



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



Slovensko Zdravniško Društvo
Sekcija za internistično onkologijo

KATEDRA ZA ONKOLOGIJO

14. ŠOLA MALIGNEDA MELANOMA

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
09. MAREC 2018

Strokovni odbor:

izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
prof. dr. Marko Hočevar, dr.med.
prof. dr. Primož Strojani, dr.med.
asist. dr. Martina Reberšek, dr.med.

Organizacijski odbor:

izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
asist. dr. Martina Reberšek, dr.med.
Marko Boc, dr.med.
ga. Lidija Kristan

Urednika zbornika:

Marko Boc, dr.med.
asist. dr. Martina Reberšek, dr.med.

Organizator in izdajatelj (založnik):

Onkološki inštitut Ljubljana
Sekcija za internistično onkologijo
Katedra za onkologijo

Ljubljana, marec. 2018

VSEBINA 14. ŠOLE MALIGNEGA MELANOMA:

<i>B. Perić:</i> Epidemiologija in genetika melanoma.....	6
<i>T. Mesti, J. Ocvirk:</i> Vloga biomarkerjev v sistemske zdravljenju melanoma	18
<i>M. Marolt-Mušič:</i> Slikovne preiskave pri bolnikih z melanomom	30
<i>B. Luzar:</i> Vloga patologa v diagnostiki malignega melanoma.....	52
<i>M. Hočevnar:</i> Kirurško zdravljenje malignega melanoma.....	100
<i>J. Ocvirk:</i> Sistemske dopolnilno zdravljenje malignega melanoma.....	116
<i>J. Knez, M. Reberšek:</i> Primer bolnika - dopolnilno zdravljenje.....	133
<i>M. Reberšek:</i> Sistemske zdravljenje malignega melanoma-kemoterapija.....	138
<i>J. Ocvirk:</i> Sistemske zdravljenje razsejanega malignega melanoma-imunoterapija.....	149
<i>M. Ignjatovič, M. Pernek, J. Ocvirk:</i> Primer bolnika – imunoterapija.....	175
<i>M. Boc:</i> Sistemske zdravljenje malignega melanoma-tarčno zdravljenje.....	184
<i>N. Fokter, M. Boc:</i> Primer bolnika – tarčno zdravljenje.....	194
<i>P. Jaki:</i> Retinopatija ob zdravljenju z MEK inhibitorji.....	198
<i>P. Strojani:</i> Mesto radioterapije v zdravljenju malignega melanoma.....	214
<i>U. Smrdel:</i> Stereotaksija.....	223
<i>K. Šmuc-Bergar:</i> Predstavitev kliničnih primerov s strani dermatologa.....	237
<i>T. Bremec:</i> Predstavitev kliničnih primerov s strani dermatologa.....	252

<i>N. Glumac, G. Serša:</i> Primer elektrokemoterapije.....	262
<i>M. Hočervar, J. Ocvirk:</i> Klinična pot obravnave bolnika z melanomom in multidisciplinarni pristop k zdravljenju.....	267
<i>V. Zadnik:</i> Klinični register melanoma.....	274

PROGRAM SREČANJA:

.....
PETEK, 09.03.2018
.....

07.00-08.30 **REGISTRACIJA UDELEŽENCEV**
.....

Moderator: dr. Barbara Perić, dr.med., Aleksandra Dugonik, dr.med., dr. Mesti Tanja, dr.med.

08.30-08.50 *B.Perić:* Epidemiologija in genetika melanoma

08.50-09.20 *T. Mesti, J. Ocvirk:* Vloga biomarkerjev v sistemskem zdravljenju melanoma

09.20-09.50 *A.Dugonik:* Obravnava bolnika s sumom na melanom

09.50-10.20 *M. Marolt Mušič:* Slikovne preiskave pri bolnikih z melanomom

10.20-10.50 *B. Luzar:* Vloga patologa v diagnostiki malignega melanoma

10.50-11.00 **RAZPRAVA**
.....

11.00-11.15 **ODMOR**
.....

Moderator: prof. dr. Marko Hočvar, dr.med., asist. dr. Martina Reberšek, dr.med.

11.15-11.45 *M. Hočvar:* Kirurško zdravljenje melanoma

11.45-12.10 *J. Ocvirk:* Sistemsko dopolnilno zdravljenje melanoma

J. Knez, M. Reberšek: Primer bolnika

12.10-12.25 *M. Reberšek:* Sistemsko zdravljenje razsejanega malignega melanoma-kemoterapija

12.25-12.40 **RAZPRAVA**

12.40-13.10 *J. Ocvirk:* Sistemsko zdravljenje razsejanega melanoma - imunoterapija

M. Ignjatović, M. Pernek, J. Ocvirk: Primer bolnika
.....

13.10-14.00 **ODMOR (KOSILO)**
.....

Moderator: prof. dr. Primož Strojan, dr.med., izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.

14.00-14.30 *M. Boc:* Sistemsko zdravljenje razsejanega melanoma – tarčno zdravljenje

N. Fokter, M. Boc: Primer bolnika

14.30-14.45 *P. Jaki:* Retinopatija ob zdravljenju z MEK inhibitorji

14.45-15.15 **SATELITSKI SIMPOZIJ**

15.15-15.35 *P. Strojan:* Mesto radioterapije v zdravljenju melanoma

15.35-15.55 *U. Smrdel:* Stereotaksija

15.55-16.10 **RAZPRAVA**
.....

16.10-16.20 **ODMOR**
.....

Moderator: prof. dr. Marko Hočvar, dr.med.

16.20-17.05 PREDSTAVITEV KLINIČNIH PRIMEROV BOLNIKOV

Z VIDIKA DERMATOLOGA (30 min)

K. Šmuc Bergar: Primer 1

T. Bremec: Primer 2

T. Planinšek Ručigaj: Primer 3

PRIMER ELEKTROKEMOTERAPIJE (30 min)

N. Glumac, G. Serša: Primer 4

17.05-17.20 *V. Zadnik:* Klinični register melanoma

17.20-17.40 *M. Hočvar, J. Ocvirk:* Klinična pot obravnave bolnika z melanomom in multidisciplinarni pristop k zdravljenju

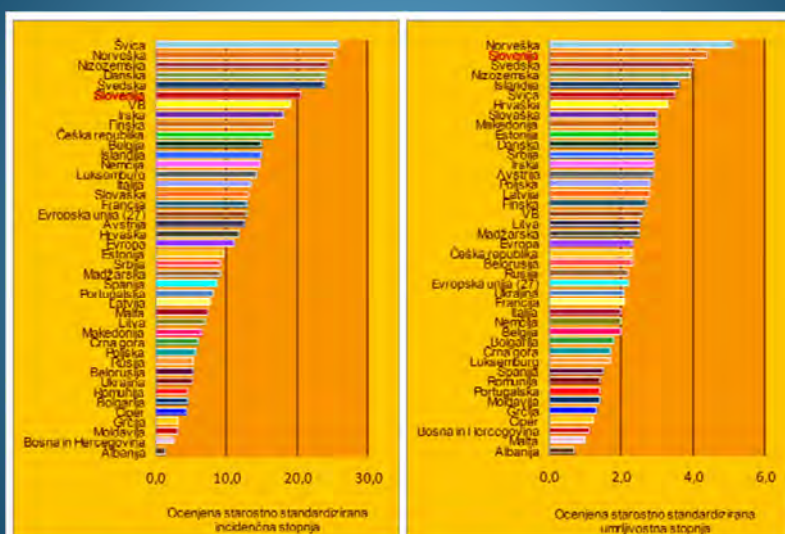
17.40-18.00 **RAZPRAVA IN ZAKLJUČKI**

ŠTIRINAJSTA ŠOLA O MELANOMU

Epidemiologija in genetika melanoma

asist.dr. Barbara Perić, dr. med.
 Oddelek za kirurško onkologijo

Breme KM v svetu



Ocenjena starostno standardizirana incidenčna in umrljivostna stopnja kožnega melanoma za oha spolja skupaj v Evropi 2012. Evran

Incidenca

- KM 232.000 v svetu zboli
 - 55.000 umre
- KM 0.6% letno pri < 50 let
- EU 13/100.000 vs. SLO 20.6/100.00

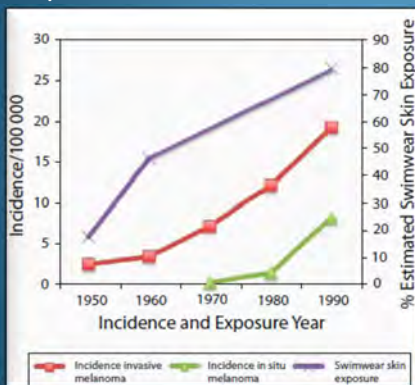


Spremembe

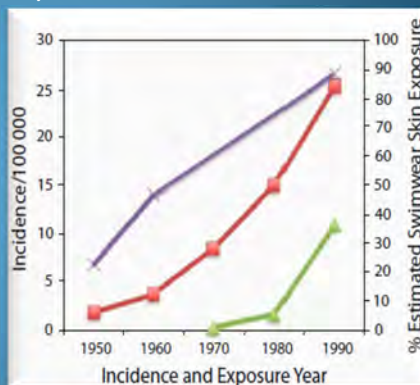


Posledice

a) ženske



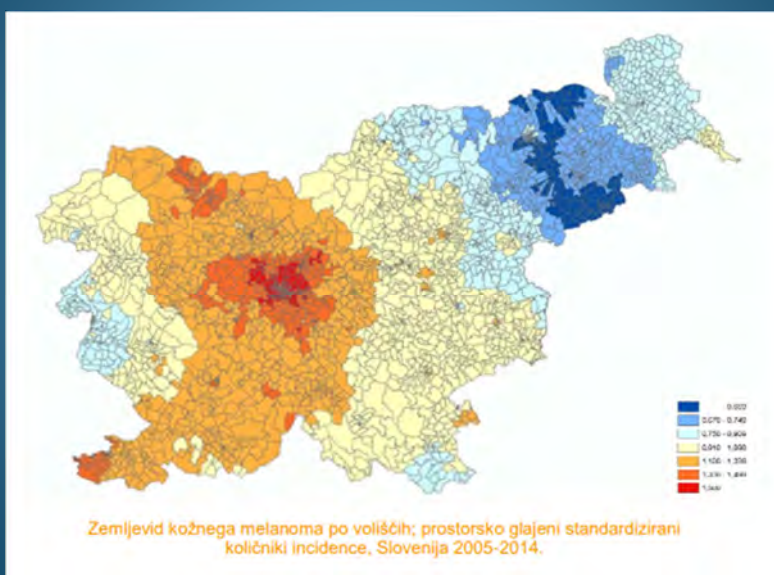
b) moški



Starostno standardizirana incidenca melanoma glede na količino v kopalnih oblačilih izpostavljene kože

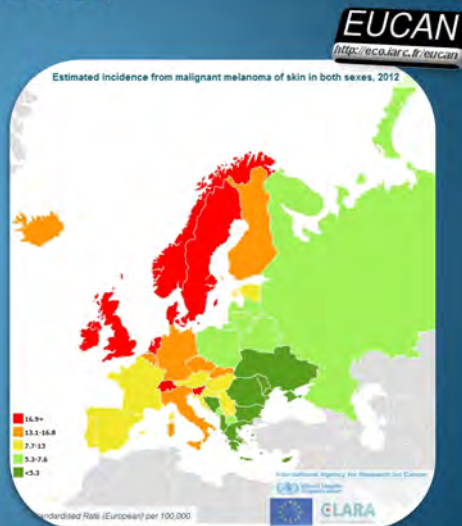
[More skin, more sun, more tan, more melanoma](#) Chang C, Murzaku EC, Penn L, et al. Am J Public Health. 2014

Socialno-ekonomski vpliv



Incidenca

- “suggest that the melanoma epidemic is real and not simply an artefact of increased detection pressure of earlier-stage T1/T2 lesions”



Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. Apalla Z, Nashan D, Weller RB, Castellsagué X. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017 Jan;7(Suppl 1):5-19.

Tveganje

- svetlopolti → 1 izmed 40 (2.5%)
- temnopolti → 1 izmed 1000 (0.1%)
- ↑ starostjo, ≈ 63 let

Odrasli 20 -39

- dojka
- limfom (non-Hodgk & Hodgk)
- **melanom**
- sarcoma
- GIN (cerviks in ovarij)
- ščitnica
- testis
- kolorektalni
- leukemija
- CŽS

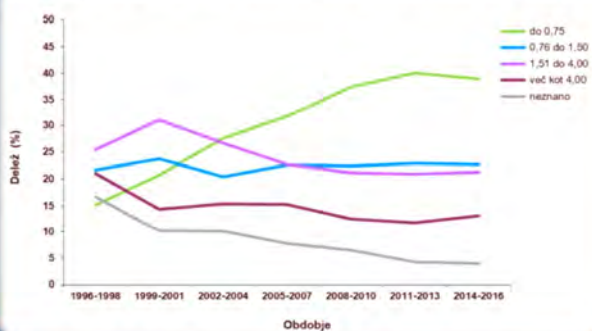


Slovenija

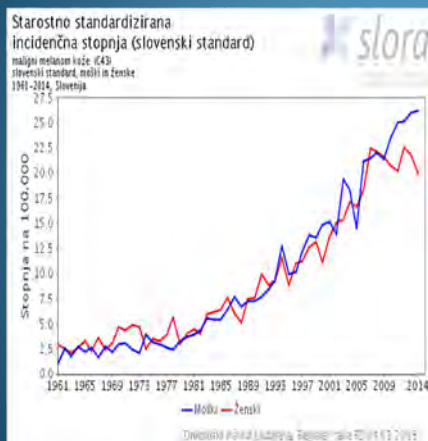
5.612 bolnikov leta 2014

- 62.3% Breslow < 1.5mm
- 12.5% Breslow > 4mm
- 11.3% stadij III

Slika 4: Delež debeline tumorja po Breslowu (mm) pri invazivnih kožnih melanomih (C43), Slovenija 1996-2016.



Incidenca

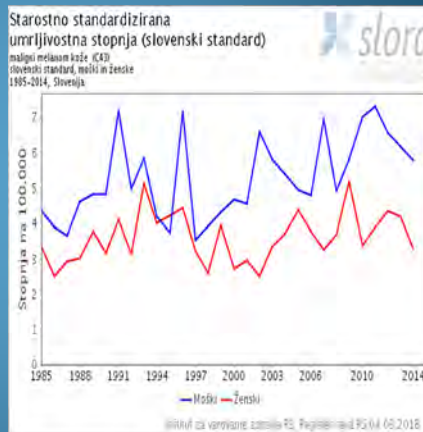


- 9/teden
- 3.8% vseh rakov
- 6.mesto
- tveganje 1.6% do 75 leta
- 24.8/100.000
- delež letne spremembe grobe inc.st. 4.0%

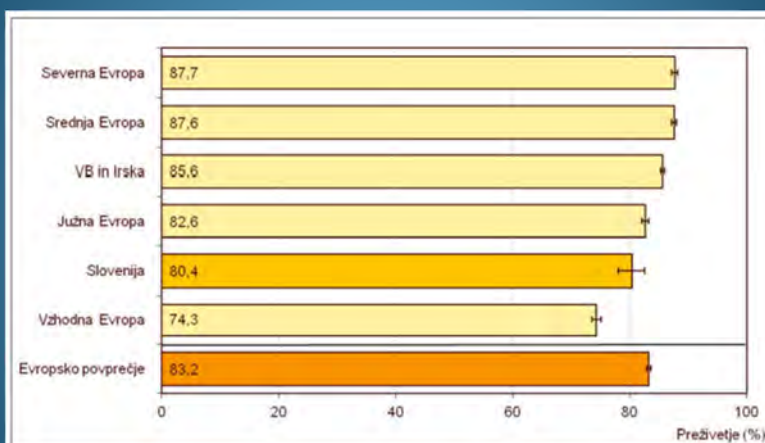
Umrljivost

UMRLJIVOST

- 2/teden
- med vsemi raki 2.1%
- tveganje do 75 leta 0.3%
- 2.9/100.000

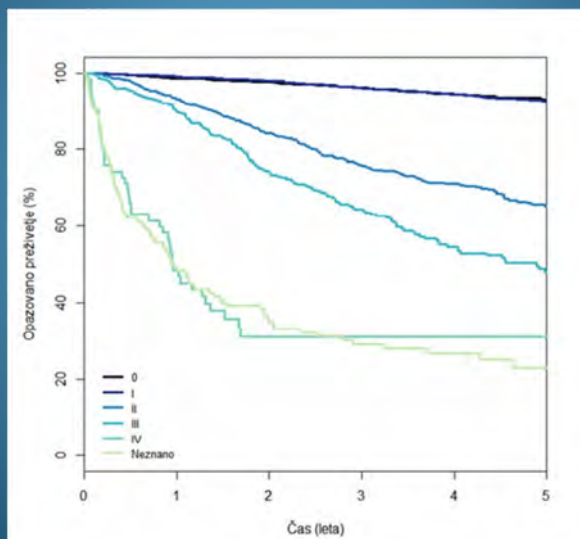


Preživetje

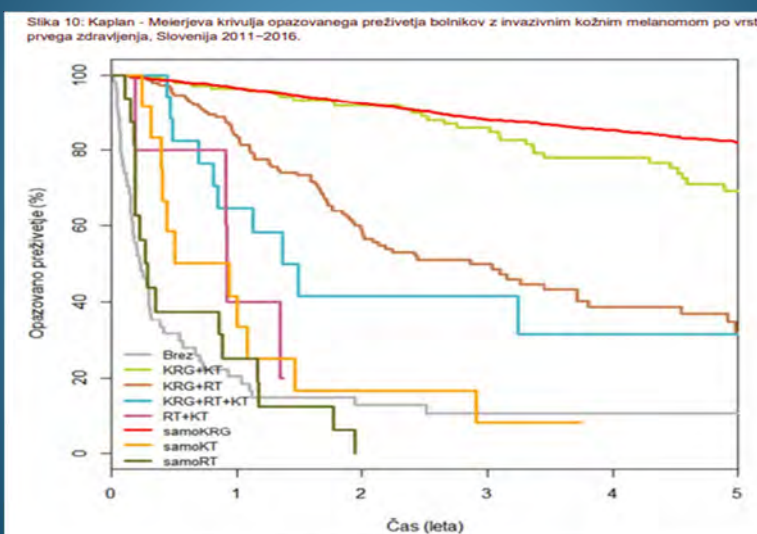


Petletno starostno standardizirano relativno preživetje (s 95 % intervalom zaupanja) odraslih bolnikov, zbolelih za kožnim melanomom v letih 2000–2007, po evropskih regijah in v Sloveniji: rezultati raziskave EURO CARE-5.

Preživetje po stadiju Slovenija 2011-2016



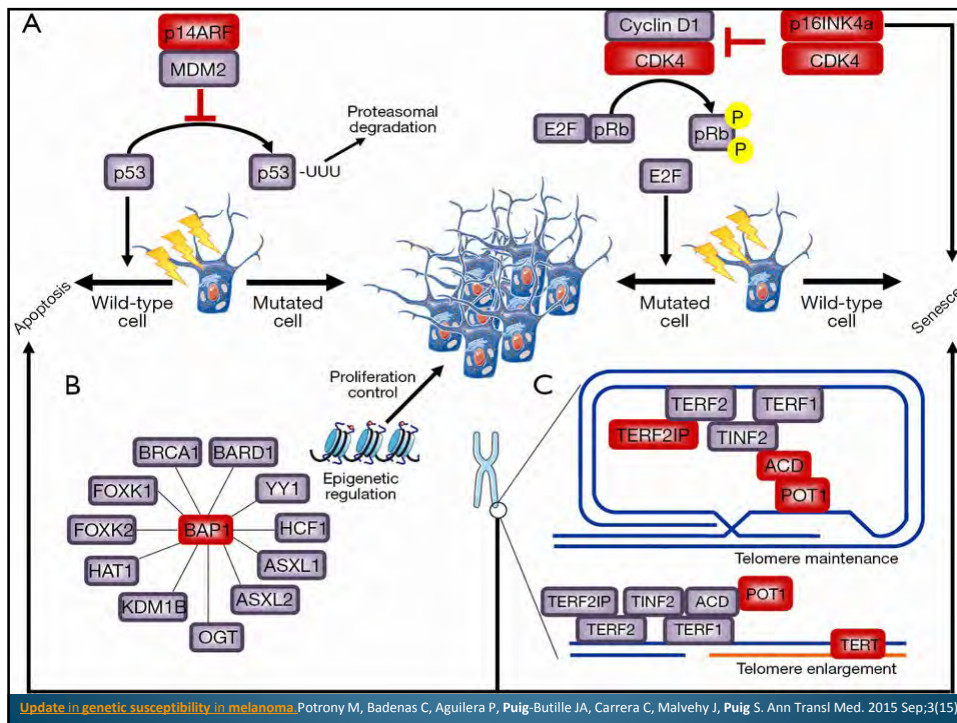
Preživetje po vrsti prvega zdravljenja



Etiologija

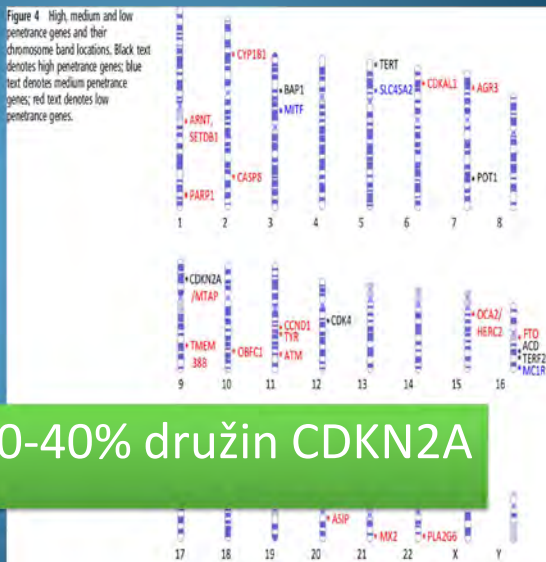
< 90%

< 10%



Genska predispozicija

- 10% družinska anamneza
- penetranca genov
- 50% pozitivne družinske NE
- drugi raki?
 - pankreas
 - mezoteljom
 - ledvični
 - glioblastom

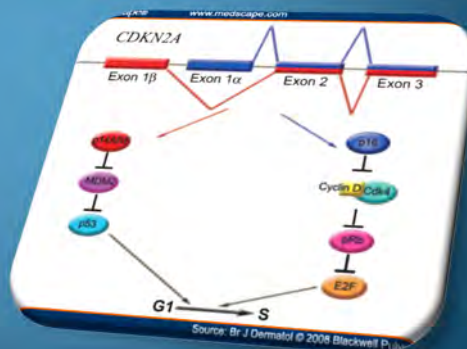


CDKN2A

- tumor supresor
- p16 in p14ARF
- penetranca ↔ geografska lega

Značilnosti:

- multipli primarni
- > 3 družinski člani,
- pankreas
- zgodnje obolenje
- Breslow > 0.4 mm



Gensko svetovanje in testiranje

- „the results influence clinical decisions and treatment can be implemented to prevent or improve clinical outcomes“
- **! samopregledovanje, zaščita pred soncem, pogostejši pregledi, osveščenost**

[Melanoma genetics](#). Read J, Wadt KA, Hayward NK. J Med Genet. 2016 Jan;53(1):1-14.

Indikacija

SVETOVANJE

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

ODVZEM KRVI

- posameznik s ≥ 3 KM
- 3 s KM v prvem ali drugem kolenu sorodstva
- 2 s KM in bolnik z rakom trebušne slinavke v prvem ali drugem kolenu sorodstva
- s KM in 2 bolnika z rakom trebušne slinavke v prvem ali drugem kolenu sorodstva

OI svetovanje in testiranje

- sekvenciranje druge generacije (NGS, Illumina MiSeq DX, panel TruSight Cancer Panel)
- sekvenciranjem po Sangerju
- CDKN2A, CDK4, BAP1, DDB2, ERCC2-5, RB1, WRN, XPA, XPC
- SNPs; MITF, TERT, MC1R
- 2001 – 2017
- 253 pts
- 30 pts CDKN2A
- Gly101Trp → Italija → Kelti
- IVS1-1G>A !!!
- 9 VUS Ala148Thr
- MC1R

Svetovanje



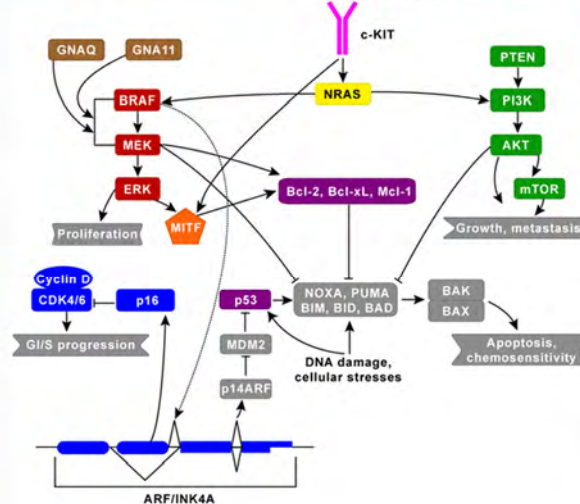
- obisk pri dermatologu (pregled kože skalpa, oralne mukoze, nohtov, genitalij);
 - več kot 50 nevusov, številni atipični nevusi – prvič v 3 mesecih po svetovanju, nato na 6 mesecev
 - več kot 50 nevusov, nesumljivi – na 6 mesecev, če nizko tveganje obiski 1x letno
 - maloštevilni nevusi – prvič po 6 mesecih, nato 1x letno
- 1x mesečno samopregledovanje kože z upoštevanje ABCDE kriterijev, ob odkritju sumljivega znamenja posvet z osebnim zdravnikom
- preprečiti nastanek sončnih opeklin
- v primeru visokega UV indeksa uporabiti zaščitna oblačila
- uporaba zaščitnih krem na delih telesa, katere ne moremo zaščititi z oblačili. Priporočene so tiste z SPF 30 ali več ter UVA in UVB zaščito. Nanašati jih je potrebno vsaki 2 uri, v primeru kopanja pa pogosteje.
- poskrbite za ustrezen vnos vitamina D (200 IU, 5mcg, po 50 letu starosti 400 IU, 10mcg vit D dnevno)

HVALA !

VLOGA BIOMARKERJEV V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU MALIGNEGA MELANOMA

Tanja Mesti

MAPK in AKT/PI3K signalne poti



Vidwans SJ, Flaherty KT, Fisher DE, Tenenbaum JM, Travers MD, et al. (2011) A Melanoma Molecular Disease Model. PLOS ONE 6(3): e18257. doi:10.1371/journal.pone.0018257
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0018257>



Molekularni Model Melanoma

Detailed subtypes	Pathway(s)	Key gene / biomarker(s)	Diagnostic technologies	Potentially relevant therapeutics
1.1	MAPK	BRAF	Targeted sequencing	BRAF inhibitors, MEK inhibitors, Hsp90 inhibitors
1.2		BRAF/PTEN	Targeted sequencing & IHC	(BRAF inhibitors) AND (PI3K inhibitors, AKT inhibitors or mTOR inhibitors)
1.3		BRAF/AKT	Targeted sequencing & copy number	(BRAF inhibitors) AND (AKT inhibitors or mTOR inhibitors)
1.4		BRAF/CDK4	Targeted sequencing & copy number/CGH	BRAF inhibitors AND CDK inhibitors
2.1	c-KIT	c-KIT	Targeted sequencing	Gleevec & other c-KIT inhibitors
3.1	GNAQ GNA11	GNAQ	Targeted sequencing	MEK inhibitors
3.2		GNA11	Targeted sequencing	MEK inhibitors
4.1		NRAS	Targeted sequencing	MAPK & PI3K pathway inhibitors; Farnesyl transferase inhibitors
5.1		MITF	Copy number	HDAC inhibitors

doi:10.1371/journal.pone.0018257.t001

Detailed subtypes	Pathway(s)	Key gene / biomarker(s)	Diagnostic technologies	Potentially relevant therapeutics
6.1	AKT/PI3K	PTEN	IHC	PI3K inhibitors, AKT inhibitors or mTOR inhibitors
6.2		AKT	Copy number	AKT inhibitors or mTOR inhibitors
6.3		PI3K	IHC	PI3K inhibitors, AKT inhibitors or mTOR inhibitors
7.1	CDK	ARF/INK4A	Targeted sequencing / CGH	CDK inhibitors
7.2		CDK4	Copy number / CGH	CDK inhibitors
7.3		CCND1 / Cyclin D1	Copy number / CGH	CDK inhibitors
8.1	P53 / BCL	Bcl-2	IHC	TBD
8.2		P53	Targeted sequencing	TBD

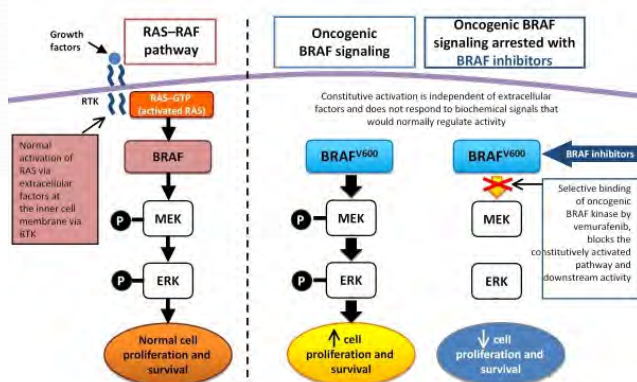
doi:10.1371/journal.pone.0018257.t002

Primarni molekularni subtipi

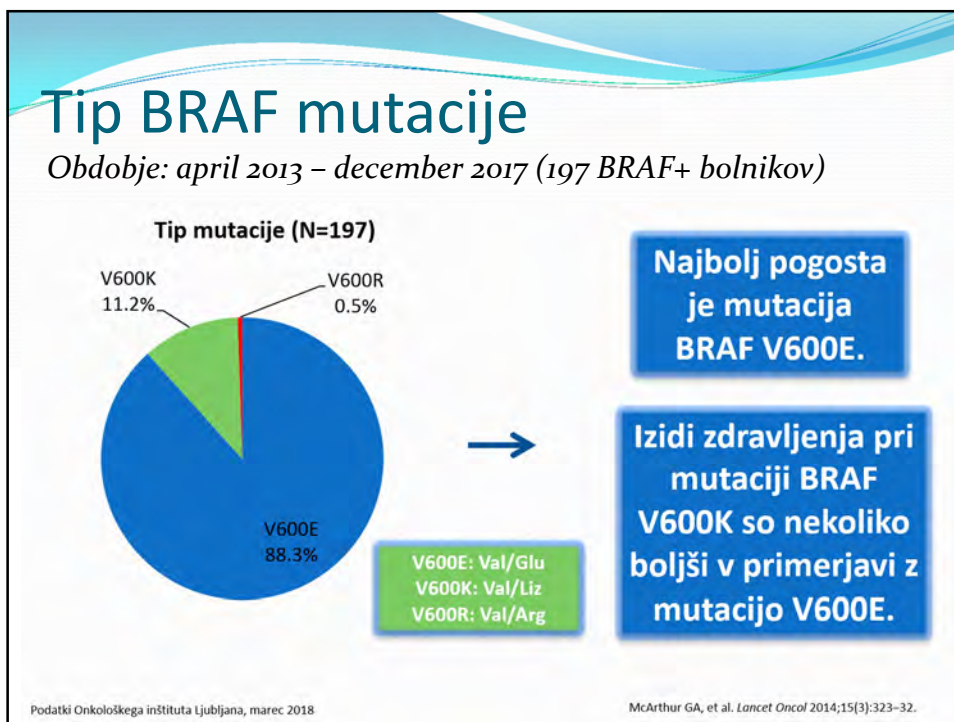
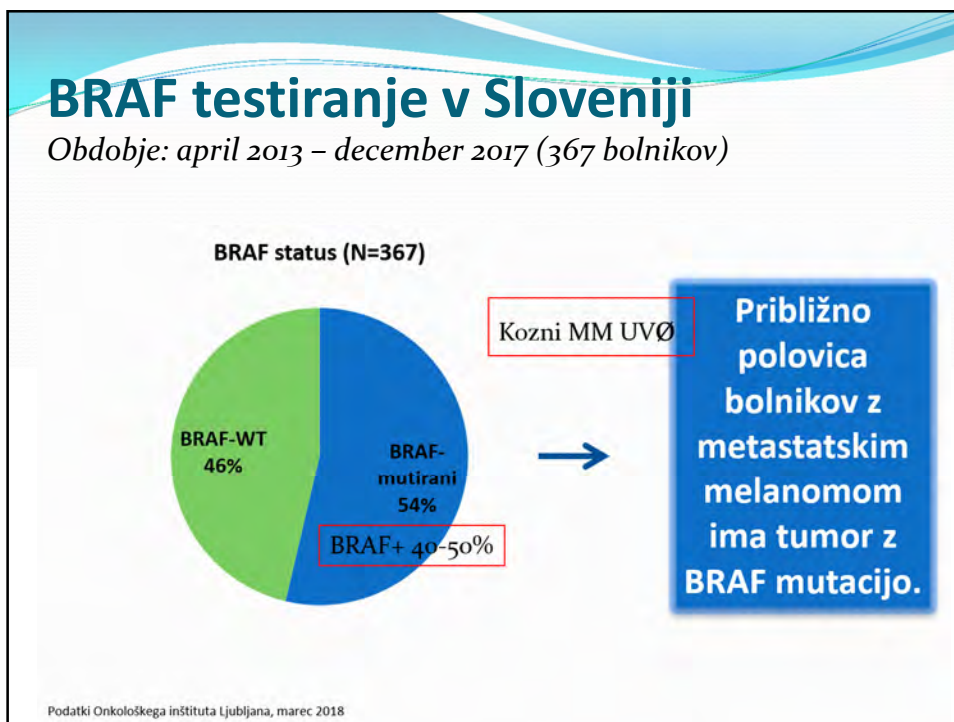
Sekundarni molekularni subtipi

S. J. Vidwans. "A melanoma molecular disease model," PLoS ONE, vol. 6, no. 3, Article ID e18257, 2011

BRAF Signalna Pot



Ascierto et al. Journal of Translational Medicine 2012, 10:85



BRIM3: registracijska raziskava faze III pri bolnikih z metastatskim melanomom, s potrjeno mutacijo BRAF V600

Bolniki, ki predhodno niso bili zdravljeni
N=675

R
1:1

vemurafenib
960 mg peroralno
2-krat/dan (n=337)

dakarabazin
1000 mg/m² IV vsake 3
tedne (n=338)

Do napredovanja
bolezni ali
nesprejemljive
toksičnosti

Primarni opazovani dogodek:

- preživetje brez napredovanja bolezni,
- celokupno preživetje.

Sekundarni opazovani dogodki:

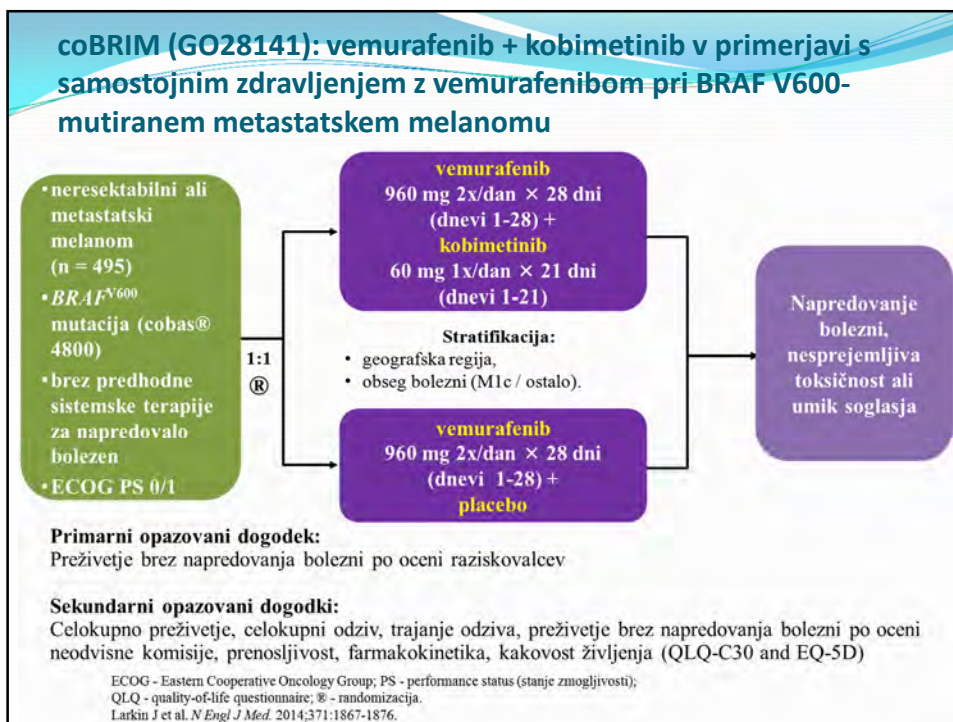
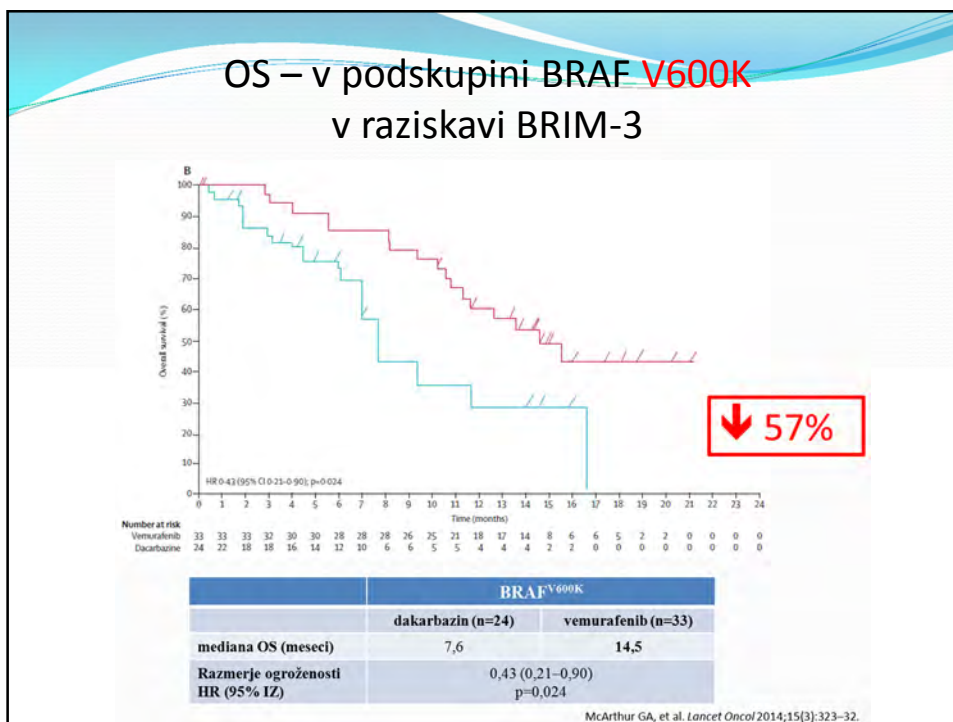
- potrjen odziv na zdravljenje,
- trajanje odziva,
- čas do odziva,
- varnost.

Chapman PB, et al. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16.
McArthur GA, et al. *Lancet Oncol* 2014;15(3):323-32.

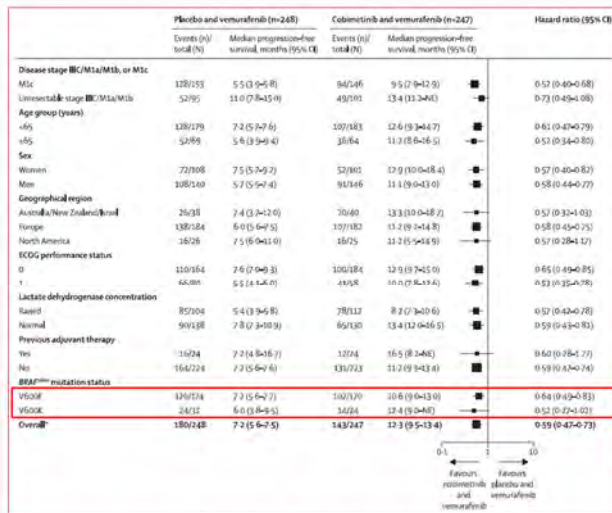
OS – v podskupini BRAF V600E v raziskavi BRIM-3

	BRAF ^{V600E}	
	dakarabazin (n=303)	vemurafenib (n=295)
mediana OS (meseci)	10,0	13,3
Razmerje ogroženosti HR (95% IZ)	0,75 (0,60–0,93) p=0,0085	

McArthur GA, et al. *Lancet Oncol* 2014;15(3):323-32.



coBRIM: PFS – analiza podskupin

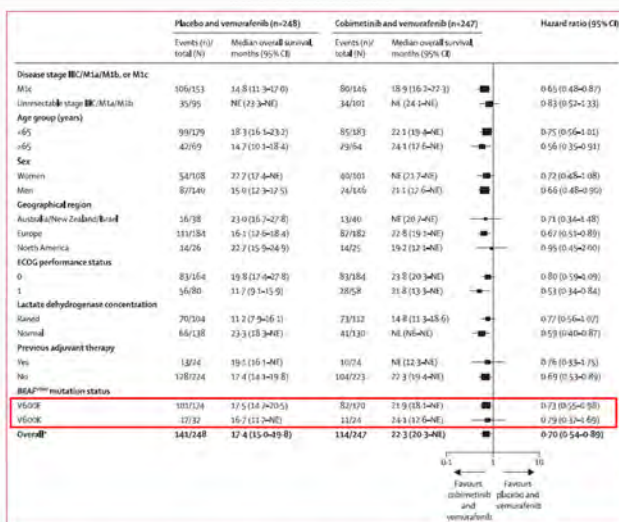


↓ 36% V600E

↓ 48% V600K

PFS – preživetje brez napredovanja bolezni (progression free survival); HR – razmerje ogroženosti (hazard ratio); CI – interval zaupanja (confidence interval) Ascierto PA et al. *Lancet Oncol* 2016; 17:1248-1260.

coBRIM: OS – analiza podskupin



↓ 27% V600E

↓ 21% V600K

OS – celokupno preživetje (overall survival); HR – razmerje ogroženosti (hazard ratio); CI – interval zaupanja (confidence interval) Ascierto PA et al. *Lancet Oncol* 2016; 17:1248-1260.

OS – ni povezave med OS in biološkimi označevalci ob izhodišču (Ki67, pERK, pS6)

	Placebo and vemurafenib (n=248)		Cobimetinib and vemurafenib (n=247)	
Ki67				
>20%	66/140 (47%)	14.9 (9.5-19.1)	79/150 (53%)	21.6 (17.0-NE)
≤20%	74/140 (53%)	19.8 (13.3-NE)	71/150 (47%)	21.5 (18.1-NE)
HR of high vs low	NA	1.45 (0.94-2.25)	NA	0.95 (0.60-1.49)
pERK				
H-score >40	78/154 (51%)	14.9 (11.9-22.7)	81/165 (49%)	NE (18.3-NE)
H-score ≤40	76/154 (49%)	17.1 (12.6-24.9)	84/165 (51%)	21.1 (15.3-NE)
HR of high vs low	NA	1.09 (0.72-1.66)	NA	0.75 (0.48-1.17)
pS6				
H-score >71	82/158 (52%)	19.1 (12.6-24.9)	80/167 (48%)	19.2 (16.2-NE)
H-score ≤71	76/158 (48%)	15.4 (11.9-20.5)	87/167 (52%)	24.1 (18.3-NE)
HR of high vs low	NA	0.80 (0.53-1.21)	NA	1.14 (0.74-1.76)

Data are n/N (%), median overall survival in months (95% CI) or HR (95% CI). NE=not estimable. HR=hazard ratio. NA=not applicable. *Biomarker status is based on population median.

Table 4: Overall survival by baseline biomarker status* (data cutoff Aug 28, 2015)

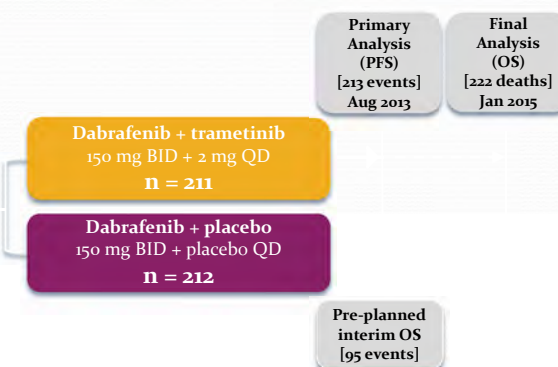
OS – celokupno preživetje (overall survival); HR – razmerje ogroženosti (hazard ratio); CI – interval zaupanja (confidence interval)
 Ascierto PA et al. *Lancet Oncol* 2016;17:1248-1260.

COMBI-d: dizajn

- BRAF V600E/K
- Unresectable stage IIIC/IV
- Treatment naïve
- ECOG PS 0/1
- No brain metastases, unless:
 - Treated
 - Stable ≥ 12 weeks

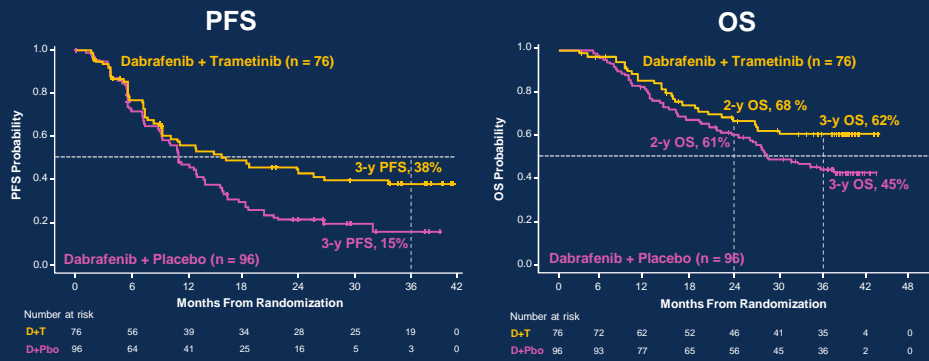
Stratification

- BRAF-mutant (V600E vs K)
- LDH (> ULN vs ≤ ULN)



Presented by: Keith T. Flaherty, MD

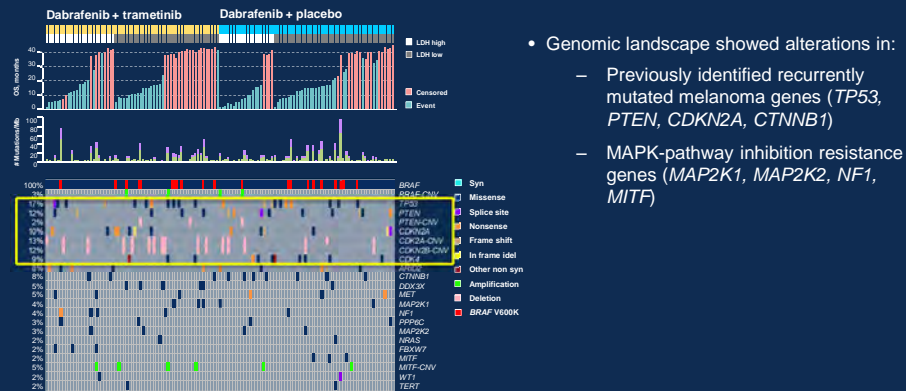
COMBI-d: Normalen LDH in < 3 metastatskih lokacij



PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '16

Presented by: Keith T. Flaherty, MD

COMBI-d: Genomski podpis

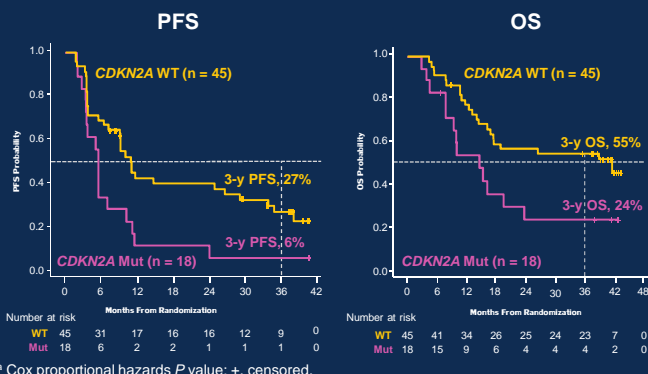


- Genomic landscape showed alterations in:
 - Previously identified recurrently mutated melanoma genes (*TP53*, *PTEN*, *CDKN2A*, *CTNNB1*)
 - MAPK-pathway inhibition resistance genes (*MAP2K1*, *MAP2K2*, *NF1*, *MITF*)

PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '16

Presented by: Keith T. Flaherty, MD

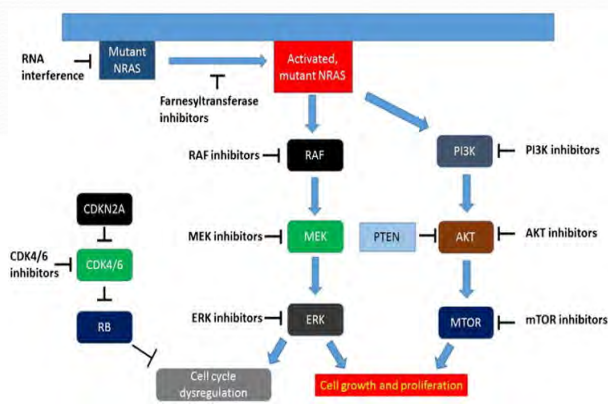
COMBI-d: *CDKN2A* delecija v Dabrafenib + Trametinib roki



- *CDKN2A* mutation and deletion were significantly associated with poorer OS ($P = 0.027^a$) and PFS ($P < 0.001^a$)
- Preclinical data suggest that combination with CDK4/6 inhibitors could be a beneficial strategy
- Higher overall mutation rate^a was associated with longer OS in the dabrafenib + trametinib arm ($P = 0.06$,^b $P = 0.01^c$)
- No significant association with PFS was detected ($P = 0.3$)

PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '16
Presented by: Keith T. Flaherty, MD

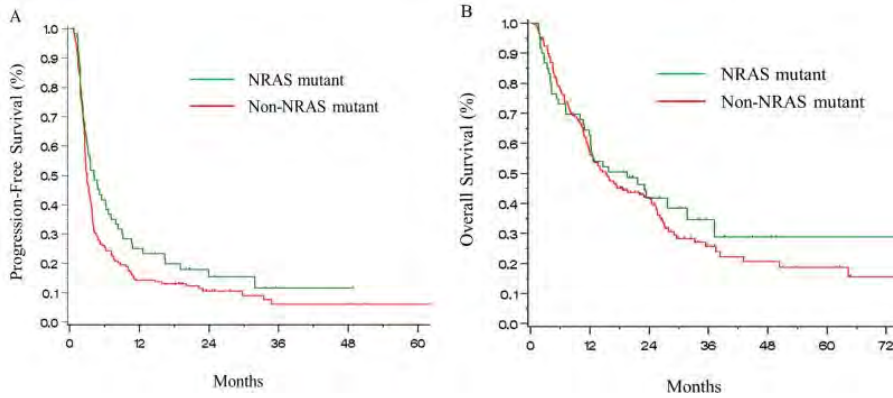
NRAS



- Kožni MM UV + 15 – 20%
- NRAS Ø BRAF

Johnson DB et al. Cancer Immunol Res. 2015 Mar; 3(3): 288–295

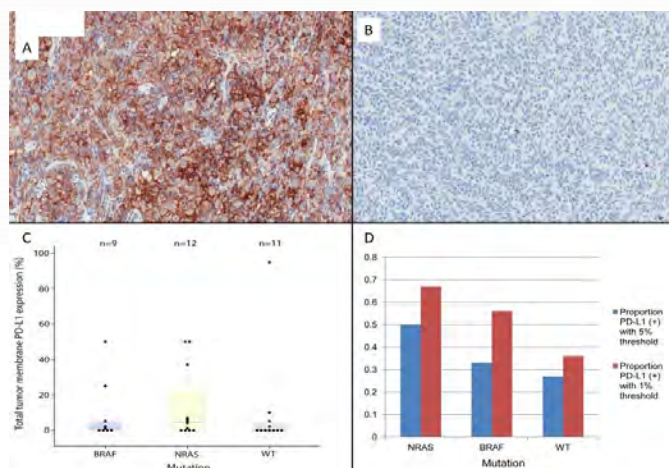
NRAS/Imunoterapija



Kaplan-Meier krivulje (A) Čas do progresa in (B) Celotno preživetje ob imunoterapiji v prvem redu zdravljeni za NRAS-mutirane in NRAS-nemutirane skupine

Johnson DB et al. Cancer Immunol Res. 2015 Mar; 3(3): 288–295

Ekspresija PD-L1 glede na prisotnost BRAF, NRAS mutacij



Panel A shows an NRAS-mutant melanoma sample with strongly positive expression (~50% of cells); Panel B shows a WT melanoma with <1% of cells with PD-L1 expression. Panel C shows the distribution of PD-L1 staining by genotype. Panel D shows number of samples evaluated by genotype and whether they were positive for PD-L1 expression (≥5%) or negative (<5%).

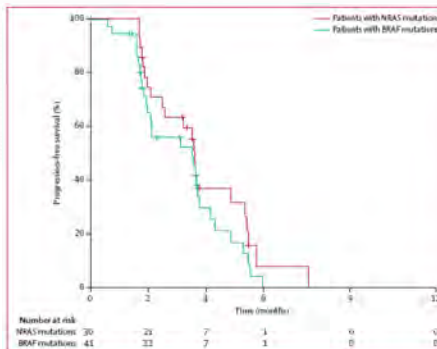
Johnson DB et al. Cancer Immunol Res. 2015 Mar; 3(3): 288–295

NRAS/MEK162 zaviralec

	Full analysis set		Analysis set for response rate*	
	NRAS 45 mg (n=20)	BRAF 45 mg (n=41)	NRAS 45 mg (n=20)	BRAF 45 mg (n=35)
CR	0	0	0	0
Total PR	6 (30%)	8 (20%)	6 (30%)	8 (23%)
Confirmed PR	3 (15%)	2 (5%)	3 (15%)	2 (6%)
Unconfirmed PR	3 (15%)†	6 (15%)‡	3 (15%)†	6 (17%)‡
Overall response rate (CR or confirmed PR)	3 (15%)	2 (5%)	3 (15%)	2 (6%)
Stable disease	43 (42%)	43 (27%)	43 (46%)	43 (37%)
Progressive disease	9 (20%)	32 (29%)	9 (32%)	32 (34%)
Unknown§	2 (7%)	8 (20%)	0 (0%)	2 (6%)
Disease control rate (CR, PR, or SD)	49 (62%)	33 (51%)	49 (68%)	33 (60%)

Data are n (%). CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease. *Includes only patients who had two CT scans available for assessment of response; we excluded two patients in the NRAS group who were not enrolled for enough time to assess efficacy and remain follow-up at time of data cutoff (at the most available CT scan after data cutoff; one of these patients had SD and one had PR); six patients in the BRAF group were excluded because of death (two patients), discontinuation due to an adverse event (three), and withdrawal consent (one). †One patient had progressive disease, one had an adverse event, and one was too early to confirm PR was confirmed at the most available CT scan after data cutoff. ‡Three patients had PR and three had an adverse event. §Skin lesion response in non-target lesions or biopsy target lesions were not measured.

