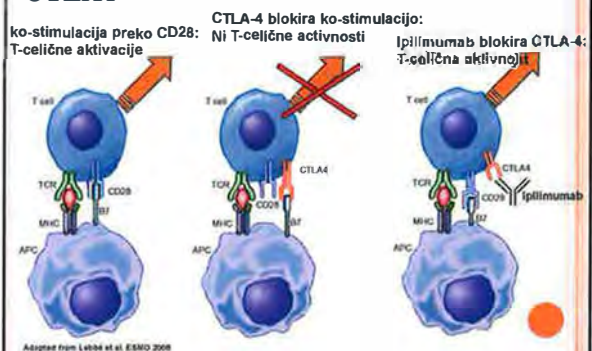
ZAKLJUČKI

- Rezultati kliničnih raziskav z ipilimumabom obetajo- počakan je potrebno dokončne rezultate.
- Nova imunoterapija -anti PD1 protitelesa so v fazi kliničnih preizkušanj

IMUNOTERAPIJA V ZDARVLJENJU MELANOMA

Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

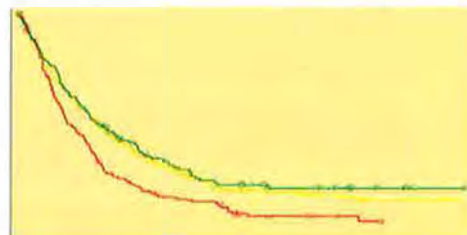
IPILIMUMAB BLOKIRA NEGATIVNI SIGNAL CTLA4



IPILIMUMAB

- Protitelo proti CTLA-4
- Klinična raziskava faze III:
- Ipilimumab+ gp 100 vs. Ipilimumab vs. Gp 100
- Dobrobit na preživetje (44% vs 46% vs 25%), odgovor na zdravljenje, kontrolo bolezni (20,1% vs. 28,5% vs. 11%)

KAPLAN-MEIER ANALIZA PREŽIVETJA



	1	2	3	4
Survival Rate	ipi + gp100 N=403	ipi	ipi + gp100 + gp333	
1 year	44%	46%	25%	
2 year	22%	24%	14%	

NEŽELENI UČINKI IPILIMUMABA

Večinoma nastajajo zaradi imunskega odgovora:

- Gastrointestinalni- driska, kolitis
- Kožni – srbečica, urtika
- Endokrini – hipotiroidizem, hipopituitarizem

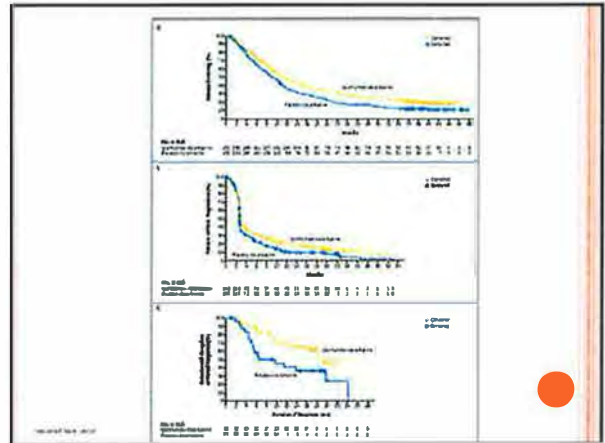
The Austrian Skinman



IPILIMUMAB + DTIC

Ipilimumab Plus Seleninib Against Metastatic Uveal Melanoma
 Lawrence H. Butterfield, MD, PhD, and Thomas M. Kelly, MD
 J Clin Oncol. 2014;32(12):1171-1178. doi:10.1200/JCO.2013.52.2000

- Klinična raziskava faze III v 1. liniji metastatskega melanoma ne glede na BRAF mutacijo
- Ipilimumab + DTIC vs DTIC
- Kombinirano zdravljenje podaljša celokupno preživetje – HR 0,72, p=0,0009
- Trajanja odgovora na zdravljenje 19,3 meseca vs. 8,1 meseca



PD-L1 IN PD-L2 SO LAHKO IZRAŽENI NA NEKATERIH TUMORSKIH CELICAH

- Ekspresija PD-L1 v nekaterih tumorjih lahko z vezavo na PD-1 zmanjša delovanje tumorsko specifičnih T celic
- PD-L2 ima pomembno vlogo pri tem, da se zaobide imunski sistem
- Imonologija pri raku, ki zajema tudi PD-1 in njegova liganda PD-L1 in PD-L2, je v fazi intenzivnih raziskav

- Anti PD-1
nivolumab
pembrolizumab
- Anti PD-L1 (v fazi kliničnih preizkušanj)
atezolizumab
BMS-936559

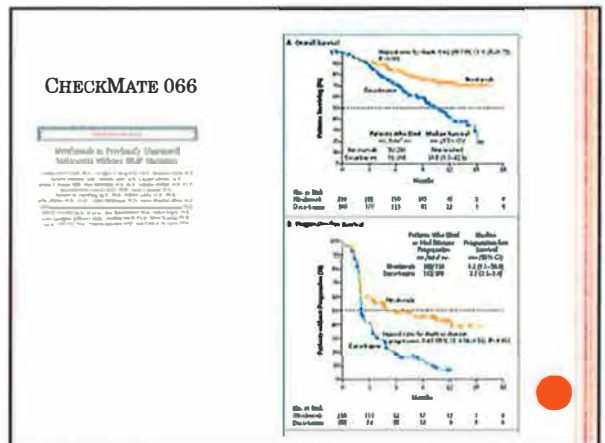
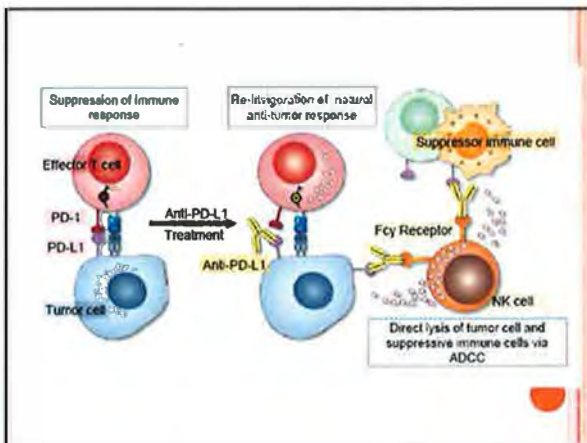


Table 1. Response to Treatment*

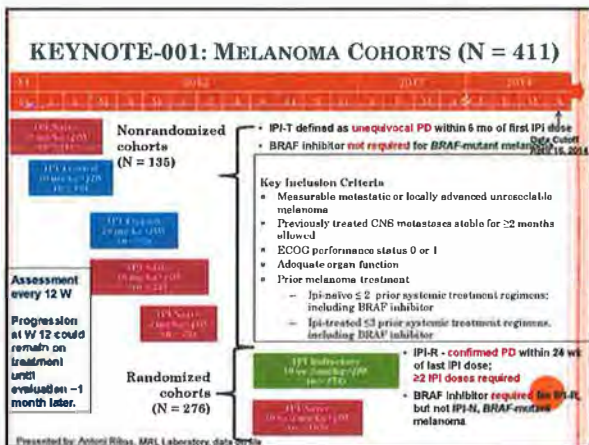
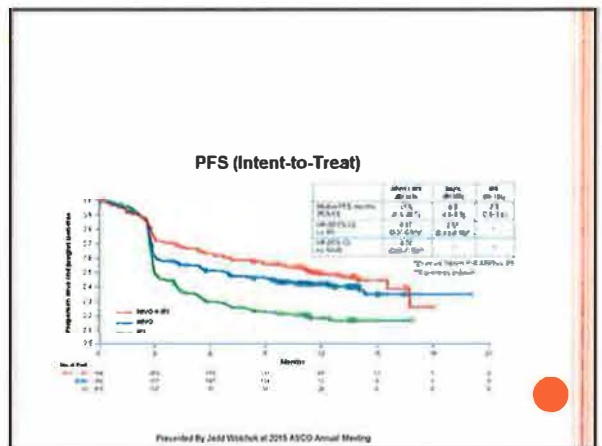
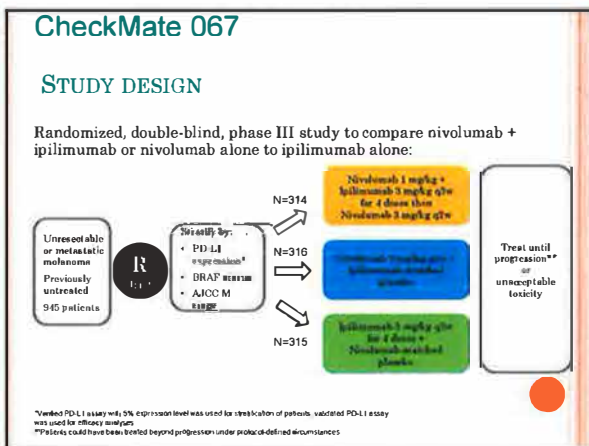
Response	Number (N, %)	Distribution (N, %)
Best overall response rate (%)		
Complete response	34 (3.0)	3.2 (3)
Partial response	64 (5.6)	7.2 (7)
Stable disease	33 (2.9)	31 (28)
Progressive disease	19 (1.7)	18 (16)
Could not be assessed	22 (2.0)	21 (20)
Objective response†		
No. of patients (N, %)	64 (5.6) (3.0)	71 (63) (5.2)
Difference in percentage points (95% CI)		5.1 (3.0-7.1)
Treatment odds ratio (95% CI)		1.96 (1.2-3.1)
P value		<.001
Treatment response rate by sex		
Male	20	22
Female	22 (7.6)	24 (8.8)
Male	2 (0.8)	2 (0.7)
Difference in response rate by sex		
Male (95% CI)	Not reached	0.2 (0.0-0.4)
Female	0 (0.0)	0 (0.0)

* Best overall response is defined as a complete response, partial response, or stable disease. The best overall response rate is defined as the percentage of patients who achieved a complete response, partial response, or stable disease. The difference in percentage points is defined as the difference in the percentage of patients who achieved a complete response, partial response, or stable disease between the two treatment groups. The treatment odds ratio is defined as the odds of a patient achieving a complete response, partial response, or stable disease in the nivolumab plus ipilimumab group compared with the nivolumab plus ipilimumab group. The P value is defined as the P value for the difference in the percentage of patients who achieved a complete response, partial response, or stable disease between the two treatment groups. The treatment response rate by sex is defined as the percentage of patients who achieved a complete response, partial response, or stable disease in each sex. The difference in response rate by sex is defined as the difference in the percentage of patients who achieved a complete response, partial response, or stable disease between the two treatment groups in each sex. The treatment odds ratio by sex is defined as the odds of a patient achieving a complete response, partial response, or stable disease in each sex in the nivolumab plus ipilimumab group compared with the nivolumab plus ipilimumab group. The P value by sex is defined as the P value for the difference in the percentage of patients who achieved a complete response, partial response, or stable disease between the two treatment groups in each sex.

Table 1. Adverse Events*

Event	Number (N, %)		Distribution (N, %)	
	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Any adverse event	122 (93.2)	70 (53.4)	196 (54.4)	78 (24.1)
Treatment-related adverse event†	133 (74.1)	74 (51.2)	133 (51.6)	16 (5.1)
Fatigue	41 (31.9)	0	41 (14.3)	2 (0.7)
Diarrhea	15 (11.7)	3 (2.3)	18 (6.4)	0
Nausea	14 (10.9)	0	14 (5.1)	0
Stomatitis	14 (10.9)	3 (2.3)	17 (6.3)	1 (0.3)
Fish	12 (9.3)	1 (0.8)	13 (4.8)	0
Yield	12 (9.3)	0	12 (4.4)	0
Constipation	12 (9.3)	0	12 (4.4)	0
Anemia	11 (8.5)	0	11 (4.0)	1 (0.3)
Weakness	11 (8.5)	3 (2.3)	14 (5.1)	1 (0.3)
Thrombocytopenia	0	0	0	0
Adverse event leading to discontinuation of treatment	14 (10.9)	12 (9.3)	26 (9.7)	13 (4.8)
Serious adverse event				
Any event	64 (49.2)	48 (36.5)	78 (28.7)	54 (20.4)
Treatment-related event	13 (9.9)	12 (9.3)	18 (6.6)	12 (4.6)

* The number of adverse events was graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. † The treatment-related adverse events listed here were reported in at least 1% of the patients in either study group.



PN001 PART B1: DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS (N = 135)¹

Adverse Event	All Grades, n (%)	Grade 3 or 4, n (%)
Any	107 (79)	17 (13)
Fatigue	41 (30)	2 (1)
Rash	28 (21)	8 (2)
Pruritus	26 (21)	1 (1)
Diarrhea	27 (20)	1 (1)
Myalgia	16 (12)	0
Headache	14 (10)	0
Increased AST	13 (10)	2 (1)
Asthenia	18 (10)	0
Nausea	13 (10)	0
Vitiligo	12 (9)	0
Hypothyroidism	11 (8)	1 (1)
Increased ALT	11 (8)	0
Cough	11 (8)	0
Pyrexia	10 (7)	0
Chills	9 (7)	0
Abdominal pain	7 (6)	1 (1)

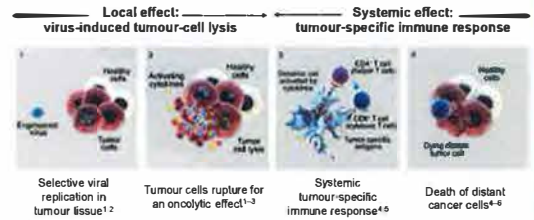
¹ Karnad G et al. N Engl J Med. 2013;368:134-144.

KEYNOTE 001

Adverse Event	Pembrolizumab (N=209)		Ipilimumab (N=204)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Immune-related*				
Any	117 (56.0)	117 (57.4)	147 (71.6)	152 (74.5)
Colitis	16 (7.7)	16 (7.7)	21 (10.3)	21 (10.3)
Diarrhea	47 (22.5)	47 (22.5)	40 (19.6)	41 (20.1)
Rash	41 (19.6)	41 (19.6)	0	17 (8.3)
Vesicles	40 (19.1)	40 (19.1)	0	15 (7.3)
Alopecia	15 (7.2)	15 (7.2)	0	14 (6.9)
Nausea	26 (12.5)	26 (12.5)	19 (9.3)	22 (10.8)
Arthralgia	26 (12.5)	26 (12.5)	18 (8.8)	17 (8.3)
Vaginitis	25 (12.0)	25 (12.0)	0	4 (2.0)
Adverse events of special interest				
Hypothyroidism	23 (11.0)	23 (11.0)	24 (11.7)	18 (8.8)
Hypophysitis	14 (6.7)	14 (6.7)	0	1 (0.5)
Colitis	15 (7.2)	15 (7.2)	21 (10.3)	21 (10.3)
Diarrhea	47 (22.5)	47 (22.5)	40 (19.6)	41 (20.1)
Rash	41 (19.6)	41 (19.6)	0	17 (8.3)
Vesicles	40 (19.1)	40 (19.1)	0	15 (7.3)
Alopecia	15 (7.2)	15 (7.2)	0	14 (6.9)
Nausea	26 (12.5)	26 (12.5)	19 (9.3)	22 (10.8)
Arthralgia	26 (12.5)	26 (12.5)	18 (8.8)	17 (8.3)
Vaginitis	25 (12.0)	25 (12.0)	0	4 (2.0)
Neuropathy	0	0	1 (0.5)	2 (1.0)

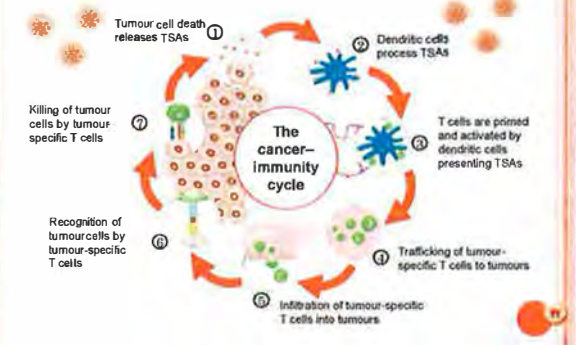
* Immune-related adverse events are defined as those that are not expected to be caused by the underlying disease or its treatment, and are not expected to be caused by the underlying disease or its treatment.

T-VEC – AN HSV-1-DERIVED ONCOLYTIC IMMUNOTHERAPY DESIGNED TO PRODUCE LOCAL AND SYSTEMIC EFFECTS



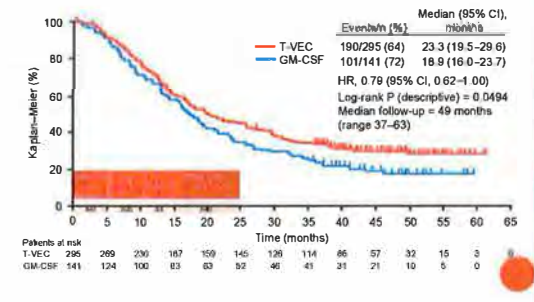
1. Hawkins LK, et al. Lancet Oncol 2003; 4: 21-26; 2. Pukushara H, Todo T. Curr Cancer Drug Targets 2007; 7: 149-155; 3. Pukushara H, et al. Virus Adapt Treat 2012; 4: 1-21; 4. Melcher A, et al. Mol Ther 2011; 19: 1008-10; 5. DranoF O. Oncogene 2003; 22: 3188-92; 6. Liu BL, et al. Gene Ther 2003; 10: 292-300

POTENTIAL ACTION POINTS OF T-VEC TO ENHANCE THE CANCER-IMMUNITY CYCLE



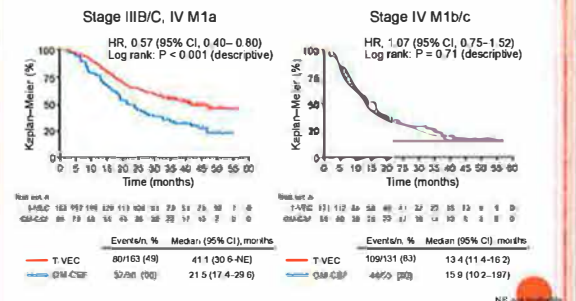
Adjuvant Ther Chan DG, Melman I. Immunology 2013; 90: 1-10; Liu BL, et al. Gene Ther 2003; 10: 292-300

CLINICALLY MEANINGFUL IMPROVEMENT IN FINAL OVERALL SURVIVAL ANALYSIS WITH T-VEC VS GM-CSF



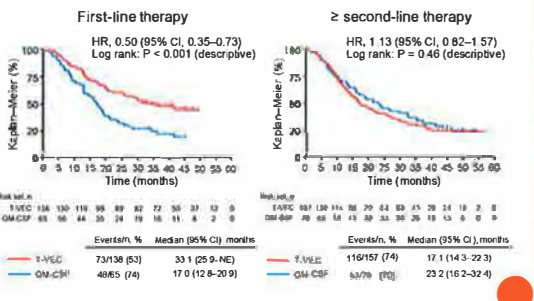
Andrzejewski RII, et al. J Clin Oncol 2014; abstract 9001

EXPLORATORY SUBGROUP ANALYSIS OF OS BY DISEASE STAGE



Andrzejewski RII, et al. J Clin Oncol 2015 [Epub ahead of print]

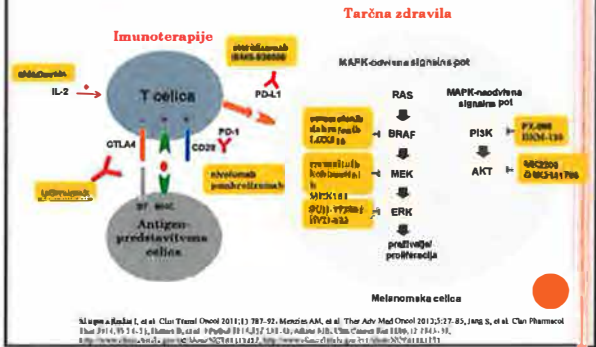
EXPLORATORY SUBGROUP ANALYSIS OF OS BY TREATMENT LINE



Andrzejewski RII, et al. J Clin Oncol 2015 [Epub ahead of print]

- Anti CTLA-4 terapija je bolj učinkovita od KT
- Anti PD-1 terapija je bolj učinkovita od KT
- Anti PD-1 terapija je bolj učinkovita od anti CTLA-4 terapija

PRIHODNOST: TARČNA ZDRAVILA IN IMUNOMODULATORJI – OPTIMALNO ZAPOREDJE, OPTIMALNE KOMBINACIJE?



TARČNO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA MALIGNEGA MELANOMA

MAKRO-ENCIFERANJE
SEKTOR ZA INTEGRIRANO ONKOLOGIJO
ONKOLOGSKO VEŠTILNO KURZUSNA

12. SKLPA MALIGNEGA MELANOMA 28. MARČA 2019

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

- protitumorski učinkovini
 - ▶ ipilimumab (anti-CTLA-4)
 - ▶ nivolumab (anti-PD-1)
 - ▶ pembrolizumab (anti-PD-1)
 - ▶ atezolizumab (anti-PD-L1)
 - ▶ avelumab (anti-PD-L1)
- BRAF inhibitorji (male molekule)
 - ▶ vemurafenib (BRAFi)
 - ▶ dabrafenib (BRAFi)
 - ▶ trametinib (MEKi)
 - ▶ BRAFi + MEKi → *vemurafenib + trametinib*
dabrafenib + trametinib

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

BRAF INHIBITORIJI

Signalne poti pri melanomu

BRAF-MAPK celična pot

- ~ 50% bolnikov ima prisotno BRAF^{V600E} mutacija (klas. I/S)
- 100-90% BRAF^{V600E}
- BRAF^{V600E}

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

BRAF INHIBITORIJI

- peroralni TKI
- sistemsko zdravljenje bolnikov z neresektibilnim ali metastatskim malignim melanomom
- potrebna je prisotnost BRAF^{V600E} mutacije

- VEMURAFENIB
- DABRAFENIB

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

BRAF INHIBITORIJI

- vemurafenib (BRIM-3)
 - ▶ ipilimumab (anti-CTLA-4) HR 0,29 (95% CI 0,18-0,46)
 - ▶ nivolumab (anti-PD-1) HR 0,59 (95% CI 0,48-0,74)
 - ▶ pembrolizumab (anti-PD-1) HR 0,50 (95% CI 0,41-0,61)
 - ▶ atezolizumab (anti-PD-L1) HR 0,50 (95% CI 0,41-0,61)
 - ▶ avelumab (anti-PD-L1) HR 0,50 (95% CI 0,41-0,61)
- dabrafenib (BRIM-3)
 - ▶ ipilimumab (anti-CTLA-4) HR 0,29 (95% CI 0,18-0,46)
 - ▶ nivolumab (anti-PD-1) HR 0,59 (95% CI 0,48-0,74)
 - ▶ pembrolizumab (anti-PD-1) HR 0,50 (95% CI 0,41-0,61)
 - ▶ atezolizumab (anti-PD-L1) HR 0,50 (95% CI 0,41-0,61)
 - ▶ avelumab (anti-PD-L1) HR 0,50 (95% CI 0,41-0,61)

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

VEMURAFENIB IN DABRAFENIB V MOLEKULARNO TASEVNI I/3

Ime	Indikacija	HR	95% CI
ipilimumab	anti-CTLA-4	0,29	0,18-0,46
nivolumab	anti-PD-1	0,59	0,48-0,74
pembrolizumab	anti-PD-1	0,50	0,41-0,61
atezolizumab	anti-PD-L1	0,50	0,41-0,61
avelumab	anti-PD-L1	0,50	0,41-0,61

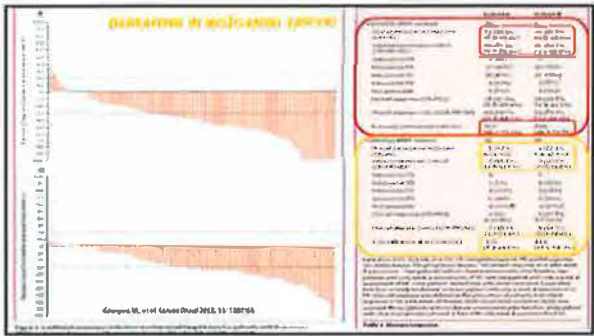
METASTATSKI MALIGNI MELANOM SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE VEMURAFENIB IN MITIGANSKI ZASEVKI 2/3

Table 4. Treatment Response (CRPR) and Disease Progression

N = 263

	intracranial ¹	Extracranial
Best response while on vemurafenib, n (%)	136 (48.1)	129 (45.6)
CR or PR	40 (14.1)	32 (11.3)
CR: disappearance of all target lesions	96 (33.9)	97 (34.3)
PR: decreased size in majority of target lesions, with no new lesions	48 (17.3)	53 (18.7)
PD	35 (12.4)	39 (13.8)
Enlargement of existing lesions	19 (6.7)	26 (9.2)
Appearance of new lesions	1 (0.4)	0 (0.0)
Other clinical evidence of progressive disease	58 (20.9)	57 (20.1)
SD: none of the above	44 (15.5)	44 (15.5)
Unknown	78 (27.6)	101 (35.7)

Patients who experienced progression on or while on vemurafenib, n (%)



METASTATSKI MALIGNI MELANOM SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE DIAKRAFENIB – IZNEJENI UČINKI VEMURAFENISA

	Group 1 (n=263)	Group 2 (n=263)
CRPR ¹	48.1%	45.6%
CR or PR	14.1%	11.3%
CR: disappearance of all target lesions	33.9%	34.3%
PR: decreased size in majority of target lesions, with no new lesions	17.3%	18.7%
PD	12.4%	13.8%
Enlargement of existing lesions	6.7%	9.2%
Appearance of new lesions	0.4%	0.0%
Other clinical evidence of progressive disease	20.9%	20.1%
SD: none of the above	15.5%	15.5%
Unknown	27.6%	35.7%

Table 5. Selected adverse events in patients treated with vemurafenib, by treatment group

Adverse event	Group 1 (n=263)	Group 2 (n=263)
Diarrhea	82.2%	17.8%
Fatigue	82.7%	17.3%
Nausea	80.0%	20.0%
Headache	73.7%	26.3%
Constipation	68.4%	31.6%
Upper respiratory tract infection	5.8%	0.4%
Neutropenia	2.3%	0.4%
Leukopenia	1.2%	0.4%
Thrombocytopenia	0.8%	0.4%
Weight decrease	0.8%	0.4%
Other adverse events	1.2%	0.4%

METASTATSKI MALIGNI MELANOM SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE DIAKRAFENIB – IZNEJENI UČINKI VEMURAFENISA

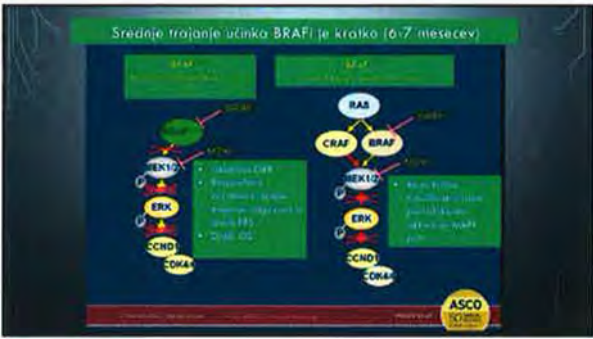
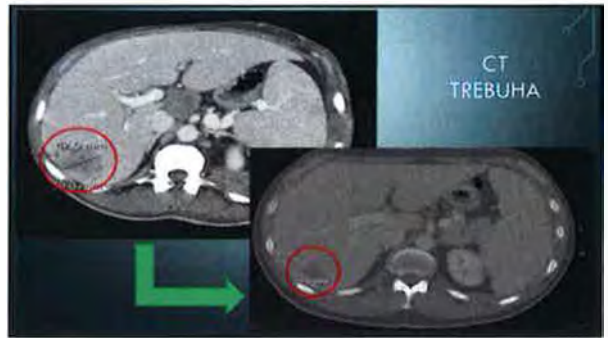
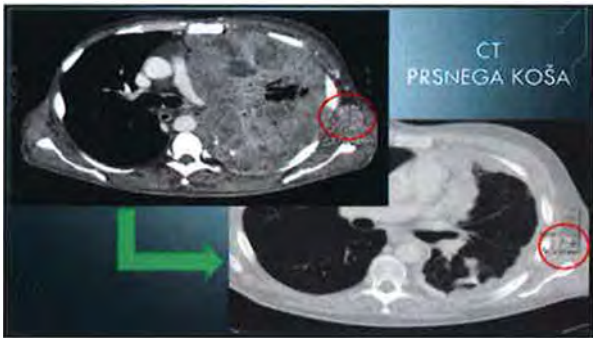
QTc doba

- mediji: < 450ms
- razpon: < 470ms

QTc value

QTc is the time interval between the start of the QRS complex and the end of the T wave, corrected for heart rate. QTc is measured in milliseconds (ms). QTc is a measure of the time it takes for the heart's electrical system to recharge between beats. A normal QTc is between 350 and 450 ms. A QTc that is too long (prolonged) can be a sign of a heart rhythm problem called long QT syndrome (LQTS). LQTS is a rare genetic condition that can cause fainting or even sudden cardiac death. Vemurafenib can cause QTc prolongation. The risk of QTc prolongation is higher in patients who are taking other medications that can also prolong QTc, such as antiarrhythmics, antibiotics, and antifungals. Patients taking vemurafenib should be monitored for QTc prolongation. The risk of QTc prolongation is higher in patients who are taking other medications that can also prolong QTc, such as antiarrhythmics, antibiotics, and antifungals. Patients taking vemurafenib should be monitored for QTc prolongation.