Table 4. Clinical activity



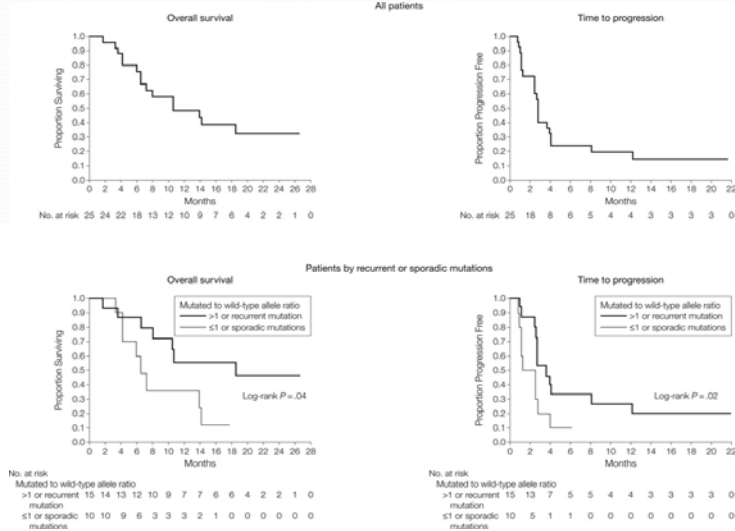
Ascierto PA et al. Lancet Oncol 2013; 14: 249-56

cKit

- 3% MM:
- mukoznih
- akralnih
- kožni MM UV Ø

Carvajal RD et al. JAMA. 2011 Jun 8; 305(22): 2327-2334.

Imatinib



Carvajal RD et al. JAMA. 2011 Jun 8; 305(22): 2327–2334.



Slikovne preiskave pri bolnikih z malignim melanomom

asist dr. Maja Mušič, spec. radiologije

Oddelek za radiologijo, OI

marec 2018

Slikovne preiskave pri MM

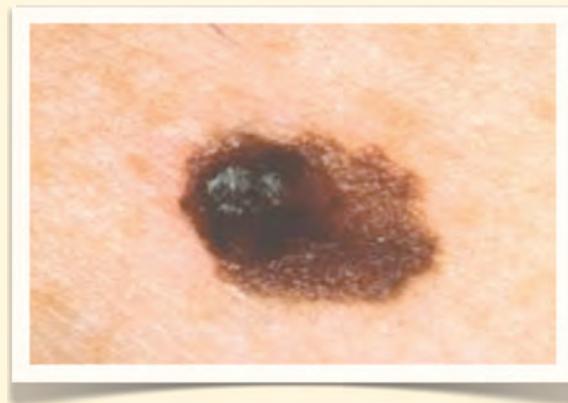
1. Preiskave pri zamejitvi bolezni
2. Slikovne metode pri sumu na progres
3. Sledenje , ocena učinka terapije

Klinično jasni MM

- ❖ Diagnostična ekscizija pigmentne lezije z varnostnim robom 2- 5 mm + biosija varovalne bezgavke



- ❖ Radikalna ekscizija +/- disekcija bezgavčne lože



Hočevar in sod. Klinična pot.. OI, 2010

Pomen UZ preiskave

- ❖ Zamejitev bolezni ob odkritju

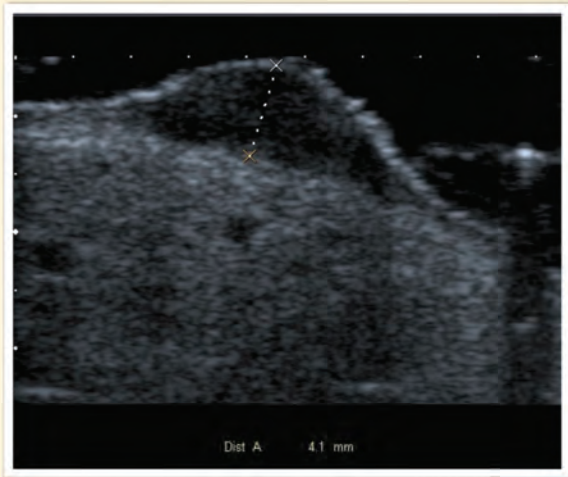
UZ preiskava primarne lezije

UZ preiskava regionalne bezgavčne lože

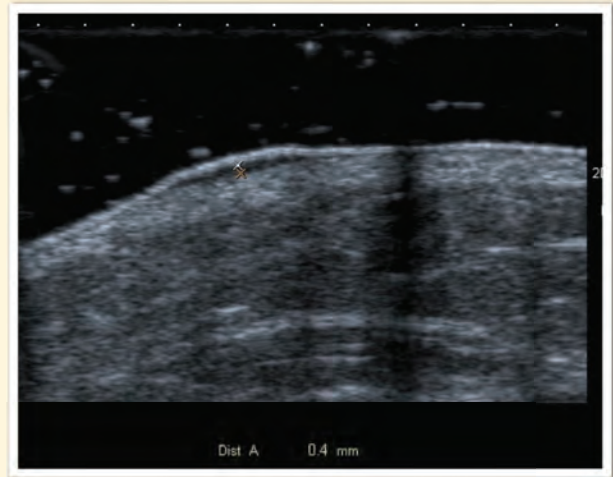
- ❖ Follow – up

- ❖ Ponovitev bolezni

UZ – primarni MM



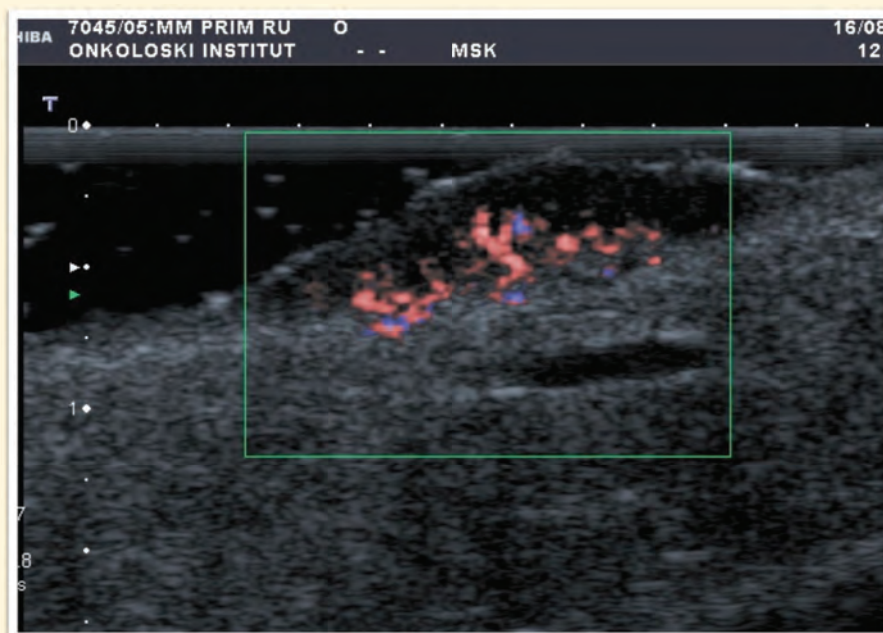
4 mm



0.4 mm

UZ izgled MM

Primarni MM - prekrvavitev



UZ- primarni MM

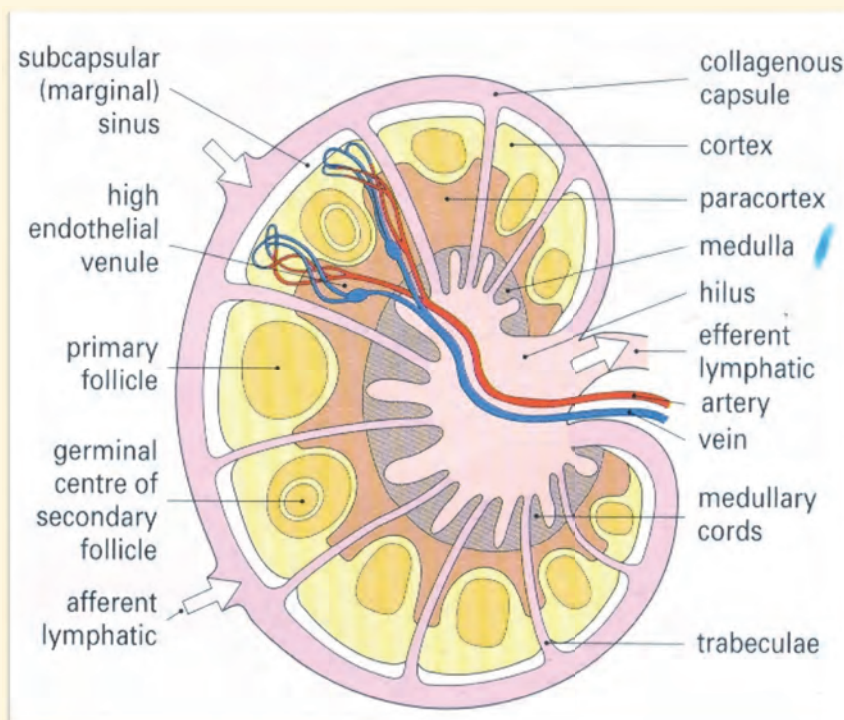
- ❖ UZ-preiskava primarne pigmentne lezije ne more nadomestiti kliničnega pregleda.
- ❖ Na UZ-preiskavo naj bodo napoteni le bolniki, ki imajo po dermoskopskem pregledu PKL, sumljivo za MM
- ❖ UZ-izmera debeline primarnega MM je objektivna metoda z visoko ponovljivostjo med različnimi preiskovalci.
-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

Mušič M; Pomen UZ preiskave..., Doktorska disert. 2010

UZ bezgavčne lože

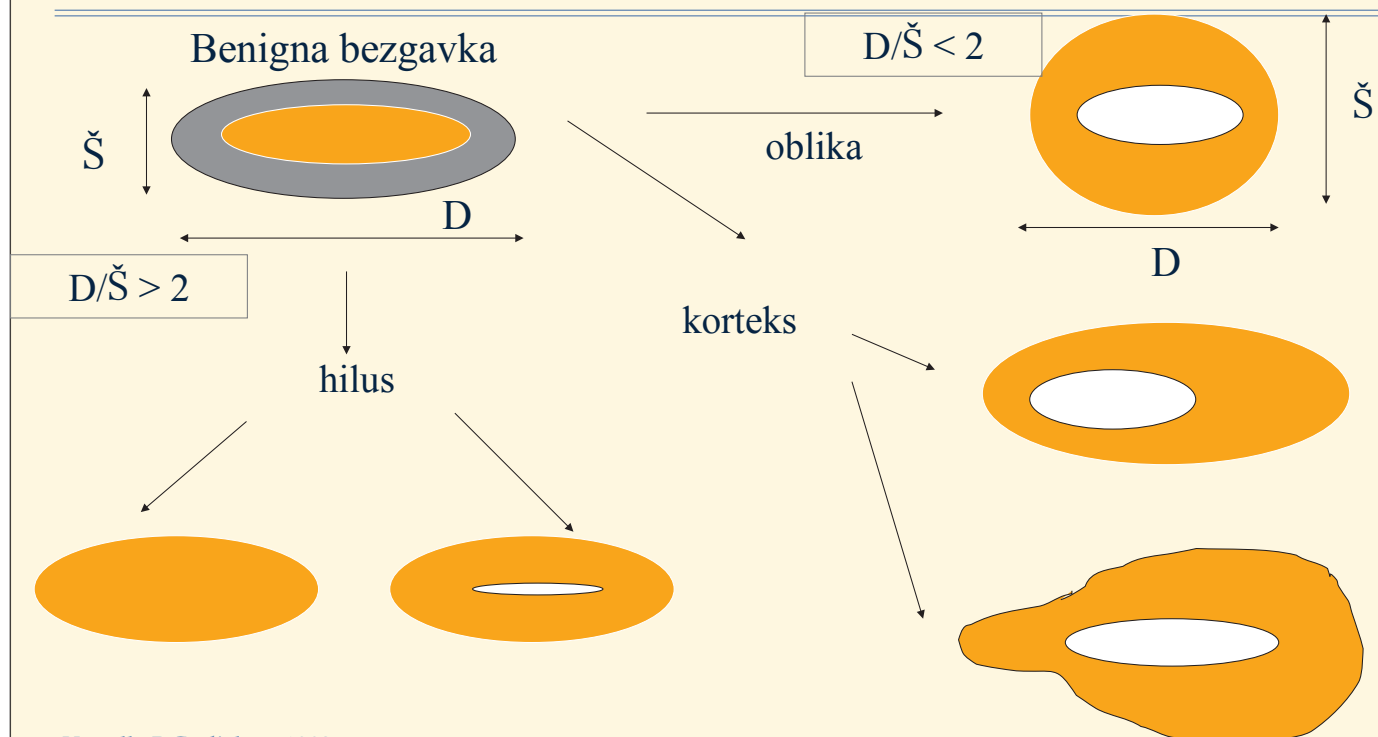
- ❖ Neinvazivna metoda
- ❖ Relativno poceni
- ❖ Dostopna
- ❖ Izmerimo največji premer bezgavke
- ❖ Odvisna od izvajalca

Reaktivna bezgavka



Roit: Immunology 2000

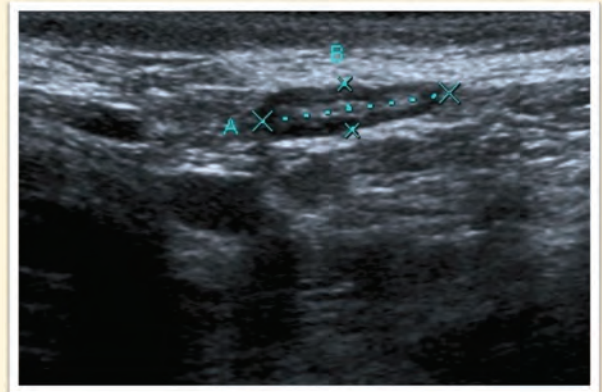
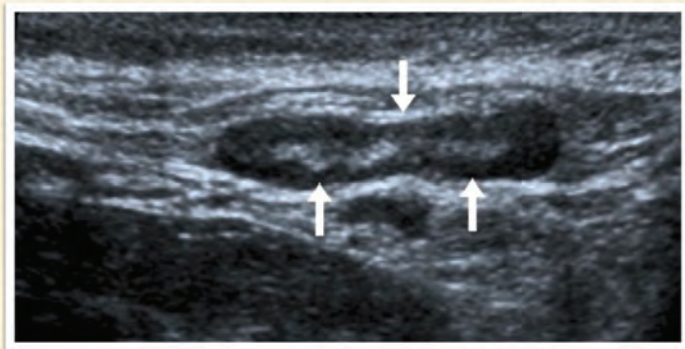
Spremembe v bezgavkah



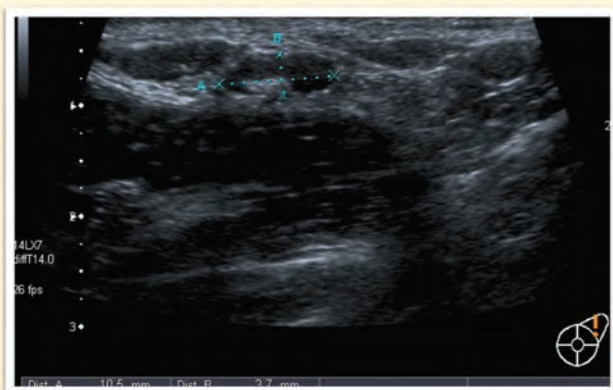
Vassallo P. Radiology 1992

UZ- Benačna bezgavka

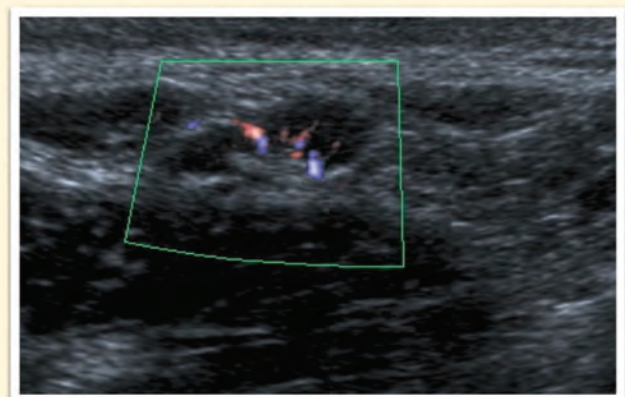
- ❖ Razmerje dolžina/ širina > 2
- ❖ Hiperehogen hilus
- ❖ Hilusni tip prekrvavitve



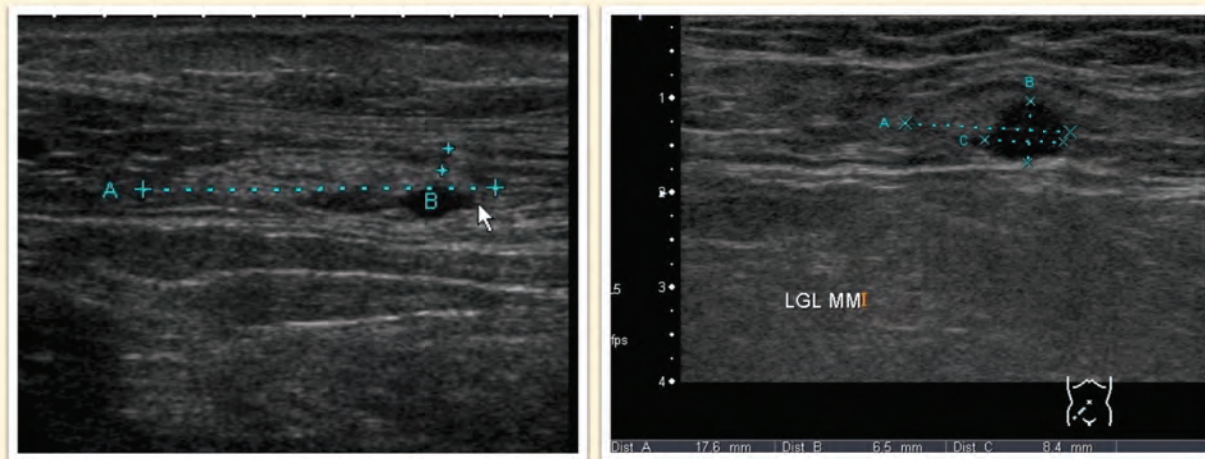
Benačna bezgavka - UZ



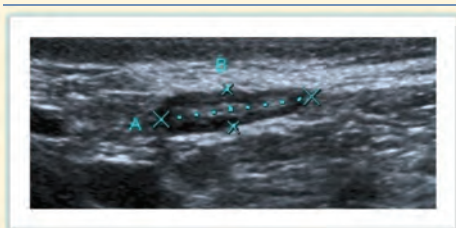
Hilusni tip prekrvavitve



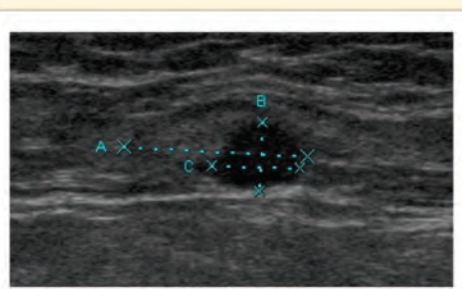
Maligna bezgavka



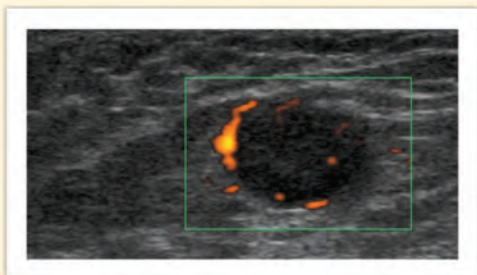
Maligna bezgavka



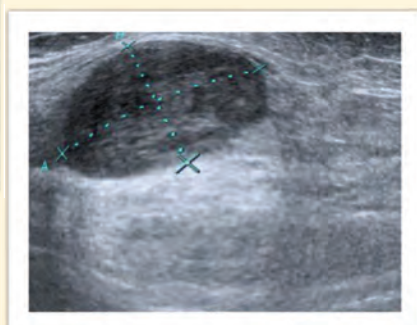
reaktivna bezgavka



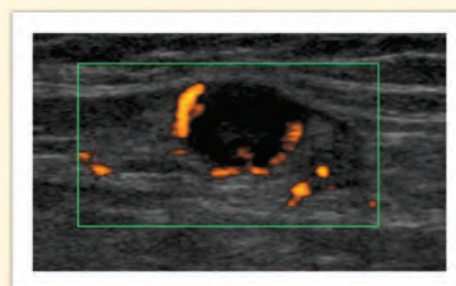
lokalno zadebeljen korteks



asimetričen hilus



spremenjeno razmerje D/Š



periferna prekrvavitev

UZ- bezgavčna loža

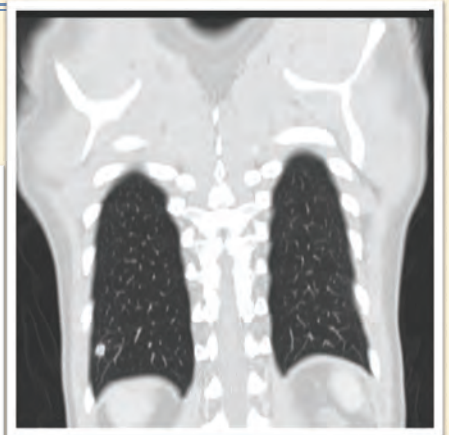
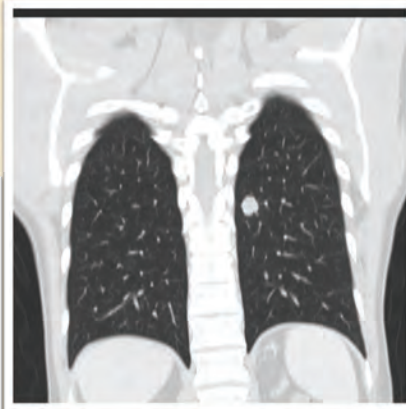
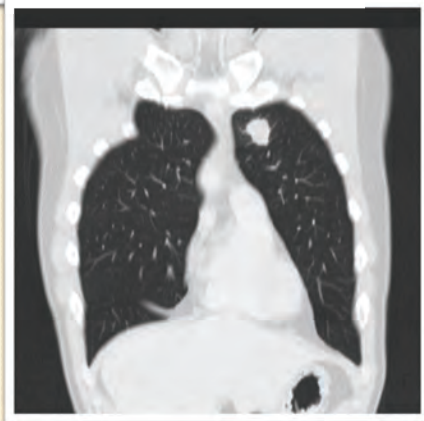
- ❖ **Občutljivost UZ preiskave, da prepozna zasevke v VB je 24%**
- ❖ **Specifičnost 88%**
- ❖ **Pozitivna napovedna vrednost 45%**
- ❖ **Negativna napovedna vrednost 76%**

- ❖ **Občutljivost UZ- TIAB, da v UZ spremenjeni bezgavki prepozna zasevek je 58%**
- ❖ **Specifičnost 100%**
- ❖ **Pozitivna napovedna vrednost 100%**
- ❖ **Negativna napovedna vrednost 78%**

1. Slikovne preiskave za zamejitev MM

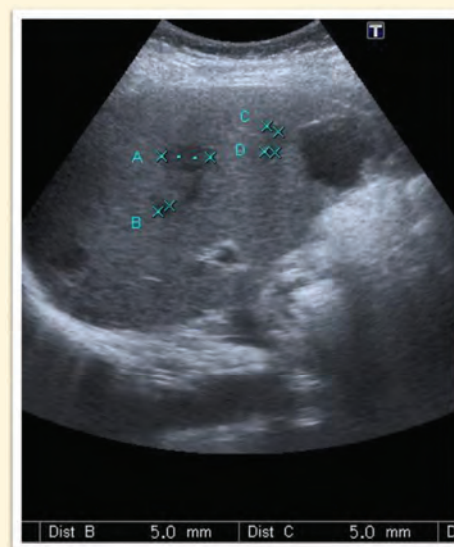
STADIJ	Preiskave za zamejitev bolezni
stadij 0, IA IB, IIA, IIB	zamejitvene preiskave niso potrebne rtg, UZ (bezgavčne lože, trebuha), c.p opravimo samo ob simptomih
II C (MM > 4mm, N0)	UZ bezgavčne lože in trebuha, rtg p.c.
IIIA (N1..)	rtg p.c., UZ/ CT trebuha
IIIB, C	CT prsnega koša + trebuha ali PET/CT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

Pljuča



CT je superioren nad rtg.p.c.

UZ preiskava trebuha - MM



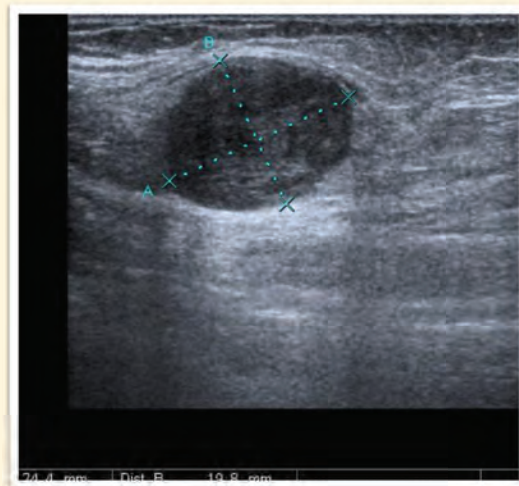
UZ – jetrne metastaze

UZ region. bezgavčne lože- follow up

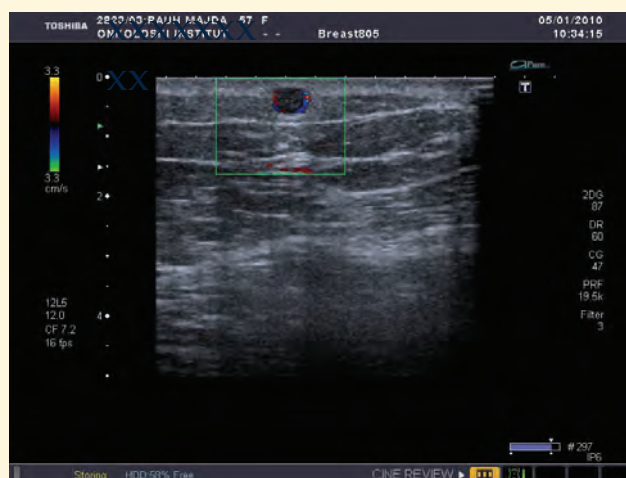
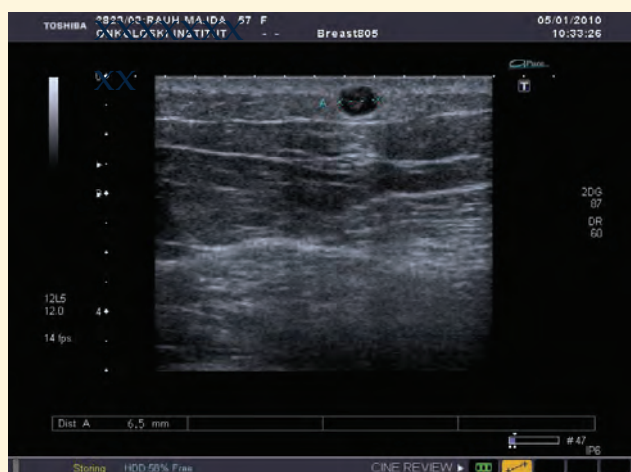
- ❖ UZ preiskava regionalne bezgavčne lože je visoko občutljiva
- ❖ Bolj občutljiva od palpacije
- ❖ + TIAB : dokončna dg
- ❖ Podaljšuje preživetje
- ❖ Različna senzitivnost, specifičnost

Blum A., et al. Cancer 2000

Voit: Sem in Onc 2002



In-transit metastaza

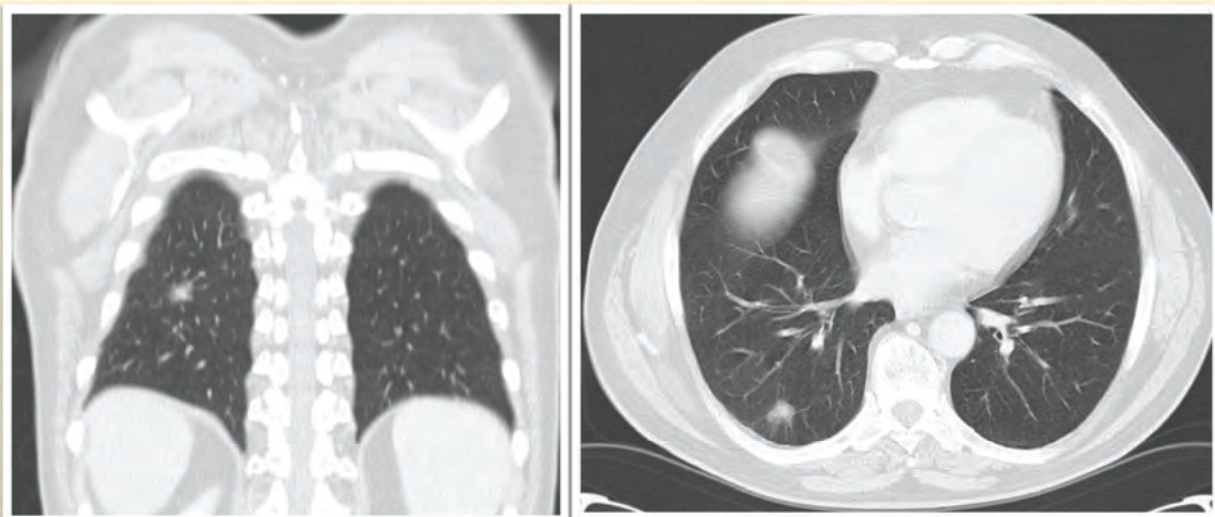


Razsoj MM

- ❖ pljuča
- ❖ jetra
- ❖ CŽS
- ❖ skelet
- ❖ GI trakt

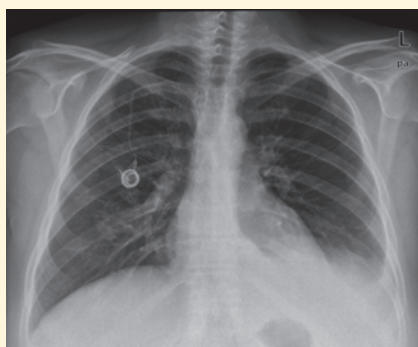
Ponovitev bolezni- CT

MM najpogosteje zaseva v pljuča

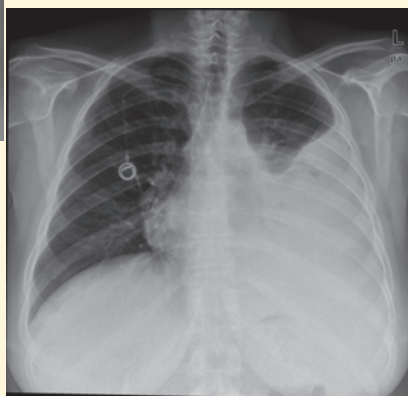


CT- pljučna metastaza

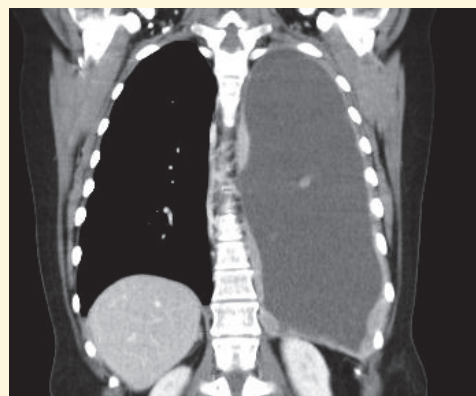
MM- plevra



September 13

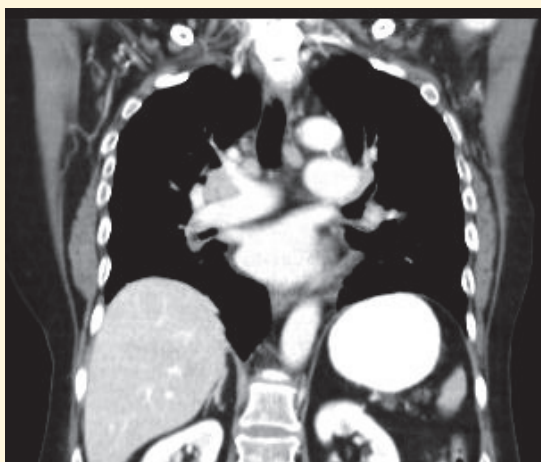


November 13



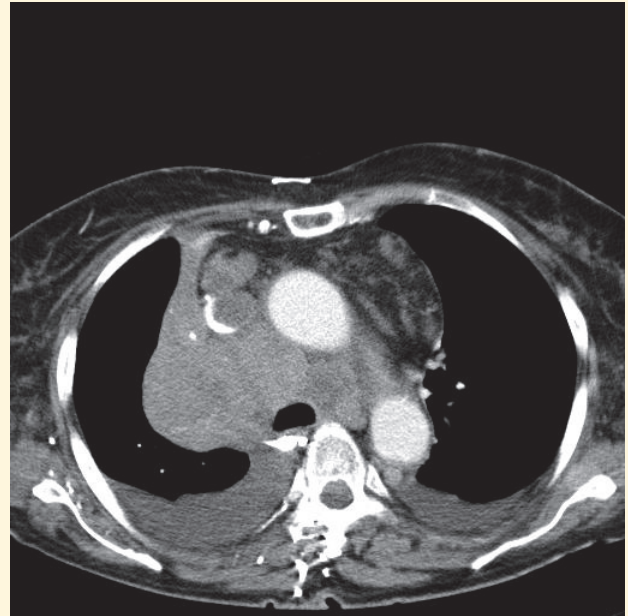
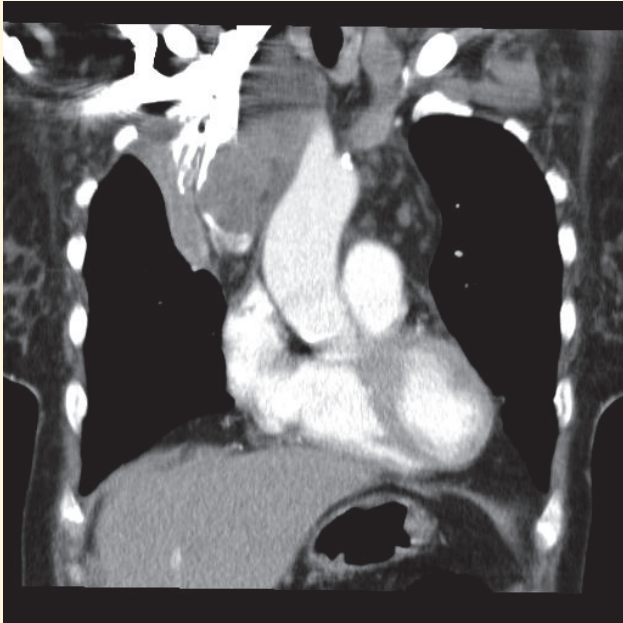
November 13

Razsoj mediastinum

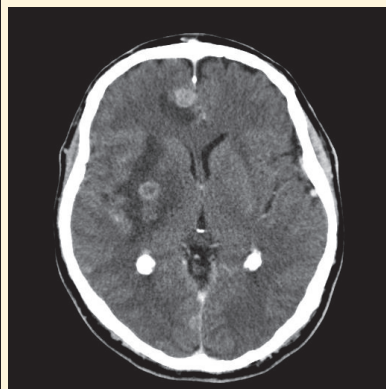


mediastinalne bezgavke in posledična obstrukcija

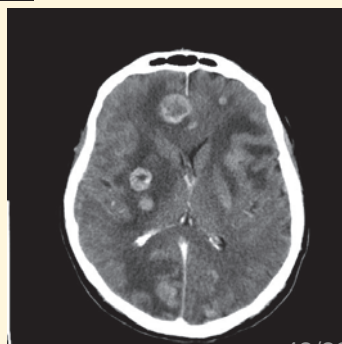
Sindrom zgornje vene cave



MM- progres v CŽŠ

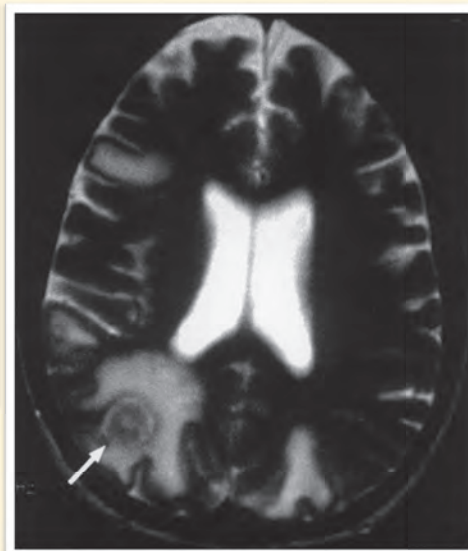
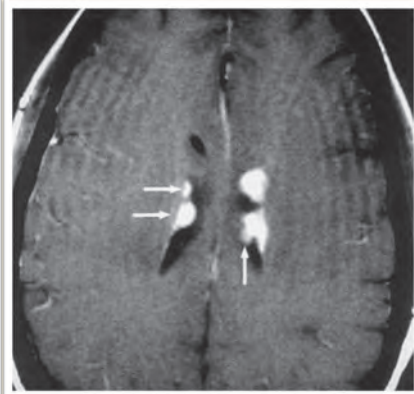
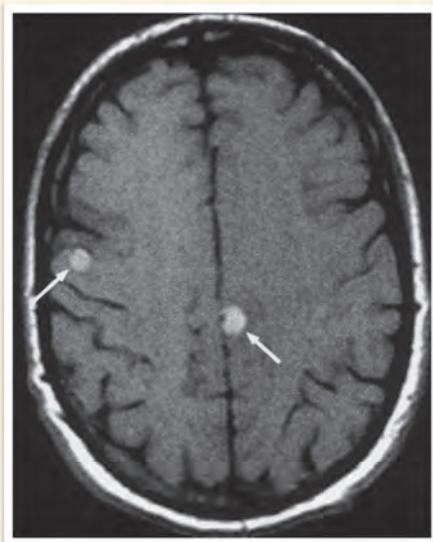


maj 2010



avgust 2010

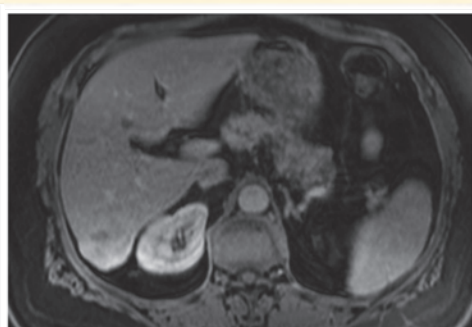
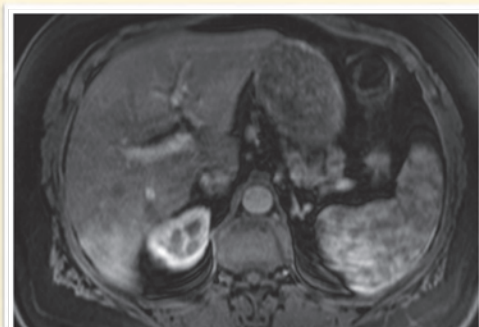
MM- možganske metastaze



Metastaze v CŽS
49-73%

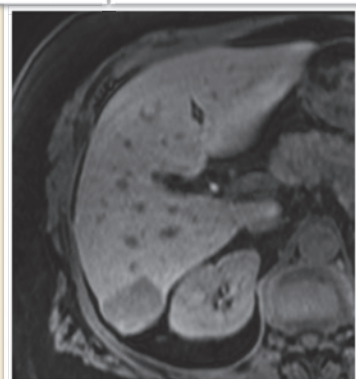
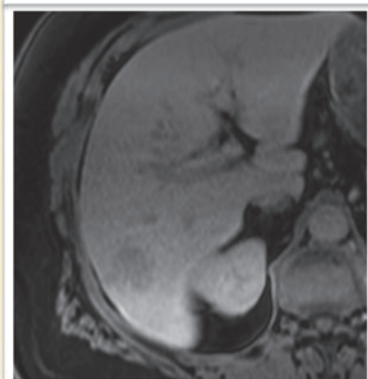
©2001 by Radiological Society of North America

MM – ponovitev bolezni



Dinamični
MRI

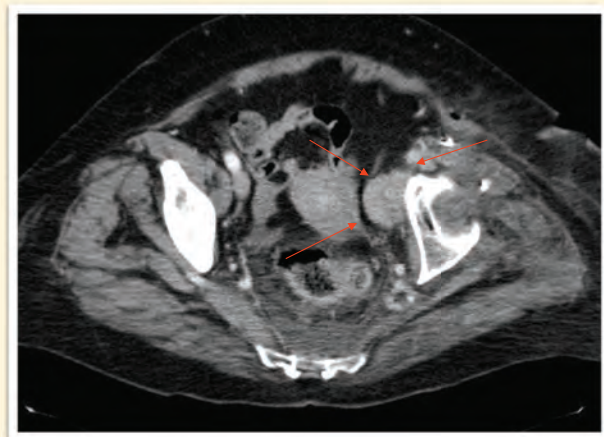
20s, 50s



5min,
20min

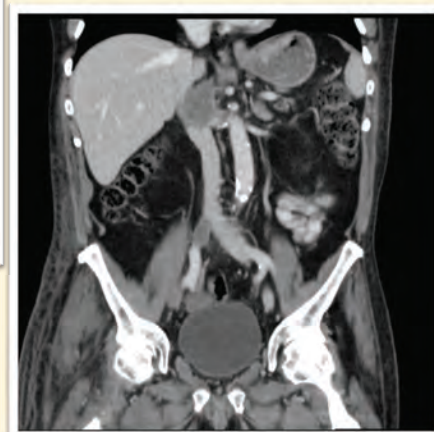
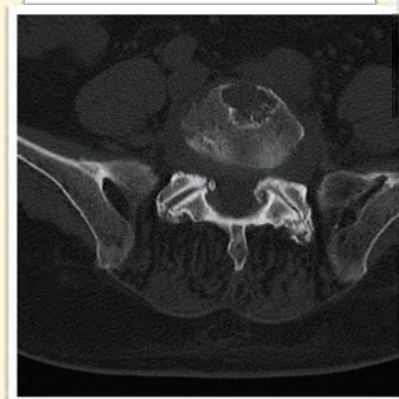
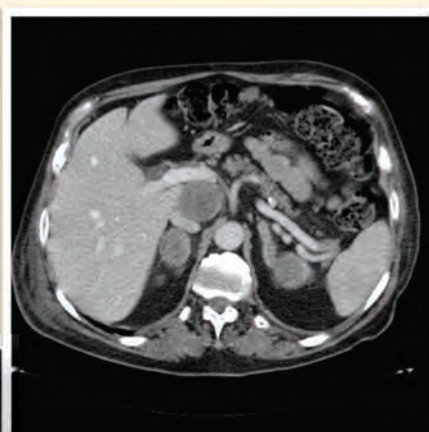


Ponovitev bolezni - CT



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 progresa
 - ✓ ...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

Ne-tarčne lezije

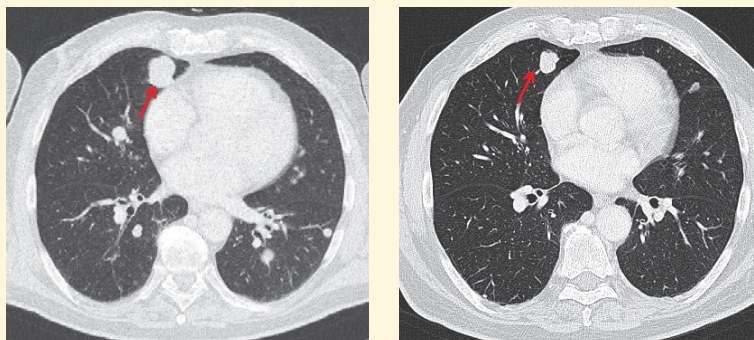
- opišemo v izvidu

Ocena odgovora na zdravljenje

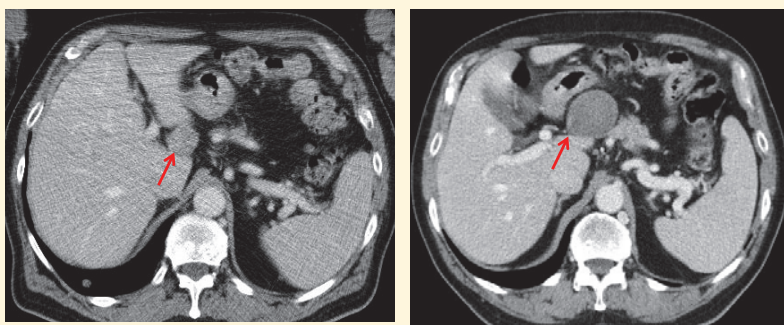
RECIST KRITERIJI

POPOLN ODGOVOR (complete response) - CR	vse tarčne lezije so izginile vse bezgavke so prečno ≤ 10 mm
REGRES	zmanjšanje vsote maksimalnih premerov $> 30\%$
PROGRES	povečanje vsote maksimalnih premerov $> 20\%$ Absolutno povečanje > 5 mm Nastanek vsake nove lezije
STAGNACIJA	Spremembe ne zadoščajo kriterijem za progres ali regres

Ocena odgovora na terapijo

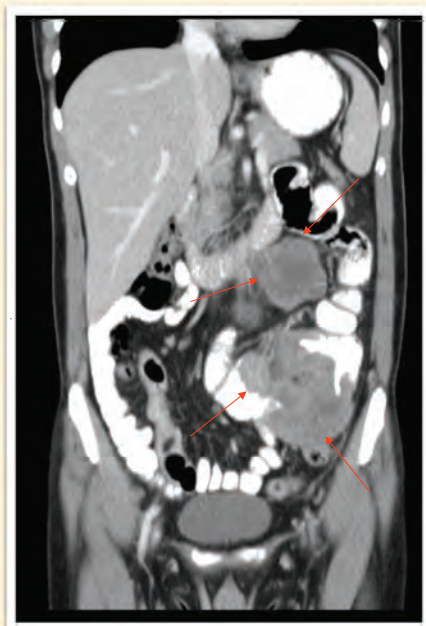


regres

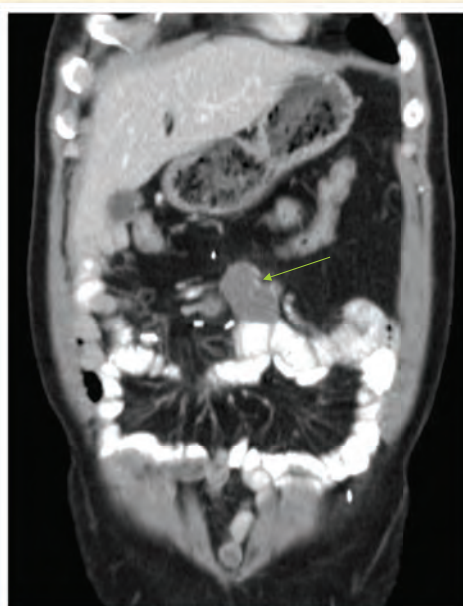


progres

RECIST - regres



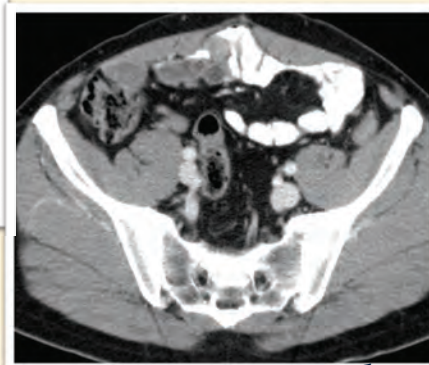
pred



po terapiji



Pred th

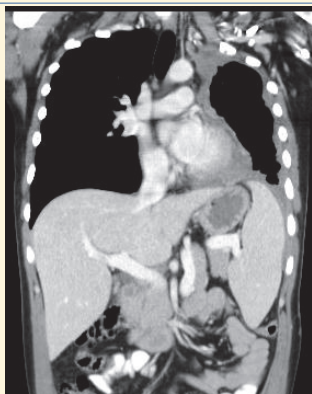


Po th

Odgovor na zdravljenje – biološko zdravilo

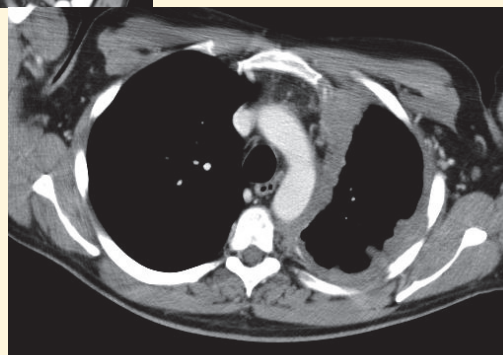
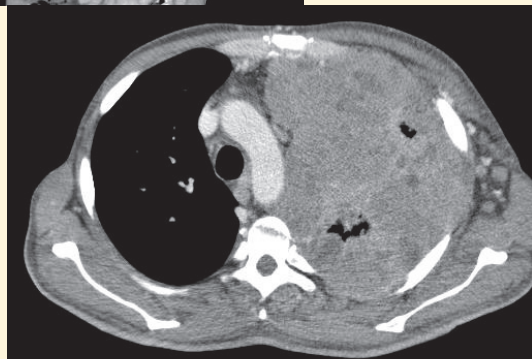


maj 2011

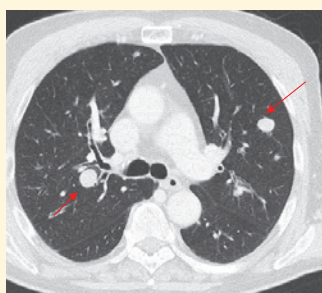


avgust 2011

M, 37 let

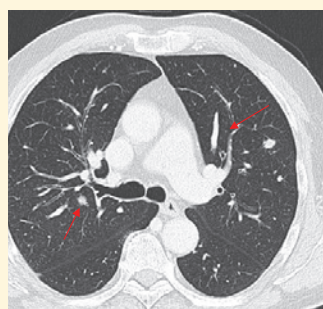


Odgovor na zdravljenje – biološka zdravila



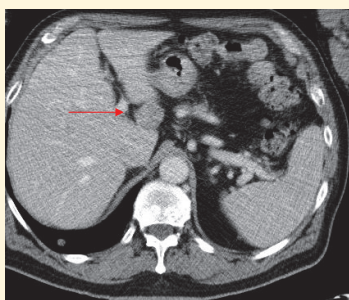
16 mm

18 mm



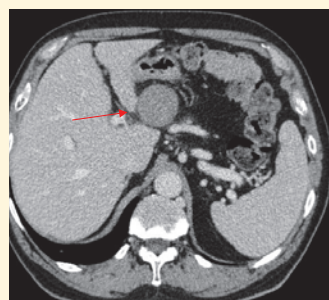
12 mm

12mm



26 mm

avgust 2011



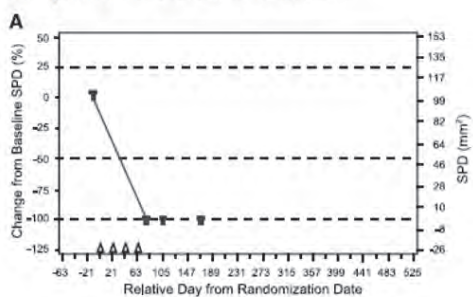
45 mm

oktober 2011

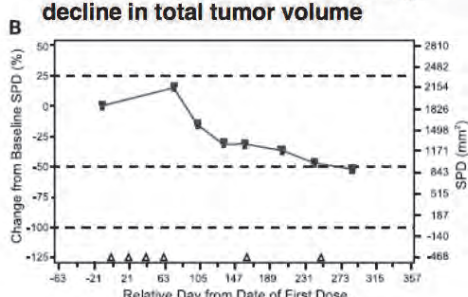
Imunoterapija

- ✓ Povzroči specifičen imunski odgovor
 - ✓ S spremembo naravnega imun. odgovora
 - ✓ 487 p, z razsejanim melanomom, zdravljenih z ipilimumabom
 - ✓ 3 multicentrične študije faza II
 - ✓ 4 različne vrste odgovora:
 - ✓ Regres vseh lezij/ brez novih
 - ✓ Stagnacija, z počasnim zmanjševanjem
 - ✓ Odgovor po začetnem porastu lezij
 - ✓ Zmanjšanje obstoječih lezij/ nastanek novih
 - ✓ irRECIST (Nichino et al, 2014)
- Wolchok J., Clin Ca Res, 2009

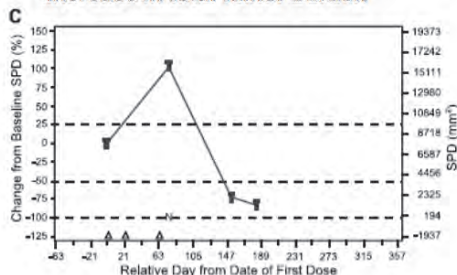
Response in baseline lesions



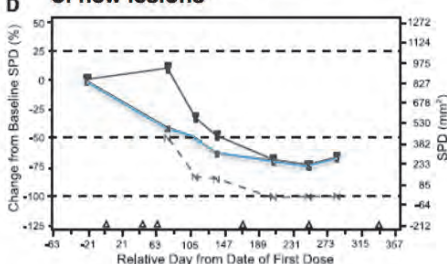
“stable disease” with slow, steady decline in total tumor volume



Responses after an initial increase in total tumor burden



Reduction in total tumor burden during or after the appearance of new lesions



Wolchok, J. Clin Ca Res, 2009

Imunoterapija - razlogi

- ✓ Razkorak med začetkom aplikacije zdravila in časom preiskave rast tu v vmesnem
- ✓ imunska reakcija na tu mikro okolje
- ✓ T-celična infiltracija:
 - ✦ Pseudoprogres
 - ✦ Detekcija novih, predhodno okulturnih lezij

Henze J., Curr Radiol Rep, 2016

	RECIST	irRECIST
Nova lezija	Vedno progres	Premer lezije dodamo k vsoti (do 5 lezij- celokupno breme) 2 leziji/organ)
		Vse nove lezije se označijo kot ne-tarčne lezije
Progres	> 20% porast vsote vseh lezij Vsaka nova lezija	>20% porast TMTB Potrditi po >4 tednih Klinično progres