- ### METASTATSKI MALIGNI MELANOM SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE DIAKRAFENIB – IZNEJENI UČINKI VEMURAFENISA PODIJNA PIPOROČILA 1/2
- možnost napredovanja malignih melanomov s mutacijo RAS
 - pri regresu melanoma pripravi obtežuje kvaliteto življenja melanomomatske lezije s mutacijo NRAS → proliferirajo leževeje in celice je bolj reverzibilna in od odmerka odvisna
 - ZDRAVILO VEMURAFENIB JE POTREBNO UPORABLJATI S PREVIDNOSTJO PRI BOLNIKI, KI SO IMELI ALI IMAJO RAKA POVEZANEGA Z MUTACIJO NRAS



- ▶ **BRIM7 (II)**
(vemurafenib + cobimetinib)
 - ▶ **coBRIM (III)**
(vemurafenib + cobimetinib vs. vemurafenib)
 - ▶ **COMBI-d (III)**
(dabrafenib + trametinib vs. dabrafenib)
 - ▶ **COMBI-v (III)**
(dabrafenib + trametinib vs. vemurafenib)
- METASTATSKI MALIGNI MELANOM
SISTEMSKA TERAPIJA
TARČNO ZDRAVLJENJE
KOMBINACIJA BRAF IN MEK INHIBITORJEV

Metastatski maligni melanom

SISTEMSKA TERAPIJA
TARČNO ZDRAVLJENJE

BRIM7

14-dnevna cikel:

- 1. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 2. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 3. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 4. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 5. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 6. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 7. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 8. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 9. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 10. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 11. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 12. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 13. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 14. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib

21-dnevni cikel:

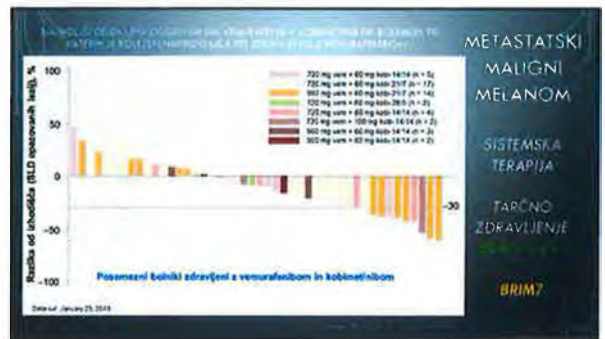
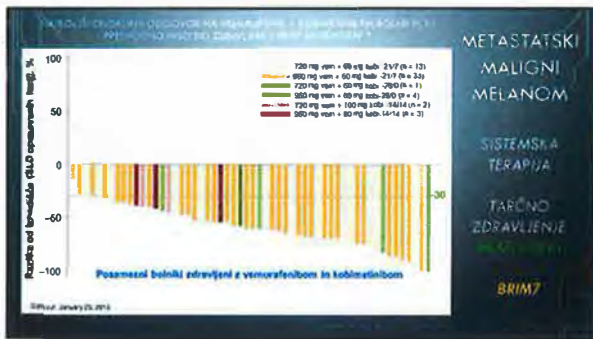
- 1. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 2. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 3. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 4. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 5. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 6. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 7. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 8. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 9. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 10. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 11. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 12. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 13. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 14. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 15. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 16. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 17. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 18. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 19. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 20. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib
- 21. dan: 720 mg dabrafenib + 120 mg trametinib

ZNAČILNOSTI BOLNIKOV

Značilnosti bolnikov	BRAF mutacija (n=71)	Nemutirani bolniki (n=22)
Melanoma obsevan, tudi (razpon)	50 (71%)	53 (88%)
Spol, n (%)		
Moški	35 (50%)	42 (84%)
Ženske	28 (44%)	24 (26%)
MOOD PR, n (%)		
0	41 (65%)	23 (51%)
1	22 (26%)	43 (85%)
Stavlj boleznih ob vključitvi, n (%)		
metastatski stadij BC	7 (11%)	3 (6%)
Stavlj IV, M1a	3 (5%)	4 (8%)
Stavlj IV, M1b	8 (14%)	5 (9%)
Stavlj IV, M1c	44 (70%)	54 (83%)
Dviganje LDH, n (%)	29 (46%)	40 (81%)

Danotek, January 23, 2015

BRIM7

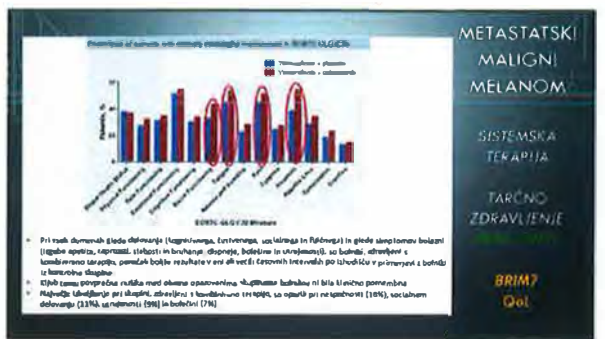
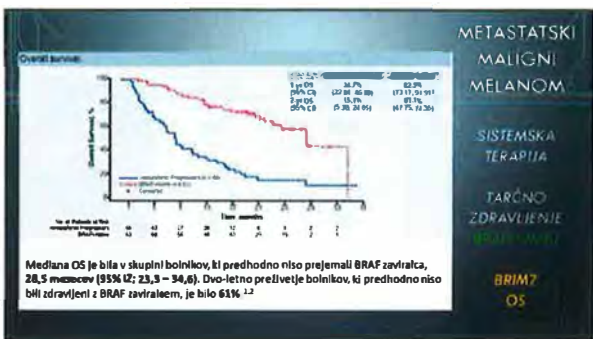
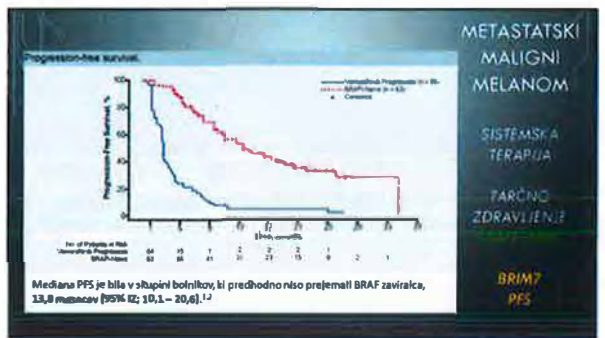


NAJBOLEJŠI CELOKUPNI ODGOVOR

	EMAPressure n=45 10 (15.2) 95% CI: 7.5%-25.5%	EMAPressure Patients n=45 95 (87.3) 95% CI: 76.7%-94.4%
Objective response, n (%)		
Best overall response, n (%)		
CR	1 (1.5)	12 (13.0)
PR	9 (13.6)	45 (51.4)
Stable disease	28 (42.4)	4 (4.5)
Progressive disease	24 (34.4)	2 (2.2)
Not assessable/not done	4 (5.1)	0

Delež nadzora nad boleznijo = CR+PR+SD = 96,8%

BRIM7



vemurofenib 960 mg dvakrat/dan + kobimetinib 60 mg enkrat/dan 21 dni / 7 dni premora

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

BR147

Razlog za izjemo odmerka vemurofenib:	Razlog: za izjemo odmerka kobimetinib in skrajni premor:
<ul style="list-style-type: none"> MTD (maksimalni tolerancni odmerki) Odobren odmerki 	<ul style="list-style-type: none"> MTD (maksimalni tolerancni odmerki) Obični dolgotrajni odmerki na zdravljenje pri BRAF mutiranem melanomu
<ul style="list-style-type: none"> Ni bilo opaznih farmakokinetičnih interakcij med vemurofenibom in kobimetinibom 	<ul style="list-style-type: none"> Diplomsko štromo jemoje kobimetiniba (21/7) Extemporanejski pripravki odobri na PET Dobra prenosljivost v kombinaciji s vemurofenibom 960 mg dvakrat/dan

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

KOMBINACIJA BRAF IN MEK INHIBITORJEV

- BR147 (II)**
(vemurofenib 960 mg dvakrat/dan)
- coBR147 (III)**
(vemurofenib 960 mg dvakrat/dan + vemurofenib)
- COMBI-d (III)**
(dabrafenib + trametinib vs. vemurofenib)
- COMBI-v (III)**
(dabrafenib + trametinib vs. vemurofenib)

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

KOMBINACIJA BRAF IN MEK INHIBITORJEV

	coBR147 (SMN 2014)		combi-D ¹ (Lancet 2015)		COMBI-d (ESMO 2016)	
	vemurofenib + vemurofenib (n=24)	vemurofenib + vemurofenib (n=21)	placeto + dabrafenib (n=212)	trametinib + dabrafenib (n=211)	vemurofenib + vemurofenib (n=92)	trametinib + dabrafenib (n=92)
OR	0,88 (0,66-0,72) P<0,001		0,67 (0,53-0,84) P<0,001		0,61 (0,51-0,73) P<0,001	
12 tednovna preživetja (%)	7,2 (5,6-7,5)	12,3 (9,3-13,4)	8,8 (5,9-9,3)	11,0 (8,0-13,9)	7,3 (5,6-7,8)	11,4 (9,3-14,3)
12 tednovna progresivna bolezen (%)	60 (43,8-58,4)	70 (53,5-75,3)	53 (48,3-60,2)	69 (61,5-74,8)	51 (46,1-58,7)	64 (58,1-68,4)
12 tednovna progresivna bolezen (%)	86% of pts	92% of pts	90% of pts	87% of pts	89% of pts	89% of pts

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

KOMBINACIJA BRAF IN MEK INHIBITORJEV

	coBR147 (SMN 2014)		combi-D ¹ (Lancet 2015)		COMBI-v ¹ (ESMO 2016)	
	placeto + vemurofenib (n=24)	vemurofenib + vemurofenib (n=21)	placeto + dabrafenib (n=212)	trametinib + dabrafenib (n=211)	placeto + dabrafenib (n=92)	trametinib + dabrafenib (n=92)
OR	0,70 (0,49-0,90) P=0,008		0,21 (0,15-0,28) p<0,011		0,68 (0,53-0,81) P<0,001	
12 tednovna preživetja (%)	17,4 (15,0-18,9)	22,3 (20,3-24,2)	16,7 (15,2-22,7)	25,1 (19,2-NR)	18,0 (16,8-20,7)	28,8 (22,8-NR)
12 tednovna progresivna bolezen (%)	43	46	33	36	32	34
12 tednovna progresivna bolezen (%)	64% (58-70)	75% (69-80)	68% (61-74)	74% (67-79)	64% (58-69)	72% (66-77)
12 tednovna progresivna bolezen (%)	38% (31-45)	48% (41-55)	42% (36-49)	51% (44-58)	38% (32-44)	51% (46-57)

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

BR147

ANALIZA PODSKUPIN

	BR147	BR147	BR147	BR147	BR147	BR147	BR147	BR147	BR147
12 tednovna preživetja (%)	12,3	12,3	12,3	12,3	12,3	12,3	12,3	12,3	12,3
12 tednovna progresivna bolezen (%)	70	70	70	70	70	70	70	70	70

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

COMBI-d, COMBI-v ANALIZA PODSKUPIN

Medicine	Treatment and Placebo (n=50)				Treatment and Checkpoint (n=50)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	100	100	100	100	100	100	100	100
Diarrhea	10	10	10	10	10	10	10	10
Fatigue	10	10	10	10	10	10	10	10
Headache	10	10	10	10	10	10	10	10
Nausea	10	10	10	10	10	10	10	10
Pruritus	10	10	10	10	10	10	10	10
Rash	10	10	10	10	10	10	10	10
Weight loss	10	10	10	10	10	10	10	10
Arthralgia	10	10	10	10	10	10	10	10
Constipation	10	10	10	10	10	10	10	10
Insomnia	10	10	10	10	10	10	10	10
Abnormal laboratory tests	10	10	10	10	10	10	10	10
Death	10	10	10	10	10	10	10	10

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

coBRIM SU 1/2

	kobimab (n=247)	placebo + vemurafenib (n=246)
Mediana spremljanja, meseci	11,2	10,3
Zdravljenjem povezani AEs, n (%)	237 (96)	232 (94)
Zdravljenjem povezani stopnje 3-4 AEs, n (%)	142 (57)	122 (50)
Zdravljenjem povezani stopnje 5 AEs, n (%)	1 (0,4)	1 (0,4)

V skupini, zdravljeni z vemurafenibom in kobimabom, je 31 bolnikov (13%) uveljavilo zdravilno zaradi neželenih dogodkov, povezanih z zdravljenjem.

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

coBRIM SU 2/2

	COMBI-d (n=149)	COMBI-v (n=149)
Any AE, n (%)	100	100
Diarrhea	10	10
Fatigue	10	10
Headache	10	10
Nausea	10	10
Pruritus	10	10
Rash	10	10
Weight loss	10	10
Arthralgia	10	10
Constipation	10	10
Insomnia	10	10
Abnormal laboratory tests	10	10
Death	10	10

The most common Tafarlar + Mekinist adverse reactions (>20%) were pyrexia, fatigue, nausea, headache, chills, diarrhea, rash, arthralgia, hypertension, constipation, and cough.

The rate of Tafarlar + Mekinist discontinuation due to AEs was 11% in COMBI-d and 12% in COMBI-v.

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

COMBI-d COMBI-v SU 1/2

	COMBI-d (n=149)	COMBI-v (n=149)
Any AE, n (%)	100	100
Diarrhea	10	10
Fatigue	10	10
Headache	10	10
Nausea	10	10
Pruritus	10	10
Rash	10	10
Weight loss	10	10
Arthralgia	10	10
Constipation	10	10
Insomnia	10	10
Abnormal laboratory tests	10	10
Death	10	10

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

COMBI-d COMBI-v SU 2/2

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

ZAKLJUČKI 1/2

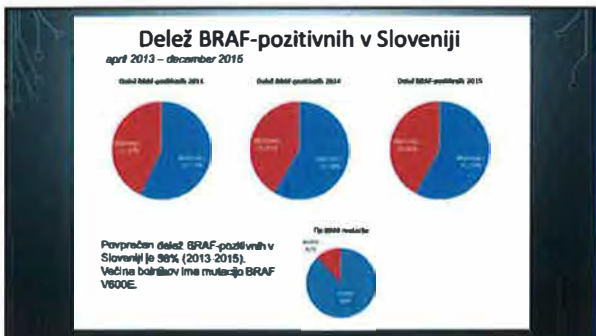
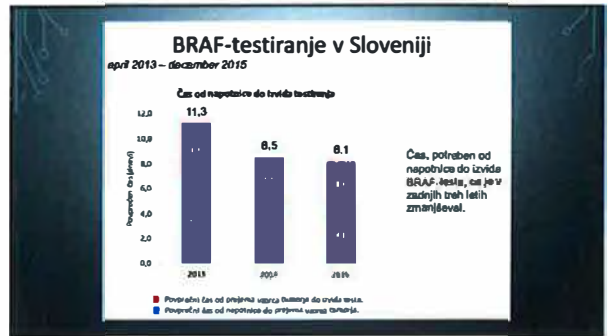
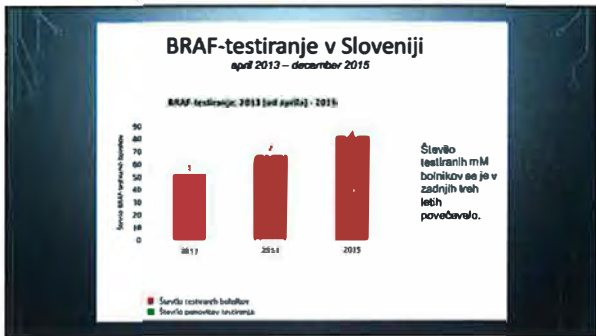
- Zdravljenje z BRAF inhibitorji v kombinaciji s MEK inhibitorji je standardna terapija za metastatski maligni melanom.
- Zdravljenje z BRAF inhibitorji v kombinaciji s MEK inhibitorji je standardna terapija za metastatski maligni melanom.
- Zdravljenje z BRAF inhibitorji v kombinaciji s MEK inhibitorji je standardna terapija za metastatski maligni melanom.
- Zdravljenje z BRAF inhibitorji v kombinaciji s MEK inhibitorji je standardna terapija za metastatski maligni melanom.

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

ZAKLJUČKI 2/2

- Također je zdravljenje s kombinacijom BRAF in MEK inhibitorja pri BRAF pozitivnih bolnikih s metastatskim malignim melanomom je boljše kot zdravljenje s MEK inhibitorji po progresu na BRAF inhibitorji (BRW7).
- Pri bolnikih IDH pozitivnih zdravljenje s inhibitorji pri vseh kombinacijah BRAF in MEK inhibitorjev.

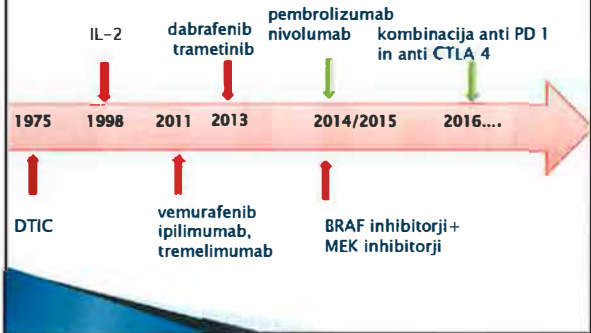


SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA MELANOMA – KEMOTERAPIJA

12.šola o melanomu

dr. Martina Reberšek, dr.med.

Razvoj sistemske terapije metastatskega melanoma



SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA MELANOMA

- ▶ Neozdravljiva bolezen
- ▶ Slaba prognoza
- ▶ Srednje preživetje z metastatsko boleznijo ~ 7-9 mesecev
- ▶ 5- letno preživetje < 4 %

- ▶ Najpogostejše lokalizacije:
 - koža, podkožje, bezgavke v 50%
 - CŽS v 40%
 - pljuča v 18- 36%
 - jetra
 - kosti

TNM klasifikacija

NCCN Guidelines Version 2.2016 Staging Melanoma	
Primary Tumor (T)	<ul style="list-style-type: none"> T1: ≤ 1 mm T2: > 1 mm to ≤ 2 mm T3: > 2 mm to ≤ 4 mm T4: > 4 mm
Regional Lymph Nodes (N)	<ul style="list-style-type: none"> N1: 1-3 mm N2: 4-9 mm N3: ≥ 10 mm N4: ≥ 10 mm
Distal Lymph Nodes (N1c)	<ul style="list-style-type: none"> N1c: 1-3 mm N2c: 4-9 mm N3c: ≥ 10 mm N4c: ≥ 10 mm
Metastases (M)	<ul style="list-style-type: none"> M1a: 1-3 mm M1b: 4-9 mm M1c: ≥ 10 mm M2: ≥ 10 mm M3: ≥ 10 mm M4: ≥ 10 mm

TNM kriteriji

- ▶ Skupine M glede na mesto zasevanja in vrednost LDH
 - M1a → koža, podkožje, oddaljene bezgavke
 - M1b → pljuča
 - M1c → drugi visceralni organi ali več kot ena metastatska lokalizacija ali povišana LDH neodvisno od mesta zasevanja

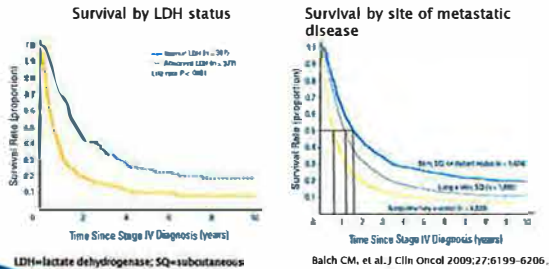
1- letno preživetje 40- 60%

ZNAČILNOSTI MELANOMA STADIJA IV

- ▶ Srednja starost ob diagnozi 40- 50 let
- ▶ Srednje preživetje ~ 9 mesecev:
 - Nevisceralne metastaze ~ 14 mesecev (M1a) in ~ 16 mesecev (M1b- pljuča)
 - Visceralne metastaze ~ 7 mesecev (M1c)
 - CŽS ~ 3 mesece
- ▶ Preživetje odvisno od:
 - mesta prvega razvoja
 - števila metastatskih lokalizacij
 - odgovora na zdravljenje na predhodno terapijo

Historically poor survival prognosis in Stage IV melanoma

Survival of patients with stage IV melanoma



ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI

- ▶ Sistemska kemoterapija
- ▶ Imunoterapija
- ▶ Tarčna zdravila

IMUNOTERAPIJA in TARČNA ZDRAVILA

- ▶ Anti CTLA 4 monoklonalna protitelesa (IPILIMUMAB, TREMELIMUMAB)
- ▶ BRAF inhibitorji (VEMURAFENIB, DABRAFENIB)
- ▶ MEK inhibitorji (TRAMETINIB, KOBIMETINIB)
- ▶ Anti-PD-1 monoklonalna protitelesa (PEMBROLIZUMAB, NIVOLUMAB)
- ▶ Anti PD-L1 monoklonalna protitelesa

SISTEMSKA MONOKEMOTERAPIJA (1)

- Dakarbazin, temozolomid
- Analogi platine
- Analogi nitrozaureje
- Vinka alkaloidi
- Taksani

NCCN smernice za sistemske kemoterapijo in imunoterapijo napredovelega in metastatskega melanoma – 2016

OTHER SYSTEMIC THERAPIES
Cytotoxic Regimens for Metastatic Disease¹ <ul style="list-style-type: none"> • Dacarbazin • Temozolomid • Paclitaxel • Alkaloide-bound paclitaxel • Carboplatin/irinotecan
Biomimetic Regimens for Metastatic Disease¹ <ul style="list-style-type: none"> • Gemtuzumab-oxaliplatin, nivolumab or pembrolizumab, with or without irinotecan or nab-paclitaxel, and IL-2 and interferon alpha-2b (category 2B)

DAKARBAZIN (DTIC)

- ▶ objektivni odgovor na zdravljenje v 8–20 %
- ▶ ~ 5% popolnih odgovorov
- ▶ srednje trajanje odgovorov 4–6 mesecev
- ▶ < 2% bolnikov preživi 6 let
- ▶ nobena klinična raziskava faze III ni pokazala pomembno daljšega preživetja z zdravljenjem z DTIC vs BSC
- ▶ dolgoletno edini odoben citostatik za zdravljenje metastatskega melanoma
- ▶ obvladljivi neželeni učinki

TEMOZOLOMID

- ▶ analog dakarbazina
- ▶ v obliki tbl
- ▶ prehaja skozi krvno- možgansko bariero
- ▶ podobno učinkovit kot DTIC
- ▶ manj ponovitev bolezní z napredovanjem v CZS
- ▶ ne izboljša pomembno preživetja in odgovora na zdravljenje v primerjavi z DTIC

SISTEMSKA MONOKEMOTERAPIJA (2)

- ▶ Analogi platine:
 - cisplatin, karboplatin učinkovita v 15- 20%, nekajmesečno trajanje odgovora
 - oksaliplatin neučinkovit
- ▶ Analogi nitrozaureje: karmustin, lomustin, semustin, fotemustin
 - fotemustin:** najučinkovitejši, odgovor v 20-25%, popolni odgovor v 15 %
- ▶ Vinka alkaloidi: odgovor v 14%
- ▶ Taksani: odgovor v 16-17% (nab-paklitaxel v 22-26%)

KOMBINIRANA SISTEMSKA KEMOTERAPIJA IN IMUNOTERAPIJA

▶ Polikemoterapija

CVD (cisplatin, vinblastin, DTIC) vs. DTIC:
odgovor v 19% vs 14%, brez razlike v trajanju odgovorov in preživetju bolnikov med obema skupinama

Dosemouthov režim (cisplatin, karmustin, DTIC):
v kombinaciji s tamoksifenom vs polikemoterapija, odgovor v 30% vs 21%, v kombinaciji s tamoksifenom vs DTIC, odgovor 18,3% vs 10,2%

CVD (cisplatin, vinblastin, DTIC) vs. CVD + IL- 2+ IFN alfa: odgovor 25% vs 48%, srednje preživetje mesecev 9,2 vs 11,9 mesecev

Polikemoterapija v kombinaciji s hormonsko terapijo ali kombinaciji z imunoterapijo:

META- ANALIZA 6 randomiziranih kliničnih raziskav
kemoterapija vs kemoterapija z imunoterapijo s ali brez tamoksifenom — brez razlike v preživetju in učinkovitosti zdravljenja med skupinama

Sistemska kemoterapija	Odgovor na zdravljenje (%)	Srednje trajanje odgovora (mesece)
DTIC/temozolomid	8-20	4-6
CCV(cisplatin, CCNU, vinblastin)	~20	~3
Paklitaxel/karboplatin	~20	~3

ODGOVOR (%)

Terapija	popolni	celokupni
monokemoterapija	< 5	10- 20
Imunoterapija (IL- 2, IFN alfa 2b)	< 5	10- 20
kombinirana kemoterapija	~ 5	20- 40
kemoimunoterapija (IL- 2, IFN alfa 2b)	10- 20	40- 60

ZAKLJUČKI O SISTEMSKI KEMOTERAPIJI METASTATSKEGA MELANOMA

- ▶ Sistemsko zdravljenje s kemoterapijo je malo učinkovito
- ▶ Sistemsko kombinirano zdravljenje s kemoterapijo ne podaljša pomembno preživetja v primerjavi s kemoterapijo v monoterapiji, več je neželenih učinkov
- ▶ Paliativno sistemsko zdravljenje v 2. ali 3.redu

Barbara Perič

Melanom klinična pot

Marko Dolčevič, Jana Ocvirk, Primož Stojan, Uroš Arčan, Tama Ružičga, Borut Žgavlec, Boštjan Lazar

Incidenca

Časovni trend grobe in starostno standardizirane stopnje na 100.000 prebivalcev.



INCIDENCA (oprežila v obdobju 2008-2012)	Moški	Ženske	Obe spol
Število novih primerov v enem letu	234	246	479
Odstotek med vsimi raki (%)	3,3	4,2	3,7
Mesto po pogostosti med vsimi raki	7.	6.	6.
Odstotek med vsimi raki raven kožnega (%)	3,9	5,1	4,5
Tveganje raka do 75. leta starosti (KI) (%)	1,6	1,5	1,5
Groba incidenčna stopnja na 100.000	23,1	23,8	23,4
Starostno standardizirana incidenčna stopnja (SSS) na 100.000 (W)	14,6	14,6	14,4
Odstotni delež letne spremembe grobe in stopnje zadnjih 10 let (%)	5,3	4,4	4,8
Odstotni delež letne spremembe SSS zadnjih 10 let (%)	4,0	3,6	3,8
UMRLJIVOST (oprežila v obdobju 2008-2012)			
Število smrti v enem letu	63	54	117
Odstotek med vsimi smrtmi zaradi raka (%)	1,9	2,1	2,0
Tveganje smrti za raka do 75. leta starosti (KI) (%)	0,4	0,3	0,3
Groba umrljivostna stopnja na 100.000	6,2	5,7	5,7
Starostno standardizirana umrljivostna stopnja (SSS) na 100.000 (W)	3,6	2,4	2,9
Odstotni delež letne spremembe grobe umr. stopnje zadnjih 10 let (%)	4,8	2,9	3,8
Odstotni delež letne spremembe SSS zadnjih 10 let (%)	2,4	0,7	1,8
PREVALENCA (na dan 31. 12. 2012)			
Število živih oseb z diagnozo raka ob koncu leta 2012 (prevalenca)	2.119	2.836	4.955
Število živih oseb z diagnozo raka na 100.000 (prevalenčna stopnja)	208,3	273,0	241,0
1-letna prevalenca	251	255	506
5-letna prevalenca	756	841	1.597

Klinična pot – zakaj?

- definiramo optimalno zdravljenje
 - Kaj je potrebno narediti?
 - Kdo naj naredi?
 - Kako hitro?
- spremljamo primernost posamičnih postopkov zdravljenja
- merimo rezultate zdravljenja

Suspektna pigmentna lezija

↓ V 4 tednih

Diagnostična ekscizija (2-5 mm)

plastični kirurg
dermatolog
splošni kirurg
kirurg onkolog

↓ V 3 tednih

Standardiziran histopatološki izvid

Služba	Opis	Diagnostična odločitev	Zdravljenje	Kulturno zdravljenje	Prilagoditveni pregled	Prilagoditveni izvid
SI	in situ melanom	Kompletni pregled kože Dermatolog ob povišanem risku	Široka ekscizija (5mm x 3 mm) mesec Plastični kirurg dermatolog splošni kirurg kirurg onkolog	Ni potrebno	Prilagoditveni pregled 1x po eksciziji v 1 mesecu Ostala koža dermatolog 2x letno prvih 5 let nato 1x letno do konca življenja 1. zdravnik v 3-6 mesecih po eksciziji	ni potrebe

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zbiraljenje	Algoritemsko zbiranje	Kontrolni pregled	Skupno preživetje
I+II	Priznana otročka punkcija	Slikovne preiskave: Rtg/CT, CT abdomen, PET-CT Dodatne slikovne preiskave ob sumljivih in znakih	Radiokopna analiza metastaz v 2-4 tednih Kirurg onkolog	Opazovanje v 6 tednih Kritične priznane (1-3) Kritični priznani (1-2 dni) Pencapustulama Analiza v sodelavi drugih Regionalni zdravniki Pencapustulama Rtg v 2 mesecih ali kot alternativni onkolog	Lokoregionalni 3-4 mesecih prvi 2ab. 6 mesecih 2-5. leto kirurg onkolog 3. leto Dodatna toba onkolog 2v. leto prvi 3 let nato 1x leto do konca življenja 1. obramba 3-6 mesecih po izkazu	45%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zbiraljenje	Algoritemsko zbiranje	Kontrolni pregled	Skupno preživetje
III+IV	in frakti metastaze	Otroška punkcija Slikovne preiskave: Rtg/CT, CT abdomen, PET-CT Dodatne slikovne preiskave ob sumljivih in znakih	Kirurška rezična I/P Opazovanje Sistemsko zdravljenje v 4 tednih onkolog	Rtg v 2 mesecih ali kot alternativni onkolog	Lokoregionalni 3-4 mesecih prvi 2ab. 6 mesecih 3-5. leto kirurg onkolog 3. leto Dodatna toba onkolog 2v. leto prvi 3 let nato 1x leto do konca življenja 1. obramba 3-6 mesecih po izkazu	10%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zbiraljenje	Kontrolni pregled	Skupno preživetje
IV	Opazovane metastaze brez ČZS	Otroška punkcija Slikovne preiskave: Rtg/CT preizpisa kloba VWCT/MR abdomena PET-CT Kritične preiskave Dodatne slikovne preiskave ob sumljivih in znakih	Paliativno sistemsko zdravljenje Opazovanje kirurgije ali simptomatsko zdravljenje	Opazovanje in znakih	45%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zbiraljenje	Kontrolni pregled	Skupno preživetje
IV	Opazovane metastaze z ČZS	Otroška punkcija Slikovne preiskave: Rtg/CT Kritične preiskave - I/P Dodatne slikovne preiskave ob sumljivih in znakih	Paliativno sistemsko zdravljenje Kirurgija ali nivoj kirurgije ali opazovanje Simptomatsko zdravljenje	Opazovanje in znakih	45%

Arhitektura aplikacije

- Spletna aplikacija
- Skladna z zakonodajo o varovanju osebnih podatkov (ZVOP) – beležijo se podatki o tem kdo, kdaj in kaj je delal v aplikaciji
- Dostop do aplikacije z uporabniškim imenom in geslom, z možnostjo nadgradnje na avtentikacijo s certifikatom
- Centralna baza podatkov za vse vnesene izvide
- Možnost izvoza podatkov v xls
- Nabor predpovzetnih poročil

Obrazec za vnos nove osebe

Ime:

Priimek:

Dekliški Priimek:

ZZZS številka:

EMŠO:

Datum rojstva: 10. 2.2010

Osnovni pregled v aplikaciji

The screenshot displays a web application interface for a medical facility. At the top, there is a header with the name 'POLIKLINIKI'. Below the header, there is a search bar and several filters. The main part of the interface is a table with multiple columns, likely representing patient information such as name, date, and status. The table is currently empty, showing only the column headers.

Obrazec za patologe

The screenshot shows a detailed pathology form. The title is 'Eno Prilivok, 12.05.1945, mehanizem R. 2'. The form is divided into several sections, each with a heading and a list of items. The sections include: 'ANAMNEZA', 'KLINIK', 'LABORATORNI PODATKI', 'RADIOLAGRAFIJA', 'HISTOPATOLOGIJA', and 'DIJAGNOSTIČNA SKLEPI'. Each section contains a list of items, some of which are checked or have a value entered. The form is designed for a pathologist to fill out, providing a structured way to record patient history, clinical findings, laboratory results, and diagnostic conclusions.