Henze J., Curr Radiol Rep, 2016

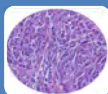
HVALA ZA POZORNOST



VLOGA PATOLOGA V DIAGNOSTIKI MELANOMA

Boštjan Luzar
Inštitut za patologijo
Medicinska fakulteta Ljubljana
Slovenija

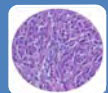
VLOGA PATOLOGA V DIAGNOSTIKI MELANOMA - *PREGLED PREDAVANJA* -



ZAKAJ JE HISTOLOŠKA ANALIZA MELANOCITNIH
LEZIJ LAHKO PROBLEMATIČNA



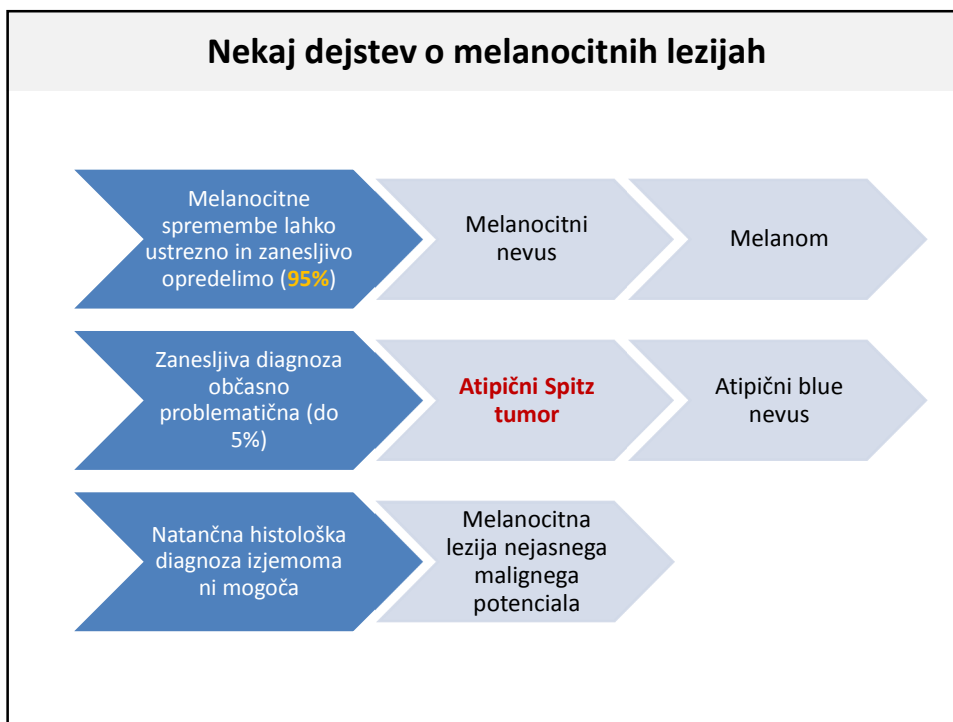
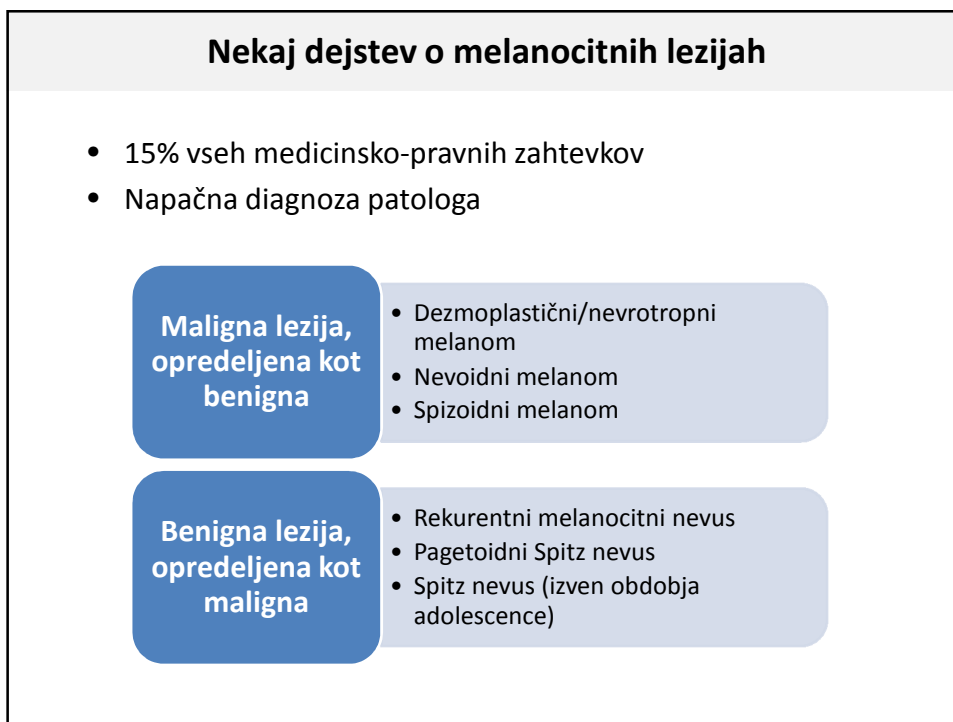
HISTOLOŠKI KRITERIJI ZA MELANOM

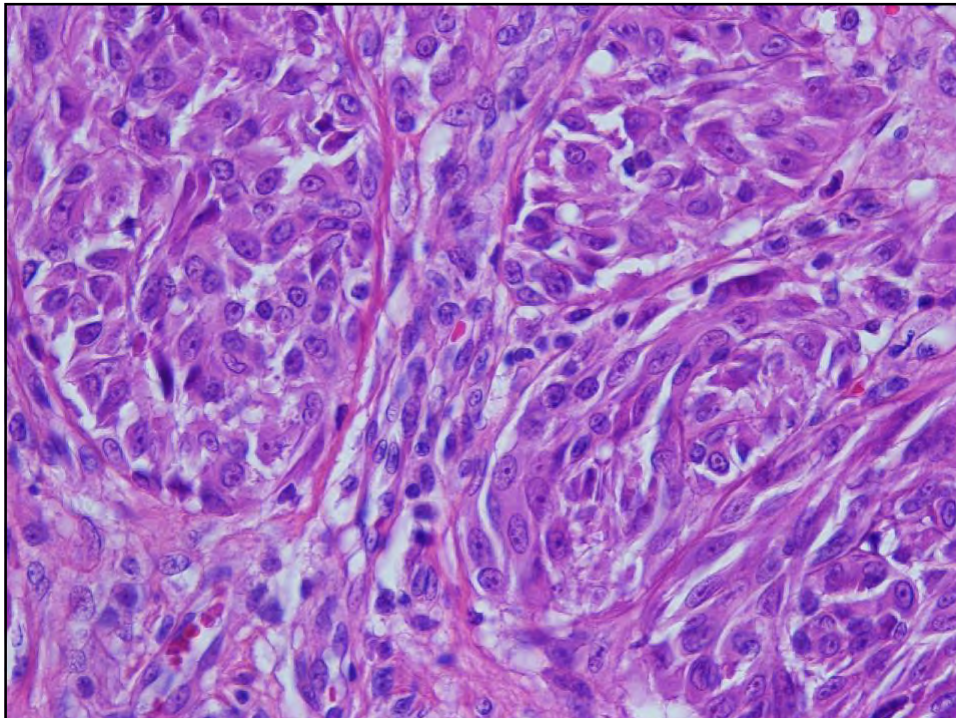
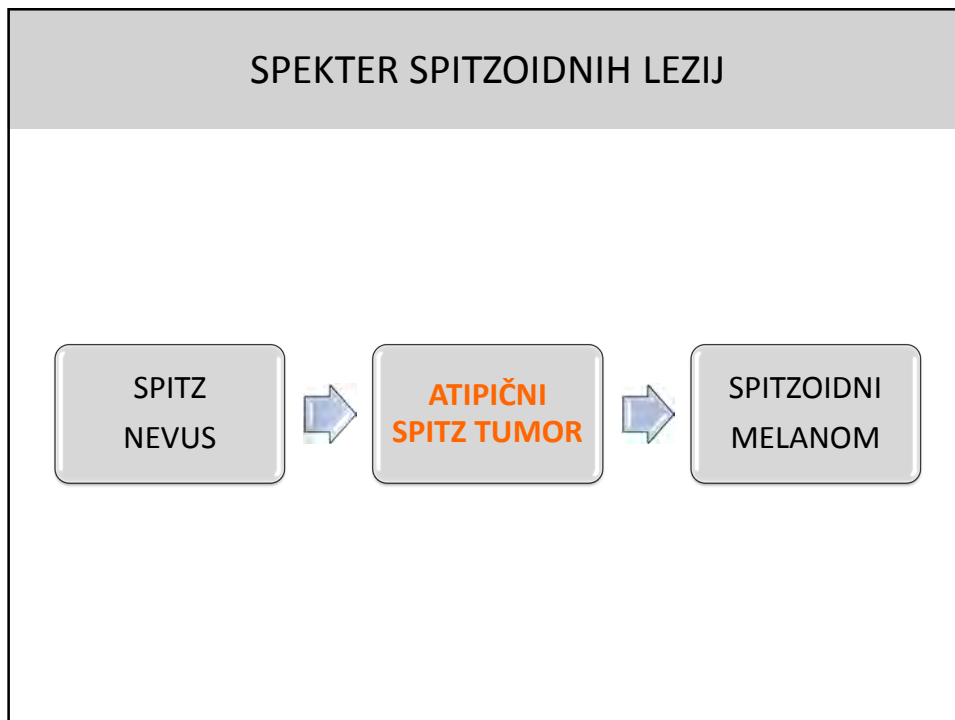


HISTOLOŠKE RAZLIČICE MELANOMA



STANDARDIZIRANI HISTOLOŠKI IZVID





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

Pedram Gerami, MD,† Klaus Busam, MD,‡ Alistair Cochran, MD,§ Martin G. Cook, MD,||
Lyn M. Duncan, MD,¶ David E. Elder, 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. Rabkin, MD, PhD,¶¶ Richard A. Scolyer, MD,###
Xiaowei Xu, MD, PhD,## Sook Jung Yun, MD, PhD,*** Roxana Obregon, BA,*
Pedram Yazdan, MD,* Chelsea Cooper, BA,* Bing Bing Weitner, 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

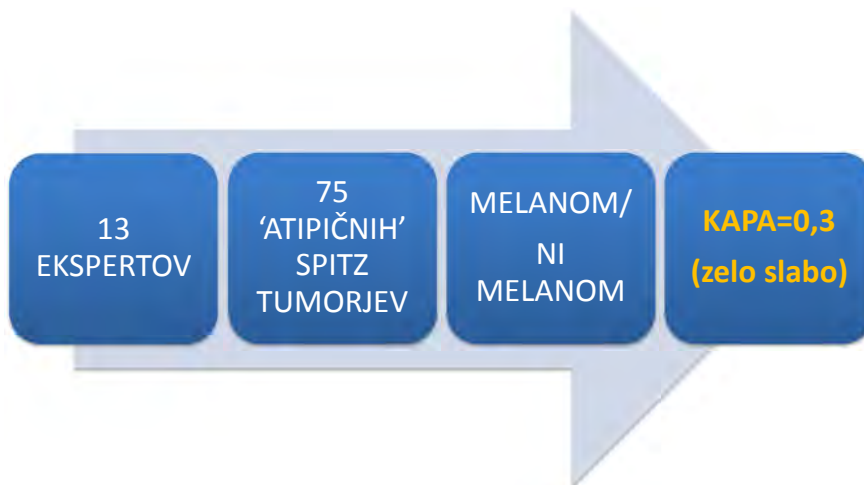
experts were: consumption of the epidermis, atypical mitoses, high-grade cytologic atypia, and mitotic rate. Conversely, the histomorphologic features that most correlated with disease progression were: frequent mitoses, deep mitoses, asymmetry, high-grade cytologic atypia, and ulceration. The presence 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.

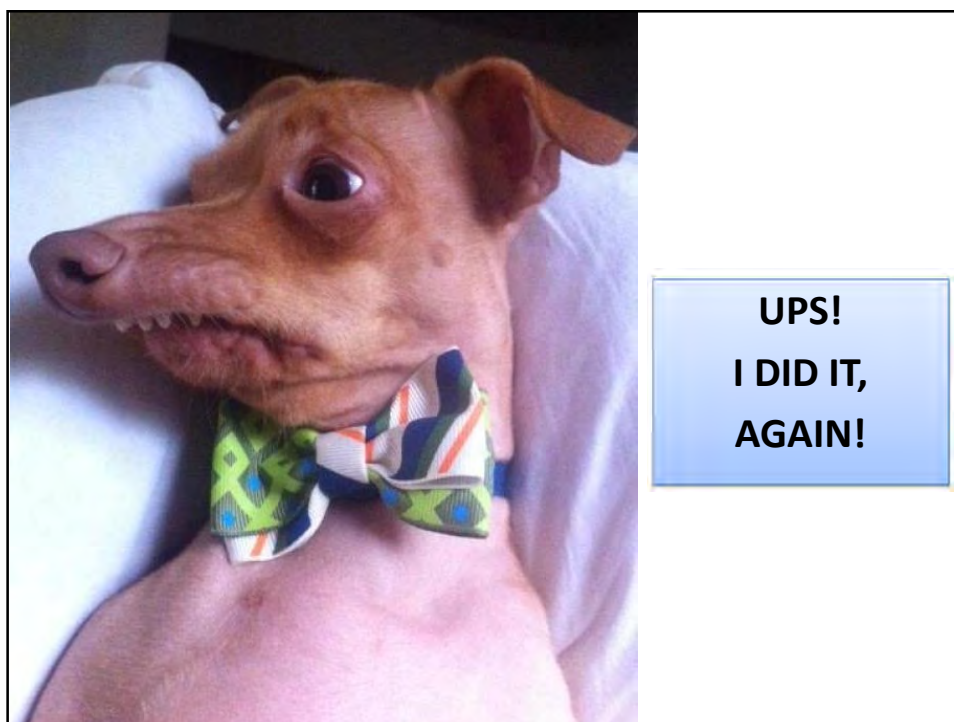
From the *Department of Dermatology; †Robert H. Lurie Cancer Center; ††Department of Preventive Medicine and the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL; ‡Department of Pathology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York,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

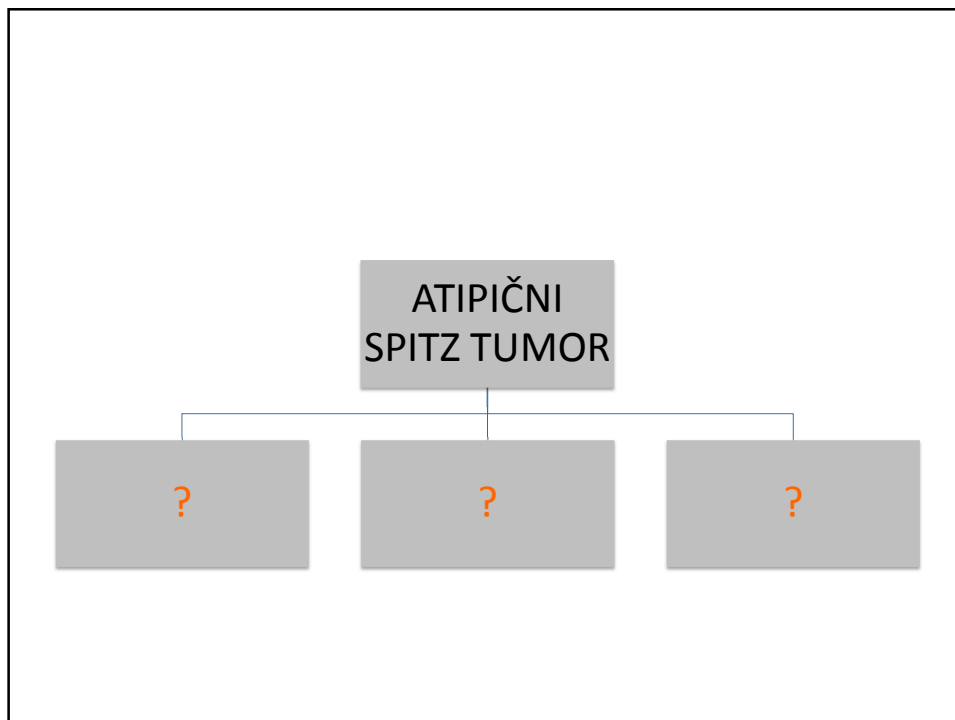
Key Words: melanoma, atypical Spitz tumor, Spitz tumor, Spitz nevus, spitzoid melanoma, interobserver

(*Am J Surg Pathol* 2014;38:934–940)

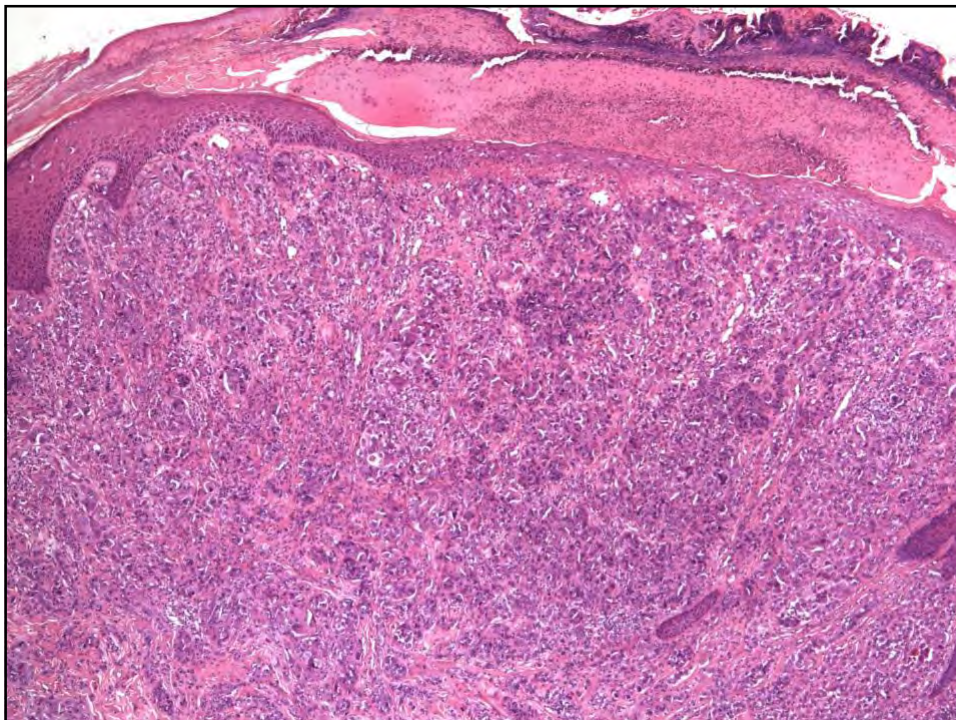
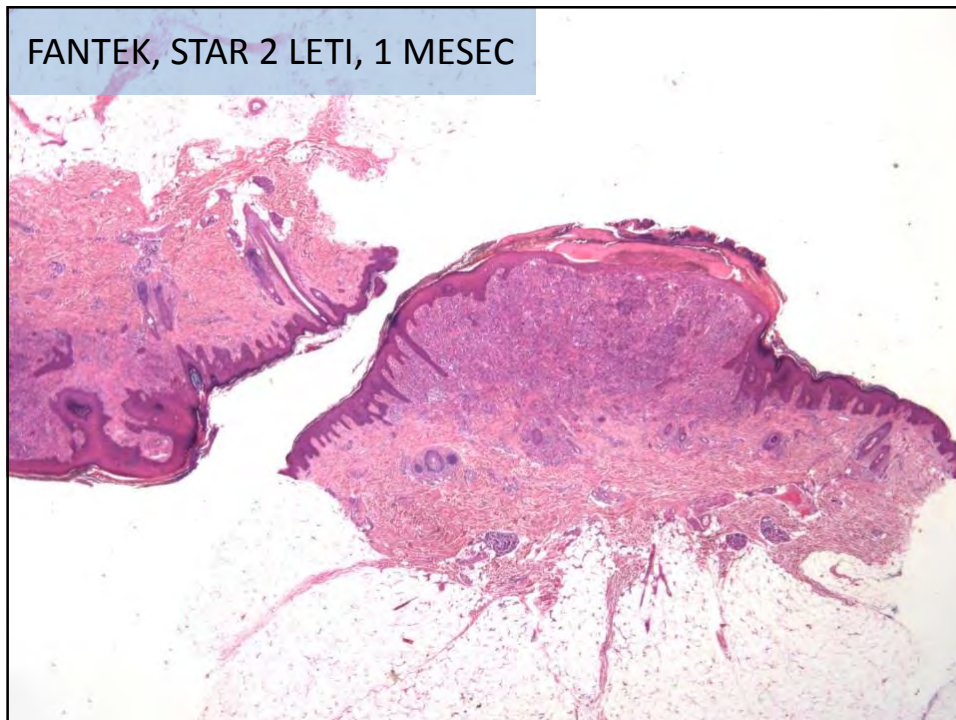
ATYPICAL SPITZ TUMOR - Konceptualni problem -

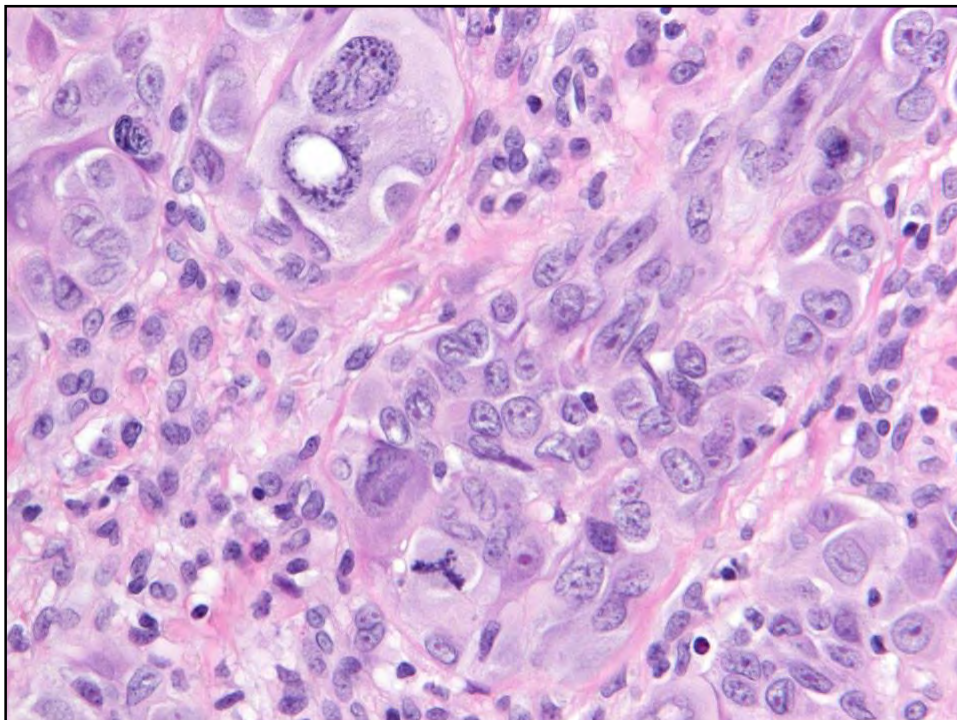
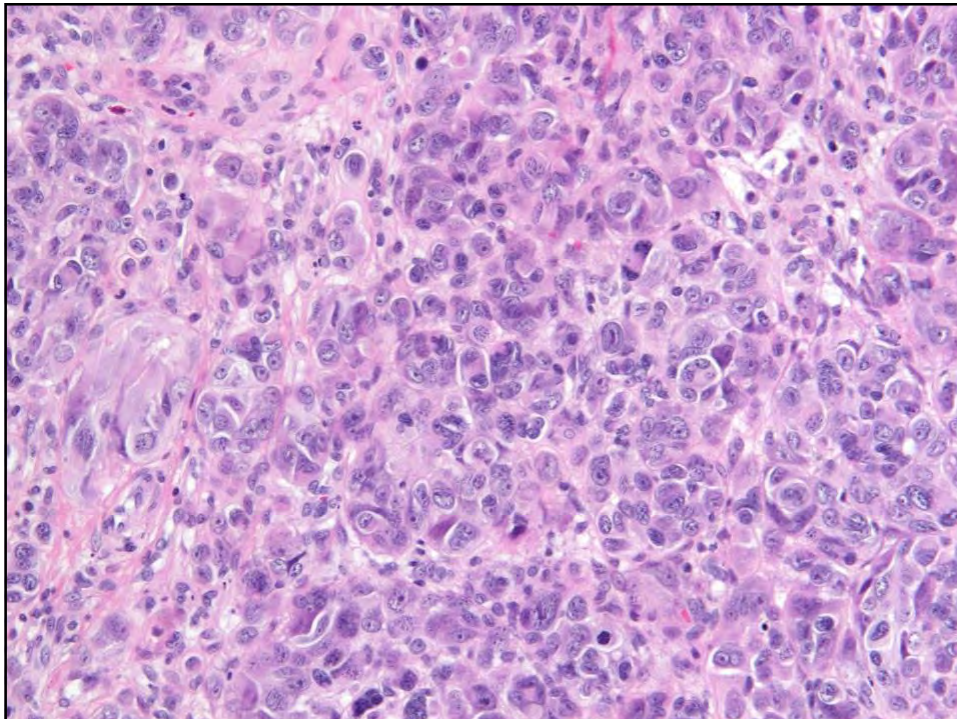


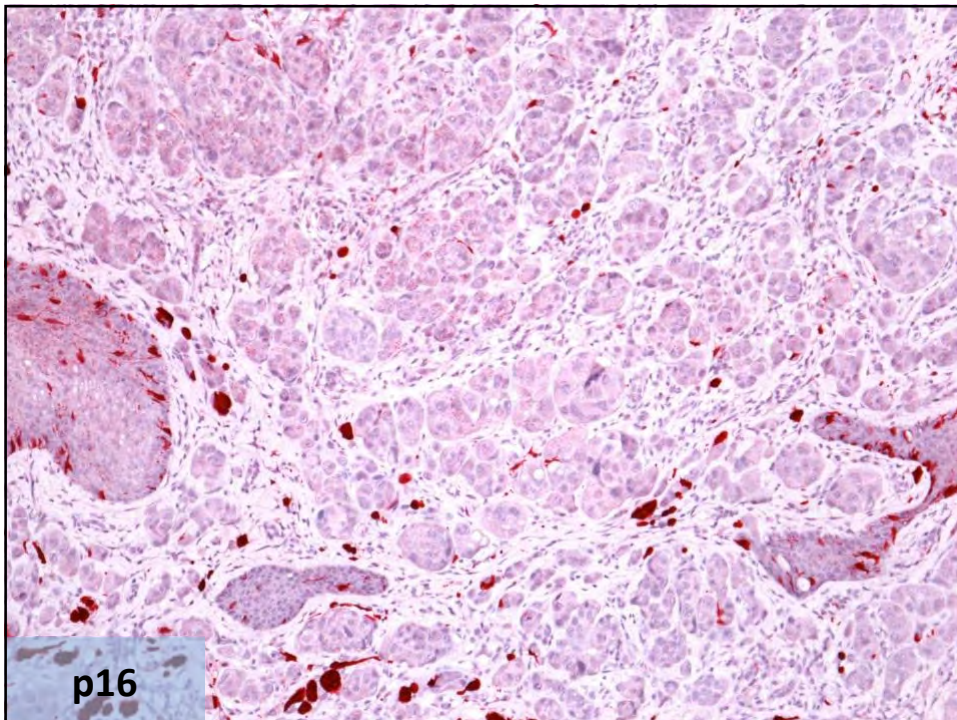
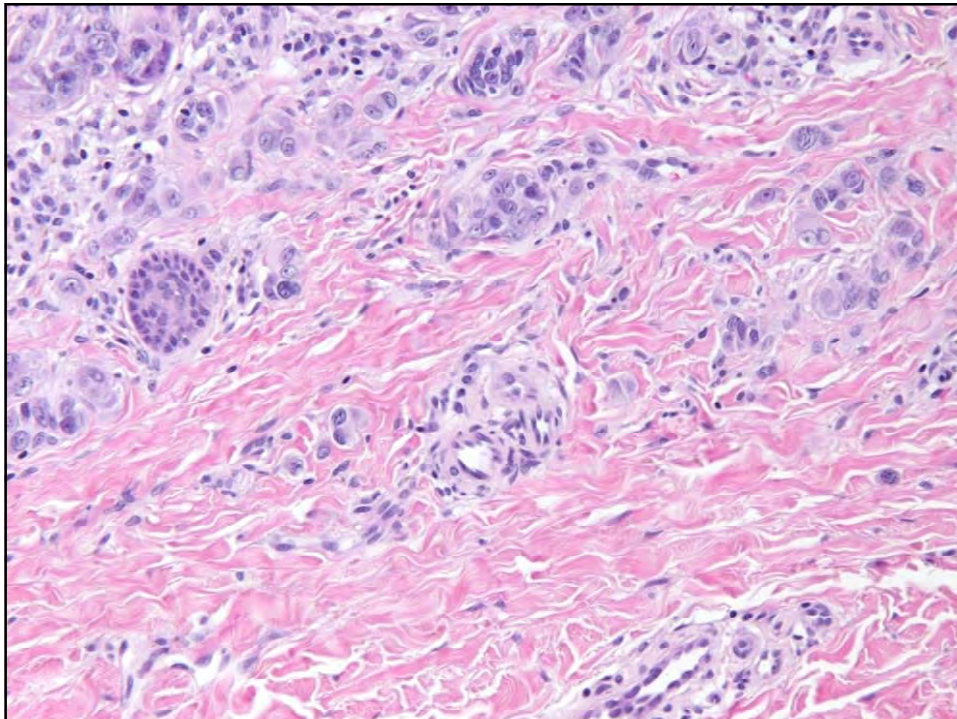




*
ATIPičNI SPITZ NEVUS
JE
GENETSKO
HETEROGENA SKUPINA
MELANOCITNIH PROLIFERACIJ
!







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

Bryan Gammon, MD, Beth Beilfuss, 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 currently used melanoma FISH probe assay in a group of unambiguous 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 9p21/Cep9 as a diagnostic FISH assay in melanoma, and demonstrated its complementary effect to the standard FISH assay. 9p21 may be particularly helpful in lesions with spitzoid morphology.

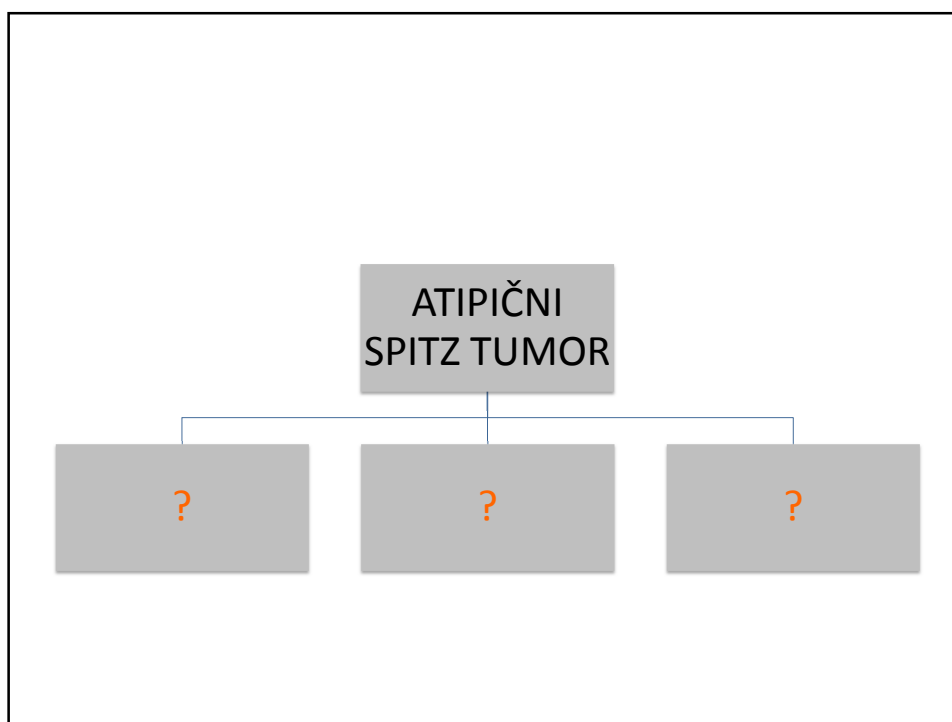
Key Words: spitzoid melanoma, FISH, 9p21

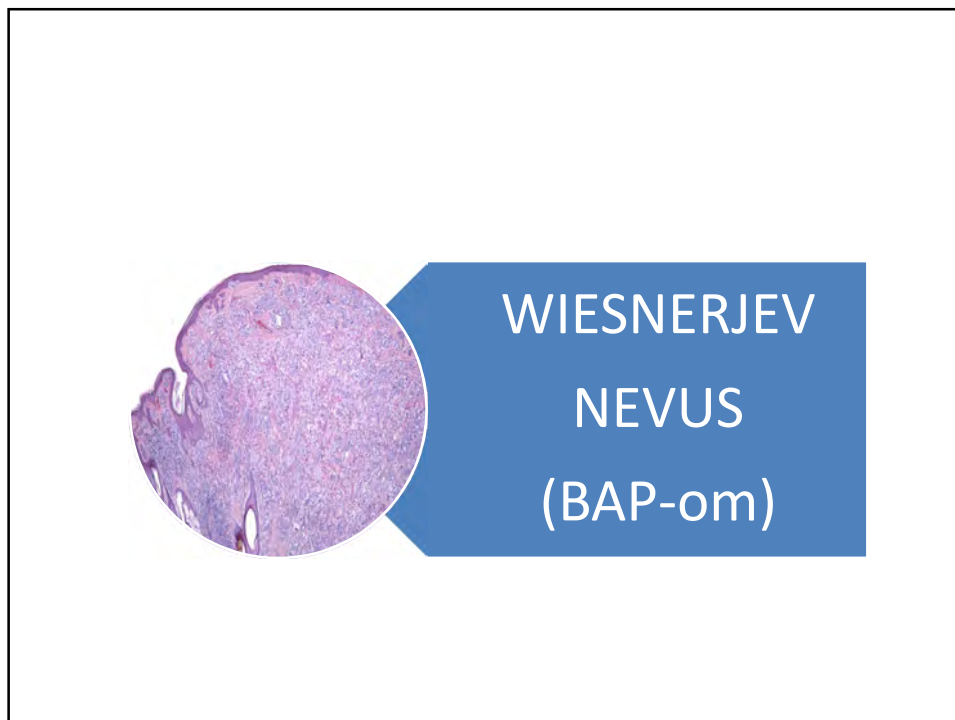
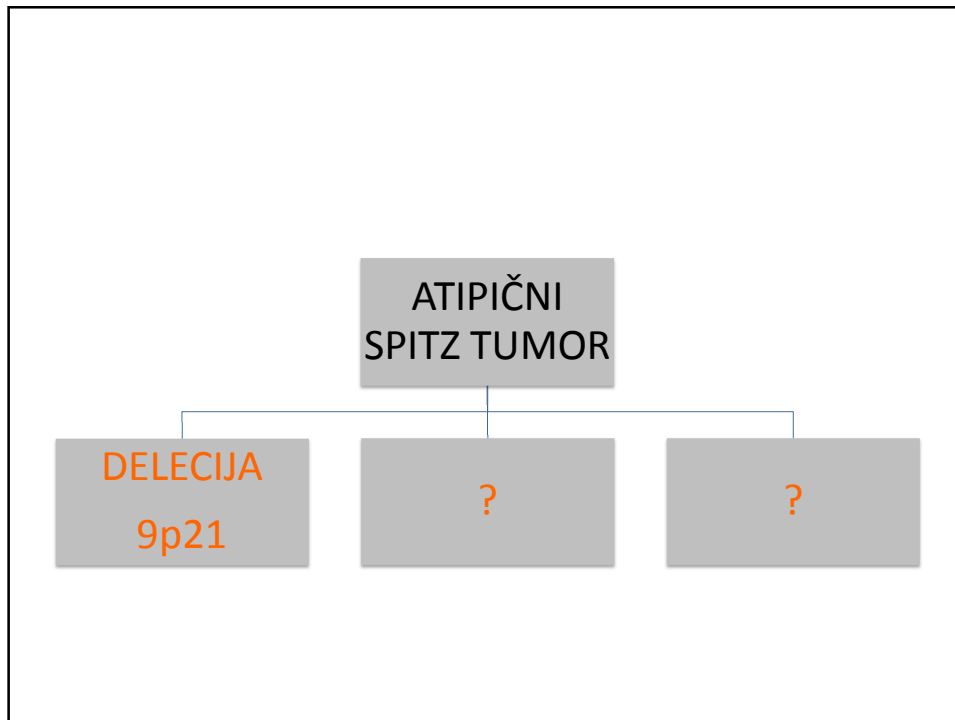
(Am J Surg Pathol 2012;36:81–88)

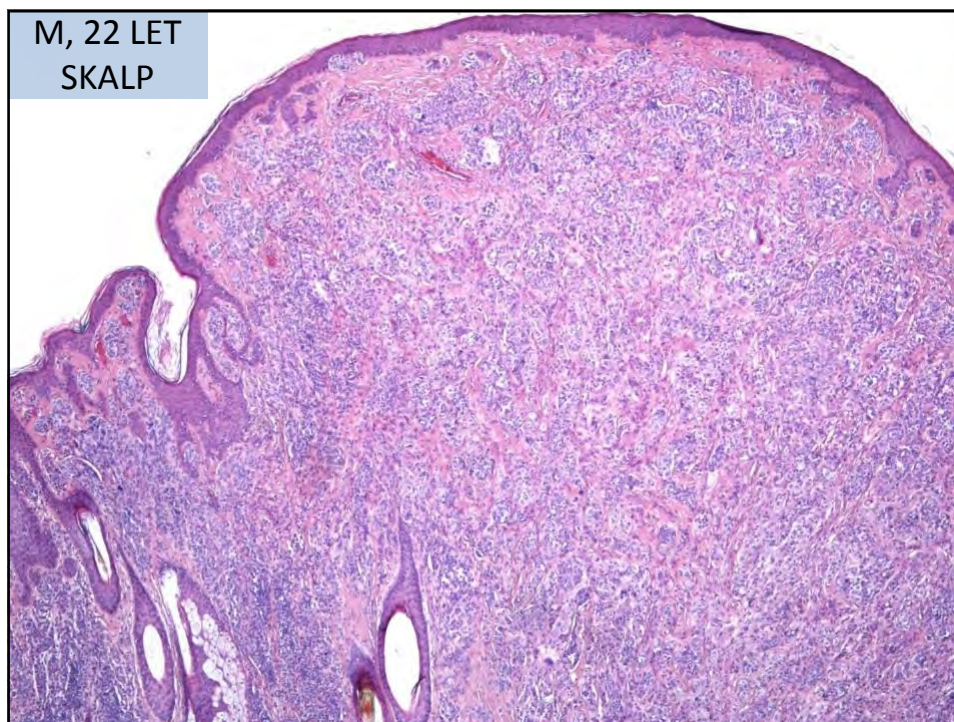
HOMOZIGOTNA DELECIJA 9p21
OMOGOČA RAZLIKOVANJE MED
SPITZOIDNIM MELANOMOM
IN
SPITZOIDNIMI PROLIFERACIJAMI Z BENIGNIM
POTEKOM

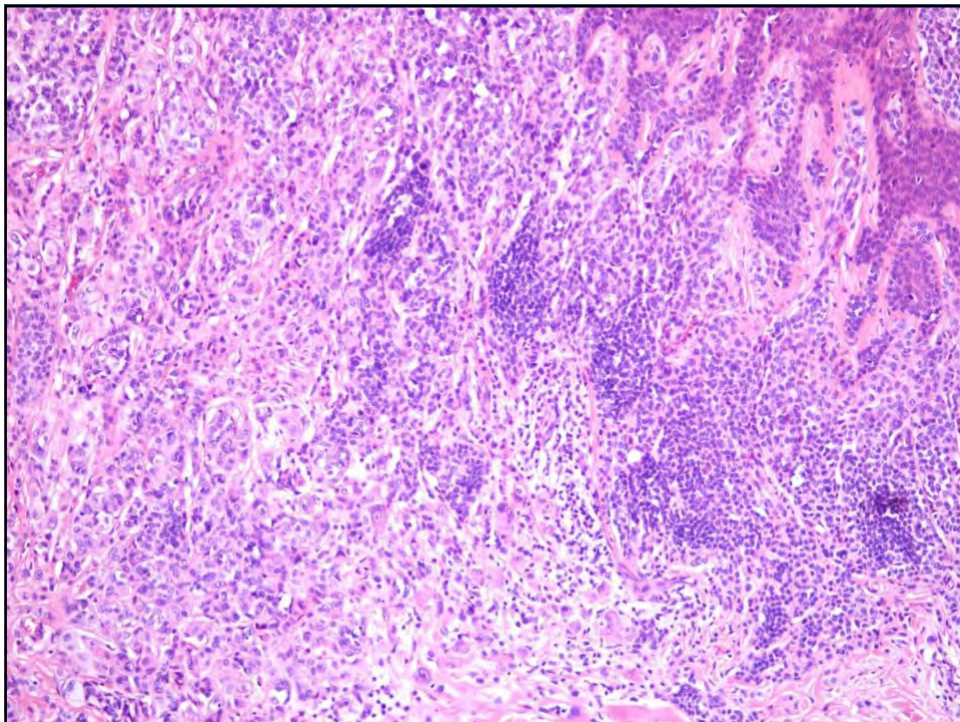
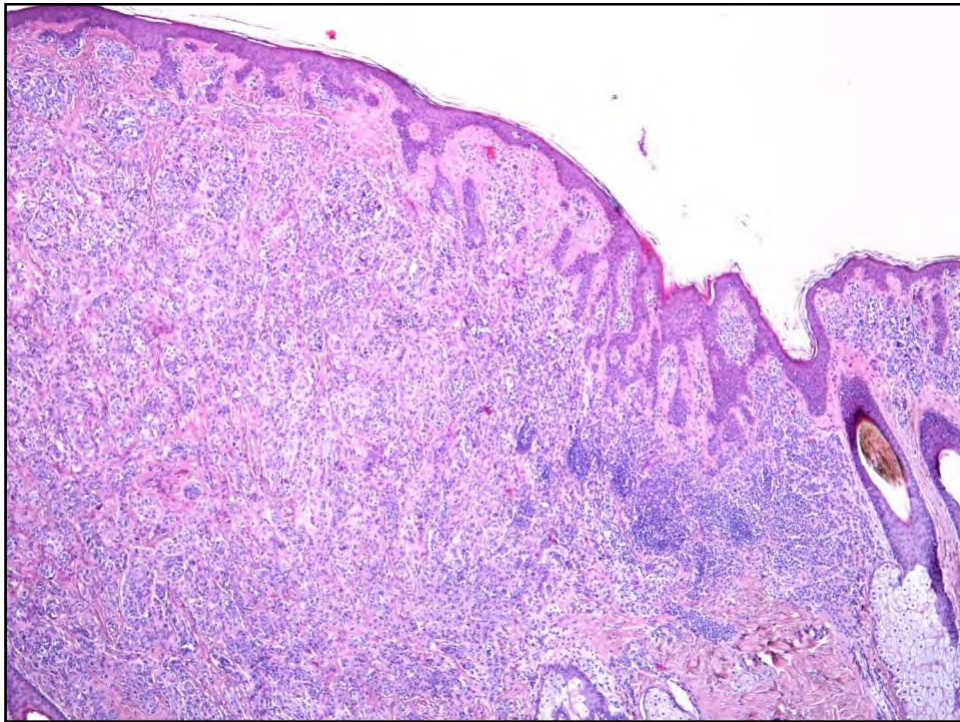
ATIPIČNI SPITZ TUMOR KLINIČNI POTEK	HETEROZIGOTNA DELECIJA 9p21 (N=16)	HOMOZIGOTNA DELECIJA 9p21 (N=22)
BREZ BOLEZNI	75%	23%
BREZ BOLEZNI & NEG SENTINEL BEZG.	6%	27%
BREZ BOLEZNI & POZ SENTINEL BEZG.	19%	9%
PREKO SENTINEL BEZG.	0	22%
ODDALJENI ZASEVKI	0	9%
SMRT	0	9%

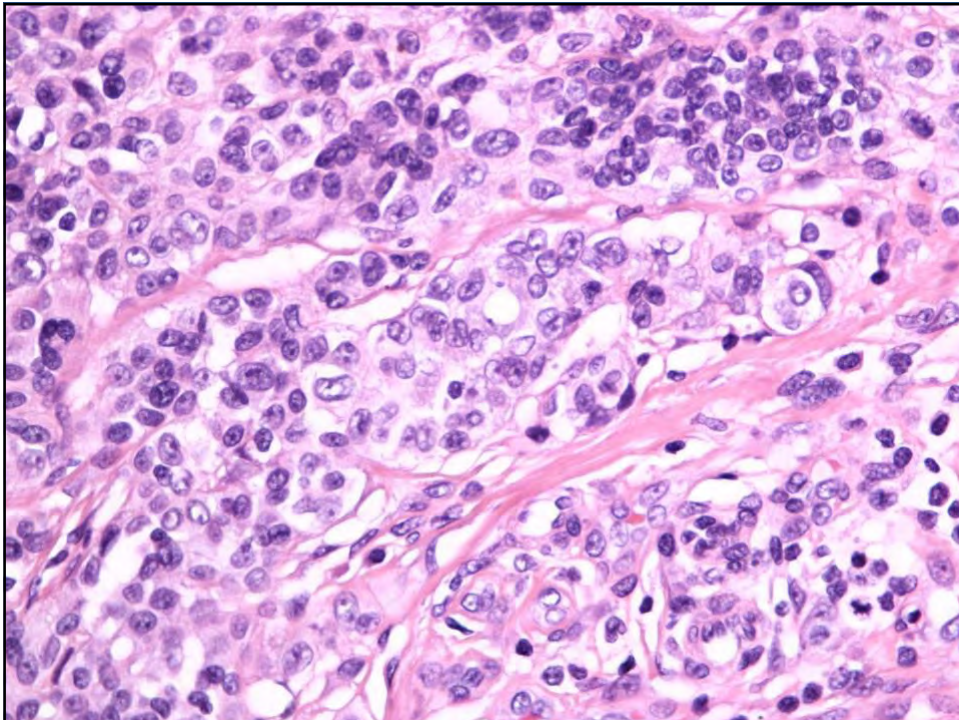
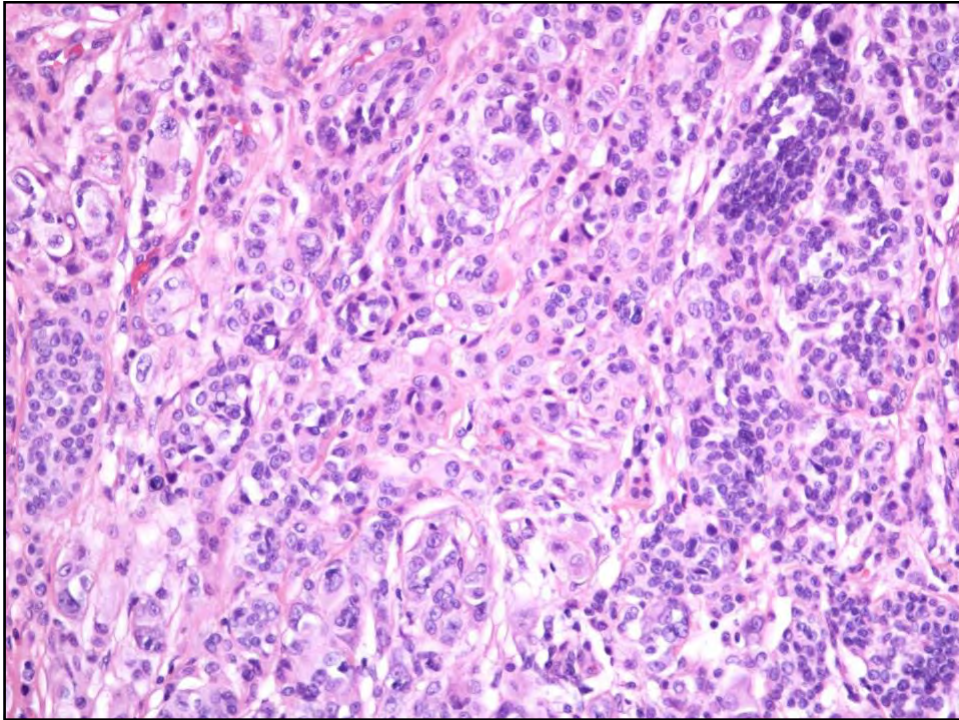
Yazdan et al. Am J Surg Pathol 2014; 38: 638-645.