Obrazec za klinike

The screenshot displays a clinical form with several sections. The sections are: 'ANAMNEZA', 'KLINIK', 'LABORATORNI PODATKI', 'RADIOLAGRAFIJA', 'HISTOPATOLOGIJA', and 'DIJAGNOSTIČNA SKLEPI'. Each section contains a list of items, some of which are checked or have a value entered. The form is designed for a clinician to fill out, providing a structured way to record patient history, clinical findings, laboratory results, and diagnostic conclusions.

Klinični primeri bolnikov : z vidika dermatologa

ALEKSANDRA DUGONIK
ODDELEK ZA KOŽNE IN SPOLNE BOLEZNI, UKC MARIBOR



VPRAŠANJE 1:

Kako pogosto se v ambulantli srečate z diagnostiko malignih lezij na koži ?

- a/ pogosto /dnevno
- b/ občasno
- c/ zelo redko

VPRAŠANJE 2 :

Kako poteka pregled bolnika s suspektno (mi) lezijo (jami) na koži?

- a/ pregledam zgolj suspektno lezijo , ki mi jo pokaže bolnik
- b/ pregledam suspektno lezijo, hkrati opravljam pregled celotne kože (ev. druge suspektne lezije)

VPRAŠANJE 3

Ali pri svojih bolnikih ocenjujete dejavnike tveganja za razvoj malignega melanoma?

- a/ da, v kolikor gre za rizičnega bolnika mu izdam napotnico za dermatologa
- b/ da, v kolikor izrazi željo bolnik
- c/ ne, v kolikor izrazi željo bolnik ga napotim k dermatologu
- d/ ne, dejavnikov tveganja za razvoj MM ne poznam in jih ne ocenjujem

Klinični primer 1

potreba po pregledovanju kože celotnega telesa

Bolnik, star 67 let, prihaja na pregled zaradi "črne pike", ki jo ima na frontalnem robu lasišča že več let.
Se ne spreminja.

Na pregled prihaja po priporočilu pristojnega zdravnika.





@bi pregledu kože celotnega telesa odkrijem še nekaj pigmentnih lezij.

Vprašanje 4: Koliko lezij se vam zdi suspektnih za MM?



a/ vse
 b/ dve
 c/ eno
 d/ nobene




modri nevus seboroična keratoza lentigo maligna

Pri obravnavi bolnika s suspektno lezijo za MM pregledjte kožo celotnega telesa!

Klinični primer 2

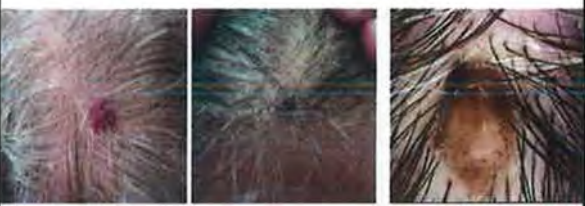
melanomi nespecifične oblike in lokalizacije



primer 1 primer 2 primer 3

Katera lezija v lasišču je melanom?

a/ primer 1 b/ primer 2 c/ primer 3 d/ nobena




senilni hemangiom BCC melanom

Pri iskanju suspektnih lezij pregledajte tudi lasišče zlasti pri bolnikih po primarnem melanomu!

1. pregled: 46-letni pacient je pred 1 letom opazil nastanek rjave pasaste lise na nohtu. Zanika mehansko vžigalco, travmo. Drugače zdrav, ne jemlje zdravil. Za zdravljenje prejel sistemski antitumorski zdravila v obdobju 8. tednov, klinična slika se ni spremenila. Familiarna anamneza: oče je imel melanom. Fenotip: svetlo las, sive oči, brez aktiničnih okvar kože.

2. pregled (čez 3 mesece): ima občutek da se obarvana linija širi in potuje proti sredini, zaskrbljen.

1 pregled 2. pregled (čez 3. mesece)




subungvalni hemangiom melanin melanom


Melanonhije zahtevajo spremljanje in obravnavo pri dermatologu !



Perzistentne razjede na koži (zlasti akralni deli) so lahko amelanotična oblika melanoma!

Klinični primer 3

potreba po rednem (samo)pregledovanju oseb z večjim tveganjem za razvoj melanoma



H.A., 35let M.K., 12let

Melanom je pogost pri ljudeh z določenim fenotipom kože in las!



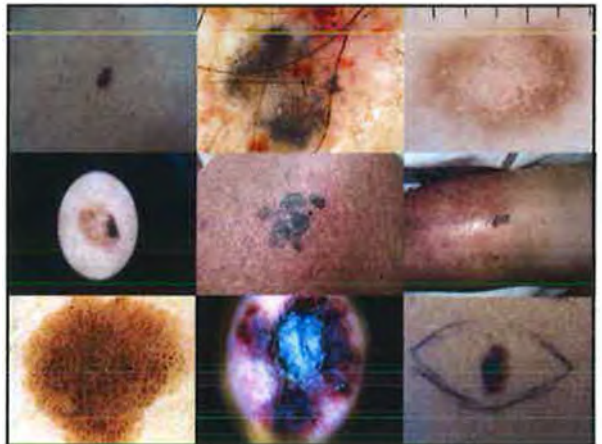
Melanom se pogosto razvija na aktinično okvarjeni koži !

biološko staranje kože



FOTOSTARANJE KOŽE
zdrave zagorelosti kože ni

Ob koncu





12. Šola o melanomu
Onkološki inštitut

Prkaz bolnikov

Katarina Šmuc Berger,
spec. dermatovenerologija
Splosna bolnišnica Izola

Katere bolnike obravnavamo?

- Z novonastalimi /sumljivimi pigmentnimi spremembami
- S številnimi pigmentnimi spremembami
- Spremljanje bolnikov po odkritem melanomu
- S pozitivno družinsko anamnezo
- Iščemo možen izvor metastaz

Primer 1: G.A., ♀, 67 let

- Hipostatski dermatitis, onihomikoza
- Lokalna terapija?



Anamneza:

- Znamenje že od mladosti
- Spreminja se zadnje leto
- Upala, da bo kdo opazil/ sama ni opozorila

Obravnava :

- Ekscizija
- Maligni melanom, Clark III., Breslow 1,6, 2 mitozil/mm², v melanocitnem nevusu
- Dodatne lab. in slikovne preiskave
- Napotitev na OI, BVB neg.
- Kontrole na OI in v dermatološki ambulanti

S.V., ♀, 32 let

- Eno leto spremenjeno znamenje
- V otroštvu sončne opekline
- Številna znamenja
- Družinska anamneza negativna
- Dobila info material o melanomu!



Leva podlaht



Obravnava :

- Ekscizija
- Maligni melanom in situ v preeksistenčnem melanocitnem nevusu
- Reekscizija
- Observacija, zaščita pred UV žarki

P.A., ♂, 65 let

- Pribl. 1 mesec krvaveča tvorba na hrbtu
- Poškodba?
- v preteklosti dosti izpostavljen UV žarkom, delal na prostem, večkrat opečen
- Družinska anamneza negativna



Obravnava:

- Ekscizija
- Maligni melanom, nodularni tip, Clark III, Breslow 5 mm, do 8 mitoz/mm², blago pigmentiran
- Lab in slikovne preiskave
- Napotitev na O I.
- Kontrole onkolog, dermatovenerolog

M.B., ♂, 44, let

- Ob avskultaciji opažena sprememba na hrbtu
- Sam ne ve nič
- Dosti izpostavljen UV žarkom
- Številni nevusi
- Družinska anamneza negativna



Obravnava:

- Ekscizija
- Maligni melanom pretežno in situ, fokalno invaziven do Breslow 0.25 mm, Clark II, ni ostankov nevusa
- Reekscizija
- Kontrole v dermatološki ambulanti
- Samoopazovanje, zaščita pred UV žarki

- Bolnike spodbujajmo k samoopazovanju!
- Poglejmo kožo!

Zaključek-vprašanja

Katerega bolnika napotimo k dermatologu?

1. S spremembo sumljivo za melanom 0%
2. Po odstranitvi melanoma 0%
3. S številnimi melanocitnimi pigmentnimi nevusi 0%
4. Vse zgoraj navedeno 0%

Melanom?

A: A large, ulcerated, pigmented lesion on the side of a face.

B: A small, raised, pigmented lesion on the chest.

C: A dark, pigmented, macular lesion on the arm.

D: A pigmented lesion on the foot.

Odgovori

1. A+C
2. A+B+C
3. A+B+C+D
4. C

Melanom?

1. A in C 0%
2. A, B in C 0%
3. A, B, C in D 0%
4. C 0%

Pravilni odgovori: vsi (A+B+C+D)

- A: maligni melanom, Breslow 25 mm
- B: maligni melanom, Breslow 8 mm
- C: maligni melanom, in situ
- D: maligni melanom

Melanom? Vsi!

A: A large, ulcerated, pigmented lesion on the side of a face.

B: A small, raised, pigmented lesion on the chest.

C: A dark, pigmented, macular lesion on the arm.

D: A pigmented lesion on the foot.

Odgovori

1. A+C
2. A+B+C
3. A+B+C+D
4. C

Melanom?

A: A dark, pigmented, macular lesion on the arm.

B: A dark, pigmented, macular lesion on the arm.

C: A dark, pigmented, macular lesion on the arm.

D: A pigmented lesion on the foot.

Odgovori

1. B+C
2. A+B+C
3. A+B+C+D
4. C

Melanom?

1. B in C 0%
2. A, B in C 0%
3. A, B, C in D 0%
4. C 0%

Pravilni odgovor: 3: A+B+C+D



Nodularni Breslow 6.0,
Clark IV, ulceracija



Površinsko rastoči Breslow 4
Clark V, ulceracija



Površinsko rastoči
Breslow 0.4, Clark II



Površinsko rastoči Breslow
0.4, Clark II, nepigmentiran

Melanom?



Odgovori:

- 1: A
- 2: B
- 3: A+B
- 4: noben

Melanom?

- | | |
|----------|----|
| 1. A | 0% |
| 2. B | 0% |
| 3. A + B | 0% |
| 4. noben | 0% |



Pravilni odgovor: 3: A+B



Maligni melanom, Breslow 2mm
Clark III, brez ulceracije



Biopsija potrdi maligni
melanom

ŠOLA MELANOMA

prikaz primera
Onkološki inštitut Ljubljana
4.3.2016
asist.dr. Barbara Perič, dr.med.
spec. spl.krg.

47-letni bolnik z melanomom

- ☐ družinska anamneza negativna
- ☐ brez redne terapije, po nefrektomiji zaradi poškodbe
- ☐ odstranjen melanom desnega stopala Breslow 3,5 mm, Clark IV, z ulceracijo, 1 mitoz/mm², stranski rob 2 mm
- ☐ nežna brazgotina stopala, 2 cm velika, čvrsta bezgavka desnih ingvin
- ☐ RTG p.c brez posebnosti
- ☐ UZ trebuha brez posebnosti

Nadaljevanje zdravljenja?

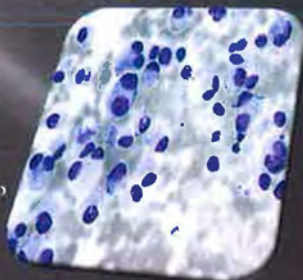
- a) kirurško zdravljenje
- b) diagnostika

Diagnostika?

- a) UZ ingvinalnega predela, citološka punkcija bezgavke
- b) citološka punkcija bezgavke
- c) citološka punkcija bezgavke, PET-CT

Citološka punkcija

- ☐ citološka punkcija bezgavke desno ingvinalno: zasevek melanom
- ☐ PET-CT: povišano kopičenje v 20 mm veliki bezgavki desno ingvinalno



Kirurško zdravljenje?

- a) reekscizija in biopsija bezgavke
- b) reekscizija in ingvinalna limfadenektomija
- c) reekscizija in ingvinoiliakalna limfadenektomija

Ingvinoiliakalna limfadenektomija

▣ histološki izvid:
zasevek 1/19
bezgavk, 3. cm,
prerašča kapsulo,
brazgotina brez
ostankov tumorja

▣ multidisciplinarni
konzilij



Število izoliranih bezgavk?

- a) zadostno, ingvine ≥ 5
- b) premajhno, ingvine ≥ 15
- c) premajhno, ingvine ≥ 10

Nadaljevanje zdravljenja?

- a) sistemsko
- b) adjuvantno, interferon
- c) obsevanje
- d) sledenje

Sledenje po RT

- ▣ kontrolni pregled po 8 mesecih: zatipal 10 mm zatrdlino na vratu levo
- ▣ citološka punkcija: zasevek melanoma
- ▣ PET-CT: povisano kopičenje v predelu brazgotine ingvinalno, drugje NI patoloških kopičenj

Nadaljevanje zdravljenja?

- a) sledenje z UZ vratu
- b) sistemska terapija
- c) obsevanje vratu
- a) kirurško zdravljenje - vratna limfadenektomija

Vratna limadenektomija

▣ histološki izvid:
zasevek v 1/20
bezgavk vratu,
6 mm, ne prerašča
kapsule bezgavke



Nadaljevanje zdravljenja?

- a) sistemsko, oddaljen zasevek
- b) adjuvantno, interferon
- c) obsevanje
- d) sledenje

Sledenje

- ☐ pregled čez 5 mesecev: tipen tumor v koži trebuha, 1 cm, modrikasto proseva, izguba apetita, utrujenost



Ponovitev bolezni?

- a) odvzem krvi, LDH in S100 v mejah normale, sledenje
- b) odvzem krvi, LDH in S100 v mejah normale, citološka punkcija
- c) odvzem krvi, LDH in S100 v mejah, citološka punkcija, PET-CT

Zdravljenje

- a) sistemska terapija, oddaljen zasevek
- b) obsevanje
- c) kirurško zdravljenje - ekscizija
- d) sledenje

Ekscizija

- ☐ histološki izvid: zasevek melanoma v podkožju, ki se širi v epidermis, 3 mm, kirurški robovi b.p.
- ☐ PET-CT: 2 mm velika sprememba podkožja trebuha ne kopiči, povišano kopičenje v predelu ingvín in v podkožju hrbta
- ☐ sledenje

HVALA

IMUNOTERAPIJA PRI METASTATSKEM MELANOMU Prikaz primera

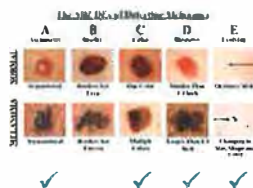
Marija Ignjatović, dr. med.
Matej Pemek, dr. med.
Izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

JR (♂, 1945): ANAMNEZA

- FA: negativna na rakava obolenja
- DB:
 - po operaciji diskus hernije ter po preboleli TBC
 - AH, BHP
- Th: zofenopril, finasterid
- SB: 3 mesece pred pregledom (maj 2010) je žena opazila kožno znamenje na hrbtu

JR (♂, 1945): Izhodiščna obravnava (2.8.2010)

- PS po WHO 0
- Somatski status bp
 - brez lipno povečanih perifernih bezgavk
- Lokalizno (T1b5): papilomatозна tvorba
 - asimetrična
 - rdeča/črna
 - 13 x 10 mm



JR (♂, 1945): OPERATIVNI POSEG

- Diagnostična ekscizija (2 mm varnostni rob)
- HP: MM
 - nodularni
 - Clark IV
 - Breslow 3.2 mm
 - št.mitoz na 1mm²: 2
 - brez ulceracije
 - ne sega v ekscizijske robove
- Stadij primarnega tumorja
pT3a



Ali je s tem posegom kirurška obravnava zaključena?

- Da, melanom je bil izrezan v zdravo
- Ne, potreben je varnostni rob velikosti 0,5 cm
- Ne, potreben je varnostni rob velikosti 2 cm
- Ne, potreben je varnostni rob velikosti 5 cm

JR (♂, 1945): Reekscizija

T	DEBELINA	VARNOSTNI ROB
pTis	Melanoma in situ	0.5 cm
pT ₁ /pT ₂	< 2 mm	1 cm
pT ₃ /pT ₄	> 2 mm	2 cm

HP: brazgotina brez rezidualnega melanoma



Ali je s tem diagnostična obravnava zaključena?

- a) Da
- b) Ne, potrebno je opraviti UZ lokalnih bezgavk in biopsijo varovalne bezgavke
- c) Ne, potrebno je opraviti PET CT

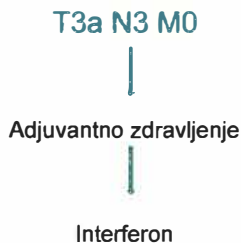
pT1	Brez drugih zamejljenih preiskav
pT1b - pT3a	UZ bezgavk + SLNB
pT3a - pT4	PET CT

JR (♂, 1945): Biopsija varovalnih bezgavk (30.9.2010)

- Predoperativna limfoscintigrafija
 - Desna pazduha: 2 vroči bezgavki
 - Proti nadlahti: 1 vroča bezgavka
- Odstranjene bezgavke
 - 1. reda (3 - vroče, modre in aktivne)
 - 2. reda (1 - modra in slabo aktivna)
- HP: mikrozasavki MM
- PET CT: brez jasnih patoloških kopičenj

JR (1945, ♂): Stadij Tu - IIIc

- November 2010
- Aksilarna disekcija desno
- N (0/25)



JR (♂, 1945): Interferon

- December 2010 – december 2011
- 20 MIE/m² (20x, iv, 5xT) → 10 MIE/m²(sc, 3xT)
- SU:
 - Suha usta, kovinski okus, slabši apetit, izguba TT
 - Občasni glavobol
 - Prehodna subfebrilnost
 - Utrujenost

JR (1945, ♂): Redne kontrole

- December 2011 – maj 2014 (kirurgi)
- LABORATORIJ
 - LDH v mejah normale
 - S-100 (0,114)
- 12.6.2014 (+3 leta in 9 mesecev)
 - [Povodarna bezgavka](#)
 - [L supraklavikularno & L aksilarno](#)
- CITOLOŠKA PUNKCIJA
 - Metastaze MM
- PET CT
 - Metastaze v bezgavkah L supraklavikularno, L aksilarno, L subpektoralno

JR (1945, ♂, 1945): Razsoj boleznj v bezgavke, B-raf mutran tumor (V600E)

- BRAF INHIBITOR: Vemurafenib 240 mg tbi
- Fototoksičnost, srbečica kože, hiperkeratoza pel, cornu cutaneum
- 4 tbi./12h → 3 tbi./12h → 2 tbi./12h
- PET CT
 - September 2014: regres boleznj - brez patološkega kopičenja v bezgavkah
- 18.6.2014-30.1.2015

JR (♂, 1945): Progres bolezni (+7.5 mesecev po uvedbi vemurafeniba)

- L aksila: tipni 2 bezgavki (cca. 2 cm)
- Laboratorij:
 - LDH & S-100 → n
- PET CT (januar 2015): patološko kopičenje v bezgavkah
 - L supraklavikularno
 - L aksilarno
 - L subpektoralno

II linija terapije (5.2.2015)

Ipilimumab
(3mg/kg TT/3T)
4 cikluse

JR (1945, ♂): Ocena zdravljenja z Ipilimumabom

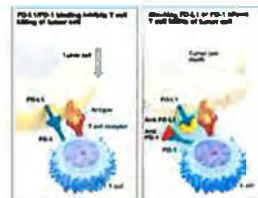
- L aksila: tipni 2 bezgavki (velikost 3 cm oz. 2 cm)
- Laboratorij: bp
- PET CT (junij 2015): nadaljni progres metastaz v bezgavkah
 - L supraklavikularno
 - L aksilarno
 - L subpektoralno



Kako naprej?

1. Bolezen je na imunoterapiji napredovala, specifična onkološka terapija je izčrpana
2. Ponovno uvedemo zdravljenje z B-RAF inhibitorjem
3. Na voljo imamo tudi druge oblike imunoterapije
4. Odločimo se za uvedbo kemoterapije

JR (♂, 1945): Uvedba zdravljenja s pembrolizumabom (13.7.2015)



• PD1 protitelo

• PEMBROLIZUMAB
• (2 mg/kg TT/3 tedne)

JR (♂, 1945): Pembrolizumab

• Najpogostejši stranski učinki

- Splošna utrujenost
- Izpuščaj
- Artralgija
- Kašelj
- Inapetenca
- Vrtigo
- Glavobol
- Driska



JR (♂, 1945): Ocena zdravljenja s pembrolizumabom (oktober 2015)

- PET CT: Izrazit regres
 - Normalizacija metabolne aktivnosti v aksilarnih bezgavkah



Povzetek

- Avgust 2010: diagnoza in ekscizija
- December 2010 – december 2011: adjuvantna terapija z interferonom
- Maj 2014: razsoj bolezni v oddaljene bezgavke
- Junij 2015 – januar 2015: terapija z BRAF inhibitorjem (+7.5 mesecev, mPFS 7.2 meseca)
- Februar 2015 – junij 2015: progres na terapiji z Ipilimumabom
- Julij 2015: uvedba pembrolizumaba – regres bolezni
- Marec 2015 (+22 mesecev): PET CT?



Hvala za pozornost!

OBVLADOVANJE NEŽELENIH UČINKOV ADJUVANTNE TERAPIJE Z INTERFERONOM ALFA - KLINIČNI PRIMERI 12. šola o melanomu

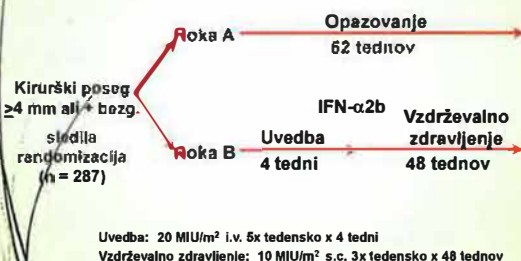
Nežka Hribernik, dr. med.
Dr. Martina Reberšek, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, 4. marec 2016

1. ADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

- IFN- α 2b v visokih odmerkih se je v kliničnih raziskavah edini izkazal za učinkovitega v adjuvantnem zdravljenju bolnikov z melanomom z visokih tveganjem za ponovitev bolezni (stadij II, III)
- Podaljša celokupno preživetje in čas do ponovitve bolezni

1. KLINIČNA RAZISKAVA E1684:



J Clin Oncol 1996;14:3-17

1. E1684: REZULTATI



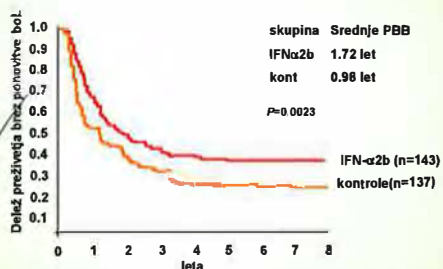
Vpliv visokodoznega IFN- α 2b pri 6.9 letnem sledenju:

- Značilno izboljša srednje preživetje brez ponovitve bolezni (PBB) 1.72 leta proti 0.98 leta ($P=0.0023$)
- Izboljša srednje celokupno preživetje (CP) 3.82 leta proti 2.78 leta ($P=0.0237$)
- 5-letno PBB : 37% proti 26%
- 5-letno CP: 46% proti 37%

J Clin Oncol 1996;14:3-17

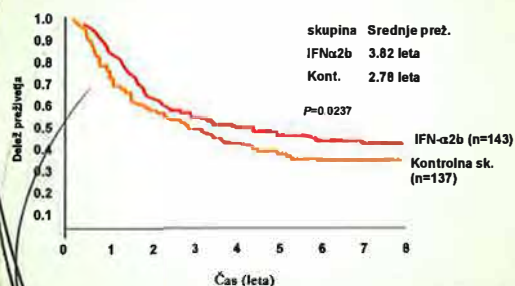
J Clin Oncol 1996;14:3-17

1. E1684: PREŽIVETJE BREZ PONOVIKVE BOLEZNI



J Clin Oncol 1996;14:3-17

1. E1684: CELOKUPNO PREŽIVETJE



J Clin Oncol 1996;14:3-17

2. SHEMA PREJEMANJA IFN- α 2b

UVEDBA

20 milijonov IE/m² na dan, i.v., 20 min infuzija
5 x na teden, 4 tedni
kontrola enkrat na teden (KKS, DKS, hepatogram)

VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE

10 milijonov IE/m² na dan, s.c.
3 x na teden (vsak drugi dan), 48 tednov
kontrola dvakrat mesečno, izmenično osebni zdravnik (KKS, DKS, hepatogram) in internist onkolog (tudi ostalo)

3. RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE

- Srčnožilne in pljučne bolezni (KOPB)
- Huda ledvična in jetena insuficienca
- Metabolne bolezni
- Psihiatrične bolezni, epilepsija
- Neurejena sladkorna bolezen
- Bolezni ščitnice
- Avtoimune bolezni
- Imunosupresija po transplantaciji
- Starost > 70 let ?



4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA (1)

- Splošni simptomi: **zvišana telesna temperatura, gripozni sindrom, utrujenost, mialgija, artralgije, splošno slabše počutje**
- Presnovne in prehranske motnje: **anoreksija, hujšanje, dehidracija, žeja, ↓Ca, ↑urat, hipertriglicidemija**
- Zavora kostnega mozga: **levkopenija, trombocitopenija, ...**
- Motnje delovanja jeter: **↑AST/ALT, hepatomegalija**
- Bolezni živčevja: **omotica, glavobol, zmanjšana koncentracija, tremor, ...**
- Večja dojemljivost za infekcijske bolezni: virusne okužbe, ...

4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA (2)

- Psihiatrične motnje: **čustvena labilnost, razdražljivost, nespečnost, depresija, agresivnost, samomorilne misli, ...**
Psihiatrična obravnava, simptomi tudi 6 mes po koncu terapije
- Pojav avtoprofitelov (aTG, ANA, ACL) in avtoimunskih bolezni: sarkoidoza oz. poslabšanje sarkoidoze, SLE, vaskulitis, pojav RA oz. poslabšanje RA
- **Hiper/hipotiroidizem**
- Akutne preobčutljivostne reakcije
Redko, zaradi prehodnega izpuščaja ni potrebna prekinitev
- SB oz. poslabšanje SB

4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA (3)

- Koža: **alopecija, srbež, suha koža, potenje**, pojav psoriaze oz. poslabšanje, eritematozni ali makulopapulozni izpuščaji, ...
- GIT: **navzea, bruhanje, driska, stomatitis, dispepsija**, abdominalne bolečine, zaprtje/vodeno blato
- Pljučne bolezni: **suh kašelj**, pljučni infiltrati, pnevmonitis, pljučnice
Ob simptomih RTG pc in meritve pljučne funkcije
- Očne bolezni: **zamegljen vid**, konjunktivitis, bolečine
- ČŠS: otopelost, koma, encefalopatija (starostniki)
- KVS: palpitacije, tahikardija, hipertenzija, obstoječe motnje ritma

4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA (4)

Delež neželenih učinkov glede na stopnjo

Adverza event	Pacienti, percent	
	infuzijski 1. in 2. teden	48 tednov (samo 2)
Fatiga	34	21-24
Fevur	17	18
Myqis	15	11-17
Myqis	16	5-9
oparlog	18	5
Myqis+oparlog	12	10-10
Myqis+AST	13	14-23
Myqis+oparlog+AST	16	11-18

Myqis: interferon alfa-2b; oparlog: interferon alfa-2a; AST: aspartatna aminotransferaza

1. teden: 1. in 2. teden; 2. teden: 3. in 4. teden; 48 tednov: 48 tednov; samo 2: samo 2. teden

Myqis+oparlog: kombinacija Myqis in oparlog; Myqis+AST: kombinacija Myqis in AST; Myqis+oparlog+AST: kombinacija Myqis, oparlog in AST

4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA (5) Citokini v povezavi s toksičnostjo IFN

- Citokini vplivajo na hipotalamusno – hipofizno - ščitnično/adrenalno/gonadalno os

- Vpliv na nivo dopamina in serotonina v CZŠ



5. OBVLADOVANJE NEŽELENIH UČINKOV i.v. aplikacije

- Paracetamol (30 minut pred in 2-4 ure po infuziji)
- Antiemetiki
- Dobra hidracija (do 3l/dan)
- NSAID pri glavobolu in bolečinah v mišicah in sklepih
- Pomen zdravega načina prehranjevanja
- Pravilna nega suhe kože
- Zgodnja detekcija depresije



5. OBVLADOVANJE NEŽELENIH UČINKOV s.c. aplikacije (1)

- Podkožna aplikacija zvečer pred spanjem
- Paracetamol 1 uro pred aplikacijo
- NSAID ob bolečinah v mišicah in sklepih
- Glavobol kot posledica dehidracije ali s histaminom pogojen odgovor:
hidracija
nesedativni antihistaminik (loratadin)
- Depresija:
zgodnje odkrivanje, anti depresivi (SSRI's)



5. OBVLADOVANJE NEŽELENIH UČINKOV s.c. aplikacije (2)

- Utrujenost ("fatigue") -

Prepoznava

Drugi vzroki: dehidracija, anemija, depresija, nezadostna prehrana, hormonske motnje, druga zdravila, motnje spanja, stres, nezadostna fizična aktivnost, izguba telesne teže

Telurna aktivnost 20 – 30 min dnevno, 3x tedensko

Medikamentozna terapija

Sprostitutvene tehnike



6. PRILAGAJANJE ODMERKA IFN- α 2b

- Hudi neželeni učinki – 3. stopnja toksičnosti
Ns 500/mm³, ALT/AST naraste na ≥ 5 x zg. mejo normale

Začasna prekinitev IFN- α 2b, ponovna uvedba v 50% odmerku

- Trdovratna intoleranca po prilagoditvi odmerka, Ns 250/mm³, ALT/AST naraste na ≥ 10 x zg. mejo normale

Motnje ščitnice, hipofize, depresija, samomorilnost

Trajna prekinitev terapije IFN- α 2b

8. KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 1

45 – letna bolnica, st. po op. melanoma kože lumbalno desno, primarno stadij IIB

- 27.2.2013 operacija, 10.4.2013 reekscizija in biopsija varovalne bezgavke
- 27.5.2013 začetek aplikacij IFN- α 2b v visokih odmerkih
- 25.11.2013 znižanje odmerka s.c. aplikacij IFN- α 2b
- 23.12.2013 prehodna prekinitev zaradi \uparrow AST/ALT
- 17.1.2014 kontrola v ambulatorni za nadaljevanje zdravljenja, pojav izpuščajev obeh goleni (pordelo, boleče, srbeče, trdo)

8. KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 1



Rdeče, trdo na otip, blago srbeče

KAKO UKREPATI?