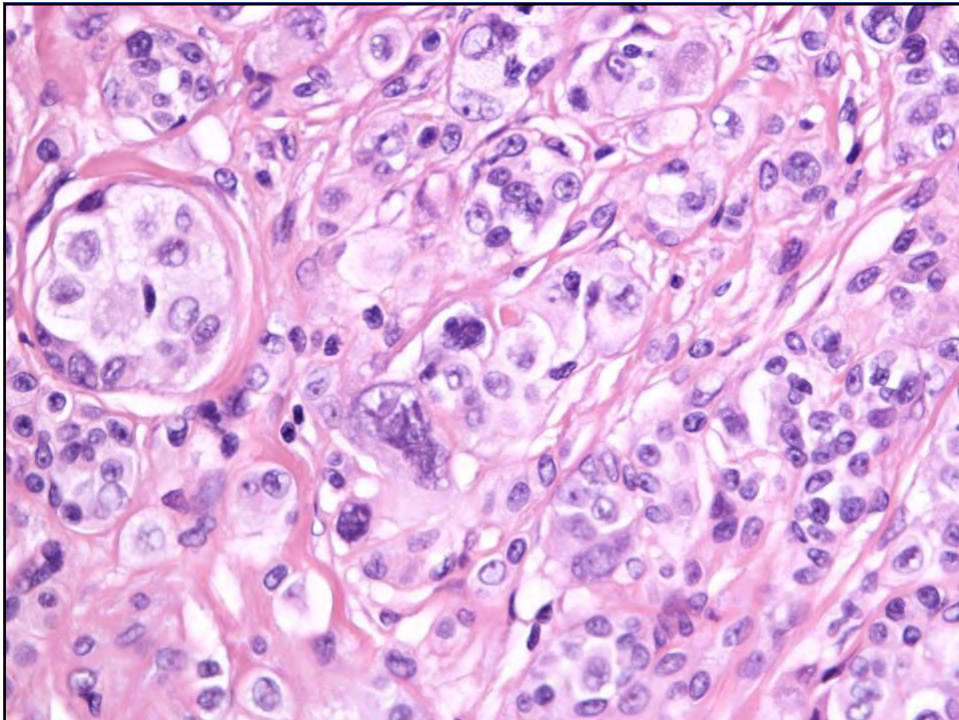
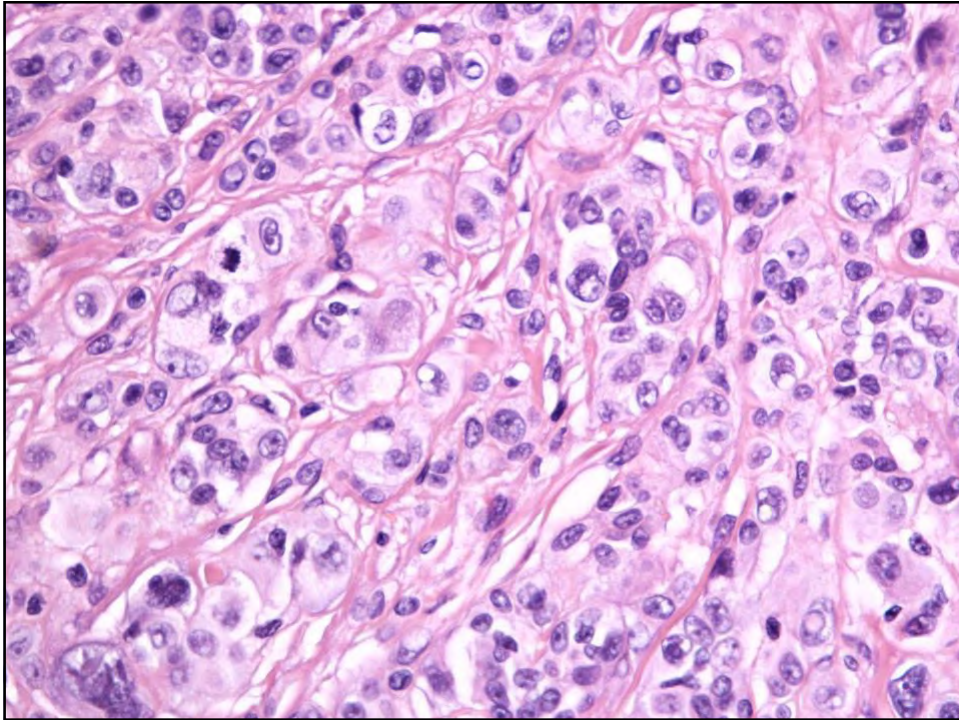


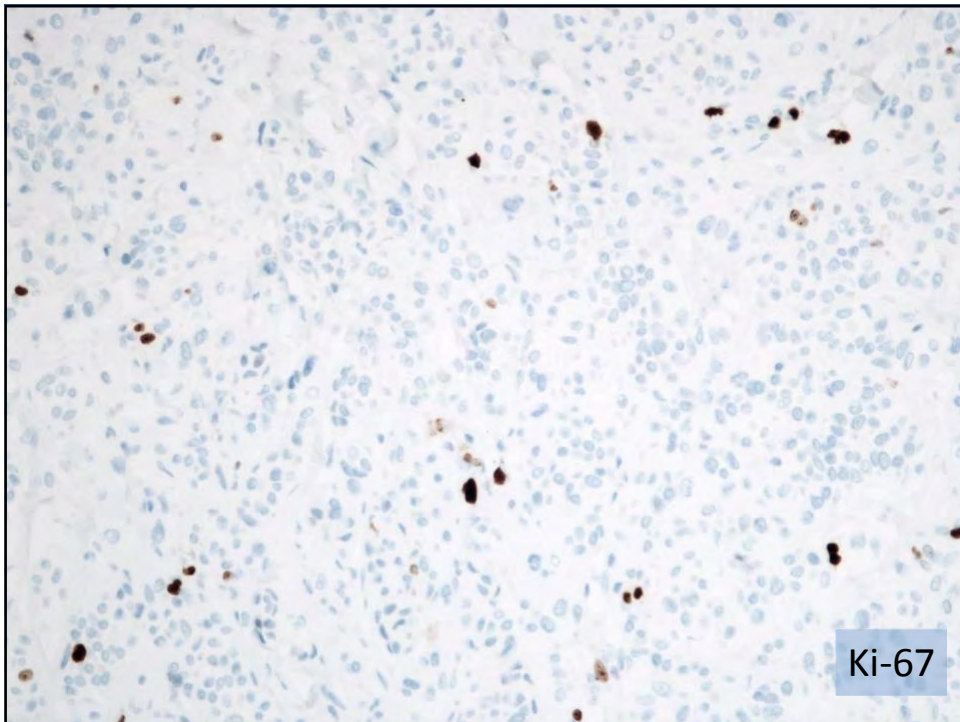
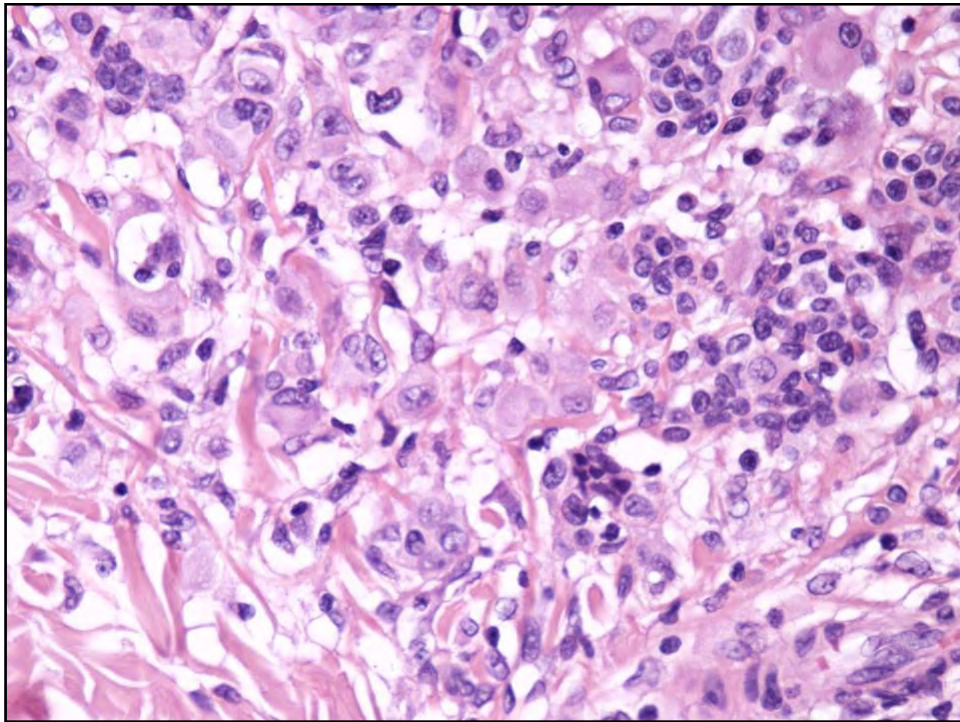


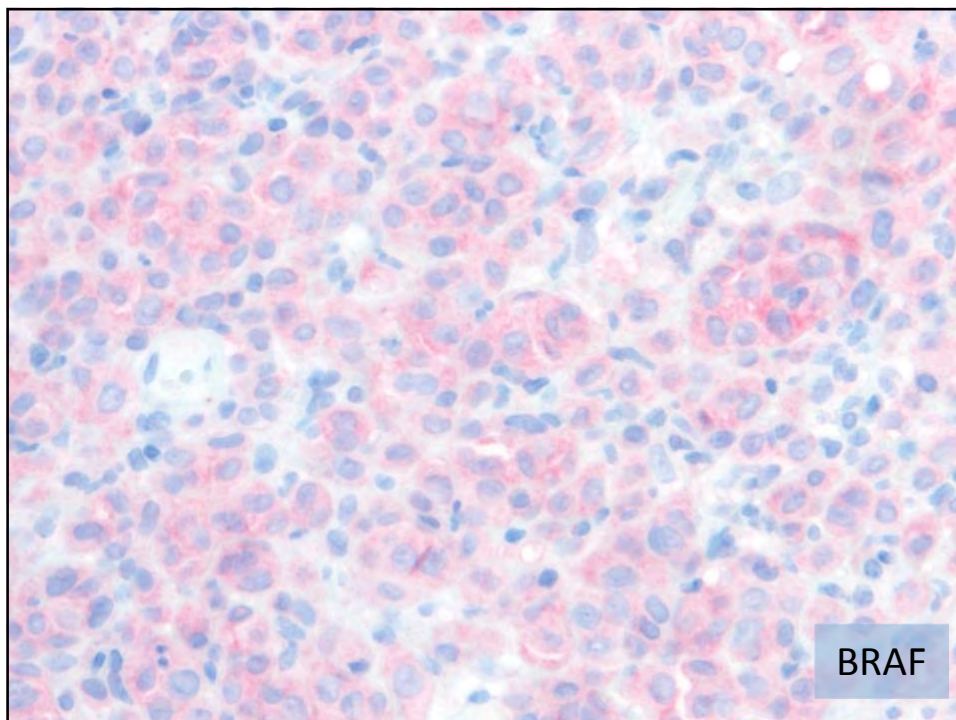
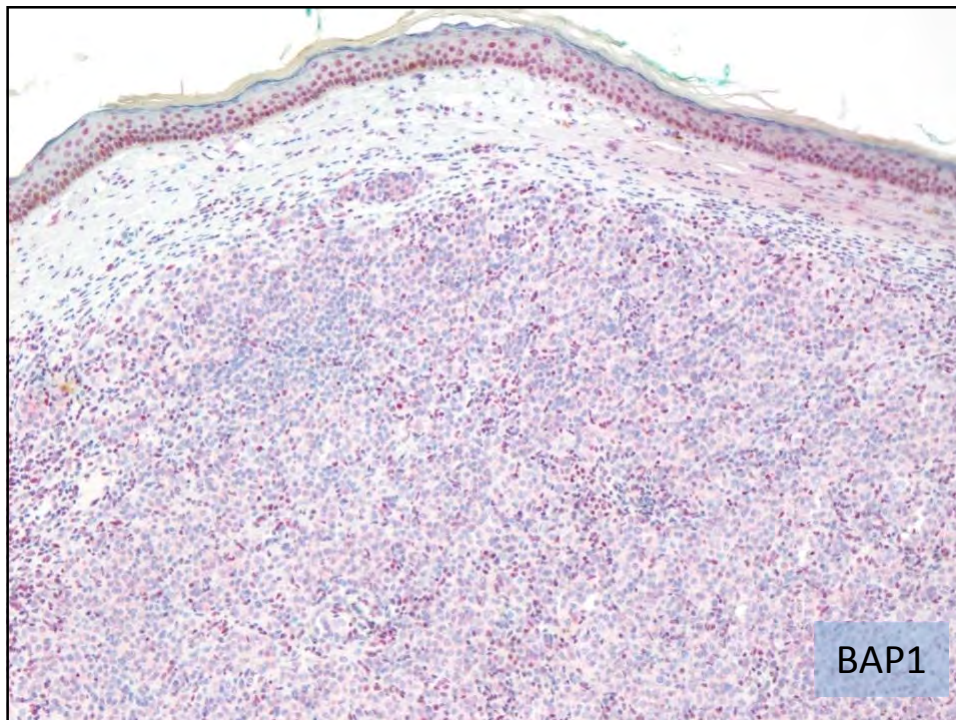


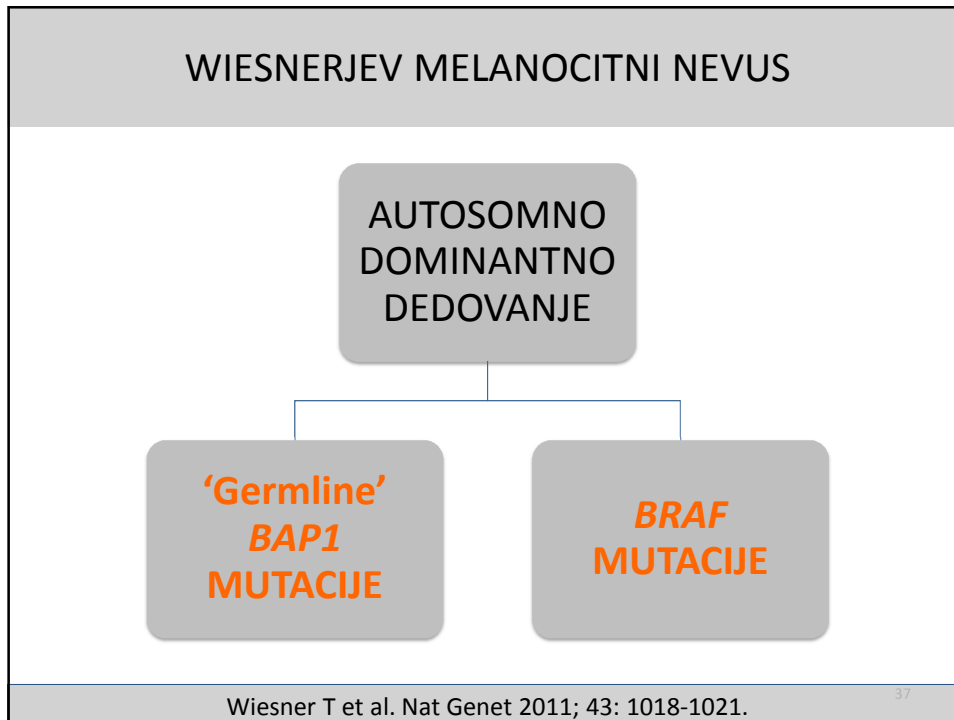








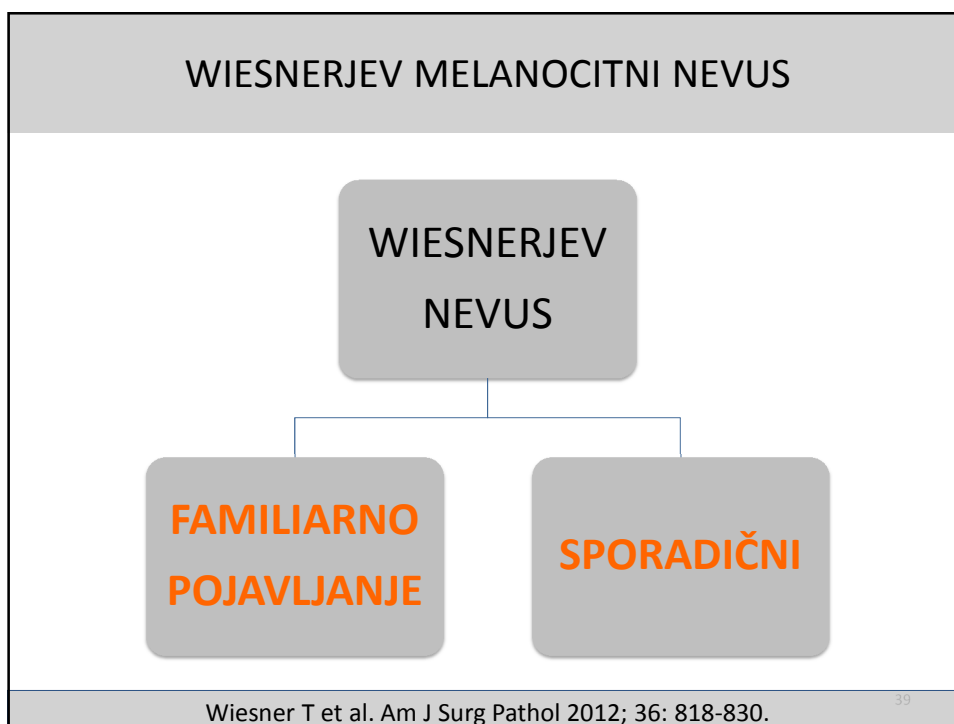




WIESNERJEV MELANOCITNI NEVUS
- Molekularna genetika -

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

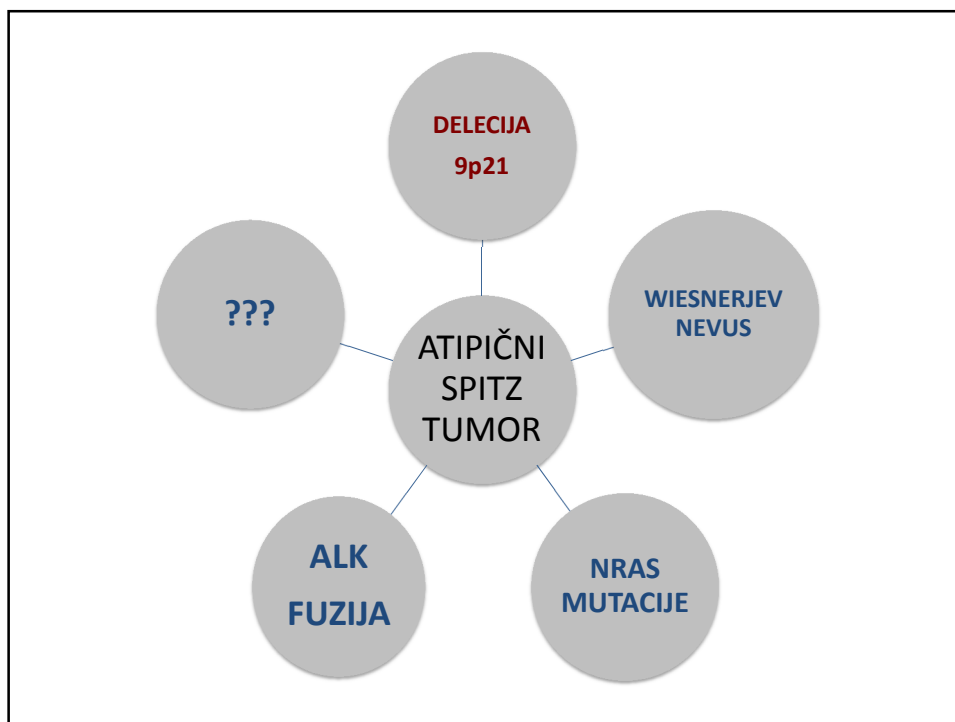
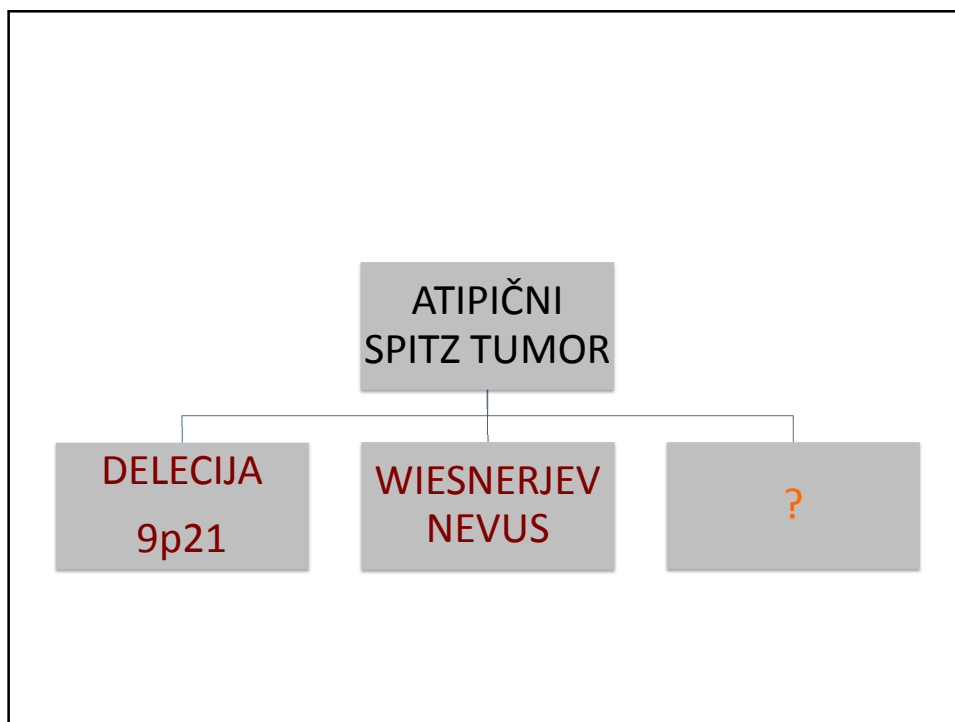
The left image shows a histological section of a melanocytic nevus with a dense population of melanocytes. The right image shows a histological section of a melanocytic nevus with a more organized structure, featuring nests of melanocytes.



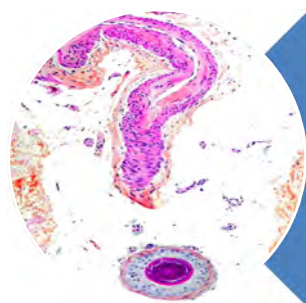
MELANOCITNI IN OSTALI TUMORJI Z MUTACIJO *BAP1*

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

Wiesner T et al. J Clin Oncol 2012; 30: 337-340.



ATIPIČNI SPITZ TUMOR



NAJPOGOSTEJŠI
VZROKI
NEUSTREZNIH
DIAGNOZ

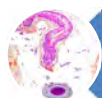
Najpogostejši vzroki neustreznih diagnoz



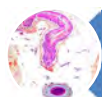
Neustrezen vzorec za histološko preiskavo



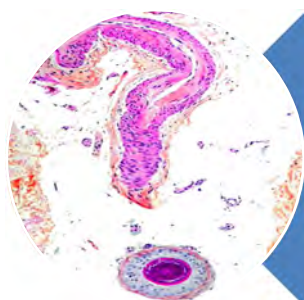
Neustrezni klinični podatki



Pomanjkanje izkušenj patologa



Subjektivnost histoloških parametrov za oceno melanocitnih sprememb

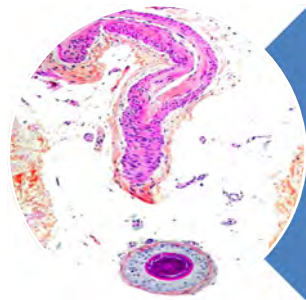


**NEUSTREZEN
VZOREC**



DELNE EKSCIZIJA/BIOPSIJA

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



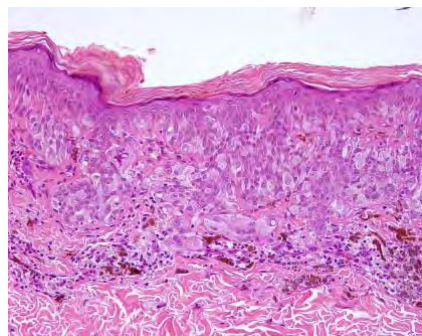
KLINIČNI PODATKI

KLINIČNI PODATKI

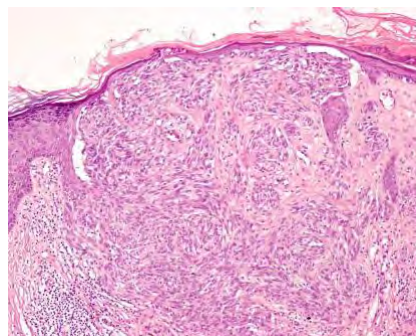
- LOKALIZACIJA
- STAROST
- ANAMNEZA
 - koliko časa
 - kako hitro
 - predhodni posegi
 - ...

ZAKAJ JE POMEMBNA STAROST BOLNIKA?

5 let



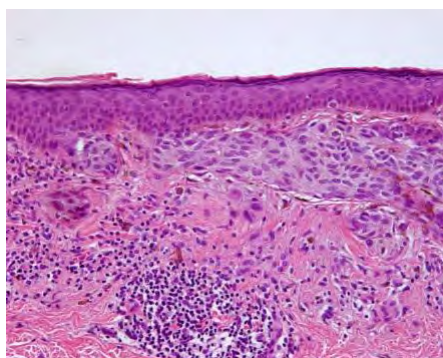
68 let



Spitz nevus / Spitzoidni melanom

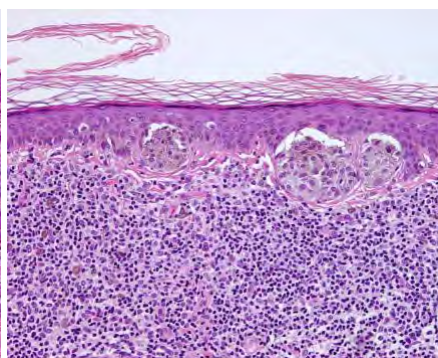
ZAKAJ JE POMEMBEN PODATEK O PREDHODNEM POSEGU?

55 let



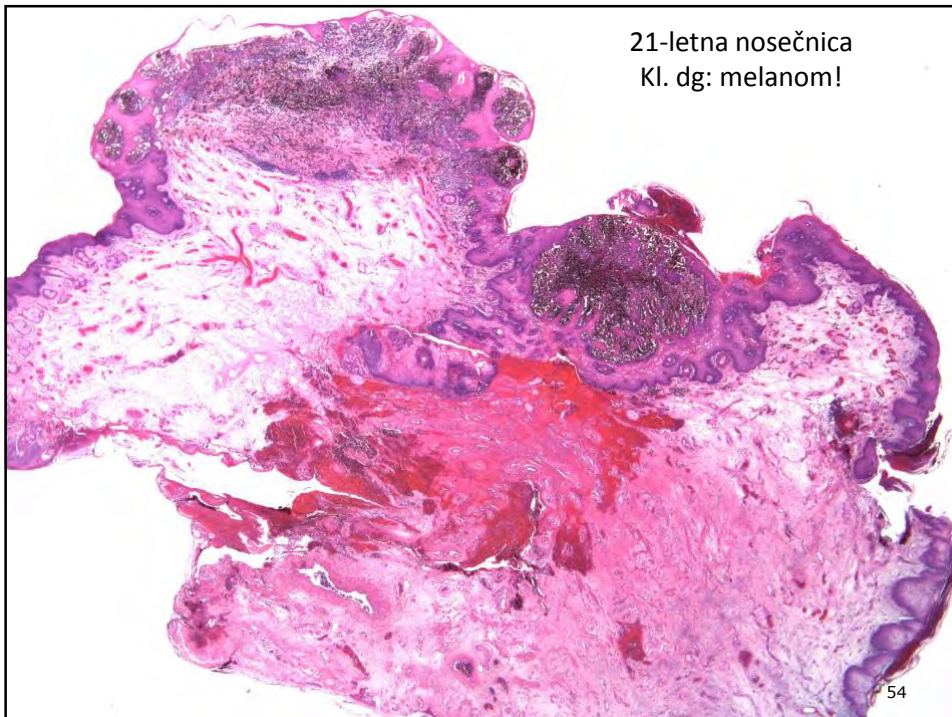
Melanom

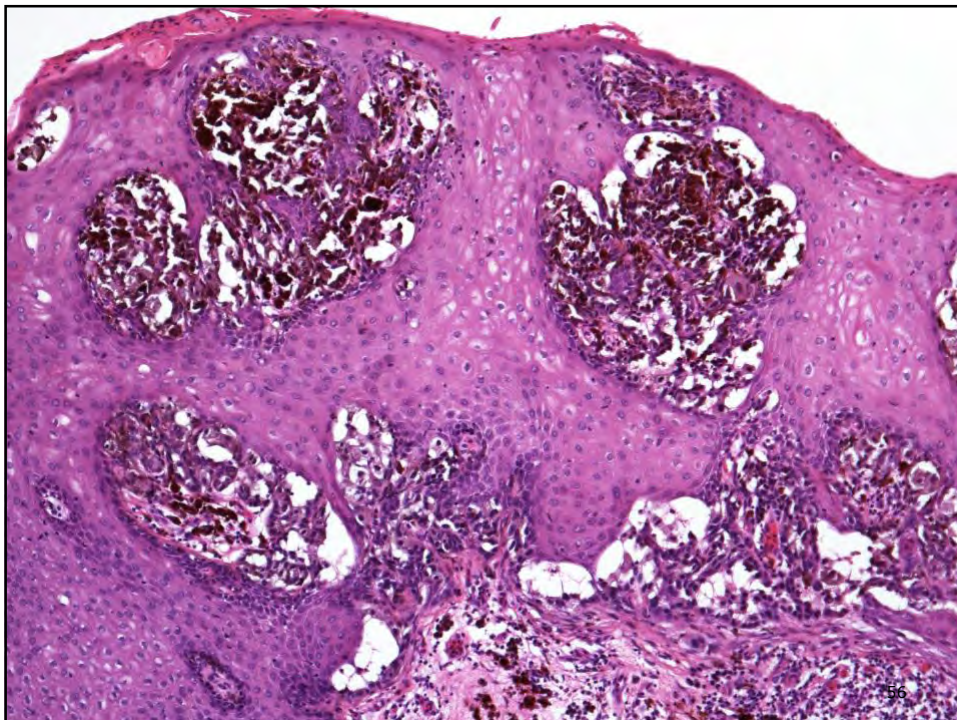
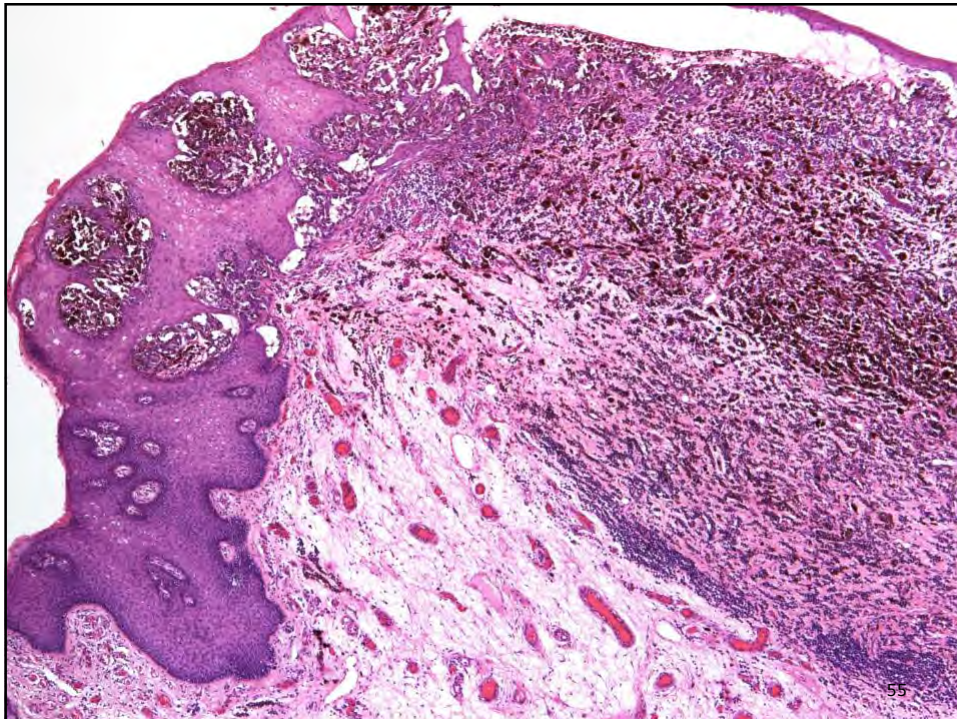
15 let

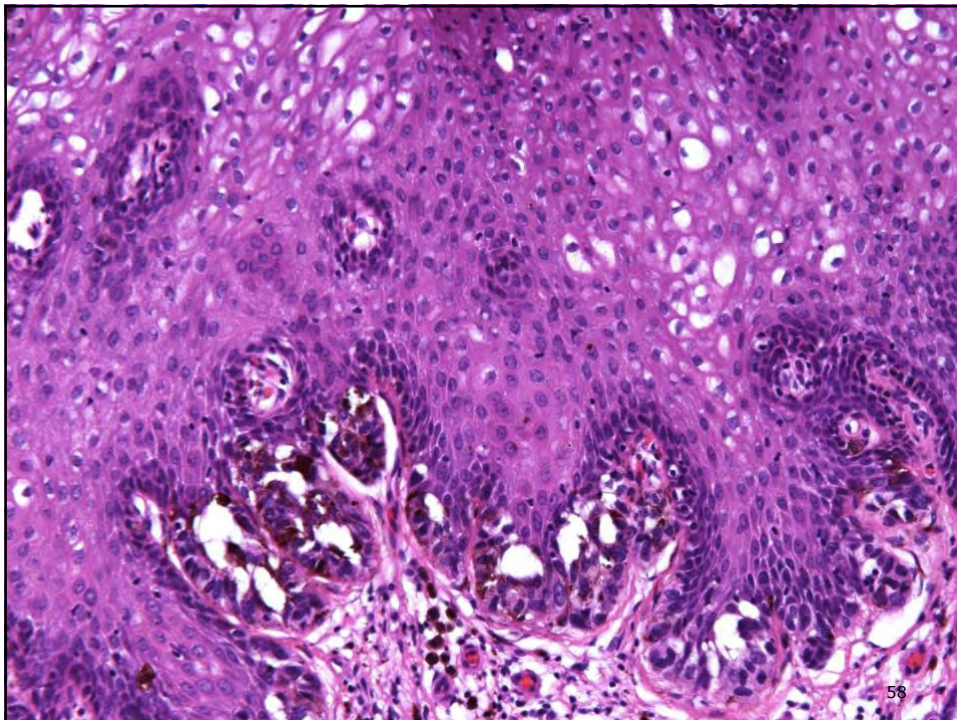
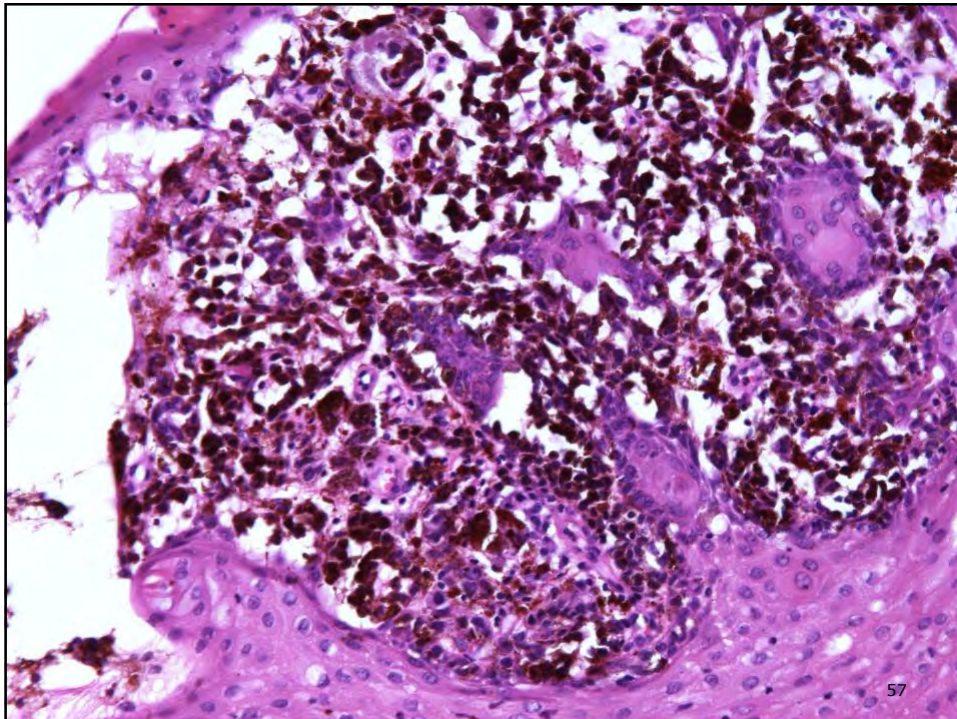


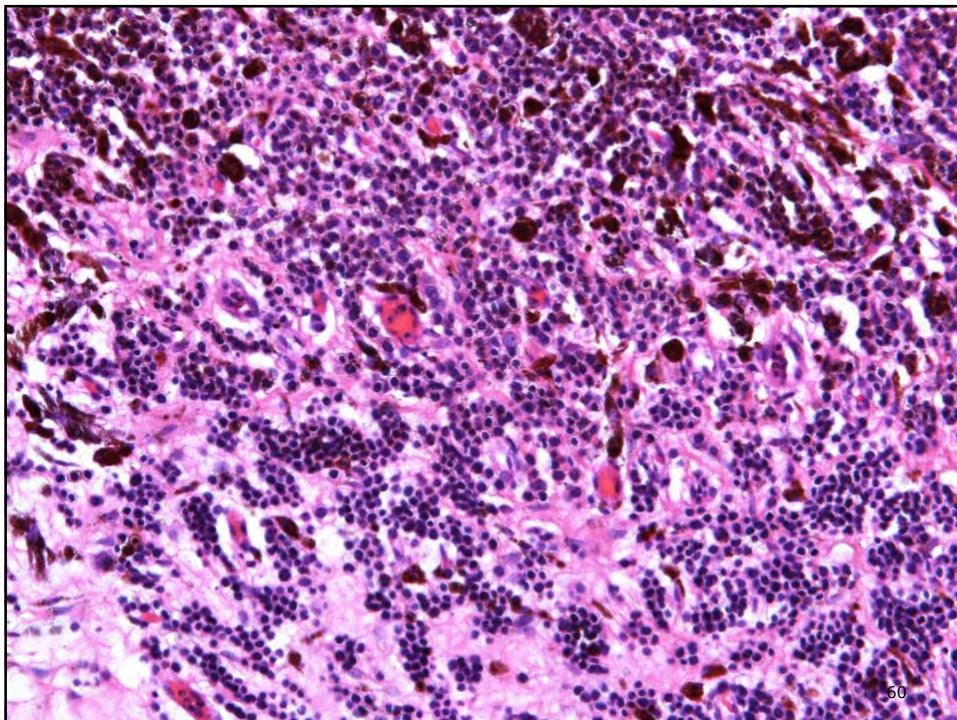
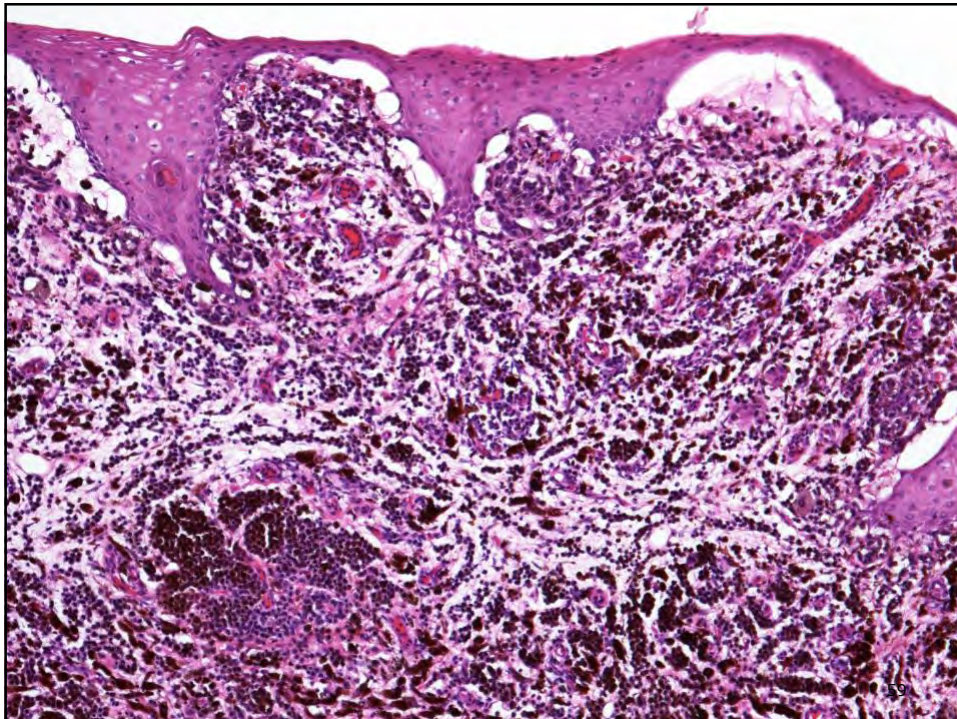
Rekurentni nevus

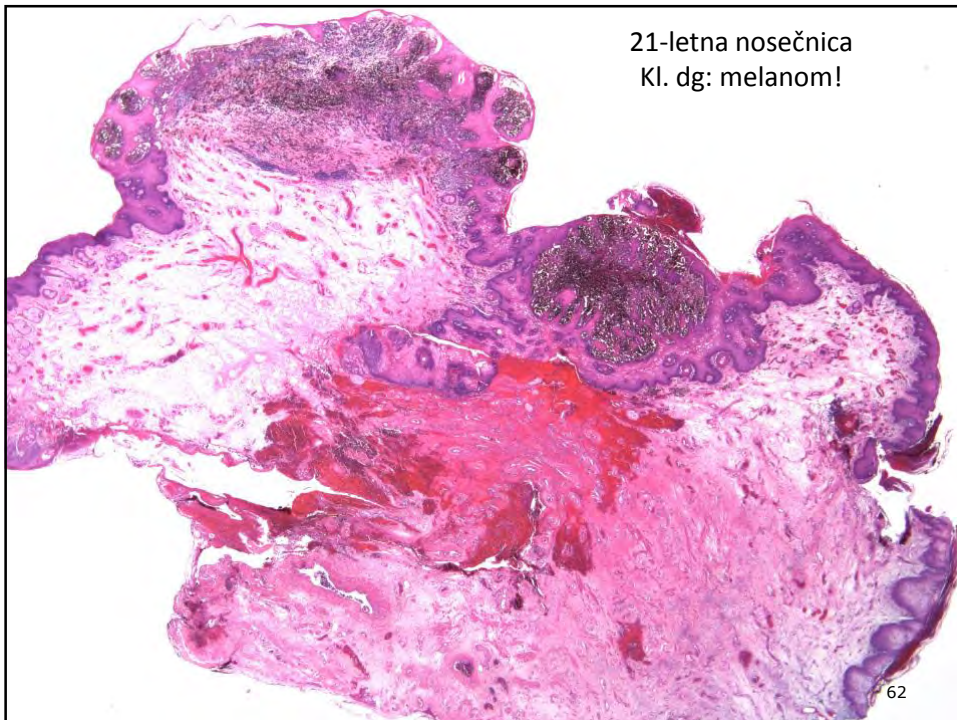
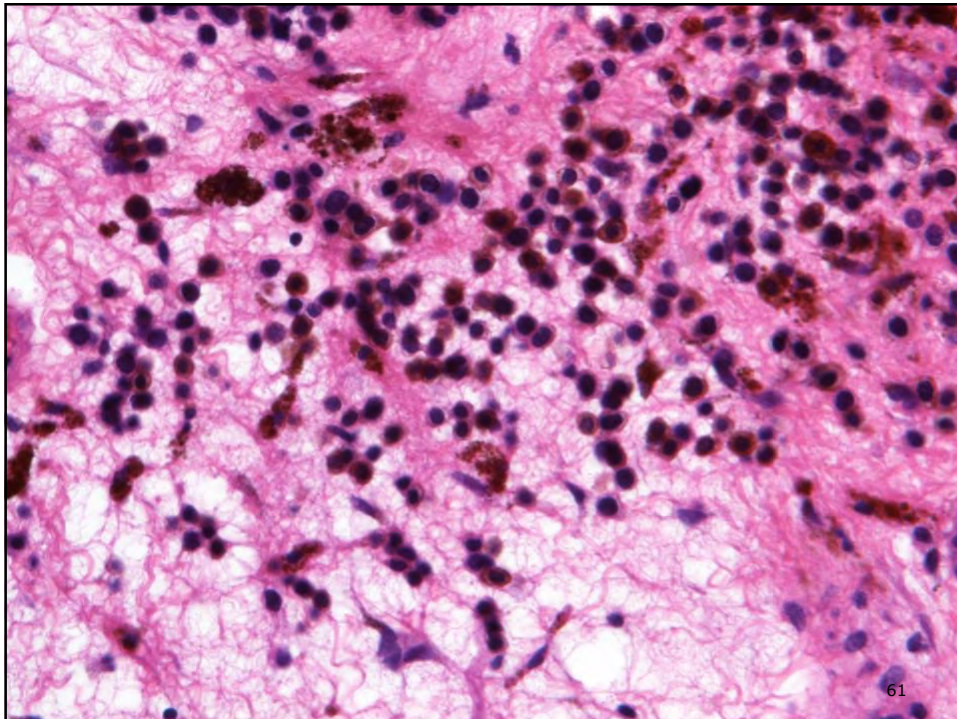
ZAKAJ JE POMEMBEN PODATEK O LOKALIZACIJI?





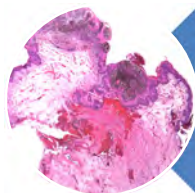




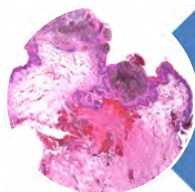


MELANOCITNI NEVUS VULVE

Melanocitni nevusi na posebnih mestih

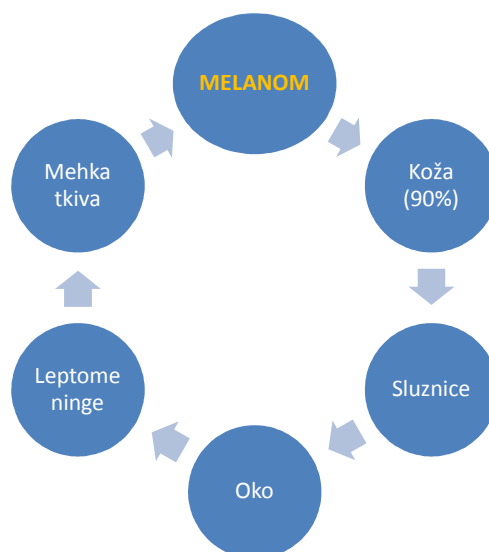


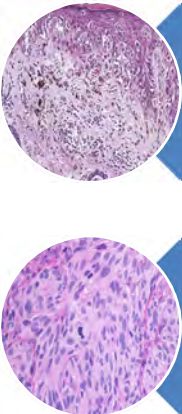
Arhitekturne in
citološke
posebnosti,



ki na običajnih
mestih niso
prisotne!

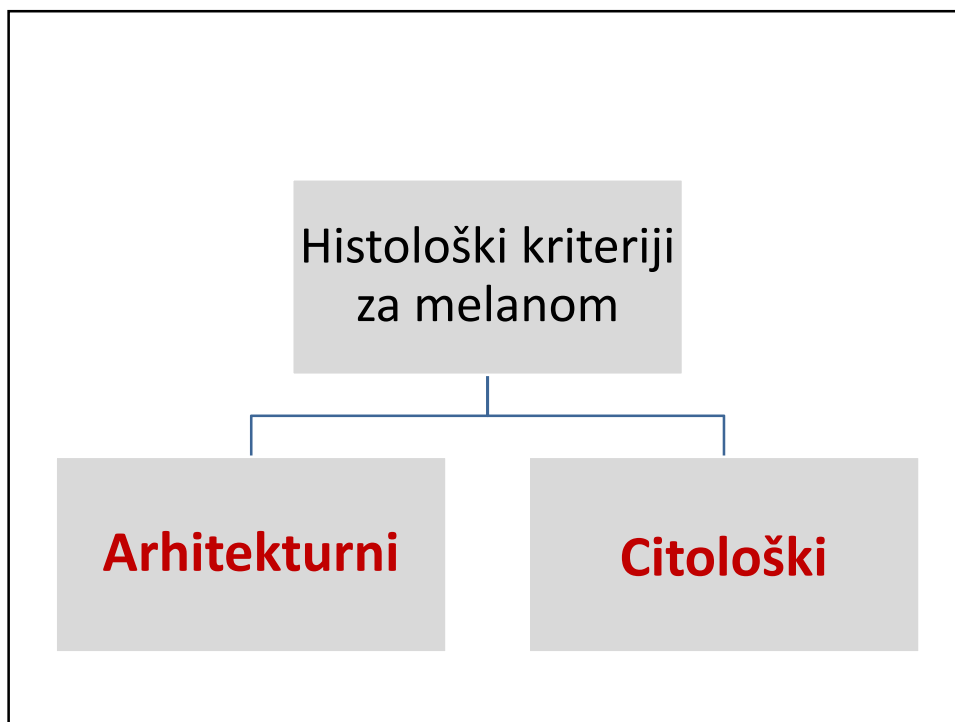
Klinični podatki so **KLUČNI** za ustrezno vrednotenje histoških vzorcev

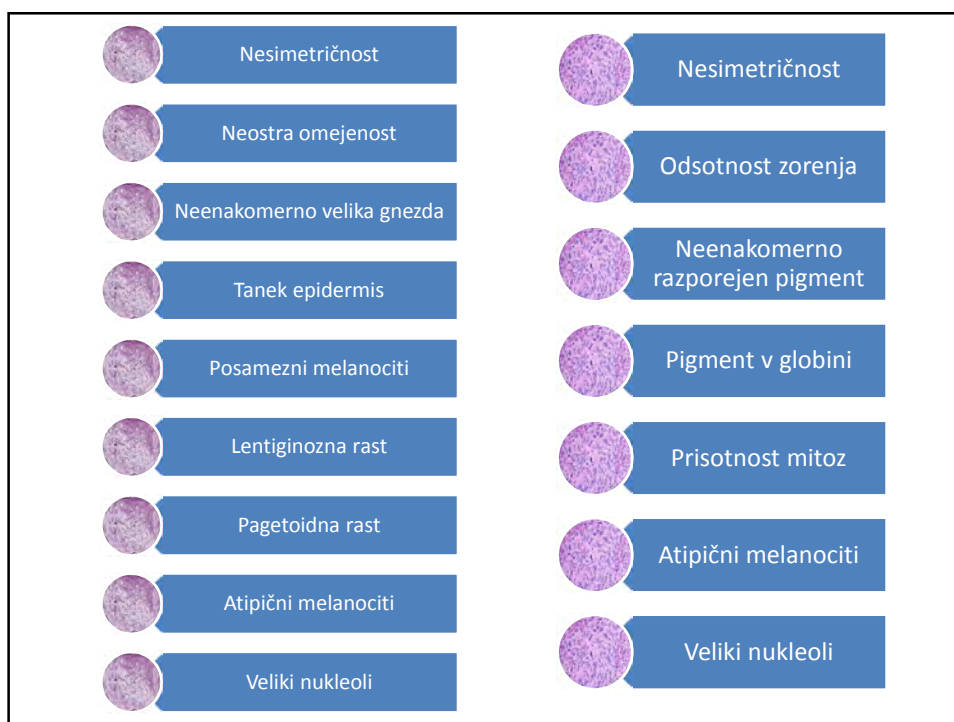




Melanom praviloma vznikne znotraj epidermisa.

Primarni intradermalni melanomi so izjemno redki





Histološke različice melanoma

- Nevoidni melanom
- Spitzoidni melanom
- **Dezmoplastični / nevrotropni melanom**
- Pigment sintetizirajoči melanom
- Blue-nevus-u podoben melanom
- Pečatnocelični melanom
- Rabdoidni melanom
- Melanom, ki tvori rozete
- ...

Histološke različice melanoma

- Nevoidni melanom
- Spitzoidni melanom
- **Dezmoplastični / nevrotropni melanom**
- Pigment sintetizirajoči melanom
- Blue-nevus-u podoben melanom
- Pečatnocelični melanom
- Rabdoidni melanom
- Melanom, ki tvori rozete
- ...

Desmoplastični melanom

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



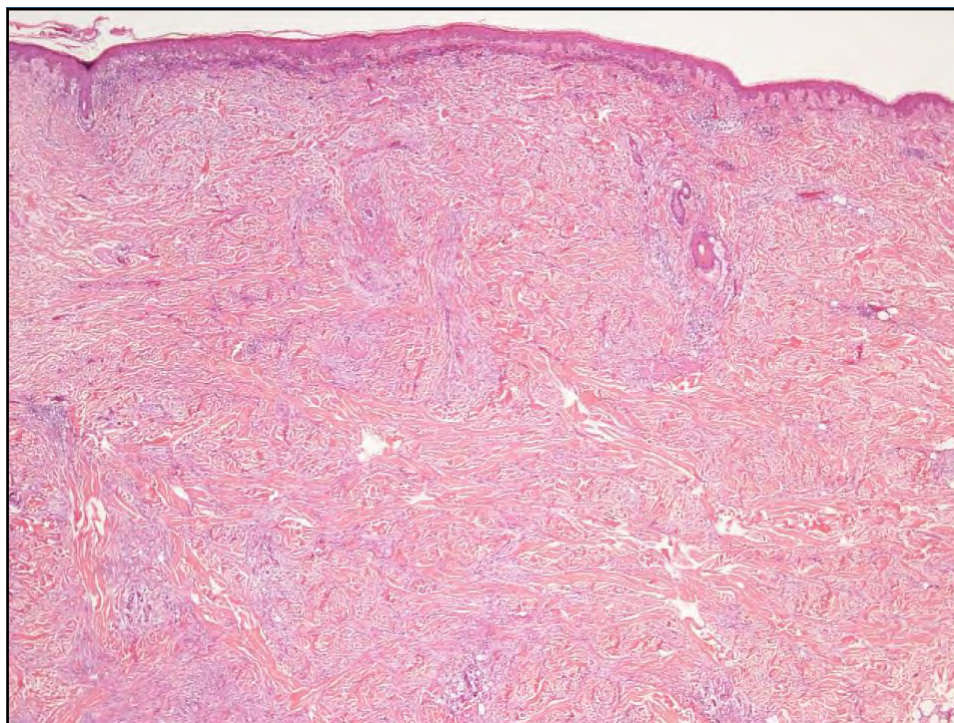
Klinična diagnoza pogosto neznačilna!

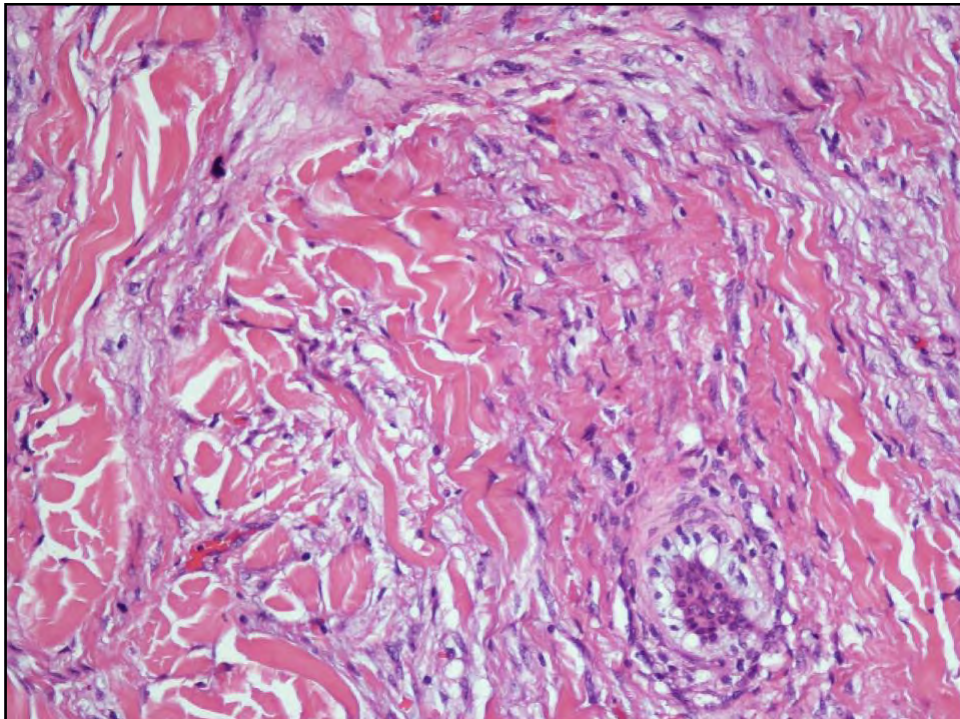
**DESMOPLASTIC MALIGNANT MELANOMA
(A RARE VARIANT OF SPINDLE
CELL MELANOMA)**

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

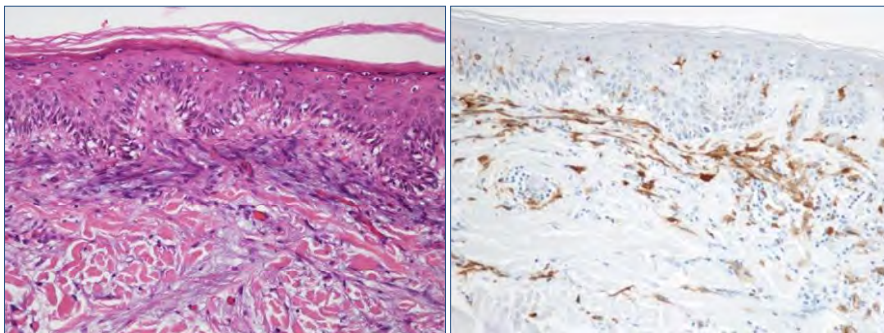
This is a detailed report of seven cases presenting a peculiar sequence of events which, starting from inconspicuous superficial melanotic lesions, generally located in the head and neck regions leads to the production of bulky subcutaneous tumefactions. These have the clinical and histologic appearance of locally invasive fibrous 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 melanoma 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



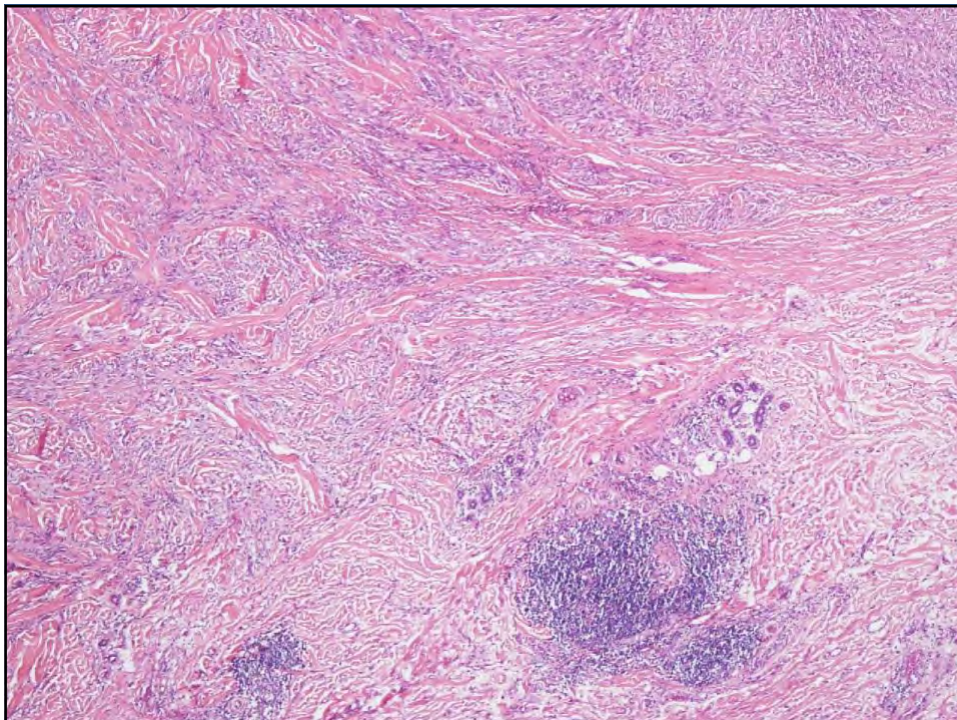


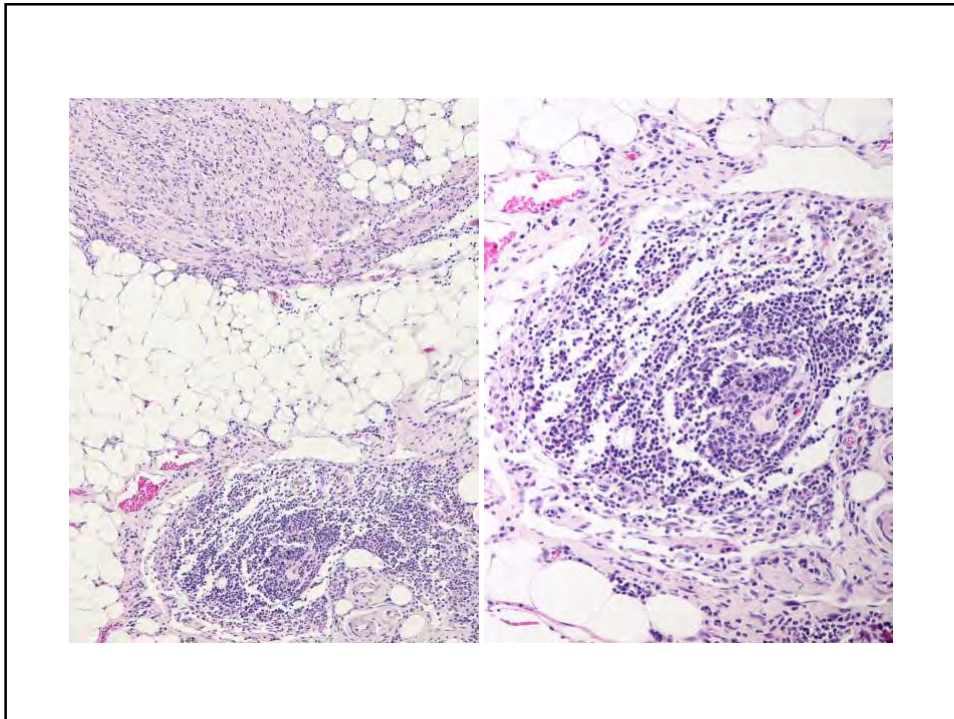
Velik delež desmoplastičnih melanomov nima epidermalne melanocitne komponente



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 neuroid, 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 "neuroma-like" patterns, by poorly defined margins, and by neurotropism. Its early or precursory melanocytic dysplasias include lentigo maligna (actinic or lentigo maligna variant), and a melanoma with borderline cytologic characteristics (minimal deviation variant). A third type is not preceded by a recognizable melanocytic dysplasia; it has "neuroma-like" qualities at its inception (*de novo* variant).