1. Bolnico napotimo v urgentno dermatološko ambulantno, saj gre za življenje ogrožajoče stanje
2. Bolnico pod nujno napotimo k pulologu na Kliniko Golnik, saj gre klinično za jasen nodozni eritem v sklopu sarkoidoze
3. Predpišemo Advantan mazilo
4. Dokončno prekinemo z IFN- α 2b, saj je bolnica verjetno alergična na IFN- α 2b
5. Zaonkrat ni razloga za prekinitov zdravljenja z IFN α 2b, saj gre za eritematozni izpuščaj, ki se lahko pojavi med zdravljenjem IFN- α 2b

8. KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 1 ERITEMATOZNI IZPUŠČAJ

- Ni razlog za prekinitov
- Ob simptomih s strani pljuč RTG p/c in meritve pljučne funkcije
- 24.2.2014 ponovna kontrola v ambulantni, spontan regres kožnih infiltratov ob terapiji z IFN- α 2b

8. KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 2

50 – letni bolnik, st. po op. kožnega melanoma desno ledveno, primarno st. IIIA (pT2aN1aM0)

- 16.9. – 21.10.2013: i.v. aplikacije IFN- α 2b v visokih odmerkih
- 28.10. – 22.12.2013: s.c. aplikacije IFN- α 2b
- 23.12.2013: TSH 0.01, T3 10.0, T4 27.8, ob tem brez kliničnih znakov in simptomov hipertiroze: prekinitov terapije
- 6.1.2014: klinični znaki in simptomi hipertiroze
TSH <0.005, T3 29.3, T4 65.6, S-100 in LDH v mejah normale
Napofitev k tirologu, nujno: bazedovka, uveden tiamazol (Athyrazol®)
- 20.1.2014: na kontroli klinično izboljšanje,
TSH <0.005, T3 19.1, T4 42.4, LDH v mejah normale

8. KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 2 HIPERTIROZA - KAKO UKREPATI?

1. Vseeno nadaljujemo z zdravljenjem z IFN- α 2b, saj so študije pokazale, da enoletno zdravljenje podaljša celokupno preživetje in čas do ponovitve bolezni
2. Zaključimo z adjuvantno terapijo z IFN- α 2b, saj gre za resen neželeni učinek zdravljenja

8. KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 3

30 – letna bolnica z melanomom kože desne nadlahti, primarno st. IIIA (pT4aN1aM0), porod septembra 2013

- 19.7.2013 operacija, 7.10.2013 reekscizija
- 2.12. – 24.12.2013: 18x i.v. aplikacija IFN- α 2b
- 30.12.2013: utrujenost, oslabelost, obstipacija – prekinitov IFN- α 2b
- 6.1.2014: v zadnjem tednu nespečnost, jokavost, zaskrbljenost, tiščanje v prsnem košu, jemala anksiolitik (Hexel®)

KAKO UKREPATI?

1. Ne uvedemo s.c. IFN- α 2b, bolnico pod nujno napolimo na pregled pri psihiatrinji na oddelek za psiho-onkologijo, uvedemo antidepresiv
2. Bolnica najverjetneje ne spi zaradi dojenčka, zato svetujemo pregled pri pediatru, gospa pa naj nadaljuje z zdravljenjem z IFN- α 2b
3. Bolnico potolažimo, da so njene težave povsem običajne ob tem zdravljenju. S časom se bo ona in njena okolica navadila in sprejela, da je slabše razpoložena.

8. KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 3 PSIHOZA, MOTNJA RAZPOLOŽENJA, SAMOMORILNOST

- 27.1.2014: hospitalizirana v PB v Vojniku zaradi psihoze s halucinacijami, samomorilnimi nagnjenji, uvedena večletna psihiatrična terapija
- 10.2.2014: še vedno v PB v Vojniku, psihično izboljšanje, zaključeno adjuvantno zdravljenje z IFN- α 2b, sledenje



ZAKLJUČKI O ADJUVANTNEM ZDRAVLJENJU

- Zdravljenje bolnikov z melanomom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni z IFN- α 2b v visokih odmerkih po operaciji podaljša celokupno preživetje in čas do ponovitve bolezni.
- Glede na rezultate E1684 je bilo zdravljenje z IFN- α 2b registrirano v ZDA in v Evropi.
- IFN- α 2b v visokih odmerkih je zaenkrat edino priporočeno adjuvantno zdravljenje.
- Številni neželeni učinki so obvladljivi z dobrim sodelovanjem.

J Clin Oncol 2009; 18:2444-2450.

VPRAŠANJA in KOMENTARJI



HVALA ZA POZORNOST

Tarčno zdravljenje napredovelega melanoma z vemurafenibom in kobimetinibom

Klinični primer

Nina Fokter Dovnik, dr. med.
Mag. Zvezdana Hlebanja, dr. med.

Bolnik J.B., 56 let

- Prvi pregled na OI 10. 3. 2005
- Anamneza:
 - od rojstva znamenje na hrbtu
 - v zadnjem času spremenilo
 - dvakrat zakrvavelo
- Klinični pregled:
 - odličen performans
 - evidenten melanom na hrbtu
 - regionalne bezgavke niso tipno povečane
- LDH in S-100 v mejah normale

Zamejitvene preiskave

- UZ pigmentnega znamenja: globina 1,6 mm
- UZ vratu, SCL regije in desne aksile: brez prepričljivo patoloških bezgavk
- RTG p.c.: brez znakov za zasevke
- UZ trebuha: brez znakov za zasevke

Operacija

- 16. 3. 2005
- Biopsija varovalne bezgavke iz obeh pazduh
- Radikalna ekscizija melanoma z robom 2 cm

Histološki izvid

- Breslow 2,03 mm, Clark IV
- Brez ulceracije
- Radialna rast površinsko rastočega tipa, brez vertikalne rasti
- Blaga limfoidna infiltracija, brez vaskularne invazije, brez satelitskih mikroinfiltratov
- Kirurški robovi prosti
- Negativne varovalne bezgavke (0/4)

→ Stadij IIA (T3a N0 M0)

Vprašanje 1

Kako ravnamo glede na histološki izvid?

1. Potrebna je dodatna operacija.
2. Bolniku ponudimo dopolnilno zdravljenje z interferonom.
3. Indicirano je sledenje.

Ponovitev bolezni

- Junija 2014 pregledan zaradi 3 tedne trajajočih bolečin pod DRL, hujšanja
- CT toraksa in abdomna: spremembe obojestransko na **pljučih** velikosti do 20 mm, številne hipodenzne lezije v **jetrih** do 20 mm, sprememba v desni **nadledvičnici** 10 mm, sklerotično-litične lezije **skeleta**
- Status b.p.
- LDH 3,72; **S-100** 0,274

Vprašanje 2

Ali je potrebna verifikacija zasevkov?

1. Da.
2. Ne.

UZ vodena punkcija zasevka v jetrih

- Citološki izvid: metastaza malignega melanoma
- Konzilij za maligne melanome
- Indicirano sistemsko zdravljenje

Vprašanje 3

So pred začetkom sistemskega zdravljenja potrebne dodatne preiskave?

1. Ne.
2. Potreben je PET/CT.
3. Potrebno je določiti BRAF genotip.
4. Potrebna sta PET/CT in določitev BRAF genotipa.

Dodatne preiskave

- BRAF mutant (V600E)
- PET/CT:
 - zasevki v jetrih
 - pljučih desno
 - bezgavkah v toraksu
 - obeh nadledvičnicah
 - difuzno po skeletu
 - v paravertebralni miškulaturi



Uvedba sistemskega zdravljenja

- 25. 7. 2014
- Edina težava bolečine v desnem hemitoraksu
- PS po WHO 1
- **LDH** 4,58; **S-100** 0,410
- Vemurafenib 960 mg/12 h
- Bisfosfonat

Neželeni učinki zdravljenja

- Blag srbeč kožni izpuščaj
- Pojav 3 kožnih sprememb 7 tednov po začetku zdravljenja – videz bradavic, pokritih s krusto
→ ekscizija

Vprašanje 4

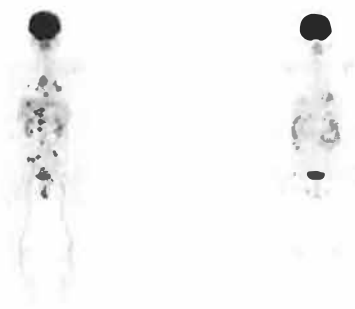
Katera tumorska sprememba na koži se najpogosteje pojavlja kot neželeni učinek zdravljenja z vemurafenibom?

1. Bazalnocelični karcinom.
2. Ploščatocelični karcinom.
3. Nov primarni melanom.
4. Navadna bradavica.

Neželeni učinki zdravljenja

- Blag srbeč kožni izpuščaj
- Pojav 3 kožnih sprememb 1,5 meseca po začetku zdravljenja – videz bradavic, pokritih s krusto
- 2 ploščatocelična karcinoma in situ in invazivni ploščatocelični karcinom, izrezani v zdravo

Učinek zdravljenja



24. 7. 2014

22. 10. 2014

Nadaljevanje zdravljenja

- Občasen pojav rdečice po obrazu po izpostavitvi soncu
- Keratoakantomi
- Blage parestezije po prstih rok in nog
- Nepojasnjena blaga ledvična insuficienca
- PET/CT po 10 in 14 mesecih: stagnacija bolezni

Dodatek kobimetiniba

- November 2015 (po 16 mesecih zdravljenja)
- Vključitev v program sočutne uporabe
- Priključen kobimetinib 60 mg dnevno (3 tedne, 1 teden pavze)
- Terapijo dobro prenaša
- Kontrolni PET/CT 29. 1. 2016: stagnacija v bezgavkah in dodaten regres v jetrih in pljučih

Zaključek

- Srednji PFS v raziskavi BRIM-3: 5,3 meseca
- Srednji PFS v raziskavi coBRIM: 9,9 meseca
- Bolnik J.B. se zdravi 20. mesec (16 mesecev monoterapije z vemurafenibom, 4 mesece kombinacija s kobimetinibom)

Chapman PB et al. N Engl J Med 2011; 364: 2507-16.
Larkin J et al. N Engl J Med 2014; 371: 1867-76.





STEREOTAKTIČNA RADIOKIRURGIJA (SRS)

- Stereotaksija - iz grščine στερεος in τακτική, kar pomeni prostorska dispozicija
- Radiokirurgija – obsevanje z enim samim visokim odmerkom
- Lars Leksell 1951, 1962 Gamma knife, 1982 linearni pospeševalnik
- Prostorsko načrtovanje in obsevanje
- Hitri padec odmerka izven obsevanega volumna
- Metastaze, nekateri primarni tumorji, žilne malformacije, nekatera funkcionalna stanja

SRS pri možganskih metastazah

- Pogosto dojka, pljuča, ledvica, maligni melanom
- Omejeno število dobro omejenih lezij
- Rekurzivna particijska analiza (RPA) za oceno primernosti bolnika za postopek
- Občasno hipofrakcionirana stereotaktična radioterapija (velikost in lokalizacija lezij)
- Uporaba stereotaktičnega okvirja ali pa slikovno vodena

Sperduto et al. J Clin Oncol. 2012

A – dojka
 B – nedrobnocelični pljučni rak
 C – drobnocelični pljučni rak
 D – melanom
 E – ledvica
 F – gastrointestinalni tumorji

GRADED PROGNOSTIC ASSESSMENT

Parameter	HR	95% CI	P-value
Age	1.02	0.99 - 1.05	0.001
Sex	1.05	0.98 - 1.12	0.15
Performance	1.15	1.05 - 1.26	<0.001
ECOG	1.15	1.05 - 1.26	<0.001
Time to next treatment	1.05	1.02 - 1.08	<0.001
Number of lesions	1.05	1.02 - 1.08	<0.001
Lesion size	1.05	1.02 - 1.08	<0.001
Location	1.05	1.02 - 1.08	<0.001
Time to next treatment	1.05	1.02 - 1.08	<0.001

SRS v Sloveniji

- Od sredine 2007
- Do konca leta 2010 s stereotaktičnim okvirjem, od sredine 2011 samo še slikovno vodena
- 142 stereotaktičnih procedur do konca 2012, 63 SRS, ostalo frakcionirano
- 7 bolnikov z malignim melanomom, vsi SRS

SRS pri možganskih metastazah malignega melanoma

- Srednja starost 56,5 let (47 - 62)
- 4 – m, 3 – ž
- Število metastaz 4- 1, 2- 2, 1- 3
- RPA razred 6- 2, 1- 1
- WBRT 30 Gy pred SRS- 3, ne- 2, pred več meseci po op 2
- 2 bolnika operacija pred časom, 1 metastaza v meduli oblongati,

Rezultati

- Srednje preživetje 6,85 mesecev (SD 2,89)
- Učinek 2 x CR, 3 x SD, 2x ni evaluacije
- Progres v CŽS 1x - medula oblongata, 1 x izven področja SRS, 1x progres lezije po 1 letu



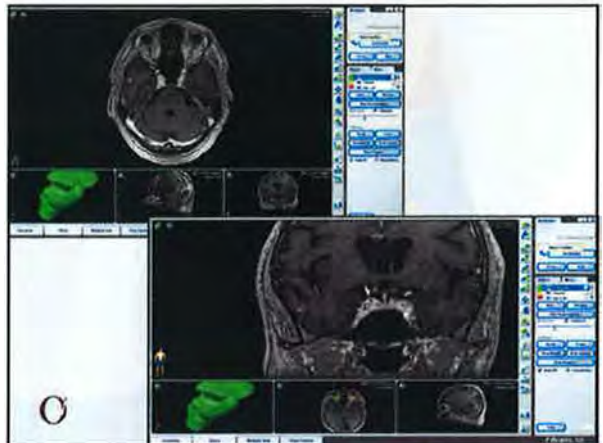
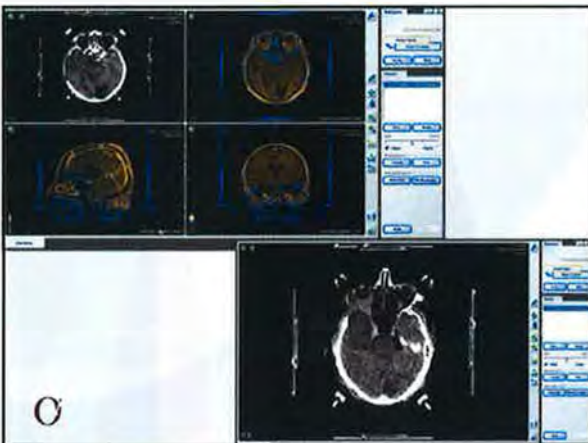
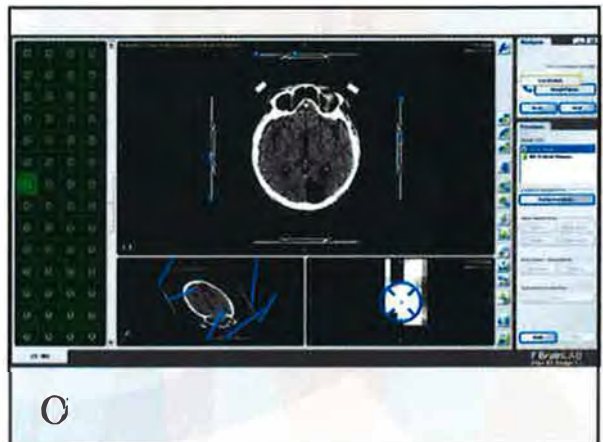
Primer 1