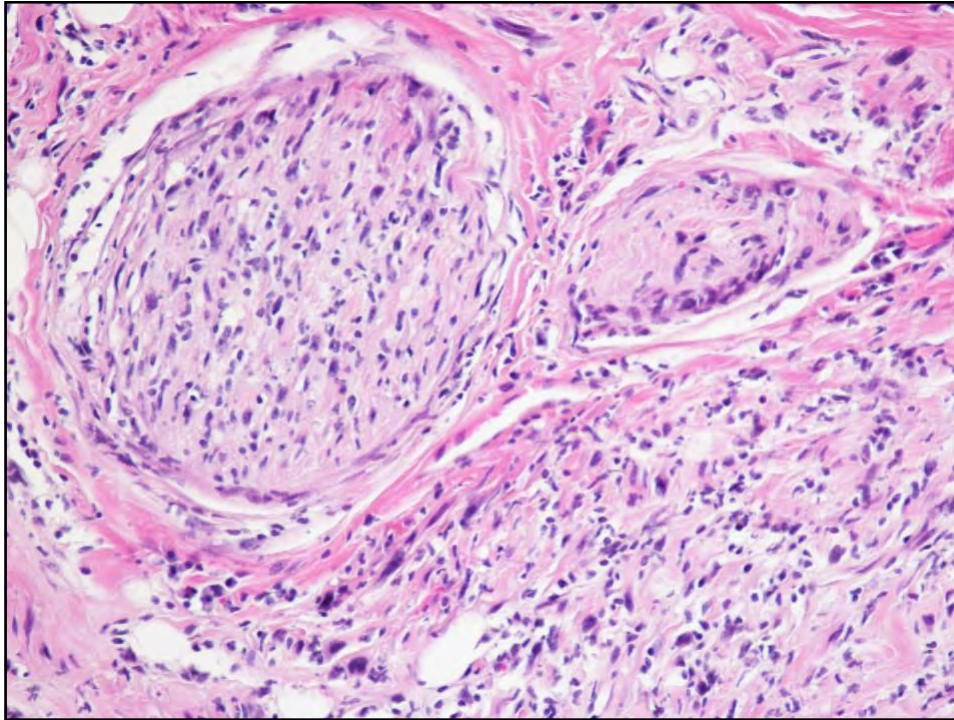
In our 22 cases, the preponderant sites were the head, neck, and lip. The patients were fair-faced, and 18 of the patients were over 40 years old. Seventeen patients had one or more recurrences. Of 16 patients with follow-up, nine died with evidence of disease, five are alive with active disease, and seven are apparently free of disease.

Am J Surg Pathol 3: 301-311, 1979.

INTRODUCTION

Primary spindle cell tumors of the skin and mucous membranes are histogenetically heterogeneous. They comprise a problem category which includes spindle cell carcinomas, and mesenchymal tumors. Melanomas, with the features of desmoplasia, neuroid or Schwann cell differentiation, and minimal or absent melanogenesis, are included in the problem category.^(2,6) If melanogenesis is not a feature of a problem spindle-cell melanoma, the choice between a melanocyte 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.^(6,14,25) 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⁾



Cutaneous Desmoplastic Melanoma

Reappraisal of Morphologic Heterogeneity and Prognostic Factors

Klaus J. Busam, MD,* Urvi Mujumdar, MPH,† Amanda J. Hummer, MS,‡ Jennifer Nobrega, BA,*
William G. Hawkins, MD,‡ Daniel G. Coit, MD,‡ and Mary S. Brady, MD‡

Abstract: Desmoplastic melanoma (DM) is a variant of melanoma, which may be confused with nonmelanocytic benign or malignant spindle cell proliferations. The histologic hallmark of DM is the presence of fusiform melanocytes dispersed in a prominent collagenous stroma. Phenotypic heterogeneity of DM is underrecognized. Desmoplasia may be prominent throughout the entire tumor ("pure" DM) or represent a portion of an otherwise nondesmoplastic melanoma ("combined" DM). We reviewed melanomas with desmoplasia from 92 patients seen at a single institution between 1980 and 2002. Fifty-five of the tumors were pure DM. Thirty-seven were classified as combined. Mean follow-up of patients was 46 months for those alive at the last follow-up. Univariate analysis of clinical and pathologic parameters revealed four significant variables for disease-free survival: Clark level (IV vs. V; $P = 0.005$), DM subtype (pure vs. combined; $P = 0.01$), tumor mitotic rate (<1 , 1–4, >4 mitoses/mm²; $P = 0.01$), and tumor thickness (<1 mm, 1–4 mm, >4 mm; $P = 0.02$). Only histologic subtype ($P = 0.02$) and Clark level ($P = 0.05$) were independently significant by Cox regression analysis. Our results indicate that distinguishing pure from combined forms of DM is clinically relevant for prognosis (pure forms being associated with longer disease-specific survival). Failure to make this distinction may account for conflicting reports in the literature on the biologic behavior and prognosis of DM.

Key Words: desmoplastic, melanoma, prognostic factors

(*Am J Surg Pathol* 2004;28:1518–1525)

"fibrous tumors whose individual spindle cells are isolated in a dense fibrous matrix."²⁰ They termed a related variant of spindle cell melanoma with "neuroma-like" features "neurotropic melanoma."²⁰

DM may be confused with a variety of benign or malignant nonmelanocytic spindle cell proliferations, such as dermal scar, dermatofibroma, sarcomas, especially fibrosarcoma, atypical fibroxanthoma, nerve sheath tumors, and even sarcomatoid carcinomas.^{2,15,23,26} The misdiagnosis of DM is a recurring issue of malpractice claims related to melanoma.²⁷ The various types of misdiagnoses suggest a broad range in the histologic appearances of DM.

Heterogeneity among tumors classified as DM is apparent in the literature, which describes a spectrum of spindle cell neoplasm from fibrous to neural/schwannian features. Some DMs display a uniform appearance, while others are reported to have arisen in association with a "conventional" melanoma. Our review of tumors from patients referred to our institution with a diagnosis of DM is further testament to this heterogeneity. Some pathologists use the term "desmoplastic melanoma" quite liberally for any spindle cell melanoma with or without neurotropism, even if desmoplasia is only a focal and minor feature. Others reserve the term for melanomas with prominent fibrosis throughout the entire invasive tumor component. In this review, we describe our experience with 92

Desmoplastic melanoma: čisti vs. mešani

- čisti
 - >90% dezmoplazije
- mešani
 - 10-90% dezmoplazije

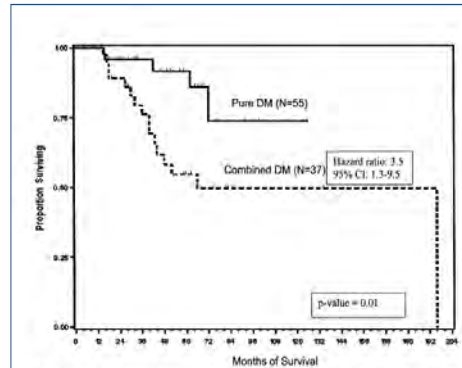
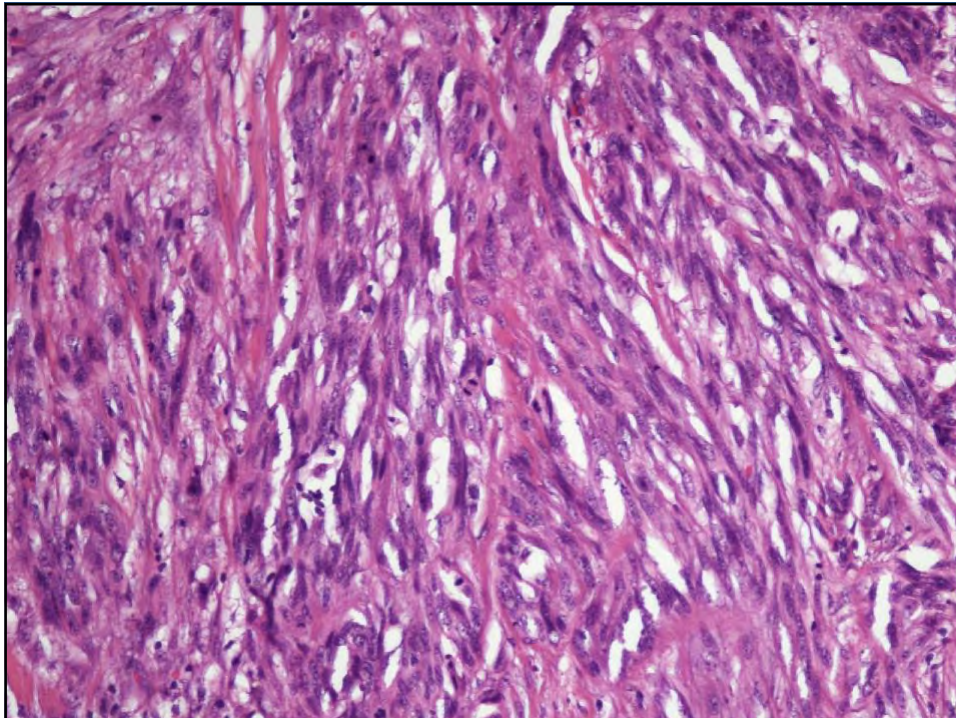


FIGURE 5. Association of histologic subtype (pure vs. combined DM) with disease-free survival for individuals with DM.



Copyright © 2008 Blackwell Munksgaard
Journal of
Cutaneous Pathology

Continuing Medical Education Article

Subclassification of desmoplastic melanoma: pure and mixed variants have significantly different capacities for lymph node metastasis

Background: There is disagreement about the behavior and optimal management of desmoplastic melanoma (DM), particularly regarding the incidence of lymph node (LN) involvement. Recently, investigators have noted the frequently heterogeneous histologic composition of DM and have found significant differences between pure desmoplastic melanoma (PDM) (≥90% comprised of histologically typical DM) and mixed desmoplastic melanoma (MDM) [≥10% DM and >10% conventional melanoma (CM)].

Method: We reviewed 87 cases of DM comparing the histologic and clinical features of PDM (n = 44) to MDM (n = 43).

Results: At surgical staging, there were LN metastases in 5 of 23 (22%) MDM patients, whereas all 17 PDM patients had negative LN biopsies (0%) (p = 0.04). PDM was less often clinically pigmented (36% vs. 67%) and had a lower mean mitotic index (1.3 vs. 3.0).

Conclusions: There are differences between PDM and MDM, the most important of which is the incidence of LN involvement. Our findings support the clinical utility of classifying DM into pure and mixed subtypes because the negligible rate of nodal involvement in PDM does not support the routine performance of sentinel LN biopsy in this subgroup of melanoma patients. In contrast, the incidence of LN involvement in MDM is comparable to that of CM.

George E. McClain SE, Slingshuff CL, Polissar NL, Patterson JW.
Subclassification of desmoplastic melanoma: pure and mixed variants have significantly different capacities for lymph node metastasis.
J Cutan Pathol 2009; 36: 425–432. © 2008 Blackwell Munksgaard.

Evan George¹, Susannah E. McClain², Craig L. Slingshuff³, Nayak L. Polissar⁴ and James W. Patterson^{5,6}

¹Department of Pathology, University of Washington, Seattle, WA, USA
²Department of Dermatology, University of Maryland, Baltimore, MD, USA
³Department of Surgical Oncology, University of Virginia Medical Center, Charlottesville, VA, USA
⁴The Mountain-Whisper-Light Statistical Consulting, Seattle, WA, USA
⁵Department of Pathology and
⁶Department of Dermatology, University of Virginia Medical Center, Charlottesville, VA, USA

Evan George, MD, Department of Anatomic Pathology, University of Washington Medical Center, PG Box 356100, 1959 NE Pacific Street, Seattle, WA 98195, USA
 Tel: 206 556 6440
 Fax: 480 247 5798
 e-mail: evang@u.washington.edu

Accepted for publication April 14, 2008

Table 5. Compiled regional LN surgical staging data for clinically node-negative PDM and MDM patients

Author	Number of PDM patients	Number and percentage of PDM patients with +RLN	Number of MDM patients	Number and percentage of MDM patients with +RLN
*Hawkins et al. (MSK) ¹⁵	92	1 (1%)	39	7 (18%)
†Pawlik et al. (MDA) ⁸	46	1 (2%)	19	3 (16%)
‡George et al. (UVA) (this study)	17	0	23	5 (22%)
Total	155	2 (1.4%)	81	15 (18.5%)

MDA, M. D. Anderson Cancer Center; MDM, mixed desmoplastic melanoma; MSK, New York Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; PDM, pure desmoplastic melanoma; +RLN, regional lymph nodes positive for metastatic melanoma at the time of initial surgical staging; SLN, sentinel lymph node; UVA, University of Virginia Health System.

*The number of patients who were staged by SLN biopsy is not indicated.

†All patients in this study were staged by SLN biopsy.


‡SLN biopsy was the initial surgical staging procedure in greater than 80% of surgically staged patients.

George et al. J Cutan Pathol 2009; 36: 425-432.



Onkološki inštitut

Katere podatke vsebuje histopatološki izvid pri melanomu?



Onkološki inštitut Ljubljana

Onkološki inštitut

STANDARDIZIRANI IZVIDI S PODROČJA KIRURŠKE PATOLOGIJE TUMORJEV

*Rozalika Golobč
Marta Brečko
Suzana Pković-Graso
Tatjana Jančar
Jana Lipičnik
Goran Niz
Andreja Zidar*

Ljubljana
1994

U. KOŽA - RESEKCIJA ZARADI MELANOMA

U01 Ni rezidualnega malignega melanoma

Tip tumorja

U02 Maligni melanom

Nivo in globina

U03 Clark

U04 globina invazije mm (Breslow)

U05

Površinska rast

U06 Ni radialne rasti

U07 Prisotna je radialna rast površinsko rastočega tipa

U08 Prisotna je radialna rast tipa "lentigo maligna"

U09 Prisotna je radialna rast skrajno lentiginosnega tipa

U10 Prisotna je radialna rast neopredeljenega tipa

U11 Radialne rasti tumorja ni mogoče oceniti

Vertikalna rast

U12 Ni vertikalne rasti

U13 Prisotna je vertikalna rast epiteloidnoceličnega tipa

U14 Prisotna je vertikalna rast vretenastoceličnega tipa

U15 Prisotna je vertikalna rast mešanoceličnega tipa

U16 Vertikalne rasti ni mogoče oceniti

Ulceracija

U17 Ni ulceracije

U18 Prisotna je ulceracija, široka mm

U19 Ulceracije ni mogoče oceniti

Pigmentacija

U20 Tumor ni pigmentiran

U21 Pigmentacija je blaga do zmerna

U22 Tumor je močno pigmentiran

Limfocitni infiltrat na bazi

U23 V bazi tumorja ni limfocitne infiltracije

U24 V bazi tumorja je blaga limfocitna infiltracija

U25 V bazi tumorja je znatna limfocitna infiltracija

U26 Limfocitne infiltracije na bazi tumorja ni mogoče oceniti

195

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**

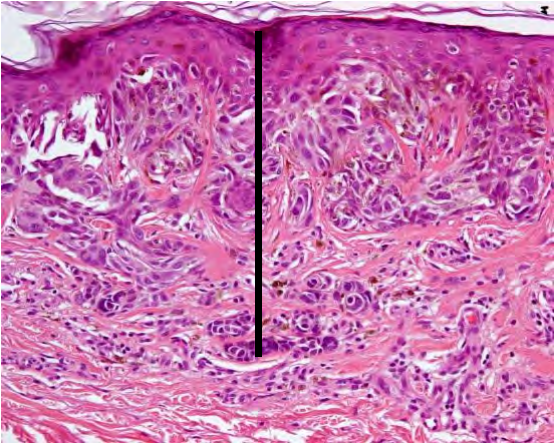
Debelina melanoma (Breslow)

Najpomembnejši neodvisni napovedni dejavnik

Osnova za določanje stadija T

Merimo v milimetrih, na eno decimalno mesto

Princip merjenja:

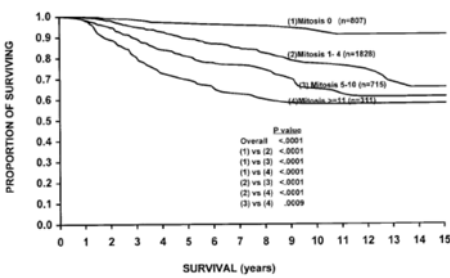


- od zgornjega dela granularnega sloja do najgloblje ležečega malignega melanocita
- od dna ulceracije do najgloblje ležečega malignega melanocita

Število mitoz (za melanome v vertikalni fazi rasti)

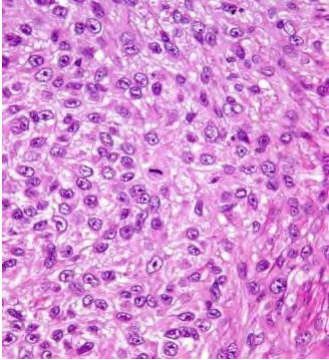
- Število na 1 mm²
- Zelo pomemben neodvisni napovedni dejavnik

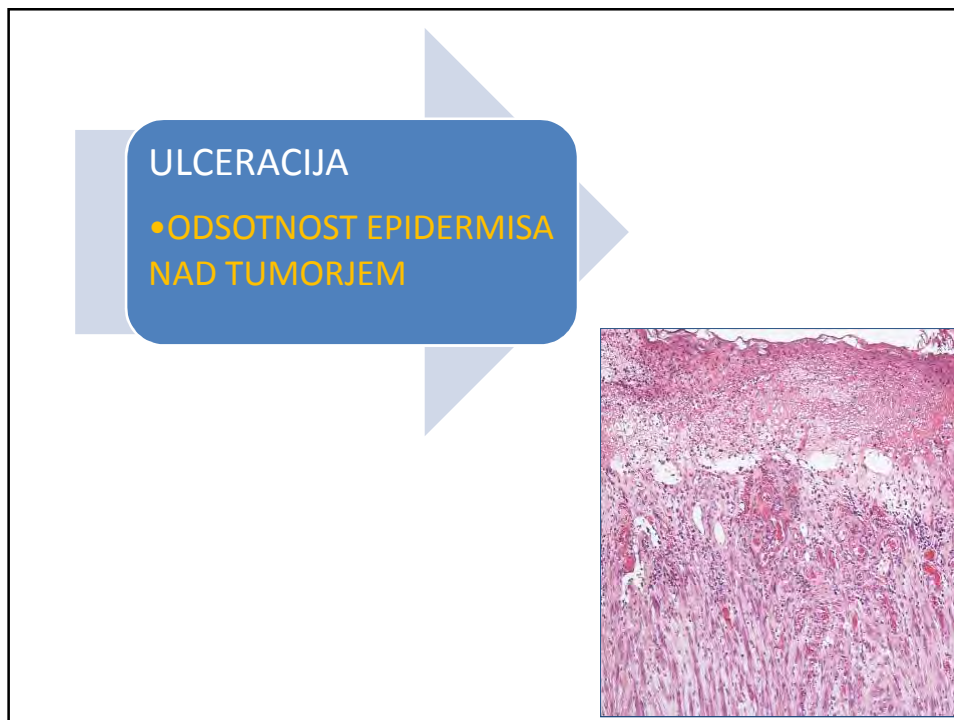
1492 CANCER March 15, 2003 / Volume 97 / Number 6



P-value
 Overall < .0001
 (1) vs (2) < .0001
 (1) vs (3) < .0001
 (1) vs (4) < .0001
 (2) vs (3) < .0001
 (2) vs (4) < .0001
 (3) vs (4) .0009

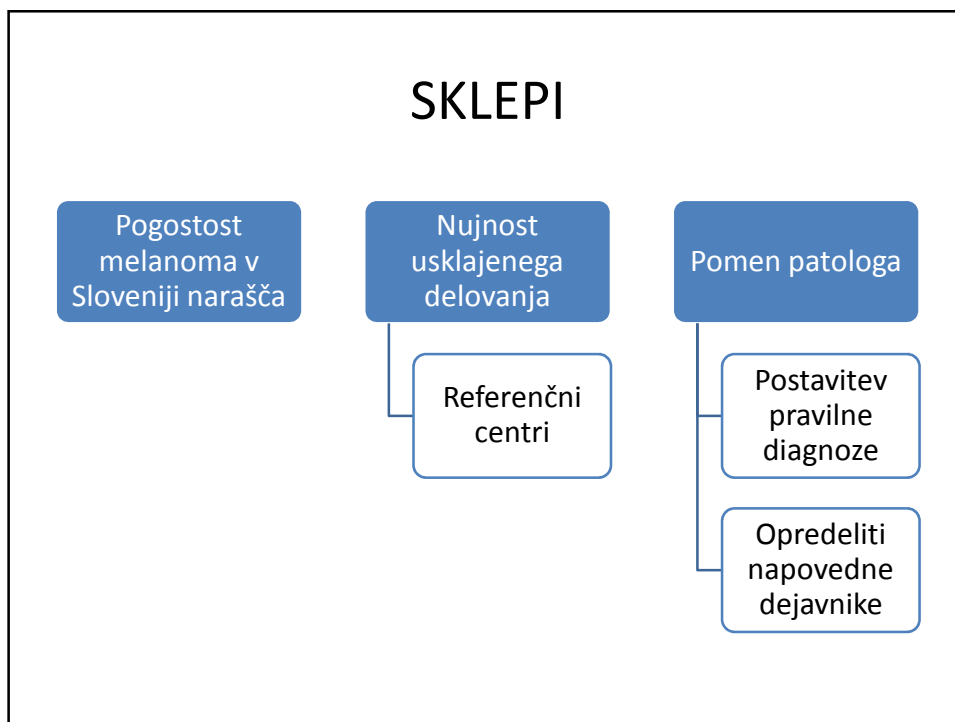
Azzola MF et al, 2003





2017 AJCC, 8 izdaja

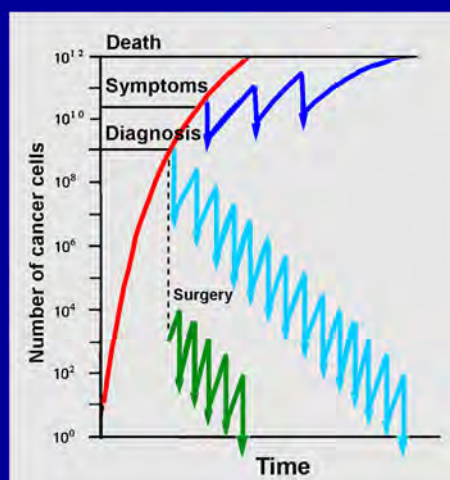
- T1a ≤ 0.8 mm, brez ulceracije
- T1b ≤ 0.8 mm, z ulceracijo
0.8-1.0 mm, z/brez ulceracijo



Maligni melanom – kirurško zdravljenje

Marko Hočevar
Onkološki inštitut

Zdravljenje raka



Melanom - kirurgija

- Primarna lezija
- Regionalne bezgavke
- In transit metastaze
- Oddaljene metastaze

Primarna lezija

- Ekscizijska biopsija
 - Varnostni rob 2-5 mm
- Incizijska biopsija/punch biopsija
 - Celotna debelina najbolj suspektne delca
- Ablacija nohta (subungualni melanom)

Primarna lezija - histologija

- Benigno
 - In situ melanom
- } 2-5 mm
- Invazivni melanom → ≥ 1 cm

Primarna lezija - radikalna ekscizija

- [Veronesi U](#) N Engl J Med. 1988 ;318(18):1159-62.
 - <2 mm 1-3 cm
- [Balch CM](#) Ann Surg Oncol. 2001 ;8(2):101-8.
 - 1-4 mm 2-4 cm
- [Ringborg U](#) Cancer. 1996 ;77(9):1809-14.
 - 0,8-2 mm 2-5 cm
- [Thomas JM](#) N Engl J Med. 2004 ;350(8):757-66.
 - > 2 mm 1-3 cm
- [Haigh PI](#) Can J Surg. 2003 Dec; 46(6): 419-26.
- [Zitelli JA](#) J Am Acad Dermatol. 1997 ;37(3):422-9.
 - Večina <1,5 mm
 - 6 mm (83%)
 - 9 mm (95%)
 - 12 mm (97%)

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

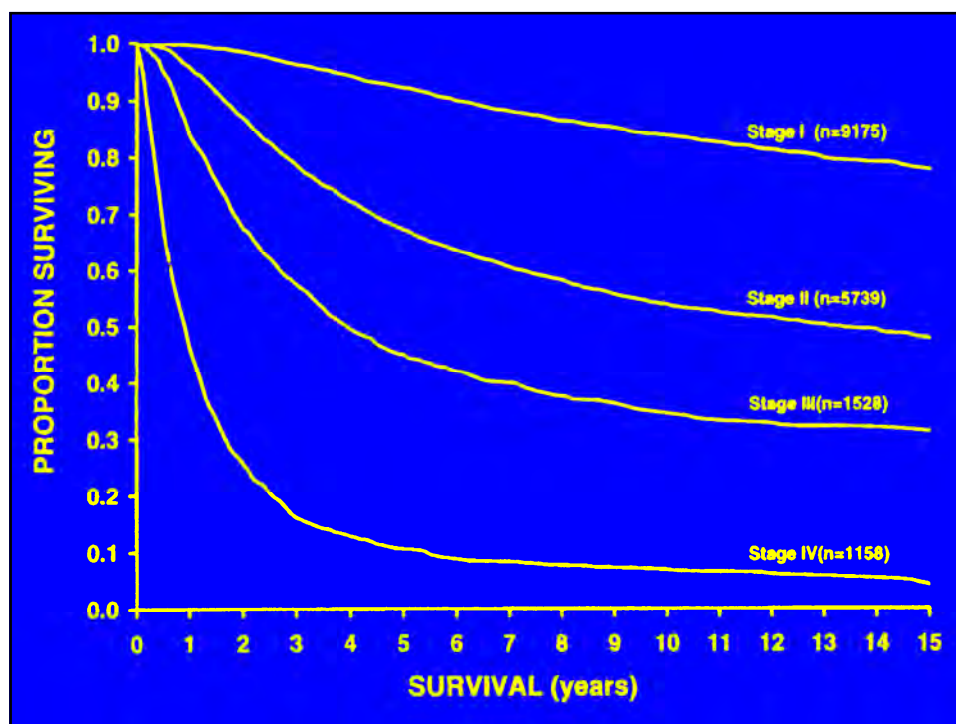
Melanom - kirurgija

- Primarna lezija
- **Regionalne bezgavke**
- In transit metastaze
- Oddaljene metastaze

Melanom – regionalne metastaze

- Najpomembnejši prognostični dejavnik
- 65% bolnikov → sistemski razsoj

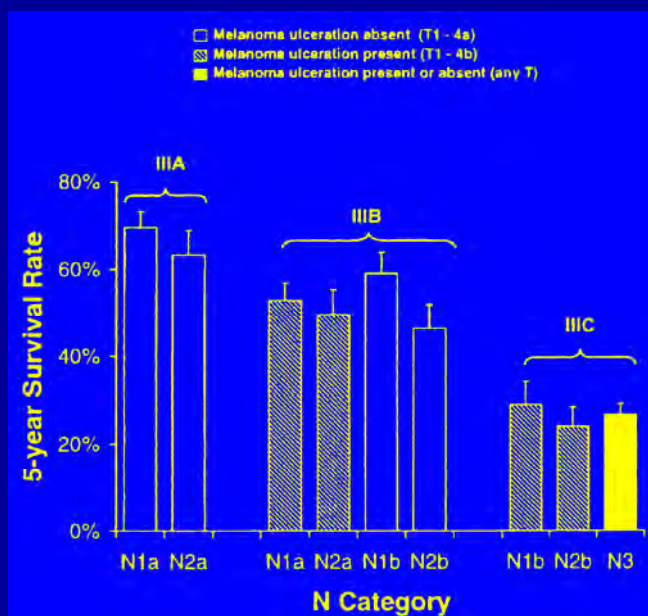
Shaw HM. Pathology 1985; 17: 271-274

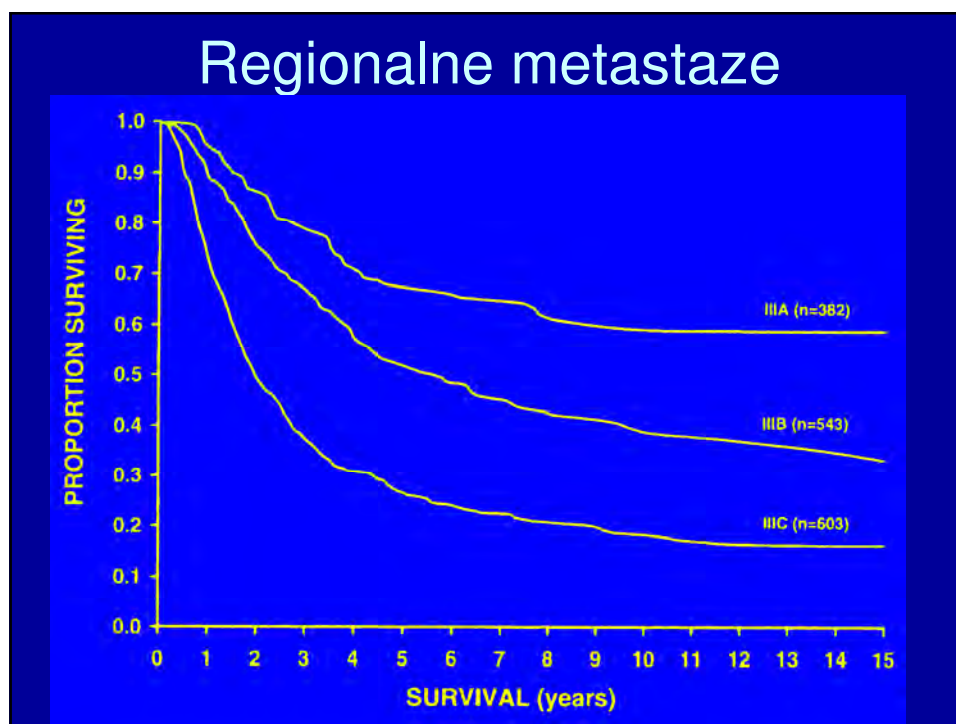


Regionalne metastaze TNM

N1	1 bezgavka	a:klinično okultna metastaza b:klinično odkrita metastaza c:in transit metastaza, mikrosatelit/satelit
N2	2-3 bezgavke	a:klinično okultne metastaze b:klinično odkrite metastaze c:okultne/klinično odkrite metastaze v 1 bezgavki + in transit metastaza, mikrosatelit/satelit
N3	≥ 4	a:klinično okultne metastaze b:klinično odkrite metastaze ali zraščene bezgavke c:okultne/klinično odkrite metastaze v ≥2 bezgavkah ali zraščene bezgavke + in transit metastaza mikrosatelit/satelit

Regionalne metastaze





Regionalne metastaze

Klinično ugotovljene

- Radikalna limfadenektomija
 - En-block odstranitev celotne bezgavčne lože

Klinično okultne

- SLNB (biopsija sentinel bezgavke)

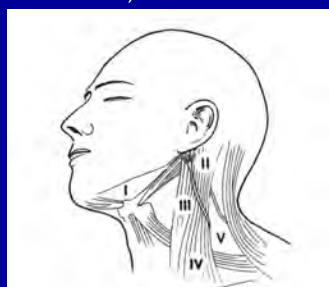
Radikalna limfadenektomija

- Vrat (≥ 15 LN)
- Aksila (≥ 10 LN)
- Ingvine (≥ 5 LN)

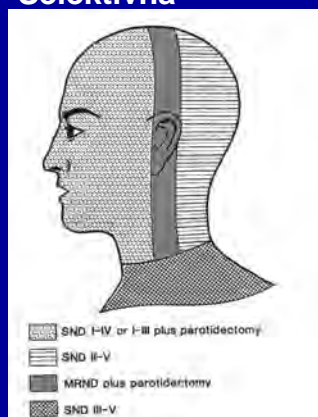
Vratna limfadenektomija

Kompletna

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

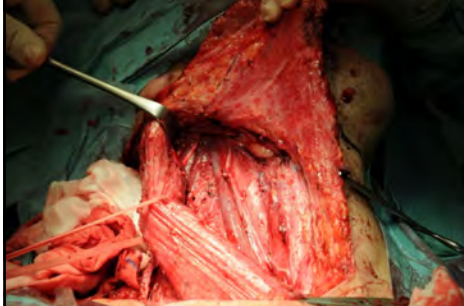


Selektivna



O'Brien CJ. Head&Neck 1995; 17: 232-241.
Shah JP. Am J Surg 1991; 162: 320-323.

Vratna limfadenektomija



- Nivoji I-III

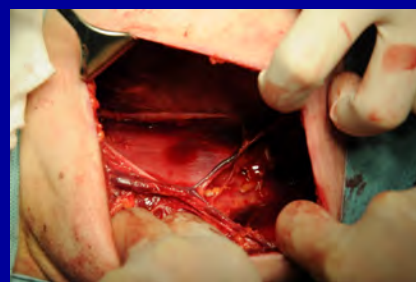
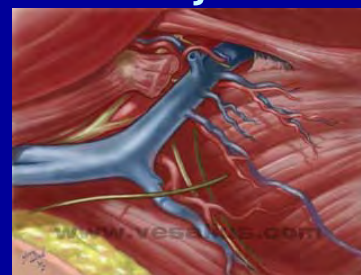


- Nivoja V, V



Aksilarna limfadenektomija

- Kompletna
– Nivoji I-III



Ingvinalna limfadenektomija

- Superficialna (ingvinalna)
- Globoka (ingvinoiliakalna)



Biopsija sentinel bezgavke

- Nuklearna medicina
- Kirurgija
- Patologija
- Bolnik

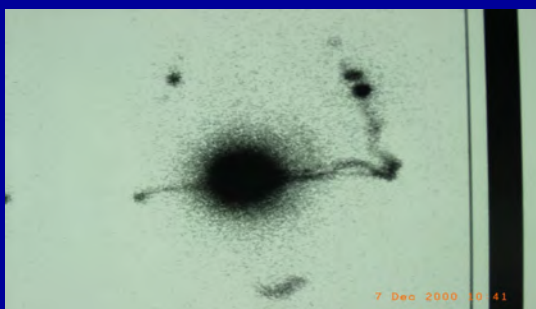


Biopsija sentinel bezgavke

Nuklearna medicina

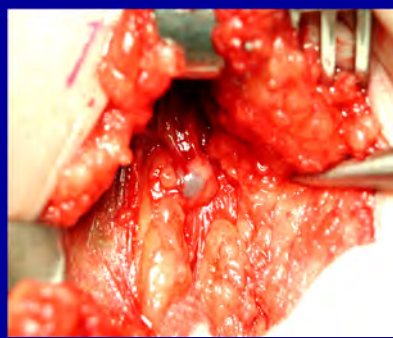


limfoscintigrafija



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

- Verjetnost regionalnih metastaz $\geq 10\%$
 - (T1b melanomi)?
 - $\geq T2$ melanomi
- Prednosti
 - najpomembnejša prognostična informacija
 - najnatančnejša zamejitev bolezni
- Neželjene posledice
 - 5-10% možnost infekta, seroma, limfedema,
 - krvavitve, tromboze, zapleti splošne anestezije

Pozitivna biopsija sentinel bezgavke

- Kompletna radikalna limfadenektomija
- Aktivno spremljanje
 - UZ regionalnih bezgavk na 3-12 mesecev
- Prednosti
 - najpomembnejša prognostična informacija
 - ↓ regionalnih ponovitev
- Neželjene posledice
 - Limfedem!

Melanom - kirurgija

- Primarna lezija
- Regionalne bezgavke
- **In transit metastaze**
- Oddaljene metastaze

In transit metastaze

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



In transit metastaze

- ↓ število majhnih in-transit metastaz (< 5)
 - kirurška ekscizija z minimalnim negativnim robom
- številne in/ali velike in-transit metastaz na udih
 - Isolated limb perfusion (ILP)
 - Hipertermija (40-41°C)
 - Melfalan (phenylalanine mustard) +/-TNF
 - EKC (perfuzor, oksigenator)
 - transfuzija
 - Isolated limb infusion (ILI)
 - Hipertermija (40-41°C)
 - Melfalan, D actinomycin
 - Interventni radiolog
 - Ni transfuzije



Melanom - kirurgija

- Primarna lezija
- Regionalne bezgavke
- In transit metastaze
- Oddaljene metastaze

Metastazektomija

- Solitarne metastaze
 - CŽS
 - pljuča
 - jetra
 - vranica
 - mehka tkiva
- Ileus

Zaključki

- Kirurgija je osnovno in najpomembnejše zdravljenje melanoma
- Edini kurativen način zdravljenja
- Omogoči uporabo specifičnih zdravil, ki so sistemsko preveč toksična za klinično uporabo

Adjuvantno zdravljenje

Prof.dr.Janja Ocvirk, dr.med.

ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

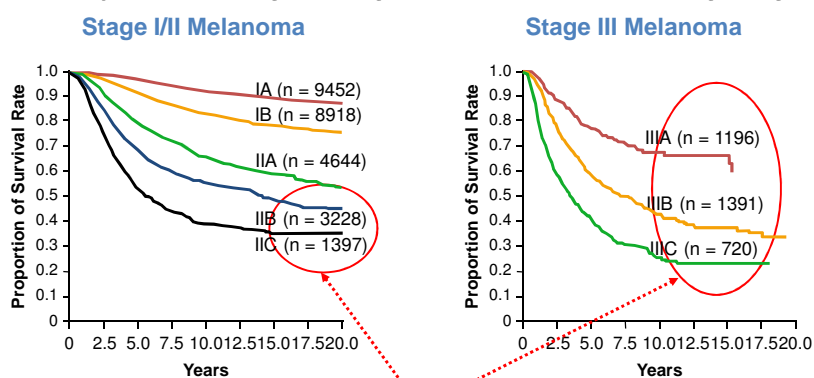
- Je dodatno zdravljenje po uspešni operaciji z namenom, da bi povečali možnost ozdravitve. Uporabljamo ga, ko obstaja veliko tveganje za metastatsko bolezen, vendar brez evidentnih znakov metastaz. Adjuvantno zdravljenje je lahko kemoterapija, radioterapija, hormonska ali biološka terapija.
- Pri bolnikih z melanomom uporabljamo biološko terapijo in radioterapijo.

Cilji adjuvantne terapije in morebitni cilji adjuvantnih preskušanj

- Izboljšanje OS?
Težko ga je prikazati
Potencial za ozdravljenje
- Izboljšanj RFS?
Pacientom je pomemben čas brez bolezni
"Most" za boljše zdravljenje

OS = celokupno preživetje; RFS = preživetje brez ponovitve.
Prilagojeno po Lorigan P. Predstavljen na ASCO 2016

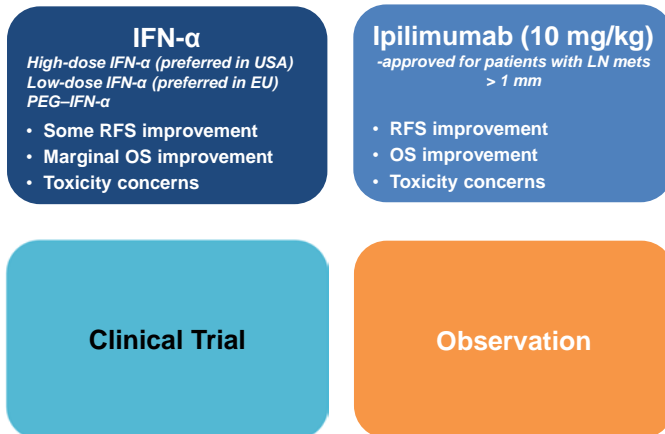
Kdo potrebuje adjuvantno zdravljenje?



High-risk patients: higher recurrence rate and relatively poor survival

Adapted from Balch CM et al. *J Clin Oncol.* 2009;27:6199-6206.

Opcije adjuvantnega zdravljenja¹⁻⁴



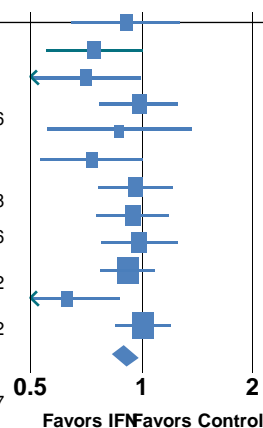
IFN = interferon; LN = lymph node; mets = metastases; PEG = pegylated.
 1. Garbe C et al. *Eur J Cancer*. 2016;63:201-217. 2. NCCN Guidelines[®]: Melanoma, Version 3.2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf, Accessed September 2016. 3. McArthur GA. *J Clin Oncol*. 2014;32:171-173. 4. Eggermont AM et al. *New Engl J Med* 2016 Oct 7.

Adjuvantni IFN-α – Kaj vemo?

OS Hazard Ratios

	HR	LL	UL	SE	Patient ts	Events (IFN/Contr ol)
NCCTG (Creagan, 1995)	0.90	0.64	1.25	0.17	264	68/72
F1684 (Kirkwood, 1996)	0.73	0.54	0.99	0.15	287	81/90
FCGM (Grob, 1998)	0.70	0.49	0.98	0.17	499	59/76
E1690 (Kirkwood, 2000)	0.98	0.76	1.24	0.12	642	194/186
SMG (Cameron, 2001)	0.86	0.54	1.35	0.23	96	31/36
E1694 (Kirkwood, 2001)	0.72	0.52	0.99	0.16	880	52/81
WHO (Cascinelli, 2001)	0.95	0.76	1.20	0.12	444	146/138
UKCCCR (Hancock, 2004)	0.94	0.74	1.17	0.12	674	151/156
EORTC18871 (Kleeberg, 2004)	0.98	0.77	1.23	0.12	484	137/202
EORTC18952 (Eggermont, 2005)	0.91	0.76	1.07	0.09	1388	534/292
DeCOG (Garbe, 2008)	0.62	0.44	0.86	0.17	296	65/88
EORTC18991 (Eggermont, 2008)	1.00	0.84	1.18	0.09	1256	256/257
	0.89	0.83	0.98	0.04		

Mocellin S et al. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:493-501.



RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE za IFN

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

NAJPOGOSTEJŠI NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA z IFN- α 2b

Simptomi

Fatigue
Mialgija
Glavobol
 \uparrow TT
Mrzlica

} Gripozni sindrom

Nausea/Vomiting
Diareja
Spr. volje/depresija
Anoreksija

Znaki

Neutopenija/
 \uparrow AST/ALT
Alopecija

Obvladovanje neželenih učinkov

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

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy

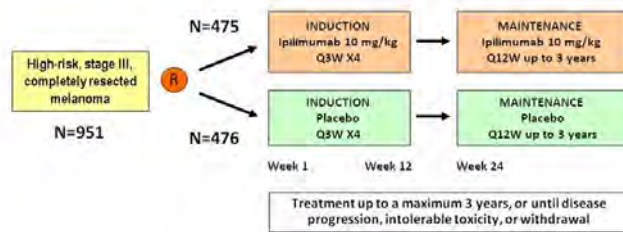
A.M.M. Eggermont, V. Chiarion-Sileni, J.-J. Grob, R. Dummer, J.D. Wolchok,
H. Schmidt, O. Hamid, C. Robert, P.A. Ascierto, J.M. Richards, C. Lebbé,
V. Ferraresi, M. Smylie, J.S. Weber, M. Maio, L. Bastholt, L. Mortier, L. Thomas,
S. Tahir, A. Hauschild, J.C. Hassel, F.S. Hodi, C. Taitt, V. de Pril, G. de Schaetzen,
S. Suciú, and A. Testori

Eggermont AM et al. *New Engl J Med* 2016 Oct 7.

Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial (Eggermont AMM, et al, *Lancet Oncol* 2015; 16: 522–30)-

1

EORTC 18071/CA184-029: Study Design

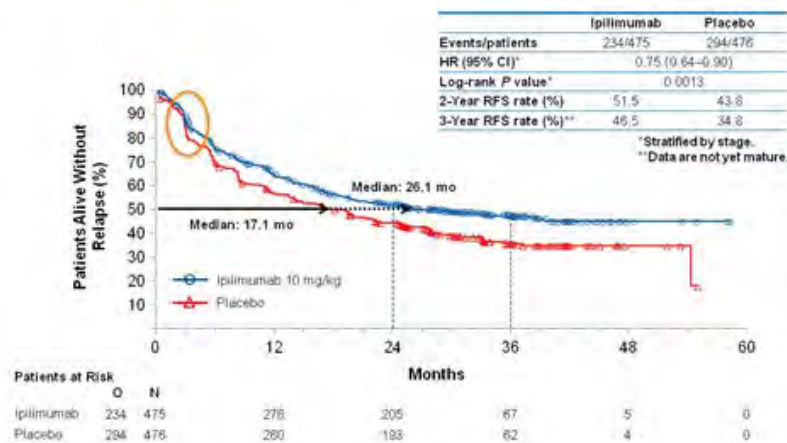


Stratification factors:

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

Eggermont AMM, et al, *Lancet Oncol* 2015; 16: 522–30)- 2

Primary Endpoint: Recurrence-free Survival (IRC)



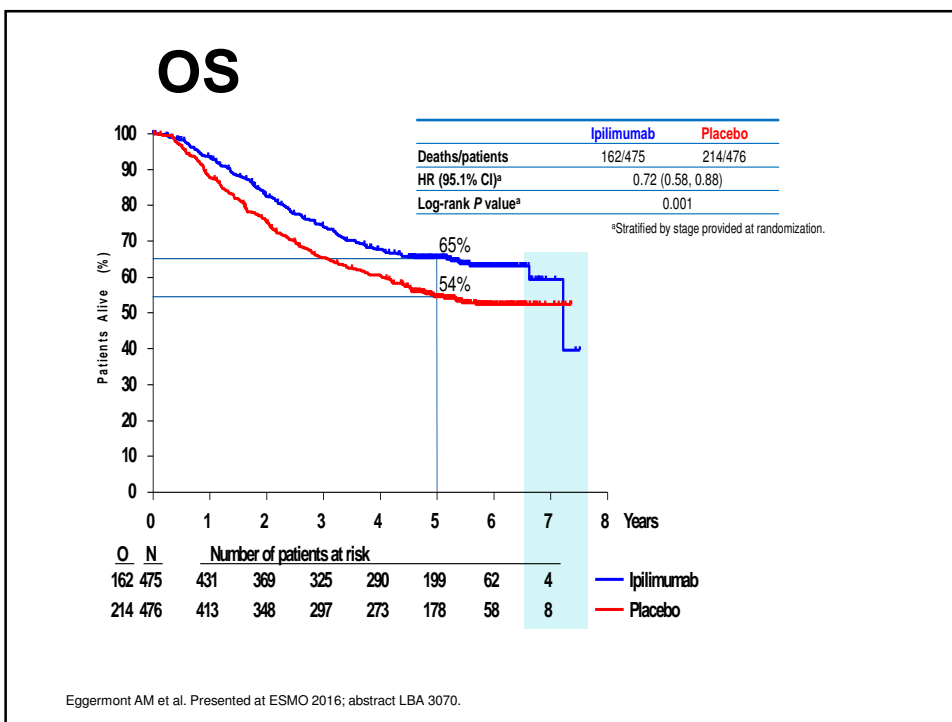
Eggermont AMM, et al, *Lancet Oncol* 2015; 16: 522–30)- 2

Resolution of Grade 2-4 irAEs

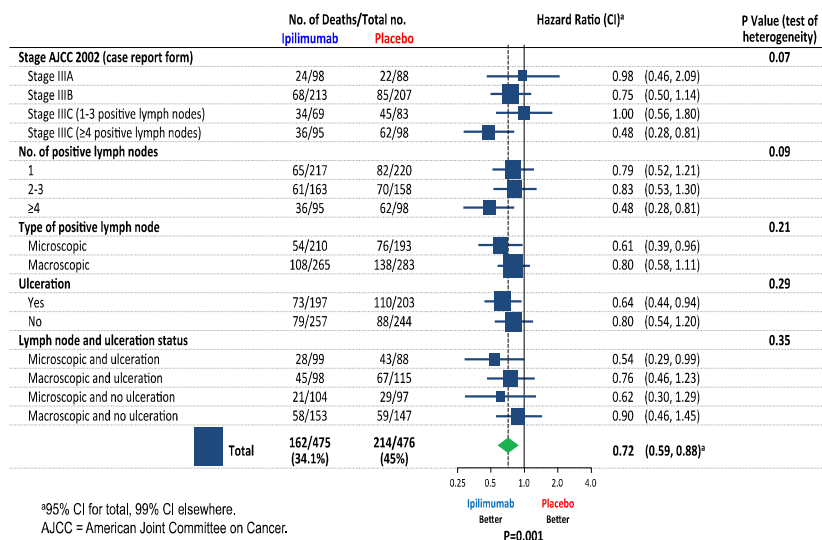
	Ipilimumab (n=471)	Placebo (n=474)
Skin irAE		
N with event	129	14
Resolved, n (%)	115 (89.1)	13 (92.9)
Median, wks (95% CI)	5.5 (4.1–8.1)	2.6 (0.1–39.7)
Gastrointestinal irAE		
N with event	144	18
Resolved, n (%)	135 (93.8)	17 (94.4)
Median, wks (95% CI)	4.0 (2.7–5.1)	0.9 (0.4–1.9)
Hepatic irAE		
N with event	77	5
Resolved, n (%)	73 (94.8)	4 (80.0)
Median, wks (95% CI)	5.0 (3.7–8.4)	12.0 (1.1–NR)
Endocrine irAE		
N with event	134	5
Resolved, n (%)	75 (56.0)	4 (80.0)
Median, wks (95% CI)	31.0 (13.9–186.0)	12.6 (3.4–NR)

NR=not reached.

Eggermont AMM, et al, *Lancet Oncol* 2015; 16: 522–30)- 2



OS: Forrest Plot



Adjuvantni ipilimumab v primerjavi s placebom po popolni resekciji visoko rizičnega melanoma stadija III (EORTC 18071): randomizirano, dvojno slepoto preiskovanje 3. faze (Eggermont AMM, et al, Lancet Oncol 2015; 16: 522-30) - 1

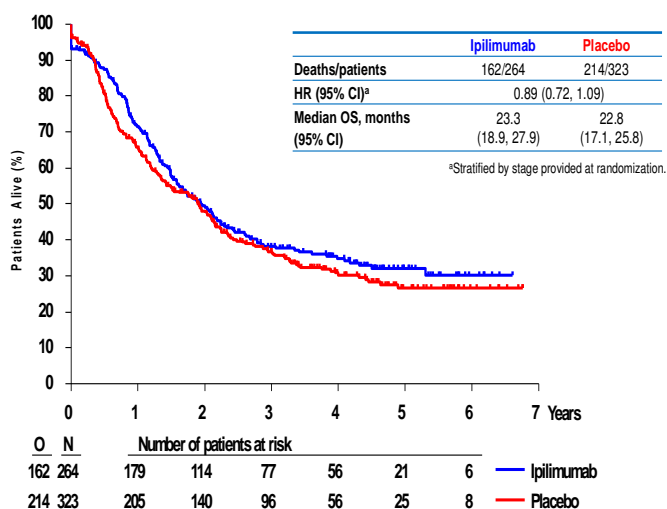
- 951 bolnikov, pri katerih je bila opravljena popolna resekcija kožnega melanoma stadija III (brez metastaze brez limfnih vozlov ≤ 1 mm ali samo v tranzitnih metastazah), stadij IIIA / IIIB / IIIC (42% ulceriranih primarnih in 58% makroskopskih bezgavk), stratificiran po stadiju in regiji, od 1: 1 do 10 mg / kg (n = 475) ali PBO (n = 476) q3w za 4 odmerke, nato vsake 3 mesece do tri leta do zaključka, ponovitve bolezni ali nesprejemljivega toksičnosti. Primarni cilj je bil RFS, sekundarni cilji vključujejo DFS, OS in varnost.
 Median FU 2,74 let
 Mediana RFS: ipilimumab vs placebo: 26,1 meseca vs 17,1 meseca (HR 0,75; 95% CI 0,64-0,90; p = 0,0013)
 3-letni RFS: ipilimumab vs placebo: 46,55 vs 34,8%
 Toksičnost G3-G4: prebavila (16% vs 4%), jetrna (11% vs <1%), endokrine (8% vs 0%)

Zdravljenejši po relapsu (%)^a

	Patients with an RFS event	
	Ipilimumab (n = 264)	Placebo (n = 323)
Any antitumoral therapy	73.5	77.4
Chemotherapy	15.2	16.1
Radiotherapy	7.2	5.9
Surgery	15.5	9.6
Chemoradiotherapy	0.4	1.2
Other	12.5	11.1
Ipilimumab	9.1	23.5
Anti-PD-1 agent	9.1	9.3
BRAF inhibitor	23.9	27.2

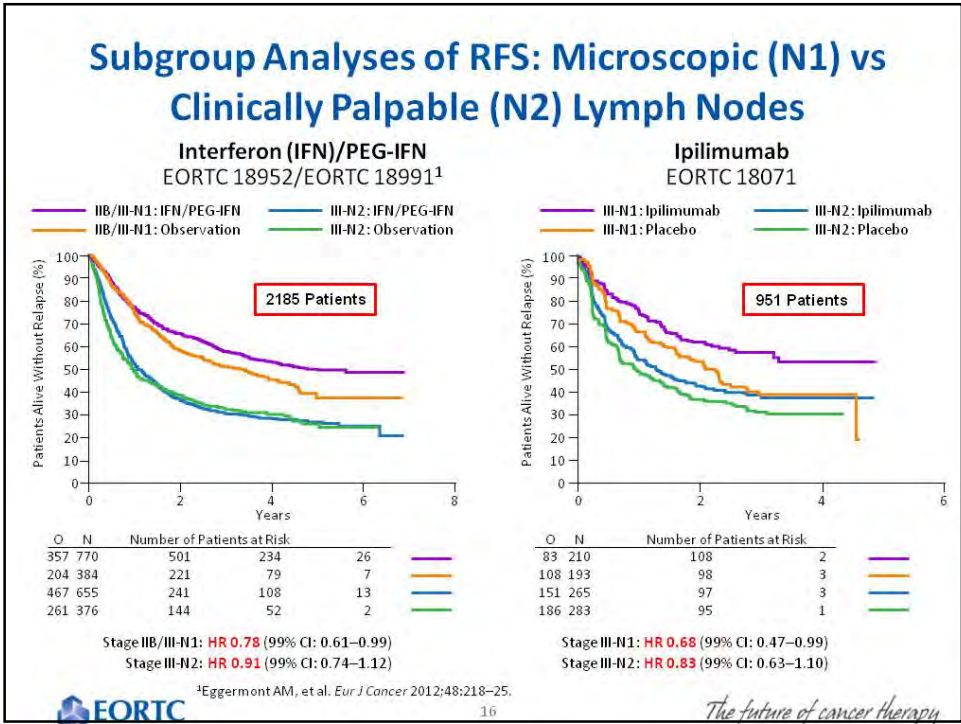
^aPatients could receive more than 1 subsequent antitumoral therapy. Eggermont AM et al. Presented at ESMO 2016; abstract LBA 3070.

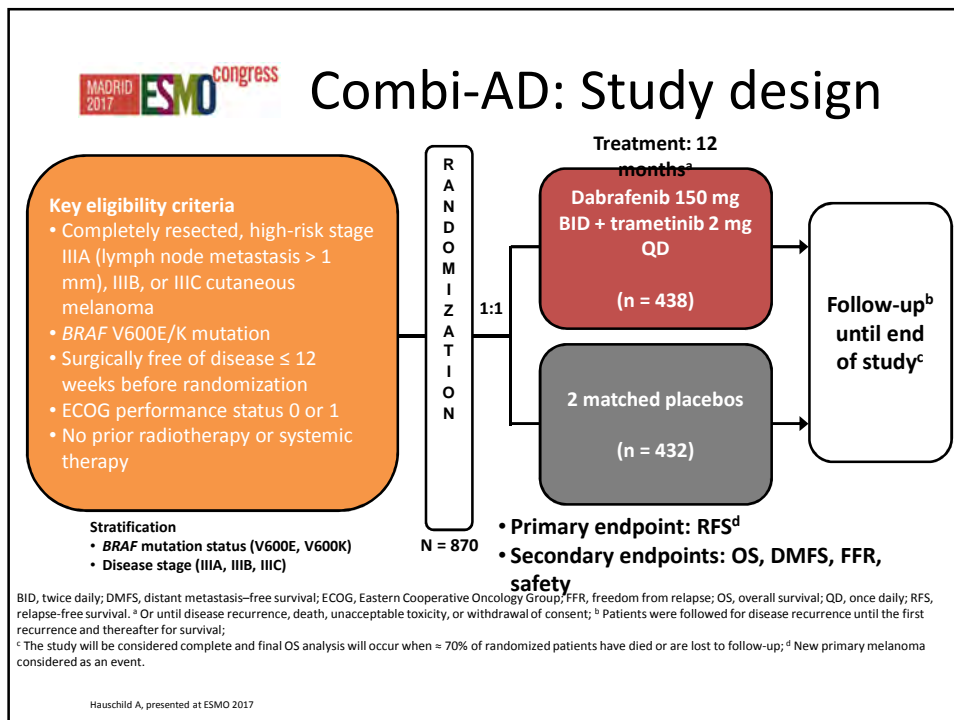
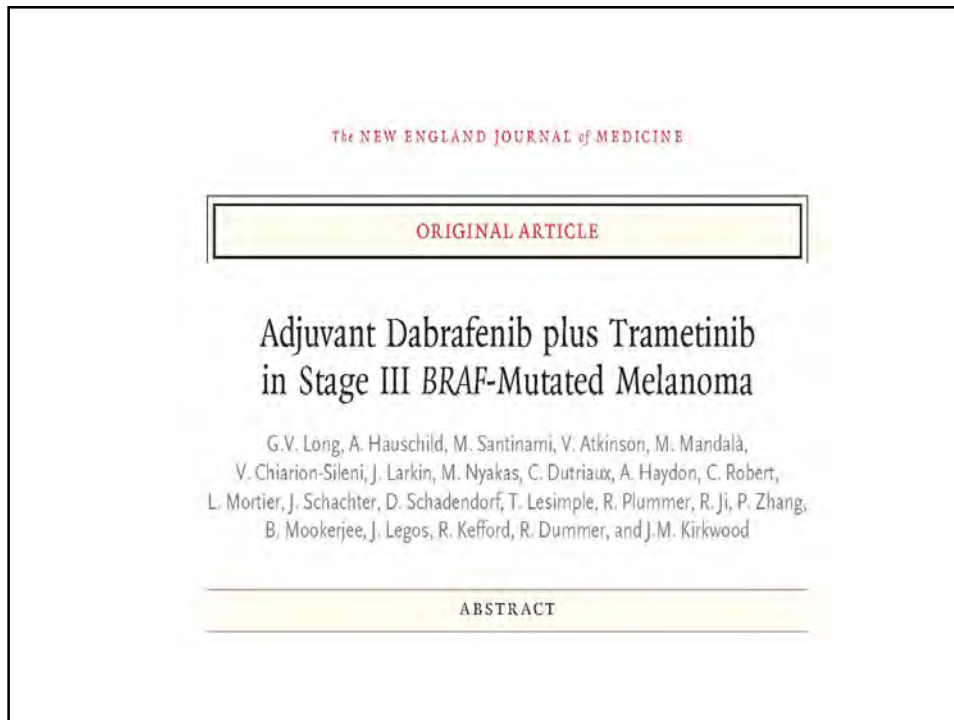
OS po ponovitvi bolezni je bil podoben

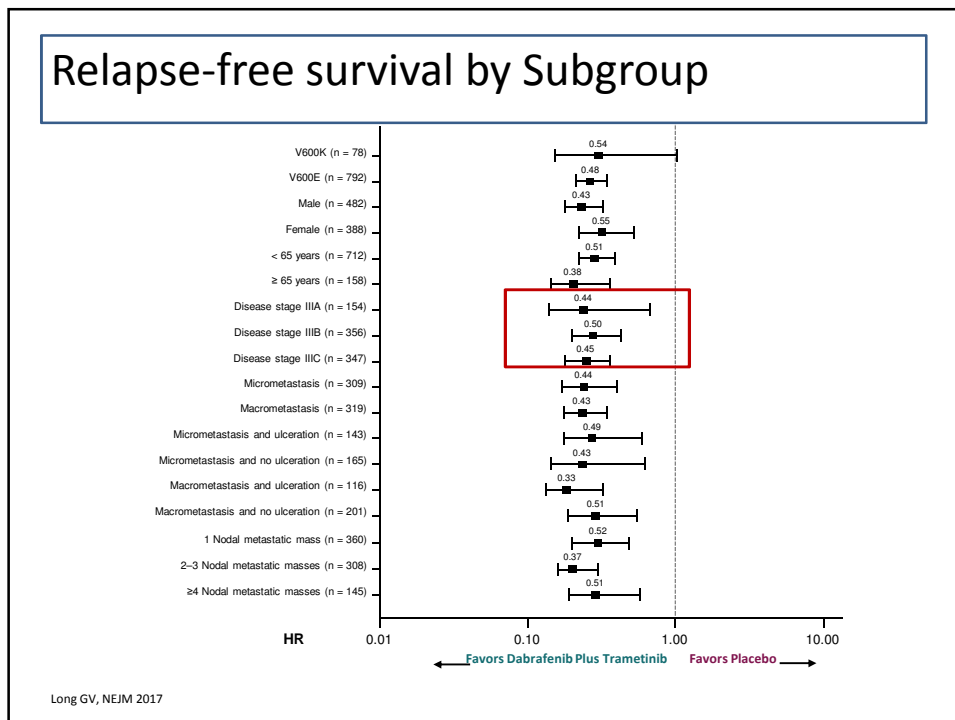
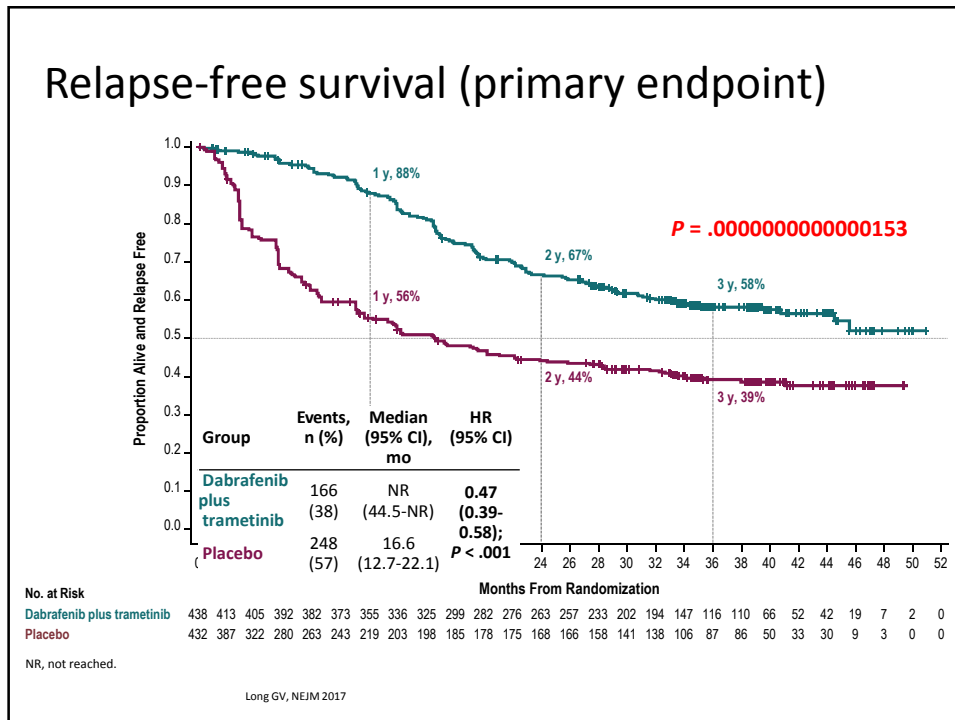


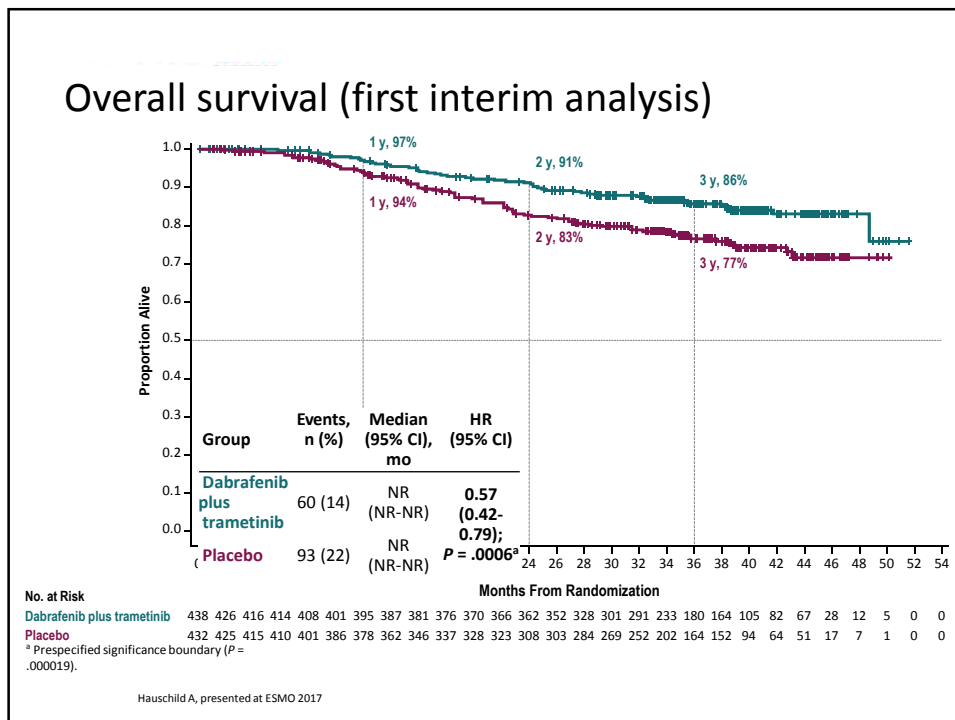
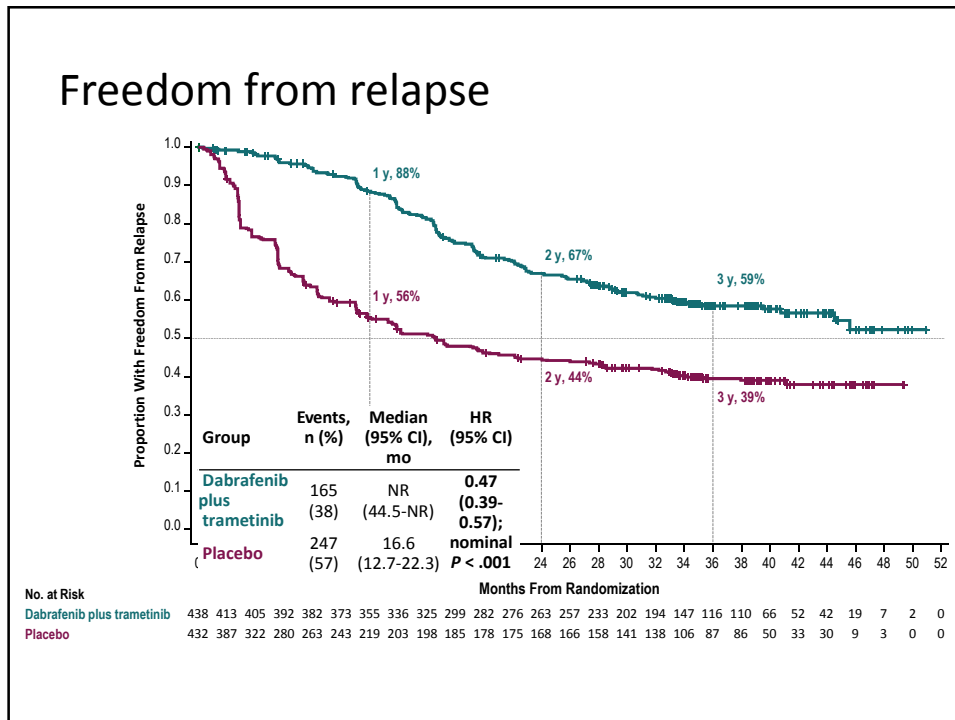
Eggermont AM et al. Presented at ESMO 2016; abstract LBA 3070.

- Učinkovitost ipilimumaba 10 mg / kg vs placebo
 - Podaljšani OS, DMFS in RFS
28-odstotno zmanjšanje tveganja smrti;
24-odstotno zmanjšanje tveganja za DMFS in RFS
 - Povečane 5-letne vrdnosti
OS: 65% vs 54%;
DMFS: 48% proti 39%;
RFS: 41% proti 30%
- Varnostni rezultati kažejo pomembno stopnjo AE, povezano z imunskim sistemom
Trenutno je adjuvant ipilimumab pomembna možnost zdravljenja pri bolnikih z visokim tveganjem stopnje III melanom









MADRID 2017 ESMO congress

Safety summary

AE Category, n (%)	Dabrafenib Plus Trametinib (n = 435)	Placebo (n = 432)
Any AE	422 (97)	380 (88)
AEs related to study treatment	398 (91)	272 (63)
Any grade 3/4 AE	180 (41)	61 (14)
Any SAE	155 (36)	44 (10)
SAEs related to study treatment	117 (27)	17 (4)
Fatal AEs related to study drug	0	0
AEs leading to dose interruption	289 (66)	65 (15)
AEs leading to dose reduction	167 (38)	11 (3)
AEs leading to treatment discontinuation ^a	114 (26)	12 (3)

Hauschild A, presented at ESMO 2017

MADRID 2017 ESMO congress

Common adverse events

AEs, n (%)	Dabrafenib Plus Trametinib (n = 435)		Placebo (n = 432)	
	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4
Any AE (> 20% with dabrafenib plus trametinib) ^a	422 (97)	180 (41)	380 (88)	61 (14)
Pyrexia	273 (63)	23 (5)	47 (11)	2 (< 1)
Fatigue	204 (47)	19 (4)	122 (28)	1 (< 1)
Nausea	172 (40)	4 (1)	88 (20)	0
Headache	170 (39)	6 (1)	102 (24)	0
Chills	161 (37)	6 (1)	19 (4)	0
Diarrhoea	144 (33)	4 (1)	65 (15)	1 (< 1)
Vomiting	122 (28)	4 (1)	43 (10)	0
Arthralgia	120 (28)	4 (1)	61 (14)	0
Rash	106 (24)	0	47 (11)	1 (< 1)

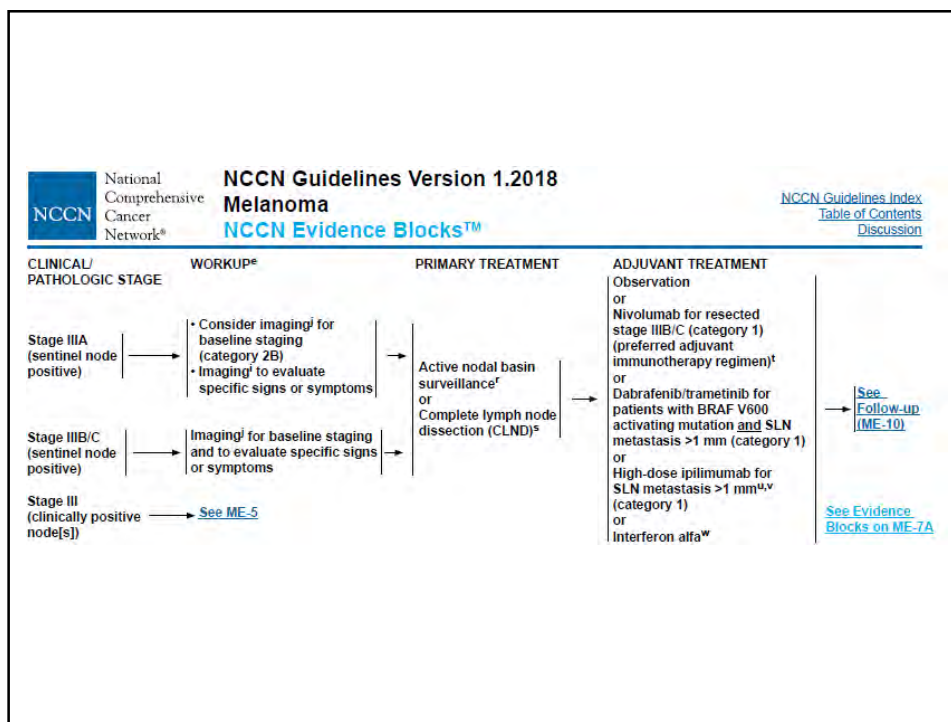
^a Eleven patients (3%) in the treatment arm and 10 patients (2%) in the placebo arm had new primary melanomas; 8 (2%) and 7 (2%), respectively, had cutaneous squamous cell carcinoma/keratoacanthoma; 19 (4%) and 14 (3%), respectively, had basal cell carcinoma; and 10 (2%) and 4 (1%), respectively, had noncutaneous malignancies.

Hauschild A, presented at ESMO 2017

- Prva randomizirana študija kombinacija BRAF in MEK inhibitorjev v adjuvantnem zdr. Melanoma
- Dabrafenib plus trametinib je pomembno zmanjšal tveganje ponovitve bolezni v primerjavi s placebom pri bolnikih z reseciranim melanomom z BRAF V600E / K mutiranim, stadija III (RFS HR, 0,47 [95% IZ, 0,39-0,58], P <.001)
- Ocenjene 1-, 2- in 3-letne stopnje RFS z dabrafenibom in trametinibom so bile 88%, 67% in 58%

Long GV, NEJM 2017

- Poleg RFS je bil dokazano tudi izboljšanje OS z dabrafenibom in trametinibom (HR, 0,57 [95% IZ, 0,42-0,79])
- Dabrafenib plus trametinib bo nova možnost adjuvantnega zdravljenja za bolnike z BRAF V600-mutiranimi melanomi, ko bo uvrščeno na listo zdravil



Slovenska priporočila

- Prenova slovenskih priporočil – temelji na mednarodnih priporočilih
- predstavitev kasneje v programu

Učinkovito zdravljenje

je mogoče le z:

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

ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE MALIGNEGA MELANOMA Z IFN- α 2B IN OBVLADOVANJE NEŽELENIH UČINKOV

PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

14.ŠOLA MALIGNEGA MELANOMA, 9.MAREC 2018

JASNA K. ARBEITER, DR.MED., NEŽKA HRIBERNIK, DR.MED.,
ASIST.DR.MARTINA REBERŠEK, DR.MED.
SEKTOR INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

KLINIČNI PRIMER – ZDRAVLJENJE Z INTERFERONOM

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

- 2/2013 operacija,
- 4/2013 reekscizija in biopsija varovalne bezgavke (oboje negativno) ➔ primarno stadij IIB



KLINIČNI PRIMER – ZDRAVLJENJE Z INTERFERONOM

► 5/2013 začetek aplikacij IFN- α 2b v visokih odmerkih i.v.

- Vrednosti S-100 in LDH v mejah normale, transaminaze mejno zvišane (AST 0.54 ukat/L, ALT 0.67 ukat/L), CRP 8 mg/L.

Po prvih 5 aplikacijah i.v.

- Povišana telesna temperatura do 39.5°C,
- mrzlica,
- utrujenost,
- bolečine v mišicah in kosteh.
- Dnevno zaužila do 4 tbl. paracetamola.

- L 2.37x 10⁹/L
- T 115x 10⁹/L
- Hb 148 g/L
- N 0.74x 10⁹/L
- AST 0.84 ukat/L
- ALT 0.76 ukat/L

KLINIČNI PRIMER – ZDRAVLJENJE Z INTERFERONOM

Po 10 aplikacijah i.v.

- V ospredju predvsem utrujenost.
- Dnevno zaužila do 4 tbl. Lekadola.

- L 2.16x 10⁹/L
- T 214x 10⁹/L
- Hb 150 g/L
- N 0.63x 10⁹/L
- AST 2.64 ukat/L
- ALT 3.24 ukat/L

Prekinitvev terapije z interferonom za 7 dni.

KLINIČNI PRIMER – ZDRAVLJENJE Z INTERFERONOM

► 6/2013 nadaljevanje aplikacij IFN- α 2b v visokih odmerkih i.v.

► Normalizacija krvne slike, AST 0.98ukat/L, ALT 1.73ukat/L

Po 15 aplikacijah i.v.

- Utrujenost,
- bolečine v sklepih in kosteh,
- slabši apetit,
- suha usta.
- Dnevno zaužila do 4 tbl. paracetamola.

- L $2.15 \times 10^9/L$
- T $176 \times 10^9/L$
- Hb 150 g/L
- N $0.62 \times 10^9/L$
- AST 1.26 ukat/L
- ALT 1.55 ukat/L

KLINIČNI PRIMER – ZDRAVLJENJE Z INTERFERONOM

Po 20 aplikacijah i.v.

- Utrujenost,
- bolečine v sklepih in kosteh,
- glavobol,
- slabši apetit.
- Dnevno zaužila do 4 tbl. paracetamola.

- L $2.68 \times 10^9/L$
- T $170 \times 10^9/L$
- Hb 144 g/L
- N $1.24 \times 10^9/L$
- AST 1.17 ukat/L
- ALT 1.31 ukat/L

KLINIČNI PRIMER – ZDRAVLJENJE Z INTERFERONOM

- 7/2013 pričetek z aplikacijami IFN- α 2b v polovičnem odmerku s.c. 3x tedensko.
- Kontrole v ambulanti 1x/mesec, izmenjaje s kontrolami pri izbranem osebnem zdravniku.
- 11/2013 \uparrow AST (2.15 ukat/L) / ALT (2.33 ukat/L) in izrazita utrujenost \rightarrow znižanje odmerka s.c. aplikacij IFN- α 2b (75%).
- 12/2013 prehodna prekinitve zaradi \uparrow AST (2.86 ukat/L) / ALT (3.87 ukat/L) in tireotoksičnosti (TSH 28.47 mU/L).

KLINIČNI PRIMER – ZDRAVLJENJE Z INTERFERONOM

- 1/2014 po 5 tednih premora zaključek zdravljenja z IFN- α 2b zaradi vztrajajočih povišanih vrednosti TSH (14.28 mU/L), (AST 0.54 ukat/L, ALT 0.71 ukat/L).
- Prisoten kožni izpuščaj obeh goleni (pordelo, boleče, srbeče, trdo).



KLINIČNI PRIMER – ZDRAVLJENJE Z INTERFERONOM

- 5/2014 zadnja kontrola v ambulanti internističnega onkologa.
- Vrednosti transaminaz AST 0.49 ukat/L, ALT 0.56 ukat/L.
- Vrednost TSH 5.7 mU/L.
- Izpuščaj na golenih popolnoma izzvenel.
- Nadaljuje kontrole pri lečečem kirurgu na OI.

VPRAŠANJA in KOMENTARJI

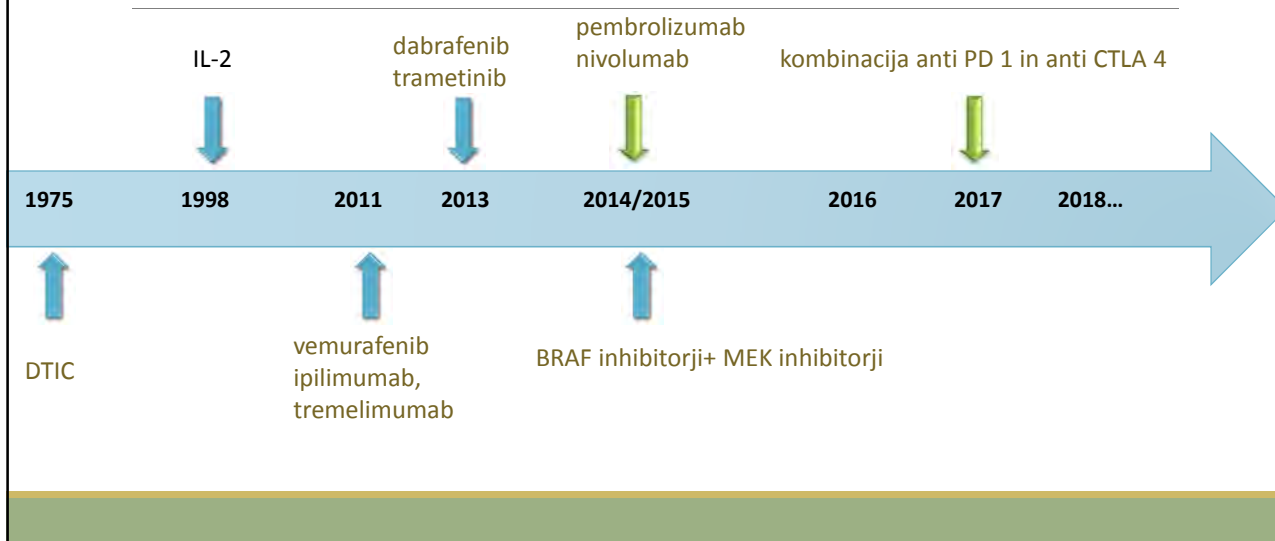
HVALA ZA POZORNOST

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA MELANOMA – KEMOTERAPIJA

14.šola melanoma
9.marec 2018

ASIST.DR.MARTINA REBERŠEK, DR.MED.
SEKTOR INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

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%
- ČŠ v 40%
- pljuča v 18- 36%
- jetra
- kosti

TNM klasifikacija



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2018 Staging Melanoma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

AJCC PROGNOSTIC STAGE GROUPS

Clinical Staging (cTNM)*

	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
Stage IIA	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Stage IIB	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
Stage IIC	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0
Stage III	Any T, Tis	≥N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

*Clinical staging includes microstaging of the primary melanoma and clinical/radiologic/biopsy evaluation for metastases. By convention, clinical staging should be used after biopsy of the primary melanoma, with clinical assessment for regional and distant metastases. Note that pathological assessment of the primary melanoma is used for both clinical and pathological classification. Diagnostic biopsies to evaluate possible regional and/or distant metastasis also are included. Note there is only one stage group for clinical Stage III melanoma.

The AJCC 8th Edition Cancer Staging System will be implemented on January 1, 2018. For the AJCC 7th Edition Staging Manual, visit www.springer.com.

Used with permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2016) published by Springer Science+Business Media. (For complete information and data supporting the staging tables, visit www.springer.com.) Any citation or quotation of this material must be credited to the AJCC as its primary source. The inclusion of this information herein does not authorize any reuse or further distribution without the expressed, written permission of Springer SBM, on behalf of the AJCC.

Version 1.2018, 10/11/17 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2017. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ST-4

Pathological Staging (pTNM)†

	T	N	M
Stage 0††	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
Stage IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage IIIA	T1a/b, T2a	N1a, N2a	M0
Stage IIIB	T0	N1b, N1c	M0
	T1a/b, T2a	N1b/c, N2b	M0
Stage IIIC	T2b, T3a	N1a/b/c, N2a/b	M0
	T0	N2b/c, N3b/c	M0
Stage IIID	T1a/b, T2a/b, T3a	N2c, N3a/b/c	M0
	T3b, T4a	Any N ≥N1	M0
Stage IVE	T4b	N1a/b/c, N2a/b/c	M0
	T4b	N3a/b/c	M0
Stage IV	Any T, Tis	Any N	M1

†Pathological staging includes microstaging of the primary melanoma, including any additional staging information from the wide-excision (surgical) specimen that constitutes primary tumor surgical treatment and pathological information about the regional lymph nodes after SLN biopsy or therapeutic lymph node dissection for clinically evident regional lymph node disease.
††Pathological Stage 0 (melanoma *in situ*) and T1 do not require pathological evaluation of lymph nodes to complete pathological staging; use cN information to assign their pathological stage.



Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2018 Staging Melanoma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

Definition of Distant Metastasis (M)

M Category	Anatomic site	M Criteria	
			LDH level
M0	No evidence of distant metastasis		Not applicable
M1	Evidence of distant metastasis		See below
M1a	Distant metastasis to skin, soft tissue including muscle, and/or nonregional lymph node		Not recorded or unspecified
M1a(0)			Not elevated
M1a(1)			Elevated
M1b	Distant metastasis to lung with or without M1a sites of disease		Not recorded or unspecified
M1b(0)			Not elevated
M1b(1)			Elevated
M1c	Distant metastasis to non-CNS visceral sites with or without M1a or M1b sites of disease		Not recorded or unspecified
M1c(0)			Not elevated
M1c(1)			Elevated
M1d	Distant metastasis to CNS with or without M1a, M1b, or M1c sites of disease		Not recorded or unspecified
M1d(0)			Normal
M1d(1)			Elevated

• Serum lactate dehydrogenase (LDH)
 • Suffixes for M category: (0) LDH not elevated, (1) LDH elevated.
 • No suffix is used if LDH is not recorded or is unspecified.

The AJCC 8th Edition Cancer Staging System will be implemented on January 1, 2018.

TNM kriteriji

Podskupine 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
- M1d → ČŽS z ali brez M1a, M1b, M1c, z ali brez ↑ LDH

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

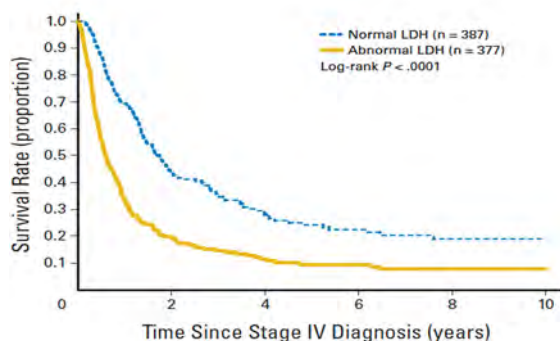
Preživetje odvisno od:

- mesta prvega razsoja
- števila metastatskih lokalizacij
- odgovora na zdravljenje na predhodno terapijo

Historically poor survival prognosis in Stage IV melanoma

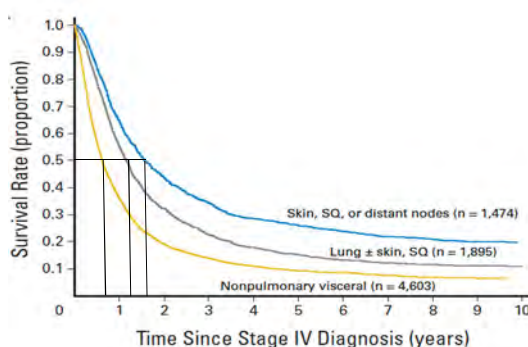
Survival of patients with stage IV melanoma

Survival by LDH status



LDH=lactate dehydrogenase; SQ=subcutaneous

Survival by site of metastatic disease



Balch CM, et al. J Clin Oncol 2009;27:6199-6206

ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI

Sistemska kemoterapija

Imunoterapija

Tarčna zdravila

NCCN smernice za sistemske kemoterapijo in imunoterapijo napredovalega in metastatskega melanoma



Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2018 Melanoma

OTHER SYSTEMIC THERAPIES

Cytotoxic Regimens for Metastatic Disease¹

- Dacarbazine
- Temozolomide
- Paclitaxel
- Albumin-bound paclitaxel
- Carboplatin/paclitaxel

Biochemotherapy for Adjuvant Treatment of High-Risk Disease

- Dacarbazine, cisplatin, vinblastine, IL-2, and interferon alfa-2b (category 2B)

SISTEMSKA MONOKEMOTERAPIJA

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

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 odobren 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 bolezni z napredovanjem v CŽS

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-paklitaksel 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

Dortmouthov režim (cisplatin,karmustin,DTIC)

- v kombinaciji s tamoksifenom vs polikemoterapija,odgovor v 30% vs 21%, v kombinaciji s tamoksifenom vs DTIC, odgovor 18.5% 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 tamoksifena → brez razlike v preživetju in učinkovitosti zdravljenja med skupinami

KOMBINIRANA SISTEMSKA TERAPIJA

Klinična raziskava faze II BEAM:

- paklitaksel+karboplatin (PK) vs paklitaksel+karboplatin +**bevacizumab** (PKB)
- vključenih 214 bolnikov
- **OS:** PK 8.6 mesecev vs PKB 12.3 mesecev (HR 0.67)
- **ORR:** PK 16.4% vs PKB 25.5%
- OS ↑ pri bolnikih z M1c in ↑LDH na terapiji PKB

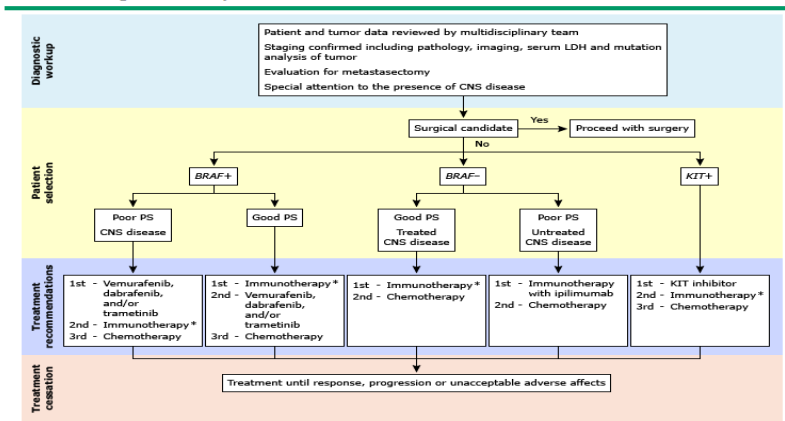
Sistemska kemoterapija	Odgovor na zdravljenje (%)	Srednje trajanje odgovora (meseči)
DTIC/temozolomid	8-20	4-6
CCV(cisplatin, CCNU, vinblastin)	~20	~3
Paklitaxel/karboplatin	~20	~3

ODGOVOR (%)

<u>Terapija</u>	<u>popolni</u>	<u>celokupni</u>
monokemoterapija	< 5	10- 20
imunoterapija	< 5	10- 20
kombinirana kemoterapija	~ 5	20- 40
kemoimunoterapija	10- 20	40- 60

Algoritem zdravljenja metastatskega melanoma

Treatment algorithm for patients with metastatic melanoma

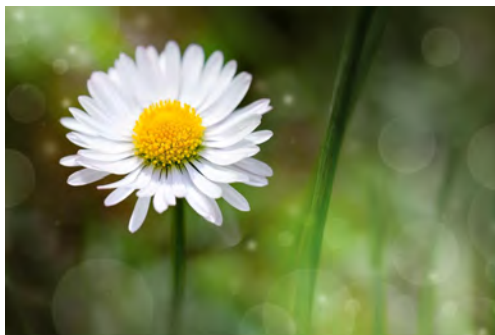


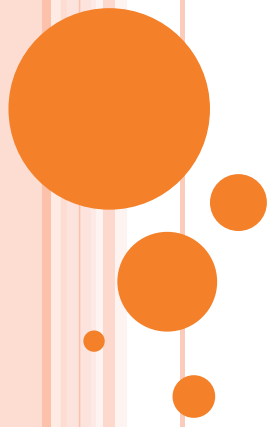
Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature Reviews Clinical Oncology. Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. Nat Rev Clin Oncol 2013; 10:588. Copyright © 2013. www.nature.com/nrclinonc.

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:
- M1c, ↑LDH: paklitaksel+karboplatin+ bevacizumab ("Kategorija 2C")

HVALA ZA POZORNOST

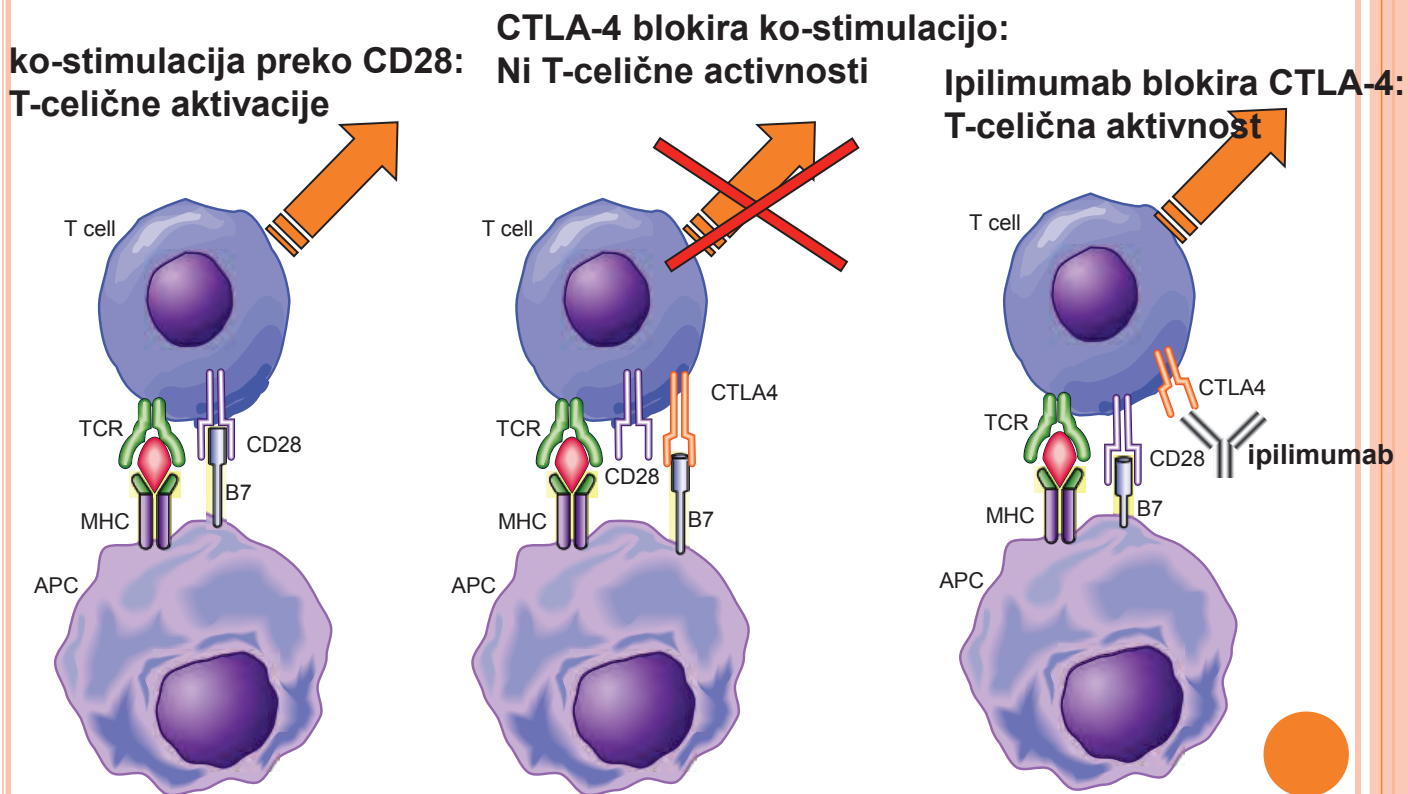




IMUNOTERAPIJA V ZDARVLJENJU MELANOMA

Prof.dr. Janja Ocvirk, dr.med.

IPILIMUMAB BLOKIRA NEGATIVNI SIGNAL CTLA4



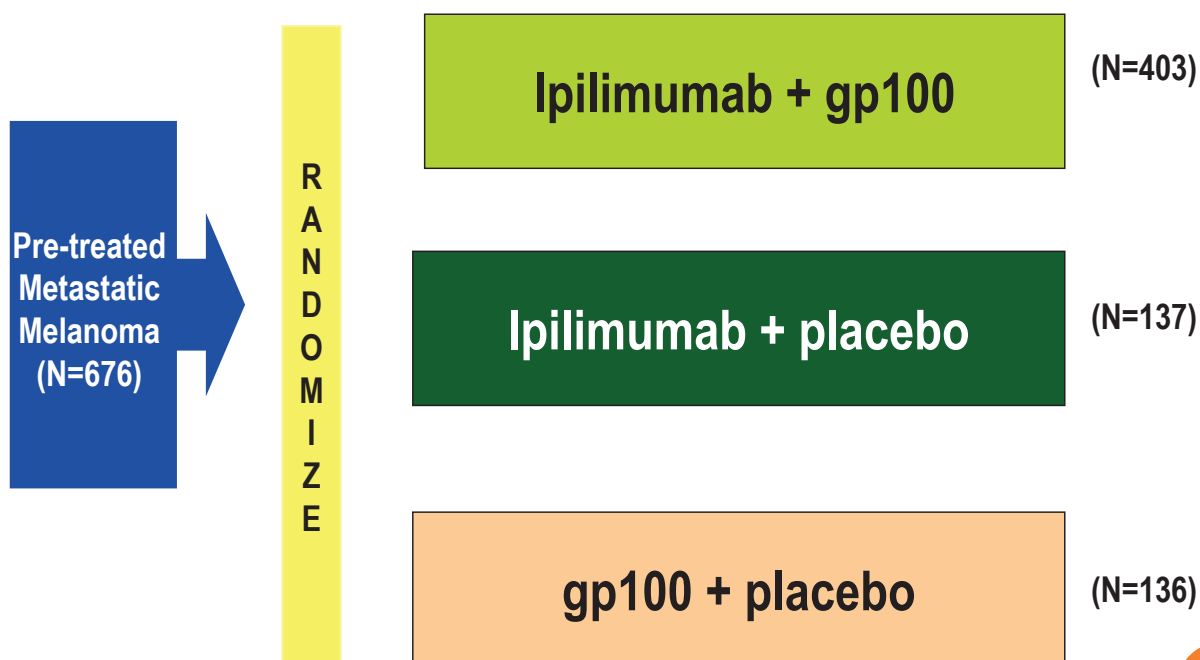
Adapted from Lebbé et al. ESMO 2008

IPILIMUMAB

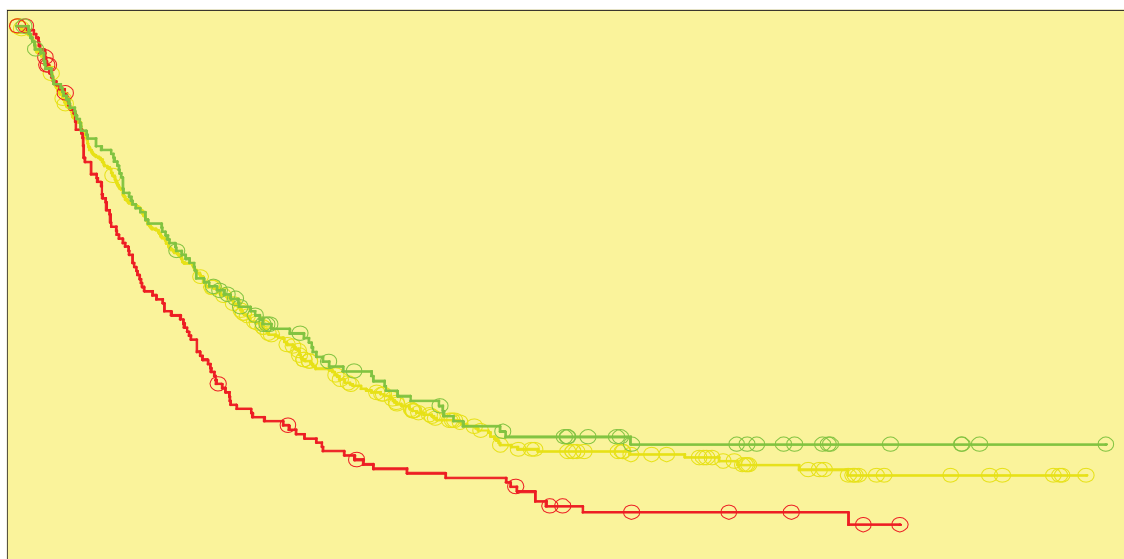
- Protitelo proti CTLA- 4
- Klinična raziskava faze III:
- Ipilimumab+ gp 100 vs. Ipilimumab vs. Gp 100
- Dobrobit na preživetje (44% vs 46% vs 25%)., odgovor na zdravljenje, kontrolo bolezni (20,1% vs. 28,5% vs. 11%)



MDX010-20: STUDY DESIGN



KAPLAN-MEIER ANALIZA PREŽIVETJA



	1	2	Years	3	4
Survival Rate	lpi + gp100 N=403		lpi + pbo N=137		gp100 + pbo N=136
1 year	44%		46%		25%
2 year	22%		24%		14%

5

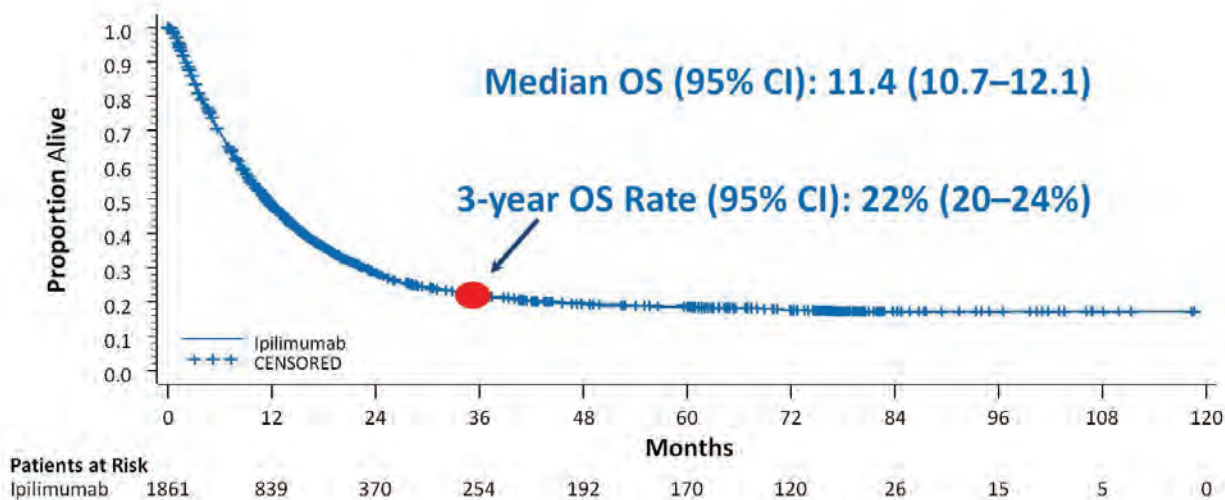
NEŽELENI UČINKI IPILIMUMABA

Večinoma nastajajo zaradi imunskega odgovora:

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



Primary Analysis of Pooled OS Data: 1861 Patients



Hodi ECCO 2013

ORIGINAL ARTICLE

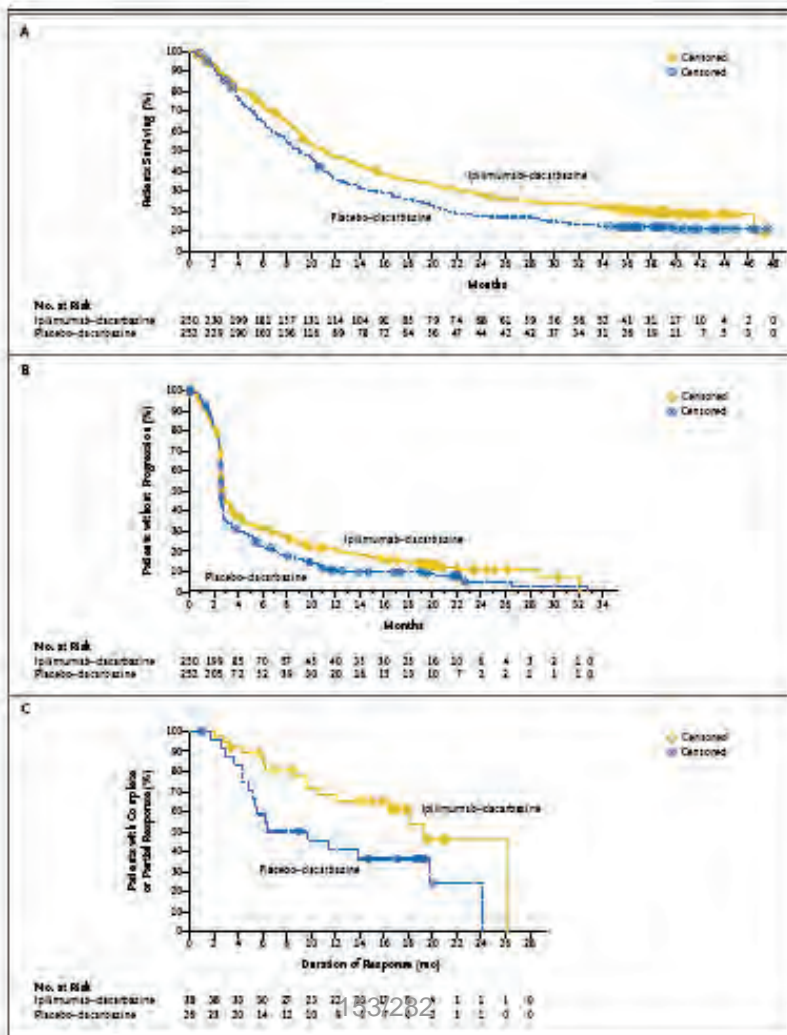
IPILIMUMAB + DTIC

Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Luc Thomas, M.D., Ph.D., Igor Bondarenko, M.D., Ph.D., Steven O'Day, M.D., Jeffrey Weber, M.D., Ph.D., Claus Garbe, M.D., Celeste Lebbe, M.D., Ph.D., Jean-François Baurain, M.D., Ph.D., Alessandro Testori, M.D., Jean-Jacques Grob, M.D., Neville Davidson, M.D., Jon Richards, M.D., Ph.D., Michele Maio, M.D., Ph.D., Axel Hauschild, M.D., Wilson H. Miller, Jr., M.D., Ph.D., Pere Gascon, M.D., Ph.D., Michel Lotem, M.D., Kaan Harmanakaya, M.D., Ramy Ibrahim, M.D., Stephen Francis, M.Sc., Tai-Tsang Chen, Ph.D., Rachel Humphrey, M.D., Axel Hoos, M.D., Ph.D., and Jedd D. Wolchek, M.D., Ph.D.

- 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

n engl j med 376:2 new eng j med 376:2, 2017



n engl j med 376:2 new eng j med 376:2, 2017

Table 1. Adverse Events and Immune-Related Adverse Events*

Adverse Event	Ipilimumab plus Dacarbazine (N= 247)			Placebo plus Dacarbazine (N= 251)		
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
	number of patients (percent)					
All adverse events, regardless of cause†						
Any event	244 (98.8)	99 (40.1)	40 (16.2)	236 (94.0)	45 (17.9)	24 (9.6)
Gastrointestinal: diarrhea	93 (36.4)	10 (4.0)	0	62 (24.7)	0	0
Dermatologic						
Pruritus	73 (29.6)	5 (2.0)	0	22 (8.8)	0	0
Rash	61 (24.7)	3 (1.2)	0	17 (6.8)	0	0
Hepatic						
Increase in alanine aminotransferase	82 (33.2)	40 (16.2)	14 (5.7)	14 (5.6)	2 (0.8)	0
Increase in aspartate aminotransferase	72 (29.1)	36 (14.6)	9 (3.6)	14 (5.6)	3 (1.2)	0
Other						
Pyrexia	91 (36.8)	0	0	23 (9.2)	0	0
Chills	28 (11.3)	0	0	10 (4.0)	0	0
Weight loss	27 (10.9)	1 (0.4)	0	13 (5.2)	1 (0.4)	0
Immune-related adverse events						
Any event	192 (77.7)	78 (31.6)	25 (10.1)	96 (38.2)	8 (3.2)	7 (2.8)
Dermatologic						
Pruritus	66 (26.7)	5 (2.0)	0	15 (6.0)	0	0
Rash	55 (22.3)	3 (1.2)	0	12 (4.8)	0	0
Gastrointestinal						
Diarrhea	81 (32.8)	10 (4.0)	0	40 (15.9)	0	0
Colitis	11 (4.5)	4 (1.6)	1 (0.4)	0	0	0
Hepatic‡						
Increase in alanine aminotransferase	72 (29.1)	37 (15.0)	14 (5.7)	11 (4.4)	2 (0.8)	0
Increase in aspartate aminotransferase	66 (26.7)	34 (13.8)	9 (3.6)	8 (3.2)	3 (1.2)	0
Hepatitis	4 (1.6)	3 (1.2)	0	0	0	0

* The safety analysis included all patients who underwent randomization and received at least one dose of study drug (498 patients). Adverse events and immune-related adverse events were prospectively defined: the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 13.0 was used for the reporting of adverse events, and a list of events prespecified in the protocol was used to capture immune-related adverse events, which were a subgroup of the reported adverse events. The categories are not mutually exclusive (i.e., one patient could have events in multiple categories).

† A complete list of adverse events that occurred in at least 10% of patients is available in the Supplementary Appendix.