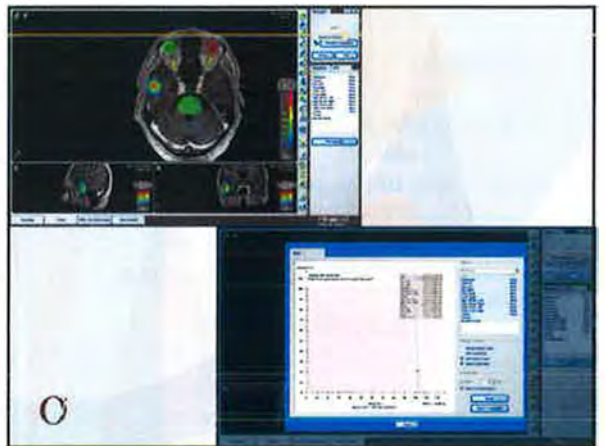
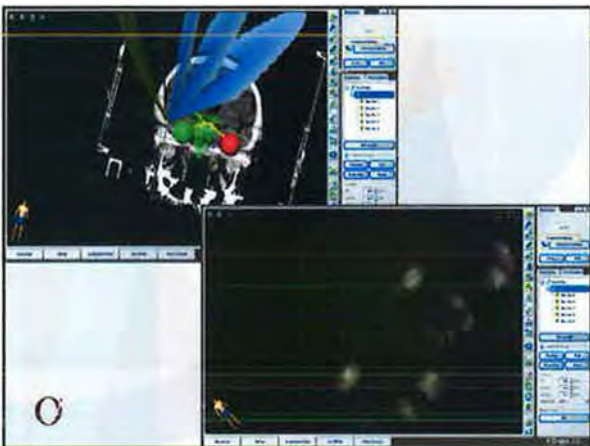
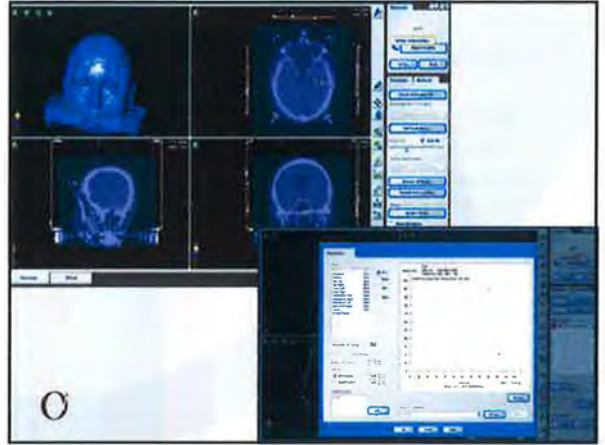
- 47 letni bolnik
- Neznana primarna lezija
- Disekcija ingvinalnih bezgavk, brez pooperativnega zdravljenja (2008)
- 5 cm zasevek okcipitalno, 3 mm sumljiva lezija d temporalno
- Operacija okcipitalno, WBRT 30 Gy #10 frakcij (10/2010)
- Temozolomid
- Progres lezije d temporalno (03/2011)



Primer 1

- 3.5.2011 SRS, 25 Gy # 1 frakcija
- 10.8.2011 MRI CR
- 16.11.2011 MRI progres izven obsevanega področja, infiltracija mening
- 12/2011 paliativna RT 24 Gy # 8 frakcij
- Asimptomatski, KT FOLFIRI, bevacizumab 3 ciklusi
- Bolnik spomladi 2012 umrl







Primer 2

- 55 letni bolnik
- 2005 znamenje v predelu d. rame, mm- Clark IV, Breslow 1,9; rob 6 mm od tumorja; varovalna bezgavka: mikrozasevek pod desno ključnico, aksila, vrat negativno
- pazdušna in vratna disekcija bezgavk
- reekscizija prim brazgotine
 - histološko ni bezgavke 0/50
 - brazgotina ni rezidualnega tumorskega tkiva

Primer 2

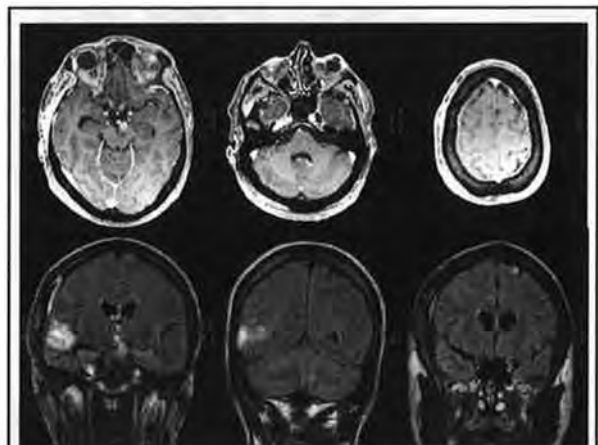
- stadij III A; Interferon 40000000 I.E. 5x tedensko, Interferon 20000000 I.E. 3x tedensko
- 09/2006: recidiv d. Infraklavikularno, 10/2006 resekcija recidiva; metastatski mm; 6 bezgavk, mikroskopske metastaze v podkožnem maščevju
- pooperativna radioterapija 52,5 Gy #21fr, do 09/2006
- 04/2008 zasevki v vranici; splenektomija; spremljanje

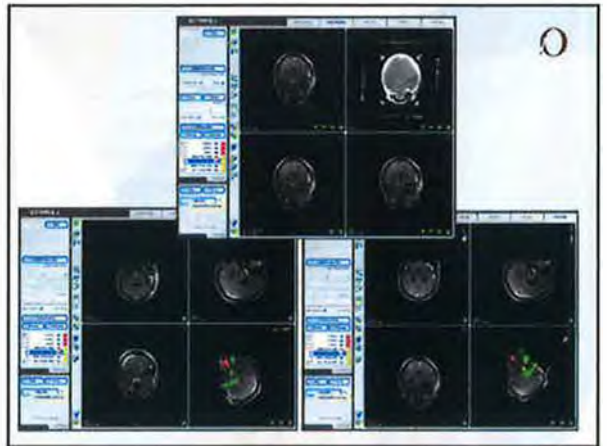
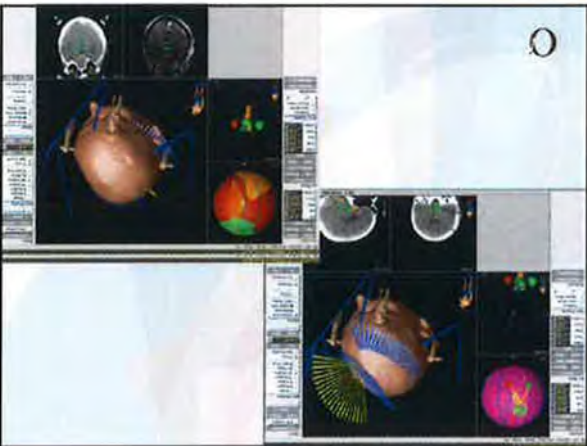
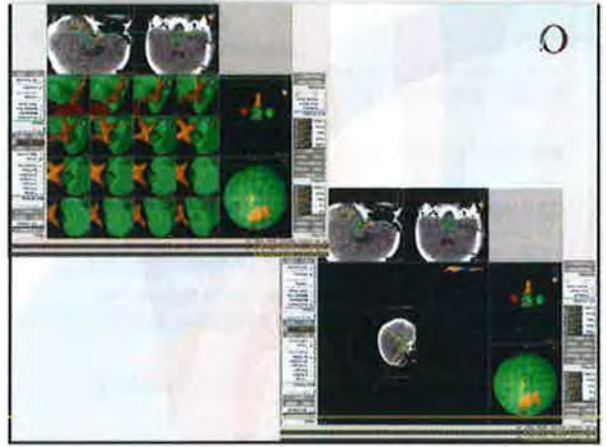
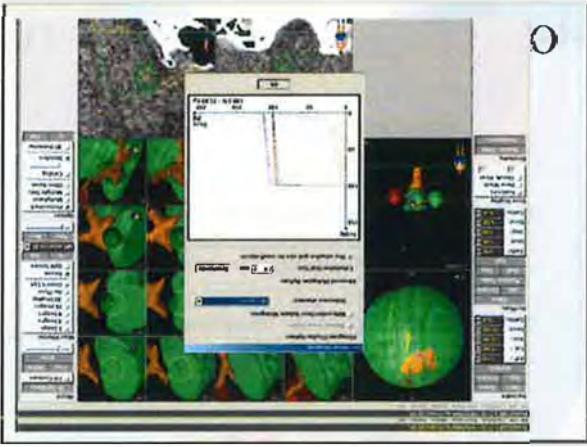
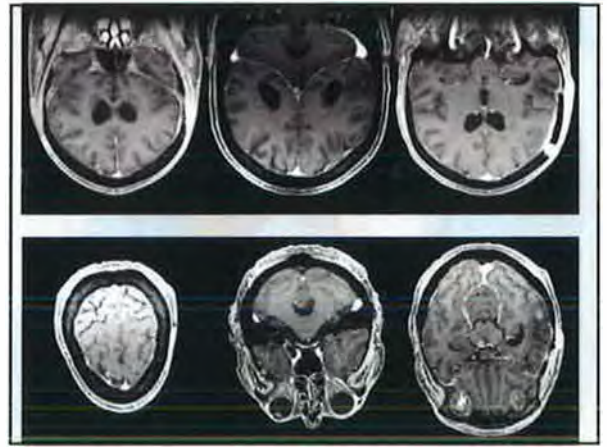
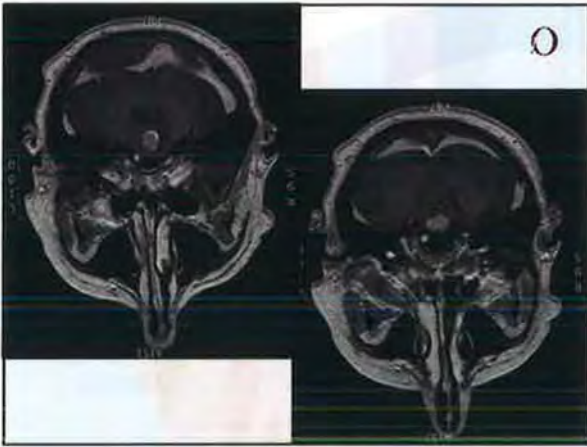
Primer 2

- 01/2009 metastaza temporoparietalno desno 3x2 cm, manjša v levi polovici ponsa
- PET-CT: meta. tik za levim m. rectus abdominis, L3, d temporoparietalno
- operacija zasevka d temporoparietalno; WBRT TD 30 Gy #10 frakcij
- Načrtovana SRS: MRI za načrtovanje: T1, KS, 0,8 mm
 - poleg odstranjene metastaze in metastaze v ponsu še 2 metastazi, 6 mm l frontalno, 7 mm medialno v l cerebelarni hemisferi

Primer 2

- SRS vseh treh rezidualnih lezij
 - l. frontalno 20 Gy; l. cerebralni pedunkel 18 Gy;
 - l. cerebelarna hemisfera 18 Gy
- 06/2009; MRI:tumorske formacije v področju operativniga področja skoraj ni več videti, vidni le še ostanji. Tudi metastaze ob 4. ventriklu cerebelarno levo kot tudi ob levem cerebralnem pedunklu so manjše. Novih lezij intrakranialno ni videti.





Primer 3

Bolnica 55 let
2010 operacija tumorja v pinealni regiji
makroskopsko v zdravo v enem kosu
ni drugih lezij na koži ali povečanih bezgavk
PET-CT hipermetabolne bezgavke na vratu
reaktivne

konzilij: spremljanje pri operaterju

2013 adnoca pljuč pT3N0M0

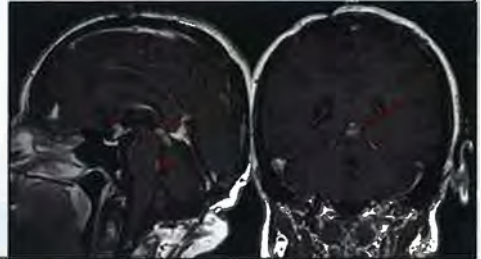
lobektomija

○ adjuvantna terapija



Primer 3

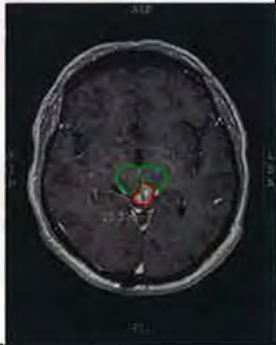
11.3.2015 MR sum na ponovitev melanoma v CŽS
nevrokirurg: spremembe niso operabilne



Primer 3

možgansko deblo v
neposredni bližini
tumorja

SRS omejitve
možgansko deblo:
<1ccm 12 Gy



Primer 3

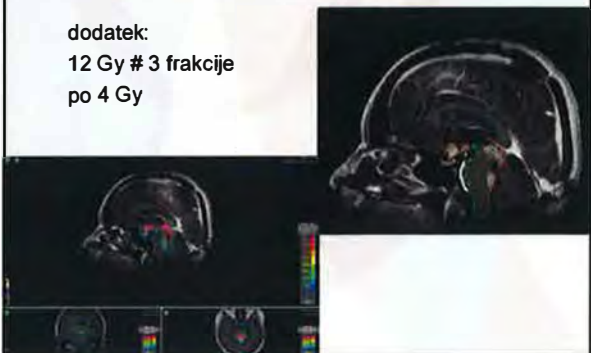
obsevanje ventrikularnega sistema
36 Gy # 12 frakcij po 3 Gy
CT 11. 11. 2015 regres

še stereotaktični boost



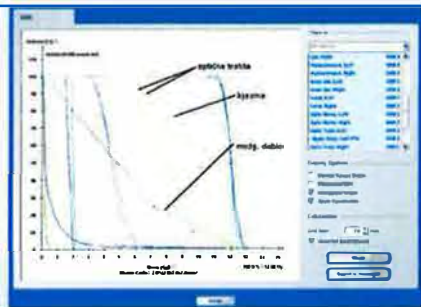
Primer 3

dodatek:
12 Gy # 3 frakcije
po 4 Gy



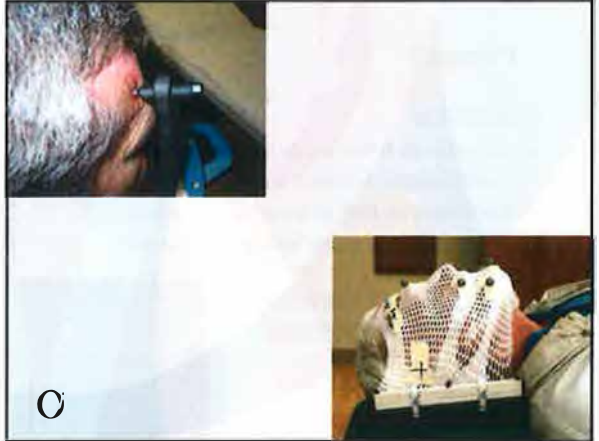
Primer 3

omejitve za radiokirurgijo presežene, možna SRT



SRS

- SRS je lahko učinkovita kot reševalna terapija po operaciji
- SRS ne more odpraviti učinka mase, ki ga povzroča tumor
- SRS ne zmanjša edema
- Večinoma so progresi izven obsevanega področja (lokalna terapija)
- Možno je frakcionirano obsevanje (npr. Možgansko deblo)
- Ob uporabi maske je udobje bolnika večje
- Bolniki, ki so **RPA razred 3 niso** kandidati za SRS, saj le ta ne doda k preživetju



Zaključki

- Stereotaktična radiokirurgija je učinkovito orodje za paliacijo omejenega števila možganskih zasevkov
 - postopek je enakovreden operativnemu zdravljenju
 - ni invaziven
 - ambulanten



ZAKLJUČKI

- zaenkrat postopek izvajamo pri zasevkih v centralnem živčevju
- Pripravlja se protokol za stereotaktično zdravljenje zasevkov drugod po telesu (področje ORL, skelet,...)



ZAKLJUČKI (leto 2011)

- v letu 2010 na OI pričel obratovati NovalisTX
- v načrtu pričetek ekstrakranialne stereotaksije
 - solitarne lezije v hrbtenici
 - pljuča
 - jetra
 - prostata



ZAKLJUČKI

- v letu 2010 na OI pričel obratovati NovalisTX
- v načrtu pričetek ekstrakranialne stereotaksije
 - solitarne lezije v hrbtenici (prve izkušnje v pripravi protokol)
 - pljuča
 - jetra
 - prostata