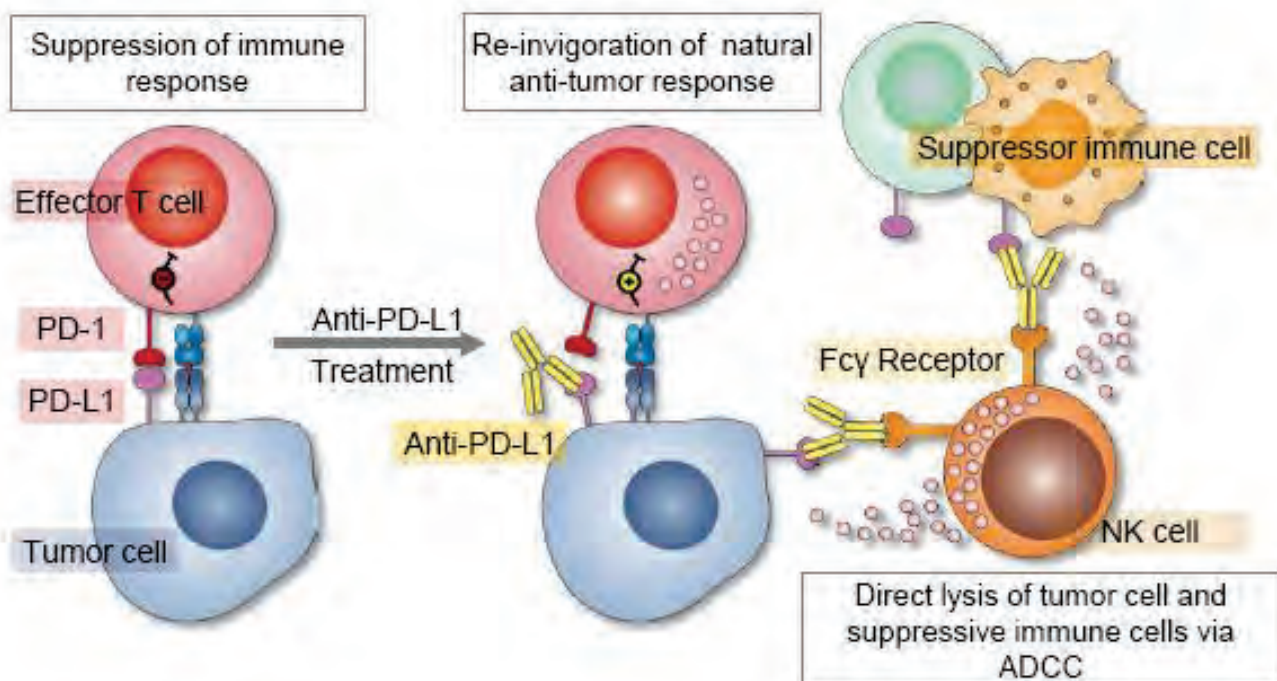
‡ Terms used in the category of hepatic immune-related adverse events are MedDRA preferred terms, as listed by the investigator in case-report forms.

© 2013 by ASCO. All rights reserved.

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
- Imunologija 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



CHECKMATE 066

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation

Carolina Robert, M.D., Ph.D., Georghia V. Long, M.D., Ph.D., Benjamin Brady, M.D., Caroline Dutriaux, M.D., Michela Maio, M.D., Laurent Mortier, M.D., Jaska C. Hassel, M.D., Piotr Rutkowski, M.D., Ph.D., Catriona McNair, M.D., Ph.D., Ewa Kalinka-Warchoła, M.D., Ph.D., Kary J. Savage, M.D., Micaela M. Harnberg, M.D., Ph.D., Celeste Labbé, M.D., Ph.D., Julia Charles, M.D., Ph.D., Catalin Mihaiodiu, M.D., Yanna Chirion-Silani, M.D., Comela Maud, M.D., Ph.D., Francesco Cognigni, M.D., Ana Arano, M.D., Ph.D., Henrik Schmidt, M.D., D.M.Sc., Dirk Schadendorf, M.D., Helen Gogas, M.D., Lotta Lundgren-Eriksson, M.D., Christine Horak, Ph.D., Brian Sharkey, Ph.D., Ian M. Waxman, M.D., Victoria Atkinson, M.D., and Paolo A. Ascierto, M.D.

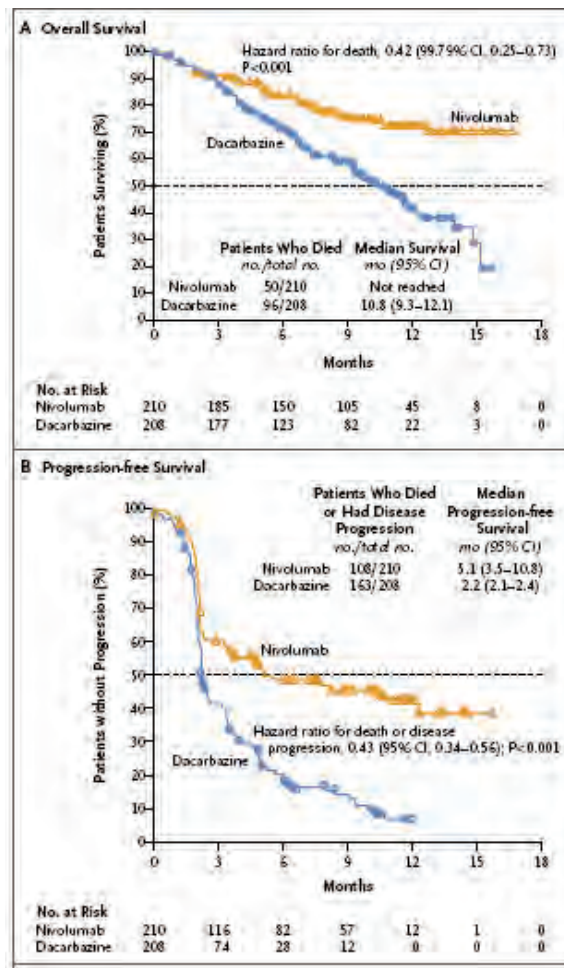


Table 2. Response to Treatment.*

Response	Nivolumab (N=210)	Dacarbazine (N=208)
Best overall response—no. (%)†		
Complete response	16 (7.6)	2 (1.0)
Partial response	68 (32.4)	27 (13.0)
Stable disease	35 (16.7)	46 (22.1)
Progressive disease	69 (32.9)	101 (48.6)
Could not be determined	22 (10.5)	32 (15.4)
Objective response‡		
No. of patients (%) [95% CI]	84 (40.0) [33.3–47.0]	29 (13.9) [8.5–19.4]
Difference—percentage points (95% CI)	26.1 (18.0–34.1)	
Estimated odds ratio (95% CI)	4.06 (2.52–6.54)	
P value	<0.001	
Time to objective response—mo		
Median	2.1	2.1
Range	1.2–7.6	1.8–3.6
Mean	2.6±1.3	2.5±0.7
Duration of response—mo‡		
Median (95% CI)	Not reached	6.0 (3.0–not reached)
Range	0.0–12.5	1.1–10.0

* Plus-minus values are means ±SD.

† The best overall response was assessed by the investigator with the use of the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.¹⁹

‡ Data include patients with a complete response and those with a partial response. The calculation of the confidence interval was based on the Clopper-Pearson method. The estimate of the difference (the rate in the nivolumab group minus the rate in the dacarbazine group) was based on the Cochran-Mantel-Haenszel method of weighting, with adjustment for PD-L1 status and metastasis stage as entered into the interactive voice-response system. The odds ratio and two-sided P value for an objective response with nivolumab as compared with dacarbazine were calculated with the use of a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified according to PD-L1 status and metastasis stage.

§ The median was calculated with the use of the Kaplan-Meier method. Data were censored for the range values because the observations are ongoing. The cutoff date for clinical data was August 5, 2014, with a range of follow-up from 5.2 to 16.7 months.

Table 3. Adverse Events.^a

Event	Nivolumab (N=206)		Dacarbazine (N=205)	
	Any Grade	Grade 3 or 4 no. of patients with event (%)	Any Grade	Grade 3 or 4
Any adverse event	192 (93.2)	70 (34.0)	194 (94.6)	78 (38.0)
Treatment-related adverse event†	153 (74.3)	24 (11.7)	155 (75.6)	36 (17.6)
Fatigue	41 (19.9)	0	30 (14.6)	2 (1.0)
Pruritus	35 (17.0)	1 (0.5)	11 (5.4)	0
Nausea	34 (16.5)	0	85 (41.5)	0
Diarrhea	33 (16.0)	2 (1.0)	32 (15.6)	1 (0.5)
Rash	31 (15.0)	1 (0.5)	6 (2.9)	0
Weight loss	22 (10.7)	0	1 (0.5)	0
Constipation	22 (10.7)	0	25 (12.2)	0
Anesthesia	21 (10.2)	0	25 (12.2)	1 (0.5)
Vomiting	13 (6.3)	1 (0.5)	43 (21.0)	1 (0.5)
Neutropenia	0	0	23 (11.2)	9 (4.4)
Thrombocytopenia	0	0	21 (10.2)	10 (4.9)
Adverse event leading to discontinuation of treatment	14 (6.8)	12 (5.8)	24 (11.7)	19 (9.3)
Serious adverse event				
Any event	64 (31.1)	43 (20.9)	78 (38.0)	54 (26.3)
Treatment-related event	19 (9.2)	12 (5.8)	18 (8.8)	12 (5.9)

^a The severity of adverse events was graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.³⁰

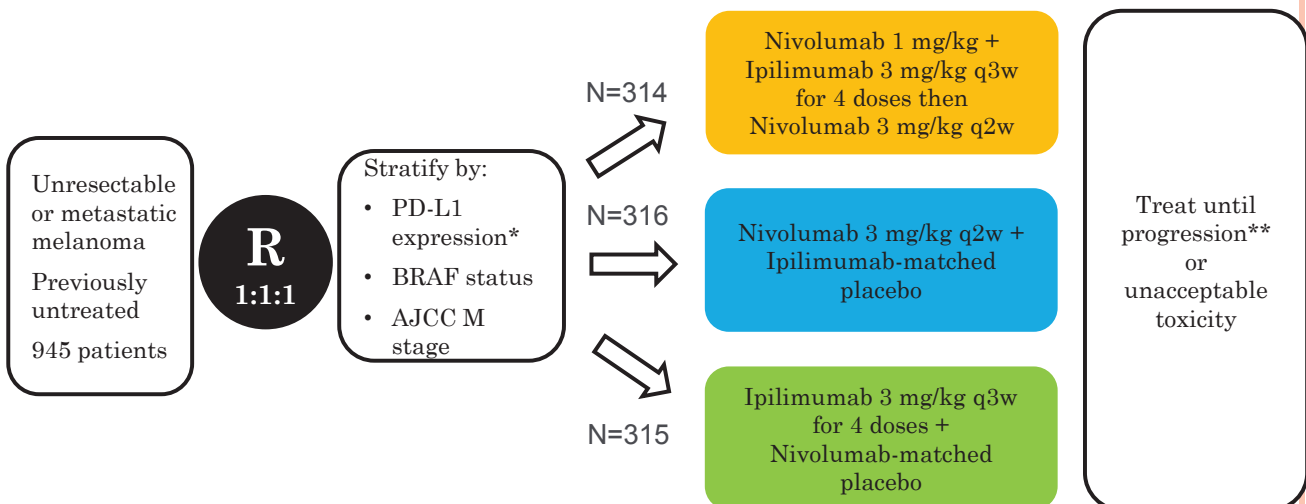
† The treatment-related adverse events listed here were reported in at least 10% of the patients in either study group.



CheckMate 067

STUDY DESIGN

Randomized, double-blind, phase III study to compare nivolumab + ipilimumab or nivolumab alone to ipilimumab alone:

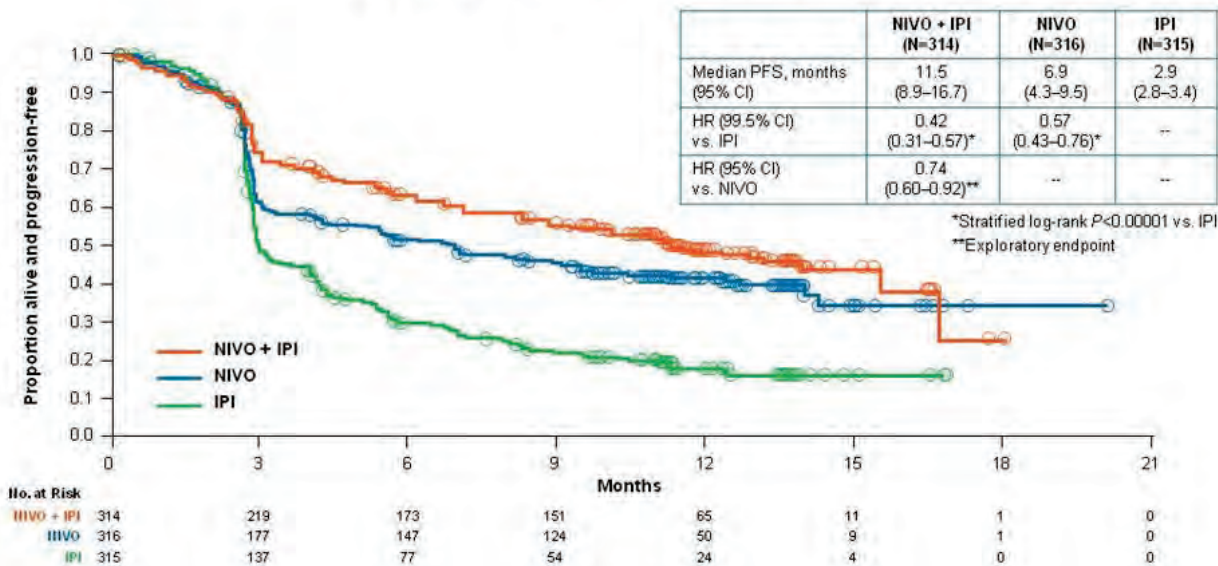


*Verified PD-L1 assay with 5% expression level was used for stratification of patients; validated PD-L1 assay was used for efficacy analyses

**Patients could have been treated beyond progression under protocol-defined circumstances



PFS (Intent-to-Treat)



Larkin et al. Nejm 2015

Response to Treatment

	NIVO + IPI (N=314)	NIVO (N=316)	IPI (N=315)
ORR, % (95% CI)*	57.6 (52.0–63.2)	43.7 (38.1–49.3)	19.0 (14.9–23.8)
Two-sided P value vs IPI	<0.001	<0.001	--
Best overall response — %			
Complete response	11.5	8.9	2.2
Partial response	46.2	34.8	16.8
Stable disease	13.1	10.8	21.9
Progressive disease	22.6	37.7	48.9
Unknown	6.7	7.9	10.2
Duration of response (months)			
Median (95% CI)	NR (13.1, NR)	NR (11.7, NR)	NR (6.9, NR)

*By RECIST v1.1, NR, not reached.

Safety Summary

- Updated safety information with 9 additional months of follow-up were consistent with the initial report

Patients reporting event, %	NIVO+IPI (N=313)		NIVO (N=313)		IPI (N=311)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Treatment-related adverse event (AE)	95.8	56.5	84.0	19.8	85.9	27.0
Treatment-related AE leading to discontinuation	38.7	30.7	10.5	7.3	15.4	13.5
Treatment-related death*	0		0.3		0.3	

- 68.8% of patients who discontinued NIVO+IPI due to treatment-related AEs achieved a response

*One reported in the NIVO group (neutropenia) and one in the IPI group (colon perforation)

Database lock Nov 2015

12

Presented By Jedd Wolchok at 2016 ASCO Annual Meeting

Most Common Treatment-related Select AEs

	NIVO+IPI (N=313)		NIVO (N=313)		IPI (N=311)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Skin AEs, %	60.4	5.8	43.8	2.2	54.7	2.9
Rash	28.4	2.9	22.7	0.3	21.2	1.6
Pruritus	35.1	1.9	20.4	0.3	36.3	0.3
Gastrointestinal AEs, %	47.6	15.3	21.7	2.9	37.3	11.6
Diarrhea	45.4	9.6	20.8	2.2	33.8	6.1
Colitis	11.5	8.0	2.2	1.0	11.3	8.0
Endocrine AEs, %	32.3	5.8	15.7	1.6	11.6	2.6
Hypothyroidism	16.0	0.3	9.3	0	4.5	0
Hyperthyroidism	10.2	1.0	4.5	0	1.0	0
Hepatic AEs, %	31.6	19.8	7.3	2.6	7.4	1.6
Elevated ALT	17.9	8.6	3.8	1.0	3.9	1.6
Elevated AST	15.7	6.1	4.2	1.0	3.9	0.6
Pulmonary AEs, %	7.3	1.0	1.6	0.3	1.9	0.3
Pneumonitis	6.7	1.0	1.3	0.3	1.6	0.3
Renal AEs, %	6.4	1.9	1.0	0.3	2.6	0.3
Elevated creatinine	4.2	0.3	0.6	0.3	1.6	0

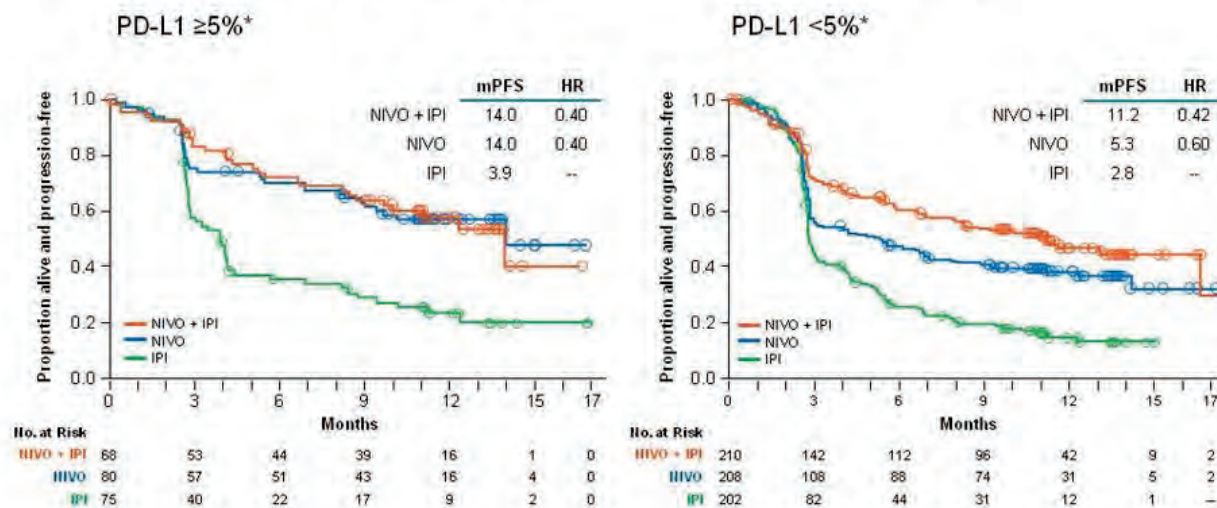
- Immune-modulating medicines were used to manage adverse events and led to resolution rates of immune mediated AEs in the vast majority (>85%) of patients

Database lock Nov 2015

13

Presented By Jedd Wolchok at 2016 ASCO Annual Meeting

PFS by PD-L1 Expression Level (5%)



*Per validated PD-L1 immunohistochemical assay based on PD-L1 staining of tumor cells in a section of at least 100 evaluable tumor cells.

Larkin et al. Nejm 2015

- bolniki z izrazom PDL1 > 5% enako dobro odzivajo na kombinacijo in na sam Nivo. Vendar so se pri bolnikih s PDL1 <5% bolniki bolje odzvali na kombinacijo kot samo zdravilo Nivo.

KEYNOTE-001: 655 Patients With Melanoma

11	2012												2013								
D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S

Nonrandomized
Ipi Naive and Ipi Treated
2 Q3W, 10 Q3W, 10 Q2W
N = 135

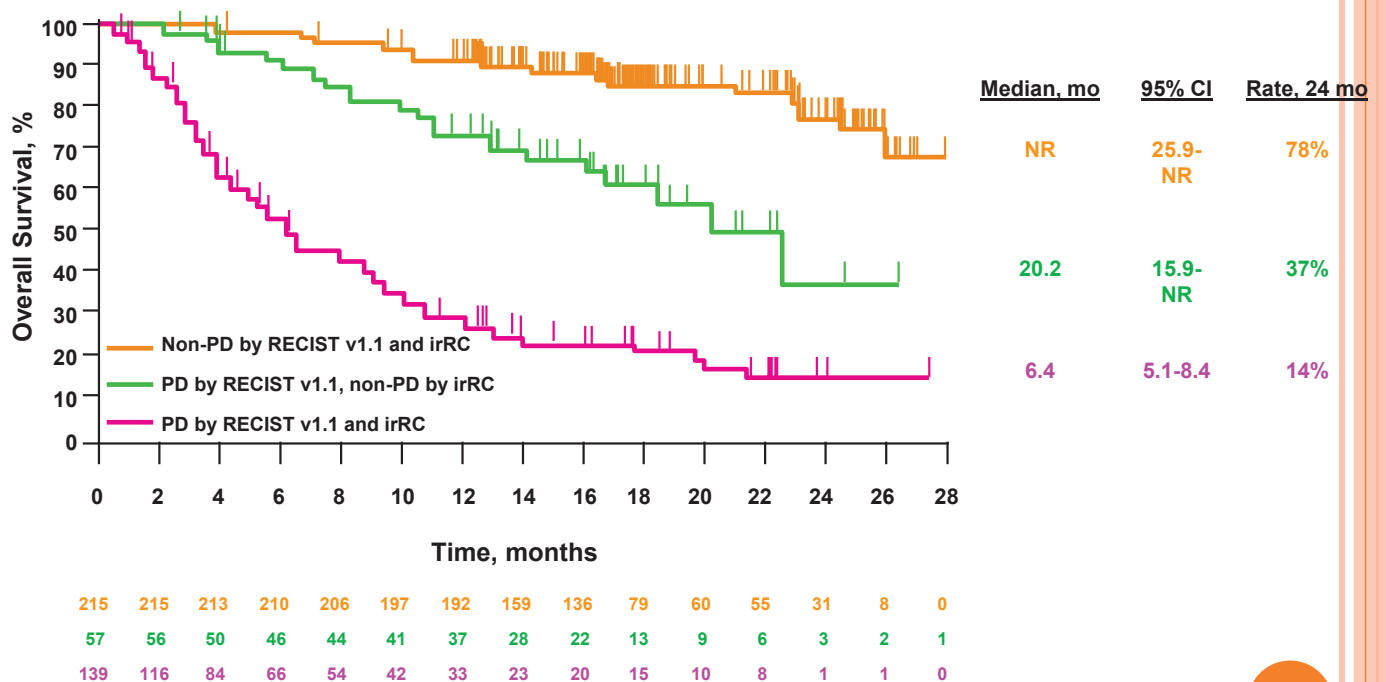
Randomized
Ipi Treated
2 Q3W vs 10 Q3W
N = 173

Randomized
Ipi Naive and Treated
10 Q3W vs 10 Q2W
N = 244

Randomized
Ipi Naive
2 Q3W vs 10 Q3W
N = 103

- Ipi-T defined as **unequivocal PD** within 6 mo of first IPI dose
- BRAF inhibitor **not required** for BRAF-mutant melanoma
- Ipi-T defined as **confirmed PD** within 24 wk of last IPI dose; **≥2 IPI doses required**
- BRAF inhibitor **required** for Ipi-T, but not Ipi-N, BRAF-mutant melanoma

KAPLAN-MEIER ESTIMATES OF OS BASED ON RESPONSE PER RECIST v1.1 AND IRRC^A



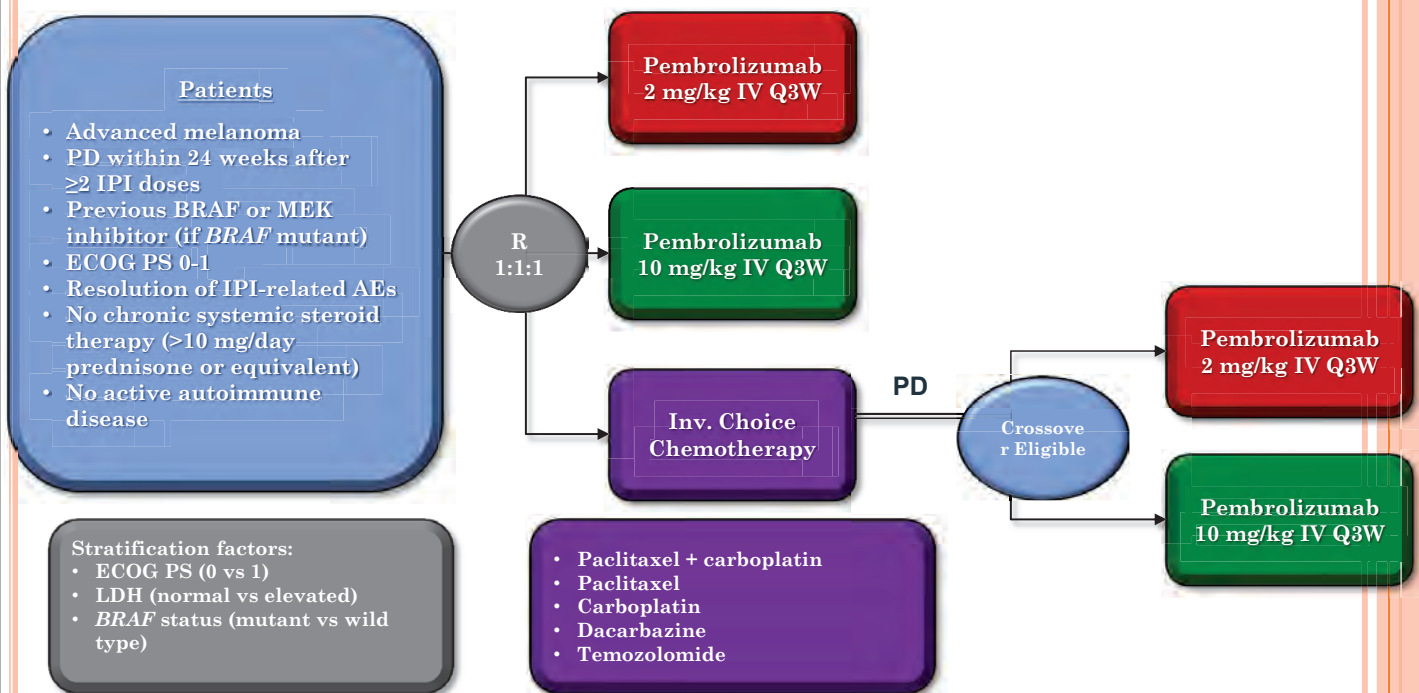
^AAssessed per central review.
Analysis cut-off date: April 18, 2014.
Hodi FS et al. Presented at: SITC 29th Annual Meeting & Associated Programs; November 6-9, 2014; National Harbor, MD, USA.

Long term outcomes from Pembrolizumab Keynote 001: 3 year survival

- **Time on treatment:**
 - ~37% of subjects treated \geq 12 months
 - Mean exposure 11.4 months
- **OS by dose, schedule, & prior ipilimumab Rx:**
 - No apparent difference: 3 yr OS for all groups 38-41%
- **PFS**
 - Rx Naïve vs. total: Median 5 mo vs. 4.9
 - 3yr PFS 30% vs. 21%
- **ORR**
 - 33% with disease control in an additional 51%
 - Median duration of response not reached and continued at 3 yr in 57% of subjects
 - CR in 15%, 13% (85% of CR) ongoing with 81% off of treatment
 - 61 (64%) on surveillance median time on RX is 23 months (8-44mo); median time to CR 13 months, 2 with progression.

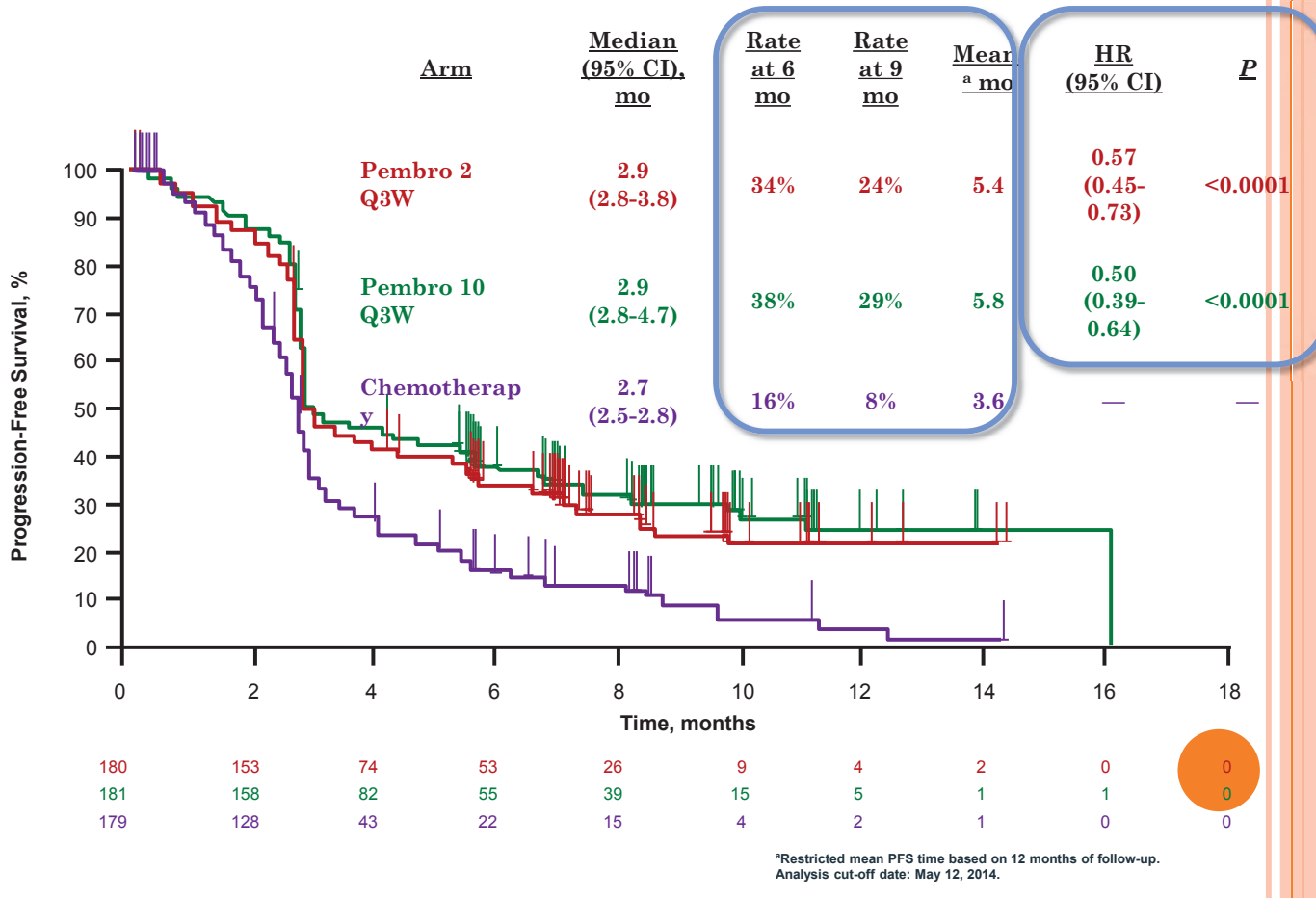
C Robert ASCO 2016

KEYNOTE-002 (NCT01704287): INTERNATIONAL, RANDOMIZED, PIVOTAL STUDY

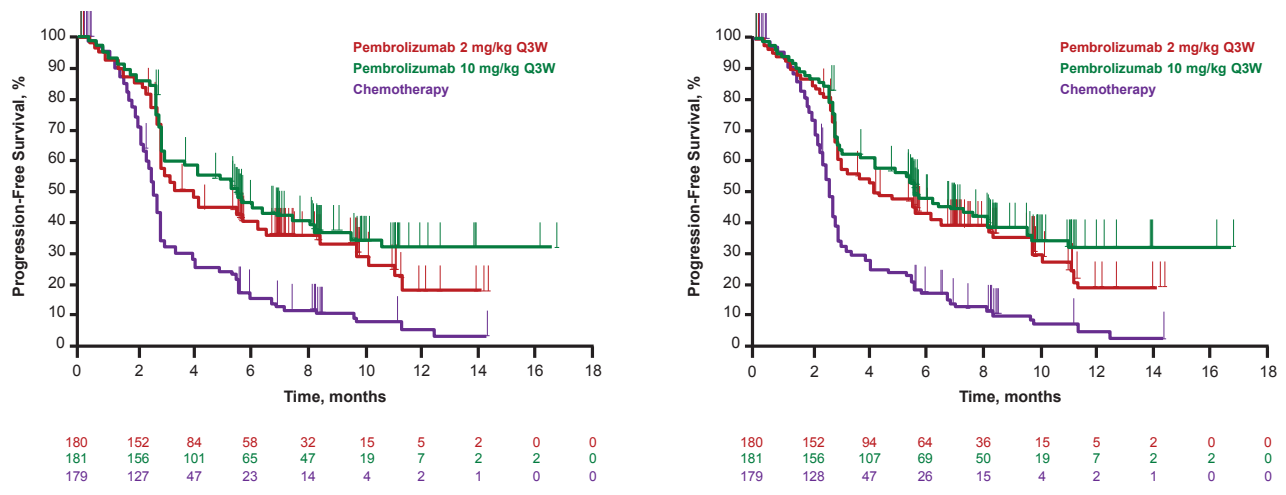


- Primary end points: PFS and OS
- Secondary end points: ORR, duration of response, safety
- Prespecified exploratory end point: health-related quality of life at week 12 (HRQoL)

PRIMARY END POINT: PFS (RECIST v1.1, CENTRAL REVIEW)



RECIST v1.1 PFS ASSESSED BY INVESTIGATOR (requires confirmation of PD)



180	152	84	58	32	15	5	2	0	0
181	156	101	65	47	19	7	2	2	0
179	127	47	23	14	4	2	1	0	0

180	152	94	64	36	15	5	2	0	0
181	156	107	69	50	19	7	2	2	0
179	128	47	26	15	4	2	1	0	0

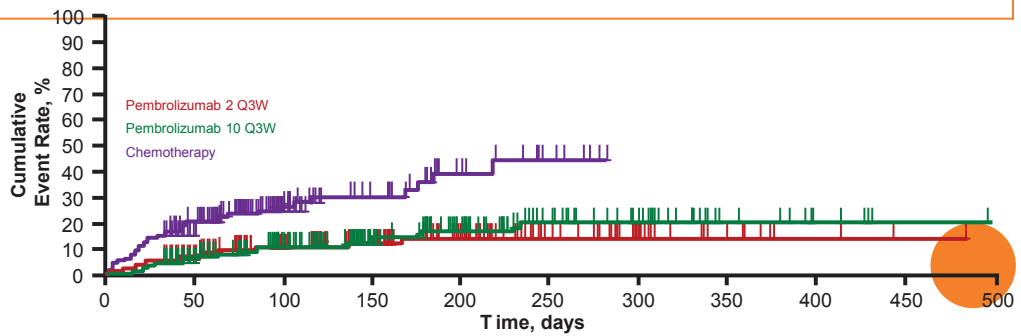
Arm	Median (95% CI), mo	Rate at 6 mo	HR	P	Arm	Median (95% CI), mo	Rate at 6 mo	HR	P
Pembro 2 Q3W	3.7 (2.9-5.4)	39%	0.49	<0.0001	Pembro 2 Q3W	4.2 (3.1-6.2)	43%	0.45	<0.0001
Pembro 10 Q3W	5.4 (3.8-6.8)	45%	0.41	<0.0001	Pembro 10 Q3W	5.6 (4.2-7.7)	48%	0.39	<0.0001
Chemotherapy	2.6 (2.4-2.8)	15%	—	—	Chemotherapy	2.6 (2.5-2.8)	17%	—	—

Analysis cut-off date: May 12, 2014.

SUMMARY OF EXPOSURE AND TREATMENT-RELATED AEs

	Pembrolizumab 2 Q3W n = 178	Pembrolizumab 10 Q3W n = 179	Chemotherapy n = 171
Exposure, days			
Median (range)	112.5 (1-499)	145 (1-505)	61 (1-335)
Mean (SD)	144.2 (107.7)	157.0 (115.1)	75.5 (66.4)
Any grade AE	121 (68%)	133 (74%)	138 (81%)
Grade 3-5 AE	20 (11%)	25 (14%)	45 (26%)
Serious AE	14 (8%)	20 (11%)	17 (10%)
AE leading to death	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
AE leading to discontinuation	5 (3%)	12 (7%)	10 (6%)

Time to First Treatment-Related Grade 3-5 AE



Analysis cut-off date: May 12, 2014.

178	154	117	83	58	35	19	9	4	2	1
179	156	121	89	67	42	29	12	6	2	1
171	121	44	29	13	6	0	0	0	0	0

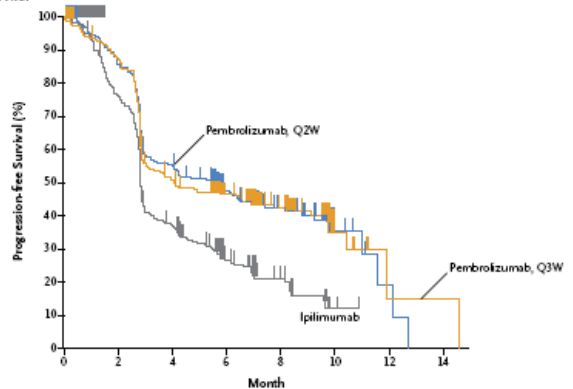
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma

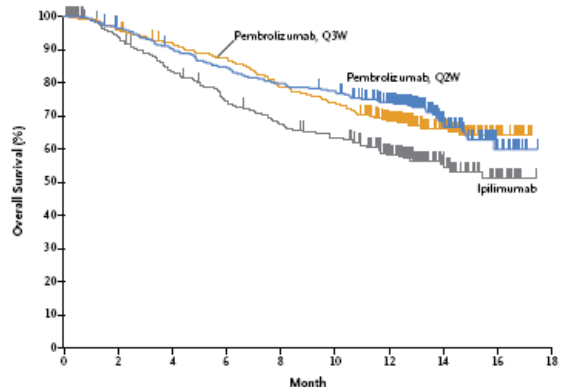
Caroline Robert, M.D., Ph.D., Jacob Schachtel, M.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Ana Aranca, M.D., Ph.D., Jean Jacques Grob, M.D., Ph.D., Laurent Mortier, M.D., Ph.D., Adil Daud, M.D., Matteo S. Carlino, M.B., B.S., Catriona McNeil, M.D., Ph.D., Michal Lotan, M.D., James Larkin, M.D., Ph.D., Paul Lorigan, M.D., Bart Nayns, M.D., Ph.D., Christian U. Blank, M.D., Ph.D., Omid Hamid, M.D., Christina Matus, M.D., Ronnie Shapira-Frommer, M.D., Michale Kosh, R.N., B.S.N., Honghong Zhou, Ph.D., Nageetha Ibrahim, M.D., Scott Ebbinghaus, M.D., and Amoni Ribas, M.D., Ph.D., for the KEYNOTE-006 investigators*

A Progression-free Survival



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14
Pembrolizumab, Q2W	279	231	147	98	49	7	2	0
Pembrolizumab, Q3W	277	235	133	95	53	7	1	1
Ipilimumab	278	186	88	42	18	2	0	0

B Overall Survival



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
Pembrolizumab, Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
Pembrolizumab, Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
Ipilimumab	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Progression-free and Overall Survival.

Shown are rates of progression-free survival as of September 3, 2014 (Panel A), and overall survival as of March 3, 2015 (Panel B) in the intention-to-treat population among patients receiving pembrolizumab every 2 weeks (Q2W) or every 3 weeks (Q3W) or ipilimumab.

KEYNOTE 006

Adverse Event	Pembrolizumab Every 2 Wk (N=278)		Pembrolizumab Every 3 Wk (N=277)		Ipilimumab (N=256)	
	Any Grade	Grade 3-5	Any Grade	Grade 3-5	Any Grade	Grade 3-5
number of patients (percent)						
Related to treatment*						
Any	221 (79.5)	37 (13.3)	202 (72.9)	28 (10.1)	187 (73.0)	52 (20.0)
Occurring in ≥20% of patients in any study group						
Fatigue	58 (20.9)	0	53 (19.1)	1 (0.4)	50 (19.5)	3 (1.2)
Diarrhea	47 (16.9)	7 (2.5)	40 (14.4)	3 (1.1)	59 (23.0)	8 (3.1)
Rash	41 (14.7)	0	37 (13.4)	0	37 (14.5)	2 (0.8)
Pruritus	40 (14.4)	0	39 (14.1)	0	65 (25.4)	1 (0.4)
Anemia	32 (11.5)	1 (0.4)	31 (11.2)	0	16 (6.3)	2 (0.8)
Nausea	28 (10.1)	0	31 (11.2)	1 (0.4)	23 (9.0)	1 (0.4)
Arthralgia	26 (9.4)	0	32 (11.6)	1 (0.4)	13 (5.1)	2 (0.8)
Vitiligo	25 (9.0)	0	31 (11.2)	0	4 (1.6)	0
Adverse event of special interest†						
Hypothyroidism	28 (10.1)	1 (0.4)	24 (8.7)	0	3 (1.2)	0
Hyperthyroidism	18 (6.5)	0	0 (0.0)	0	6 (2.3)	1 (0.4)
Colitis	5 (1.8)	4 (1.4)	10 (3.6)	7 (2.5)	21 (8.2)	18 (7.0)
Hepatitis	3 (1.1)	3 (1.1)	5 (1.8)	5 (1.8)	3 (1.2)	1 (0.4)
Hypophysitis	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	6 (2.3)	4 (1.6)
Pneumonitis	1 (0.4)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)
Type 2 diabetes mellitus	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Uveitis	1 (0.4)	0	3 (1.1)	0	0	0
Myositis	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.8)	0
Nephritis	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)

* The relationship between an adverse event and a study drug was attributed by the investigator. Events are listed in order of descending frequency in the group receiving pembrolizumab every 2 weeks, except for hypothyroidism, hyperthyroidism, and colitis, which are reported as adverse events of special interest.

† The listed adverse events of special interest include related terms and are provided regardless of attribution to a study drug. Events are listed in order of descending frequency in the group receiving pembrolizumab every 2 weeks.

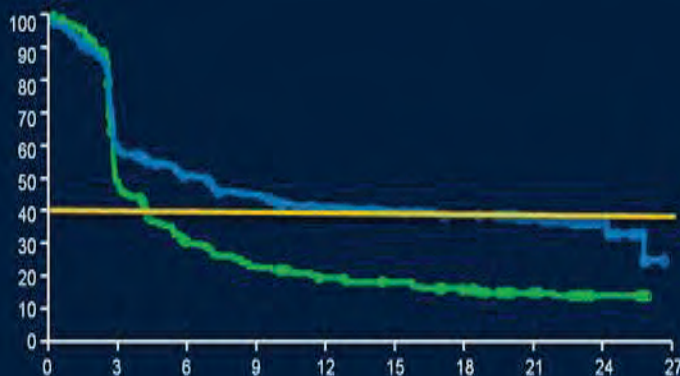
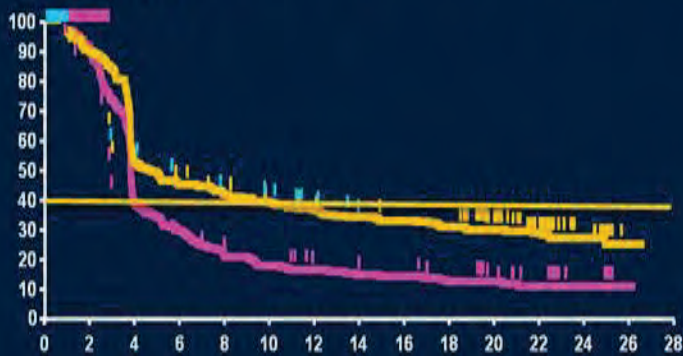
DOBROBIT ANTI PD1

- Dolgoročni izidi pembrolizumaba kažejo, da povečajo preživetje v primerjavi z ipilimumabom za približno 18% z 22 na 40% pri treh letih
- Randomizirane študije (Keynote 006 in Checkmate 067) potrjujejo to opazovanje



Single agent Anti-PD1 vs Anti-CTLA4

PFS curves



Marc Ernstoff at 2016 ASCO

Single Agent Anti-PD1 vs. Anti-CTLA4

- Keynote -006 (P vs. I)
 - OS 55% vs. 43% at 24 mo
 - PFS ~30% vs. 14% at 24 mo
 - ORR ~37% vs. 13%
 - CR ~13% vs. 5%
 - Median duration of response not met for all groups
- Checkmate 067 (N vs. I)
 - OS not reported
 - PFS ~35% vs. ~14% at 24 mo
 - ORR ~44% vs. 19%
 - CR ~12% vs. 2%
 - Median duration of response not reported

No studies compare P to N

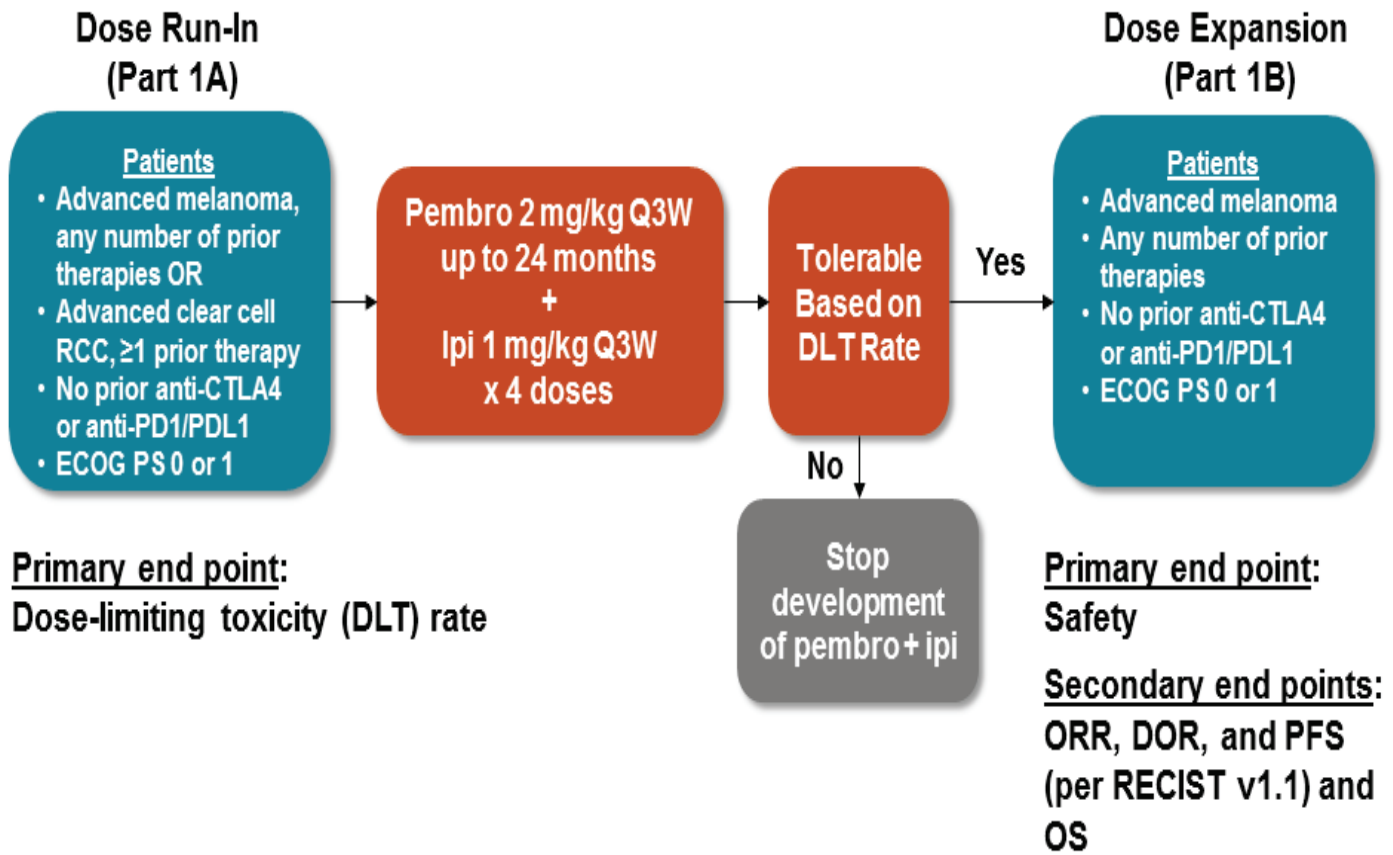
The slight differences in observations between N & P suggest no major differences in outcomes.

Outcomes between anti-PD1 and anti-CTLA4 remarkably consistent across studies

Marc Ernstoff at 2016 ASCO

166/282

KEYNOTE-029: Study Design



ClinicalTrials.gov identifier NCT02089685.

KEYNOTE-029: Patients

Dose Run-In (Part 1A; N = 22)

- Advanced melanoma, any no. of prior therapies
- Advanced clear cell RCC, ≥1 prior therapy
- ECOG PS 0 or 1

Dose Expansion (Part 1B; N = 153)

- Advanced or metastatic melanoma
- Any number of prior therapies
- No prior anti-CTLA4 or anti-PD1/PDL1
- ECOG PS 0 or 1

Treatment: Pembrolizumab 2 mg/kg Q3W up to 24 months + Ipilimumab 1 mg/kg Q3W x 4 doses

Current analysis: N = 72

- Melanoma pts enrolled as of April 28, 2015
n = 12 (part 1A) + n = 60 (part 1B)
- Follow-up duration: ≥18 weeks for all patients (range 18 - 63 weeks)

ClinicalTrials.gov identifier NCT02089685.

TREATMENT-RELATED ADVERSE EVENTS (1/3)

Event	N=153		
	Grade 1-2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Any	78 (51)	59 (39)	10 (7)
Fatigue	74 (48)	0	0
Rash	60 (39)	4 (3)	0
Pruritus	63 (41)	0	0
Diarrhoea	39 (25)	1 (1)	0
Lipase concentration increased	7 (5)	17 (11)	8 (5)
Vitiligo	30 (20)	0	0
Nausea	26 (17)	0	0
Amylase concentration increased	19 (12)	5 (3)	1 (1)
Dry mouth	25 (16)	0	0
Hypothyroidism	24 (16)	0	0
Arthralgia	19 (12)	1 (1)	0
Maculopapular rash	18 (12)	1 (1)	0
ALT increased	15 (10)	3 (2)	0
AST increased	17 (11)	0	0
Hyperthyroidism	14 (9)	2 (1)	0
Headache	15 (10)	1 (1)	0

G.Long, ASCO 2016

39

IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

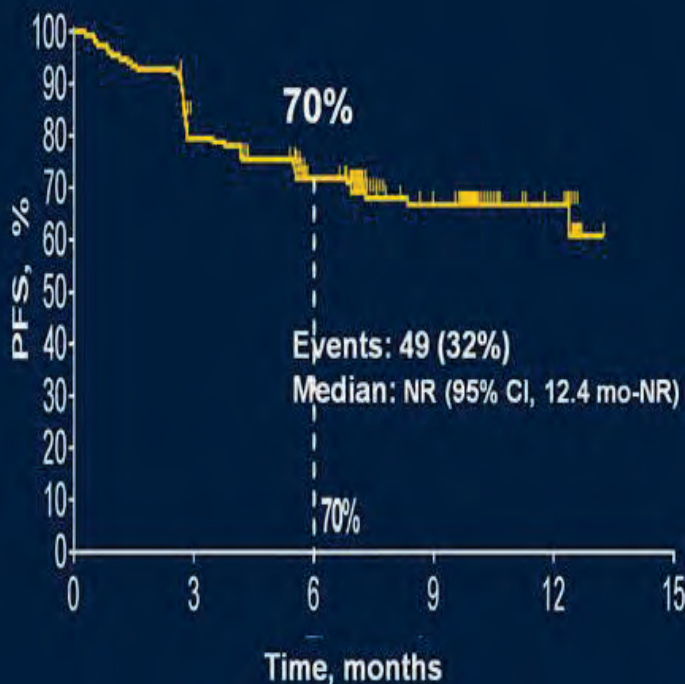
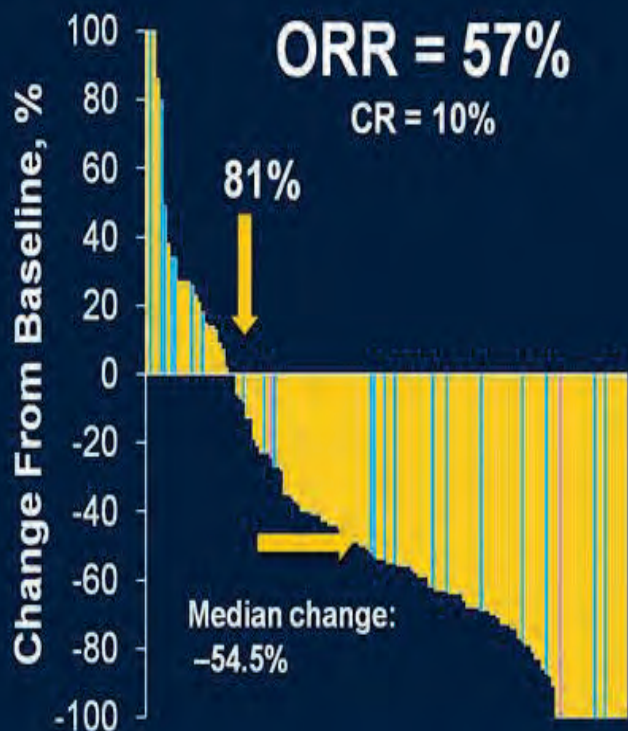
	N=153		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Hypothyroidism	25 (16)	0	0
Hyperthyroidism	15 (10)	2 (1)	0
Hypophysitis	13 (8)	3 (2)	0
Pneumonitis	13 (8)	3 (2)	0
Hepatitis	6 (4)	9 (6)	0
Colitis	3 (2)	11 (7)	0
Skin reactions	1 (1)	12 (8)	0
Thyroiditis	8 (5)	0	0
Infusion reactions	5 (3)	1 (1)	0
Adrenal insufficiency	4 (3)	1 (1)	0
Pancreatitis	4 (3)	1 (1)	0
Uveitis	4 (3)	0	0
Nephritis	1 (1)	2 (1)	0
Type 1 diabetes	0	2 (1)	1 (1)
Myositis	1 (1)	0	0

G.Long, ASCO 2016

168/282

40

KEYNOTE-029: Pembrolizumab + Ipilimumab (1mg/kg) (n=153)



G.Long, ASCO 2016

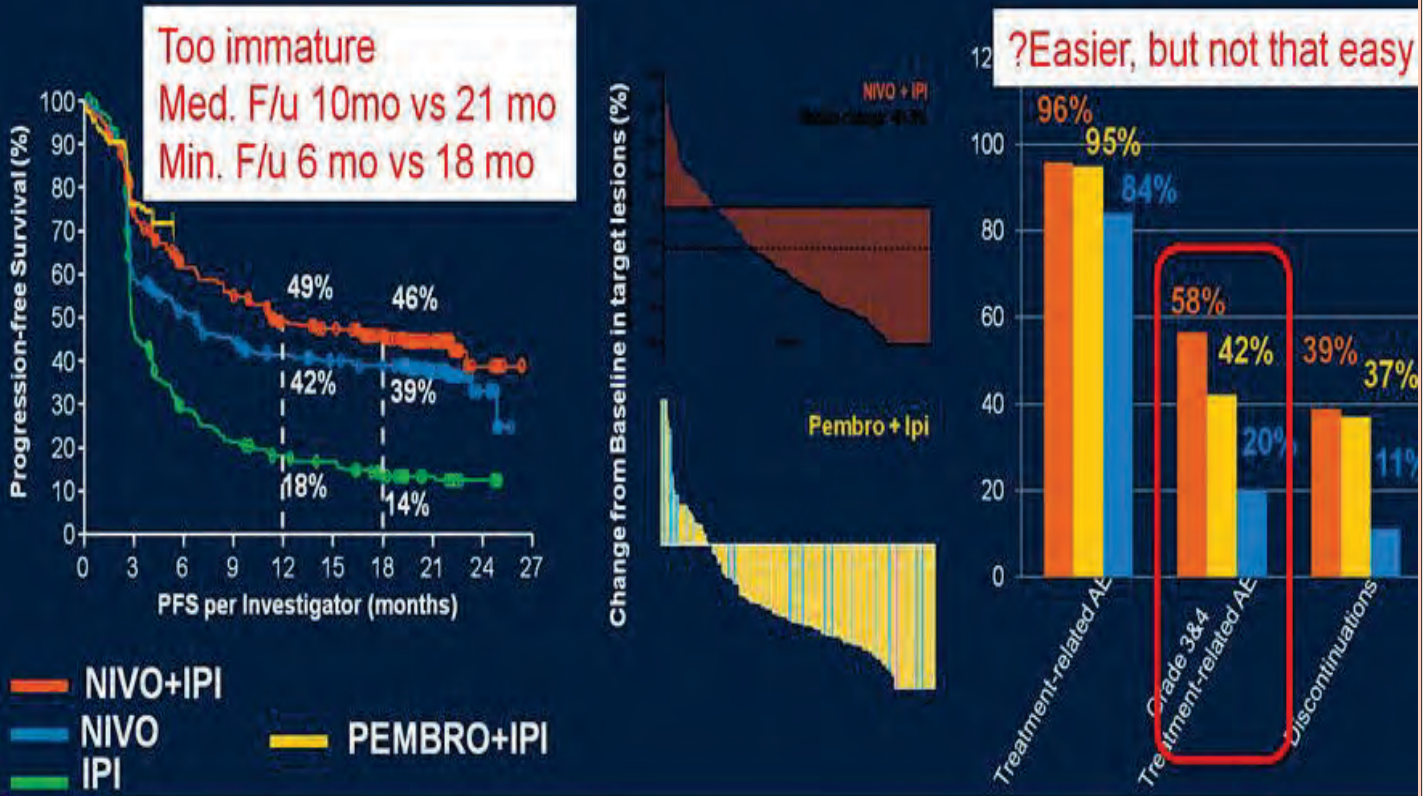
Responses to Anti-PD1 + Anti-CTLA4 (With x-Study comparison)

Checkmate 067	N+I	N	I
ORR %	57.6	43.7	19
CR %	12.1	9.8	2.2
MEDIAN DURATION OF RESPONSE (M)	NR	22.3	14.4
ONGOING RESPONSE IN RESPONDER %	72.5	72.4	51.7
Keynote 029	P + I		
ORR %	57		
CR %	15		
COMBI-d	D+T	D	
CR %	18	15	
ORR %	69	55	

Progression-Free Survival

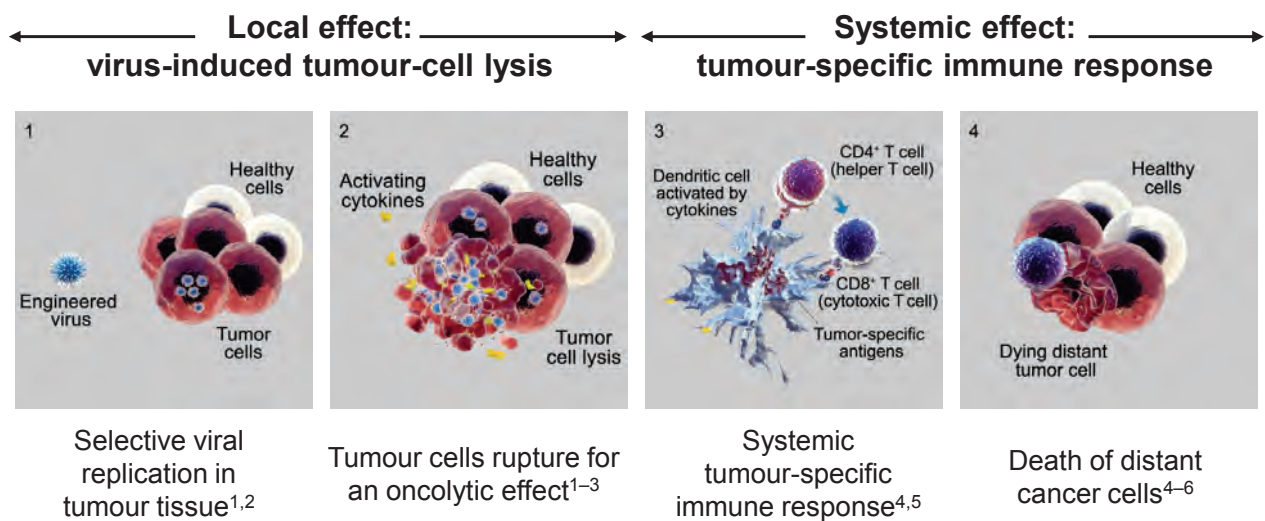
RECIST Response

Adverse Events



G.Long, ASCO 2016

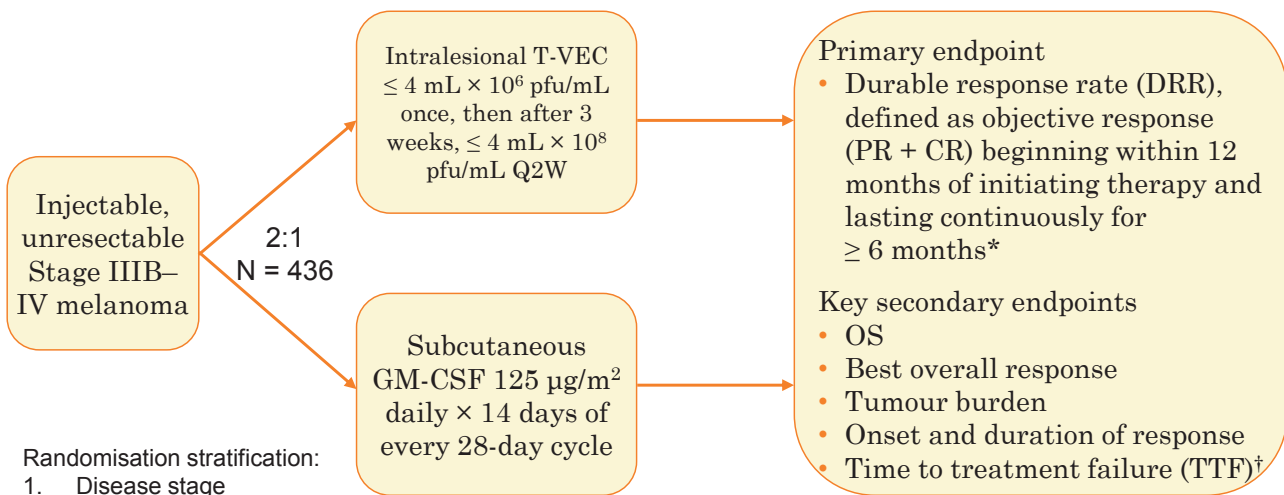
T-VEC – AN HSV-1-DERIVED ONCOLYTIC IMMUNOTHERAPY DESIGNED TO PRODUCE LOCAL AND SYSTEMIC EFFECTS



Proposed mechanism of action for T-VEC.

1. Hawkins LK, et al. Lancet Oncol 2002;3:17–26; 2. Fukuhara H, Todo T. Curr Cancer Drug Targets 2007;7:149–155;
 3. Pol JG, et al. Virus Adapt Treat 2012;4:1–21; 4. Melcher A, et al. Mol Ther 2011;19:1008–16;
 5. Dranoff G. Oncogene 2003;22:3188–92; 6. Liu BL, et al. Gene Ther 2009;16:292–303.

STUDY DESIGN AND ENDPOINTS



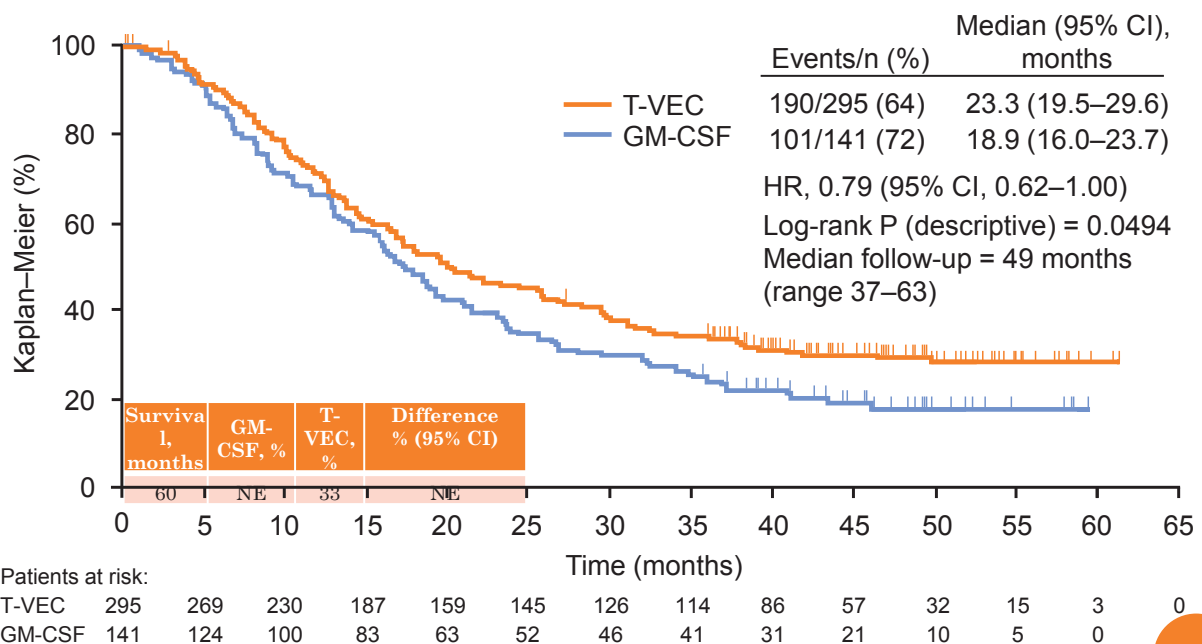
- Randomisation stratification:
1. Disease stage
 2. Prior non-adjuvant systemic treatment
 3. Site of disease at first recurrence
 4. Presence of liver metastases

Patients enrolled between May 2009 and July 2011. Discontinuation of treatment because of progressive disease per response assessment criteria was not required before 24 weeks unless alternate therapy was clinically indicated.

*Responses were determined using modified WHO criteria by a blinded EAC; †TTF was defined as time from baseline to first clinically relevant disease progression for which no objective response was subsequently achieved or until death. EAC, endpoint assessment committee; OPTiM, OncoVEX^{GM-CSF} Pivotal Trial in Melanoma.

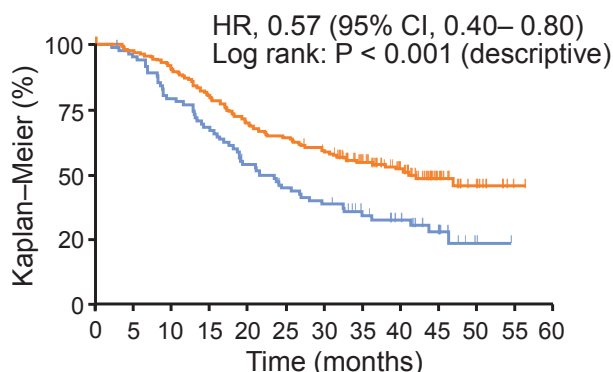
Andtbacka RHI, et al. J Clin Oncol 2015 [Epub ahead of print].

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



EXPLORATORY SUBGROUP ANALYSIS OF OS BY DISEASE STAGE

Stage IIIB/C, IV M1a

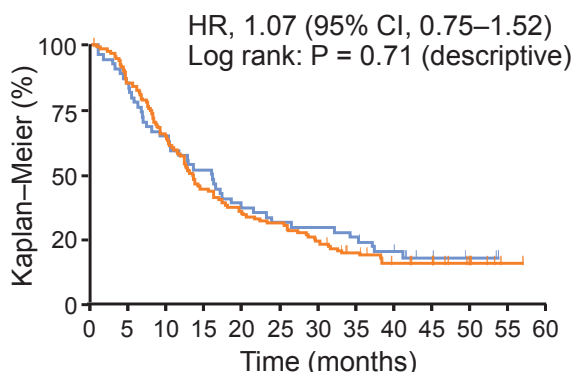


Risk set, n

T-VEC	163	157	146	129	113	104	93	73	51	23	10	1	0
GM-CSF	86	78	65	55	43	35	30	22	17	10	2	0	0

	Events/n, %	Median (95% CI), months
T-VEC	80/163 (49)	41.1 (30.6–NE)
GM-CSF	57/86 (66)	21.5 (17.4–29.6)

Stage IV M1b/c



Risk set, n

T-VEC	131	112	84	58	46	41	32	22	15	13	6	1	0
GM-CSF	55	46	35	28	20	17	16	14	10	5	3	0	0

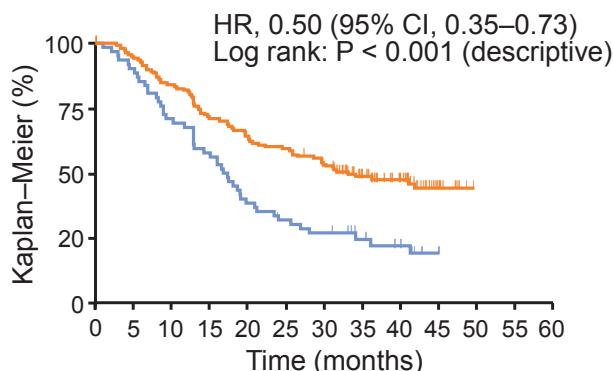
	Events/n, %	Median (95% CI), months
T-VEC	109/131 (83)	13.4 (11.4–16.2)
GM-CSF	44/55 (80)	15.9 (10.2–19.7)

NE, not evaluable.

Andtbacka RHI, et al. J Clin Oncol 2015 [Epub ahead of print].

EXPLORATORY SUBGROUP ANALYSIS OF OS BY TREATMENT LINE

First-line therapy

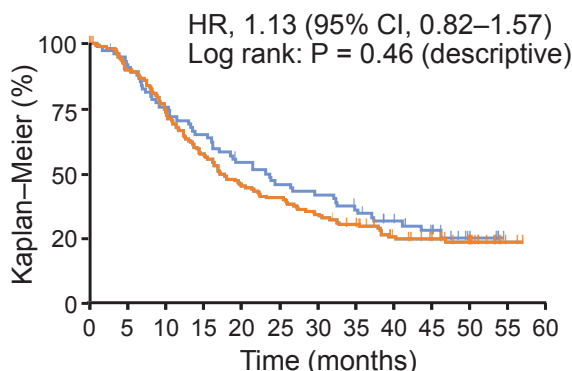


Risk set, n

T-VEC	138	130	116	98	89	82	72	50	37	12	0
GM-CSF	65	56	44	35	24	19	16	11	8	2	0

	Events/n, %	Median (95% CI), months
T-VEC	73/138 (53)	33.1 (25.9–NE)
GM-CSF	48/65 (74)	17.0 (12.8–20.9)

≥ second-line therapy



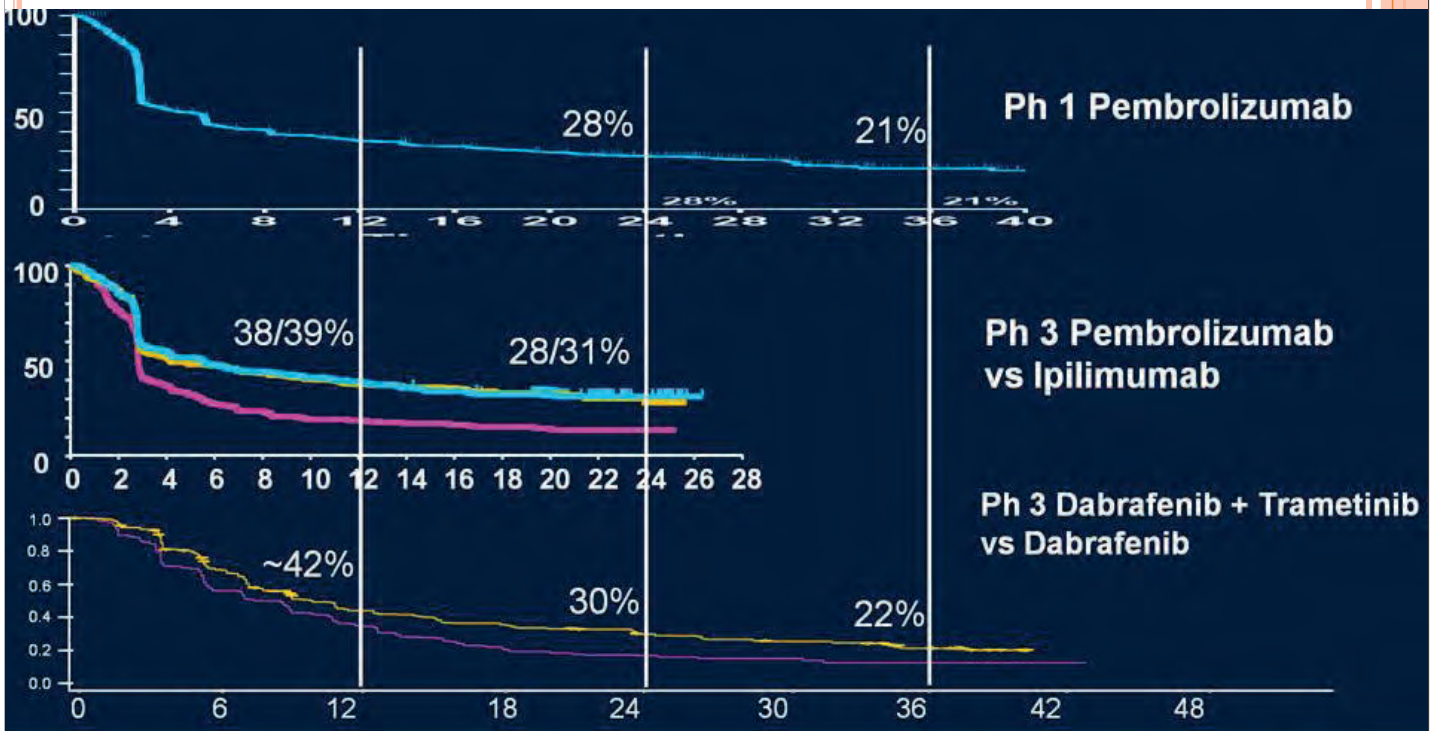
Risk set, n

T-VEC	157	139	114	89	70	63	53	45	29	24	16	2	0
GM-CSF	76	68	56	48	39	33	30	25	19	13	5	0	0

	Events/n, %	Median (95% CI), months
T-VEC	116/157 (74)	17.1 (14.3–22.3)
GM-CSF	53/76 (70)	23.2 (16.2–32.4)

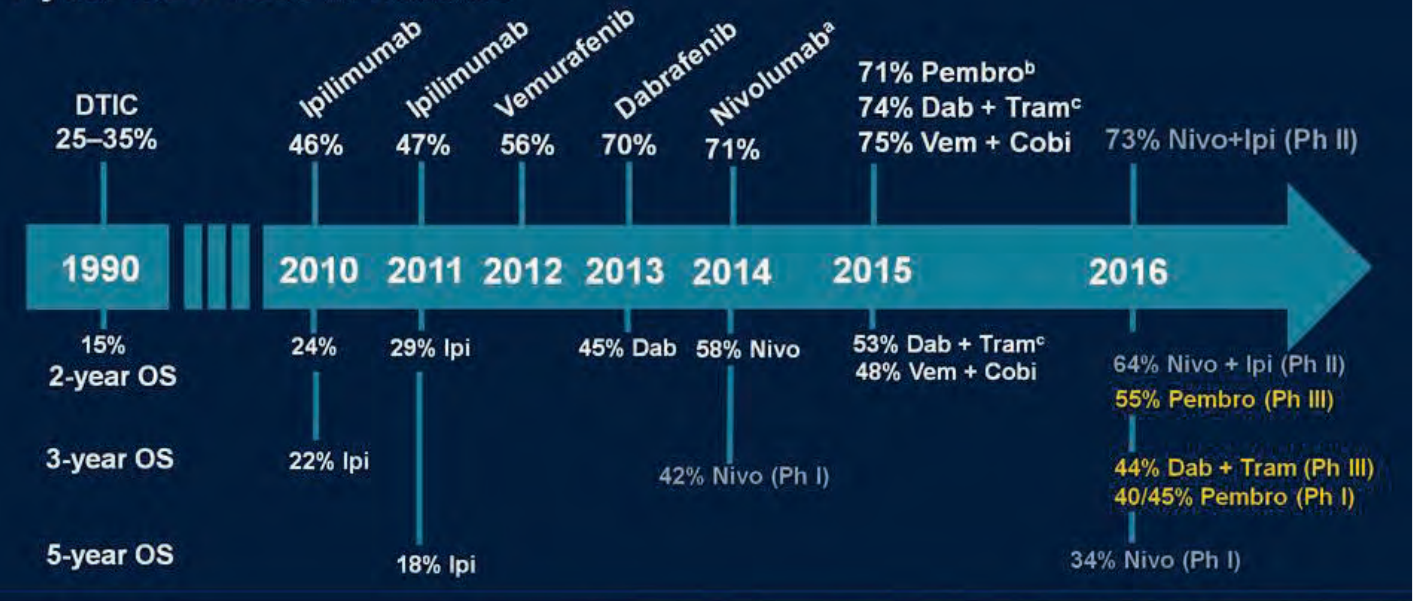
Andtbacka RHI, et al. J Clin Oncol 2015 [Epub ahead of print].


PFS UPDATE




Overall Survival Metastatic Melanoma

1-year OS Phase III Studies



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

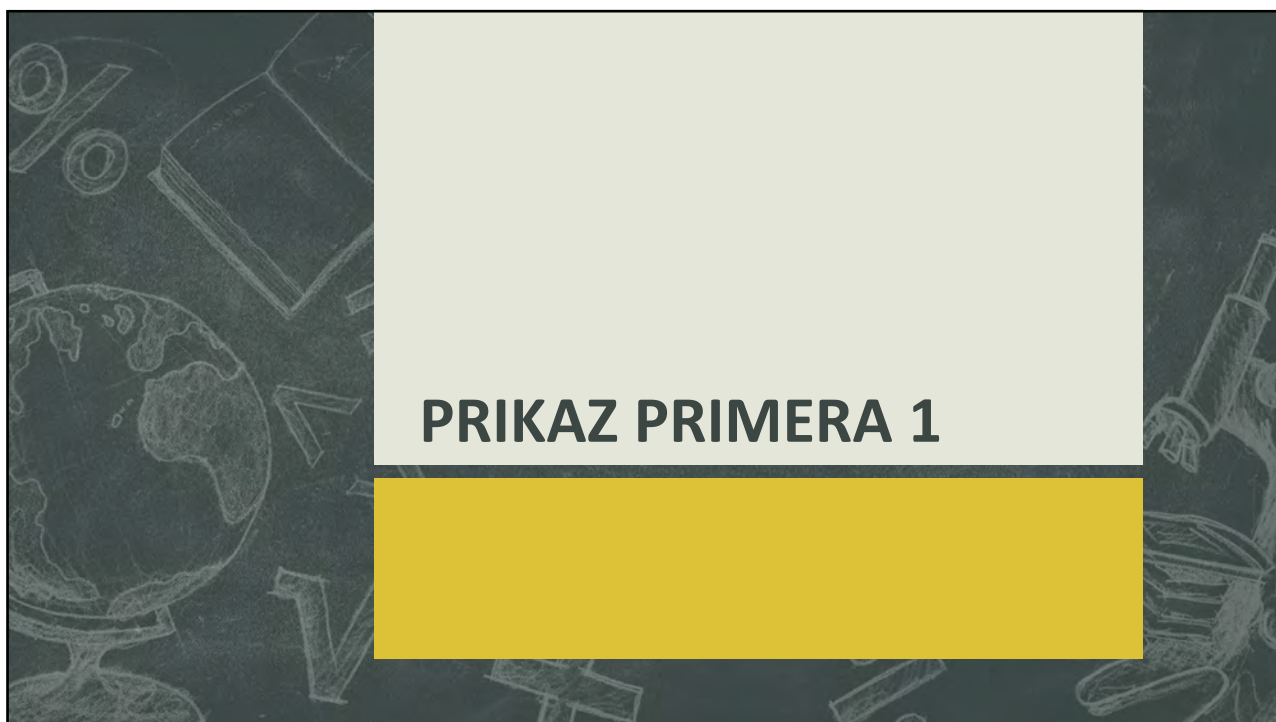
- Kombinacija imunoterapije je bolj učinkovita, vendar tudi bolj toksična
 - Anti CTLA 4 pt lahko vplivajo na ekspresijo PD-L1
 - Imunoterapija je učinkovita pri BRAF WT in mutiranih bolnikih z napredovalim melanomom
- 



METASTATSKI MELANOM

Prikaz primera 1 & 2

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



PRIKAZ PRIMERA 1

50 let, ♂

- FA: negativna
- Brez pridruženih obolenj
- Brez redne terapije
- Dolgoletni kadilec, 40 cigaret/dan

Maj 2017: odstranitev kožne spremembe hrbtna

- Histologija: epiteloidnocelični tumor nejasne histiogeneze, S-100 +, melan A -, HMB 45 –
- Konzultacija s patologom iz tujine: melanom-primarni tumor ali metastaza

Julij 2017

- Paket bezgavk v levi aksili
 - 3.5 x 4.5 x 5.5 cm, nekaj satelitskih lezij premera do 12 mm
- CT toraksa in abdomna – brez razsoja
- ABT
 - Zasevek melanom

Aksilarna limfadenektomija

- Zasevki melanoma (11/27 bezgavk)

Konzilij

- Pooperativna RT

Pooperativna RT

- RT 28 x 2 Gy (TD 56 Gy) (22/8 – 29/9/17)

Konzilij

- Bezgavka SCL levo 2.5 x 2 cm

- ABTI

- Zasevek melanoma

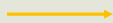
- Molekularno testiranje → Sistemka terapija

- PET CT

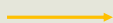
- Zasevki v bezgavkah na vratu I. v regiji V in subpektoralno

Sistemska terapija

- Molekularno testiranje
 - B-RAF muticija



Tarčna terapija – BRAFi + MEKi



Imunoterapija – antiPD-1



Imunoterapija

- Pembrolizumab (2 mg/kg/3 tedne)

Pembrolizumab

- 1. aplikacija (3/10/17)

Odgovor na zdravljenje

- Po 2. aplikaciji bezgavke več niso tipno povečane
- PET CT (po 5. aplikaciji – 9/1/18) CR!
- Stranski učinki
 - Po 6. aplikaciji papulozni izpuščaj v predelu leve aksile
 - Topikalni KS, antihistaminik

PRIKAZ PRIMERA 2

P.B.1947: več suspektnih lezij po telesu

2009

Ekscizija spremembe v D poplitealni regiji

- Histološka **Dg: maligni melanom in situ**
- Reekscizija

2010

Ekscizija spremembe na hrbtu

- Histološka **Dg: maligni melanom T1a**
- Reekscizija
- Follow up na 6 mesecev 5 let, dermatolog (SB Celje/kirurg (OI))

2016

Povečane bezgavke na vratu

- UZ vratu + citološka punkcija bezgavke L supraklavikularno
- Citološka **Dg: zasevek malignega melanoma**

Maj 2016, OI

KLINIČNI PREGLED

- „na vratu L tipnih več pomičnih bezgavk od 2. do 5. nivoja“
- PS po WHO 0

LAB. IZVIDI

- ↑ LDH (9.61 L)
- ↑ S100 (0.711)

PET CT

Patološko povišana metabolna aktivnost v bezgavkah levo na vratu, levo retrofaringealno ob požiralniku, desno retrokruralno v nivoju TH12, v bezgavki v mezenteriju, v bezgavkah interaortokavalno, prekavalno, retro- in parakavalno ter v bezgavkah paraaortalno in retroaortalno - metastaze.

68-letni bolnik v odlični fizični kondiciji z MM in metastazami v bezgavkah L na vratu ter paraaortalno

TH:

- Disekcija bezgavk L na vratu in v trebuhu

HIST.IZVID:

- Metastatske bazgavke
- Vrat: **20**, s preraščanjem kapsule in obsežno vaskularno invazijo
- Abdomen: **34**

MOL.DIAGNOSTIKA:

- B-Raf mutiran (V600E)

B-Raf mutiran tumor, vendar mali obseg bolezni → IMUNOTERAPIJA!

PEMBROLIZUMAB

- Junij-oktober 2016, 7 aplikacij
- Brez večjih stranskih učinkov

MED ZDRAVLJENJEM

- Ponovno tipne povečane bezgavke na vratu → težave s požiranjem, hripavost
- Ponovni porast tumorskih markerjev, ki so bili po op. v upadanju → LDH 26.97 (po op. 3.88), S100 2.14 (po op. 0.184)

KONTROLNI PET CT

V primerjavi s prejšnjo preiskavo z dne 19.05.2016 so kopičenja obsežnejša, številna nova ter intenzivneje kopičijo radiofarmak - jasen progres metastaz.

BRAF mutiran tumor → TARČNO KOMBINIRANO ZDRAVLJENJE (braf + mek inhibitorji)

VEMURAFENIB + COBIMETINIB *UZ srca: bp, razen blago povečanega L atrija*

- November 2016-april 2017, 6 ciklusov

PO 1. CIKLLUSU Pomembno klinično in biokemično izboljšanje

- Paket patoloških bezgavk pred zamenjavo th.7x7 cm, sedaj 3 cm v najdaljšem promeru
- LDH 7.11 (pred zamenjavo th. 22.34), S100 0.236 (pred zamenjavo th. 1.220)

MED 6.CIKLUSOM *Kontrolni UZ srca po 3.ciklusu v mejah normale*

- PAF (EK → sinusi ritem) in srčno popuščanje
- Respiratorni infekt (azitromicin)
- Srčna tampondana

cardiac	atrial fibrillation (2%) cardiac failure (<1%) <i>QTc prolongation, may require treatment interruption and dose modification; see paragraph following Side Effects table</i>
---------	--

Srčna tamponda → perikardiocenteza → hemoragičen izliv (cito,izvid:**brez mlg celic**; MB izvid: (an)aerobna kultura **negativno**)



Causes of pericardial disease

Idiopathic (presumed to be viral, postviral, or immune mediated)
In most cases series, the majority of patients are not found to have an identifiable cause of pericardial disease. Presumably such cases are presumed to have a viral or autoimmune etiology.
Infectious
Viral - Coxsackievirus, echovirus, adenovirus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, influenza, varicella zoster, HIV, hepatitis B virus, parvovirus B19, vaccinia (smallpox vaccine)
Bacterial - Mycobacterium tuberculosis (most common cause in countries where tuberculosis is endemic), Staphylococcus, Streptococcus, Haemophilus, listeria (L. monocytogenes or L. meningitidis), Chlamydia (C. psittaci or C. trachomatis), Legionella, Salmonella, Borrelia burgdorferi (the cause of Lyme disease), Mycoplasma, Actinomyces, toxoplasma, Cryptosporidium, Toxoplasma, Histoplasma
Fungal - Histoplasma, Aspergillus, Blastomyces, Coccidioides, Candida
Parasitic - Echinococcus, amebic, Trichinella
Infective endocarditis with valvular abscess
Noninfectious
Autoimmune and autoinflammatory
Systemic inflammatory diseases, especially lupus, rheumatoid arthritis, scleroderma, Sjogren syndrome, vasculitis, mixed connective tissue disease
Autoinflammatory diseases (especially familial Mediterranean fever and tumor necrosis factor associated periodic syndrome (TRAPS), IgA-related disease)
Postcardiac injury syndromes (immune-mediated after cardiac trauma in predisposed individuals)
Other - Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's), polyarteritis nodosa, sarcoidosis, inflammatory bowel disease (Crohn's, ulcerative colitis), Whipple's, giant cell arteritis, Behcet's disease, rheumatic fever
Neoplastic
Metastatic - Lung or breast cancer, Hodgkin's disease, leukemia, melanoma
Primary - Rhabdomyosarcoma, craniopharyngioma, fibrosarcoma, lipoma, leiomyosarcoma, angiosarcoma
Paraneoplastic

Cardiac
Early infarction pericarditis
Late postcardiac injury syndrome (Dressler's syndrome), also seen in other settings (eg, post-myocardial infarction and post-cardiac surgery)
Pericarditis
Dissecting aortic aneurysm
Trauma
Blunt
Penetrating
Iatrogenic - Catheter and pacemaker perforations, cardiopulmonary resuscitation, post-thoracic surgery
Metabolic
Hypothyroidism - Pericardial effusion
Uremia
Ovarian hyperstimulation syndrome
Medication
Drugs (cont)
Procainamide, sotalolol, or thioridazine as part of drug-induced lupus
Other - Clozapine, daptomycin, methyglucol, anticoagulants, thrombolytics, phenytoin, penicillin, phenibutazone, doxorubicin

Azithromycin and Cardiac tamponade - from FDA reports

Summary

Cardiac tamponade is found among people who take Azithromycin, especially for people who are male, 60+ old, have been taking the drug for < 1 month, also take medication Dapsone, and have Atrial fibrillation/flutter. This review analyzes which people have Cardiac tamponade with Azithromycin. It is created by eHealthMe based on reports of 17,288 people who have side effects when taking Azithromycin from FDA, and is updated regularly.

P.B.1947

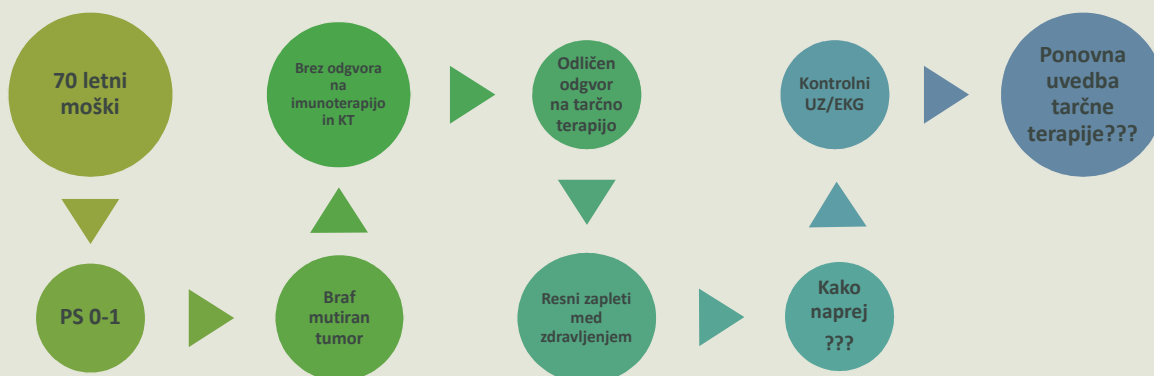
- Tipne povečane bezgve na vratu (2 meseca po vkinitvi tarčenga zdravljenja)
- BK progres
- PET CT → progres bolezni

KT Paklitaxel + karboplatin

- Junij-oktober 2017, 5 ciklusov
- Slabost, nevtropenija gr.2

PROGRES

- Klinično - ponovno tipne bezgve na vratu
- BK - porast LDH in s100
- CT trojček - nadaljni progres bolezni v bezgavkah. Srce normalne velikosti, brez perikardialnega izliva. Pljučna embolija



UZ srca popolnoma v mejah normale EKG sinusni ritem

DABRAFENIB + TRAMETINIB 100% odmerek

- November 2017 →
- Povišena TT, mrzlica

PO 2. CIKLUSU

- Klinično: bezgavke na vratu so komaj tipne
- Tumorski markerji v upadnju

KONTROLNI CT V KRATKEM ...



HVALA ZA POZORNOST!

TARČNO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA MALIGNEGA MELANOMA

MARKO BOC, DR.MED., SEKTOR ZA INTERNISTIČNO ONKOLOGIJO
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

14. ŠOLA MALIGNEGA MELANOMA
09.03.2018

METASTATSKI MALIGNI MELANOM SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

- ▶ monoklonska protitelesa
 - ▶ ipilimumab (anti CTLA-4)
 - ▶ tremelimumab (anti CTLA-4)
 - ▶ pembrolizumab (anti PD-1)
 - ▶ nivolumab (anti PD-1)
 - ▶ anti PD-L1
 - ▶ tirozin-kinazni inhibitorji (male molekule)
 - ▶ vemurafenib (BRAFi)
 - ▶ dabrafenib (BRAFi)
 - ▶ trametinib (MEKi)
 - ▶ BRAFi + MEKi
- } IMUNOMODULATORNO
ZDRAVLJENJE

PD-1 - "anti-programmed-death-receptor-1"
PD-L1- „programmed-death-ligand-1“
CTLA-4 - cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4-receptor

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

BRAF INHIBITORJI

Signalne poti pri melanomu¹:

BRAF-MAPK
celična pot

~ 50% bolnikov ima prisotno
BRAF^{V600} mutacijo² (exon 15)

380-90% BRAF^{V600E}

BRAF^{V600K}

1. Flaherty KT, Fisher DE. Clin Cancer Res 2011;17:4922–4928.
 2. Jakob JA, et al. Cancer 2012;118:4014–4023.
 3. Lovly et al. PLoS One. 2012; 7(4): e35309.

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

BRAF INHIBITORJI - monoterapija

VEMURAFENIB¹ (BRIM 3)

mPFS: 6.9 vs 1.6 meseca, HR = 0.38, $P < .0001$
 mOS: 13.6 vs 9.7 meseca, HR = 0.70, $P = .0008$
 ORR: 57%

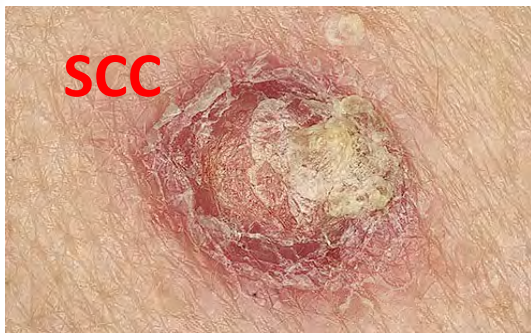
DABRAFENIB² (BREAK-3)

mPFS: 6.9 vs 2.7 meseca; HR 0.37; $p < 0.0001$
 mOS: 18.2 vs. 15.6 meseca; HR 0.76; $p = NS$
 ORR: 53%³

mPFS – srednje preživetje brez progresa
 mOS – srednje celokupno preživetje
 ORR – objektivni odgovor (CR+PR)

1. McArthur GA, et al. Lancet Oncol 2014; 15: 323-32.
 2. Latimer NR, et al. The Oncologist 2015;20:798–805.
 3. Hauschild A, et al. Lancet 2012; 380: 358-65.

METASTATSKI MALIGNI MELANOM
 SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE
BRAF INHIBITORJI – KOŽNA TOKSIČNOST 1/3



- Najbolj pogosto v prvih 7-8 tednih zdravljenja
- Dobro diferencirana neoplazma z majhno možnostjo zasevanja
- Terapija → **EKSCIZIJA**

METASTATSKI MALIGNI MELANOM
 SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE
BRAF INHIBITORJI – KOŽNA TOKSIČNOST 2/3



METASTATSKI MALIGNI MELANOM

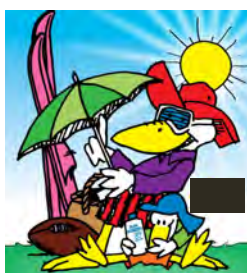
SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

BRAF INHIBITORJI – KOŽNA TOKSIČNOST 3/3



FOTOSENZITIVNOST

ŽE V PRVEM TEDNU ZDRAVLJENJA OB
IZPOSTAVLJENOSTI SONCU



METASTATSKI MALIGNI MELANOM

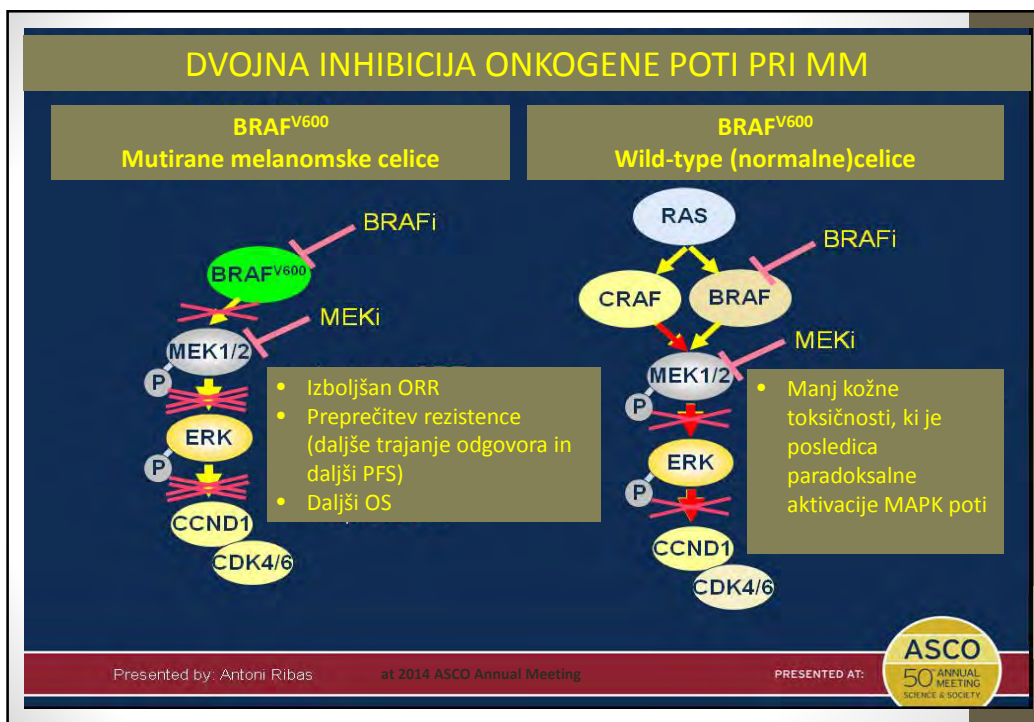
SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

BRAF INHIBITORJI – NEŽELJENI UČINKI

- Izpuščaj
- Fotosenzitivnost
- SCC, keratoakantomi
- Jetrna toksičnost
- Pireksija
- Mrzlica
- Slabost
- Bruhanje
- Driska
- Bolečine v mišicah in sklepih
- Utrujenost

	VEMURAFENIB ¹	DABRAFENIB ^{2,3}
Izpuščaj	+++	+
Fotosenzitivnost	+++	+
SCC, keratoakantomi	+++	+
Jetrna toksičnost	+++	+
Pireksija	+	+++
Mrzlica	+	+++
Slabost	+	+
Bruhanje	+	+
Driska	+	+
Bolečine v mišicah in sklepih	++	++
Utrujenost	+++	++

1. McArthur GA, et al. Lancet Oncol 2014; 15: 323-32.
 2. Hauschild A, et al. Poster presentation at ASCO 2014, Abstract 1092PD.
 3. Hauschild A, et al. Poster presentation at ASCO 2013.



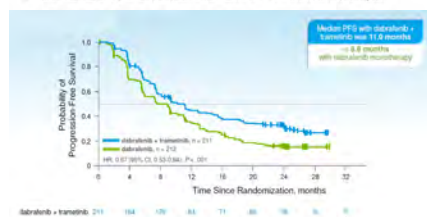
METASTATSKI MALIGNI MELANOM SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE UČINKOVITOST KOMBINIRANEGA ZDRAVLJENJA

- DABRAFENIB+TRAMETINIB (COMBI-d, COMBI-v)^{1,2}

- mOS: 25,1-25,6 mesecev
- tveganje za smrt manjše za 29-34%
- (HR 0.71, HR 0.66)
- mPFS: 11,0-12,6 mesecev
- tveganje za progres manjše za 33-39%
- (HR 0.67, HR 0.61)
- objektivni odgovor na zdravljenje: 66-69%
- kontrola bolezni: preko 90%



More than half of all patients (51%) treated with dabrafenib + trametinib were alive at 2 years



1. Robert C, et al. *Ann Oncol.* 2015;26(suppl 6) [abstract 3301].
 2. Long GV, et al. *Lancet.* 2015;386(9992):444-451.

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

UČINKOVITOST KOMBINIRANEGA ZDRAVLJENJA

- VEMURAFENIB + KOBIMETINIB (co-BRIM)¹
 - mOS: 22,3 meseca
 - tveganje za smrt manjše za 30% (HR 0.70)
 - mPFS: 12,3 meseca
 - tveganje za progres manjše za 42% (HR 0.58)
 - objektivni odgovor na zdravljenje: 70%

1. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1248-1260. Epub 2016 Jul 30.

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

CELOKUPNO PREŽIVETJE & LDH (COMBI-v)

OS, Baseline LDH ≤ ULN

OS, Baseline LDH > ULN

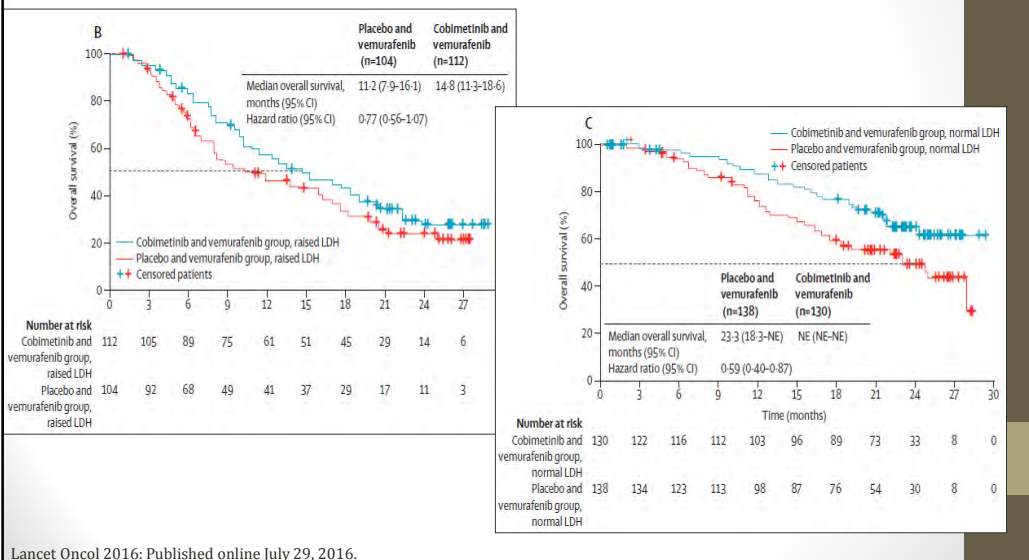
	TAF + MEK	233	227	216	193	175	145	99	51	41	27	8	1	0
	Vemurafenib	238	222	197	165	134	104	36	6	0	114	93	55	36

Robert C, et al. Ann Oncol. 2015;26(suppl 6) [abstract 3301].

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

CELOKUPNO PREŽIVETJE & LDH (co-BRIM)

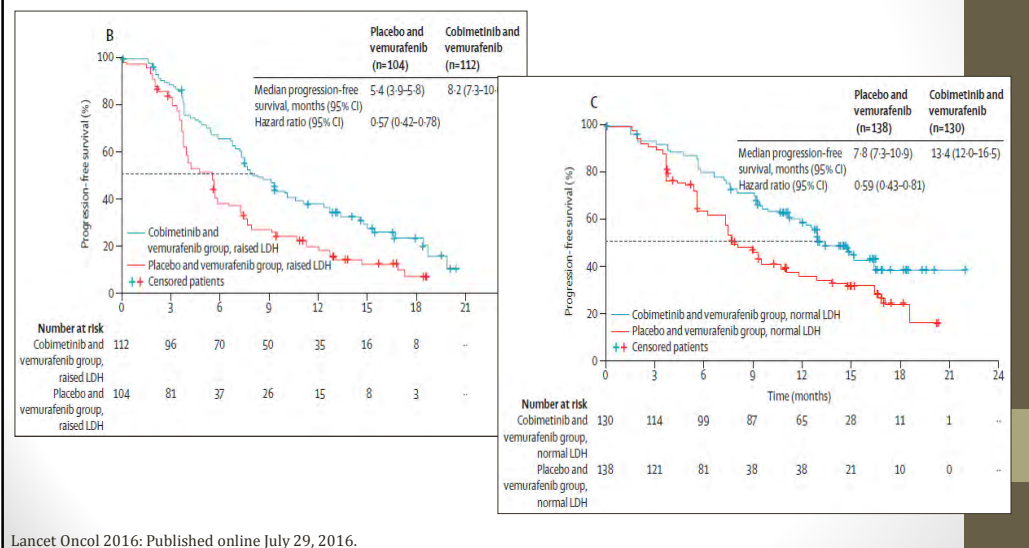


Lancet Oncol 2016; Published online July 29, 2016.

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

PREŽIVETJE BREZ PROGRESA & LDH (co-BRIM)



Lancet Oncol 2016; Published online July 29, 2016.

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

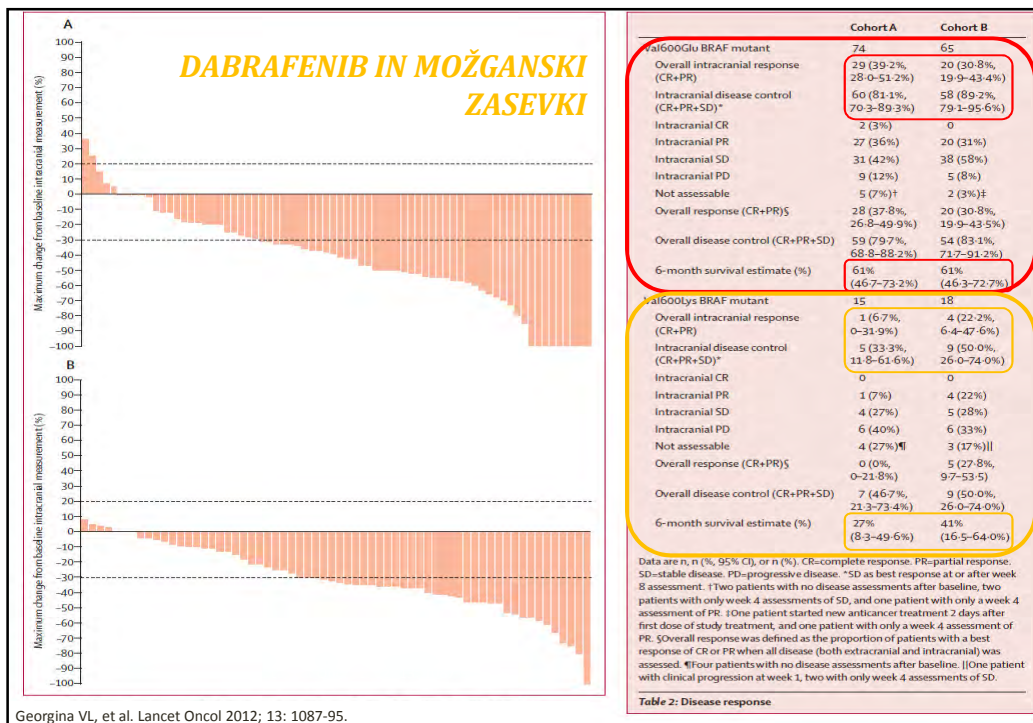
SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

VEMURAFENIB IN MOŽGANSKI ZASEVKI

Table 4. Treatment Response (CR/PR) and Disease Progression

	N = 283	
Best response while on vemurafenib, n (%)	Intracranial	Extracranial
CR or PR	136 (48.1)	129 (45.6)
CR: disappearance of all target lesions	40 (14.1)	32 (11.3)
PR: decreased size in majority of target lesions, with no new lesions	96 (33.9)	97 (34.3)
PD	49 (17.3)	53 (18.7)
Enlargement of existing lesions	35 (12.4)	39 (13.8)
Appearance of new lesions	19 (6.7)	26 (9.2)
Other clinical evidence of progressive disease	1 (0.4)	0 (0.0)
SD: none of the above	54 (19.1)	57 (20.1)
Unknown	44 (15.5)	44 (15.5)
Patients who experienced progression while on vemurafenib, n (%)	78 (27.6)	101 (35.7)

Presented at the 2014 ESMO Congress; Poster 1104P.



METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

NEŽELJENI UČINKI KOMBINIRANEGA ZDRAVLJENJA (co-BRIM)

	Placebo and vemurafenib (n=246)		Cobimetinib and vemurafenib (n=247)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Most common adverse events (occurring in ≥20% of patients in either group)				
Rash*	166 (68%)	40 (16%)	179 (73%)	42 (17%)
Arthralgia	103 (42%)	12 (5%)	94 (38%)	6 (3%)
Diarrhoea	82 (33%)	2 (1%)	150 (61%)	16 (7%)
Fatigue	82 (33%)	7 (3%)	91 (37%)	11 (5%)
Alopecia	75 (31%)	1 (<1%)	41 (17%)	1 (<1%)
Hyperkeratosis	67 (27%)	6 (2%)	25 (10%)	1 (<1%)
Nausea	64 (26%)	2 (1%)	105 (43%)	3 (1%)
Pyrexia	59 (24%)	0	71 (29%)	3 (1%)
Decreased appetite	50 (20%)	1 (<1%)	50 (20%)	0
Photosensitivity reaction	48 (20%)	0	84 (34%)	8 (3%)
Alanine aminotransferase concentration increase	44 (18%)	15 (6%)	65 (26%)	28 (11%)
γ-glutamyltransferase concentration increase	44 (18%)	25 (10%)	54 (22%)	36 (15%)
Vomiting	34 (14%)	2 (1%)	63 (26%)	4 (2%)
Aspartate aminotransferase concentration increase	31 (13%)	5 (2%)	60 (24%)	22 (9%)
Serous retinopathy†	9 (4%)	0	67 (27%)	7 (3%)
Blood creatine phosphokinase level increase	7 (3%)	1 (<1%)	87 (35%)	30 (12%)
Other selected adverse events (selected based upon known association with BRAF or MEK inhibition)				
Cutaneous squamous cell carcinoma	31 (13%)	31 (13%)	10 (4%)	9 (4%)
Keratoacanthoma	23 (9%)	21 (9%)	4 (2%)	3 (1%)
Decreased ejection fraction	13 (5%)	3 (1%)	29 (12%)	5 (2%)
QT prolongation	13 (5%)	3 (1%)	11 (5%)	3 (1%)

Lancet Oncol 2016; 17: 1248–60

Prenehanje terapije zaradi NU v 14%.

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

NEŽELJENI UČINKI KOMBINIRANEGA ZDRAVLJENJA (COMBI-v, COMBI-d)

	COMBI-d ¹		COMBI-v ²	
	dabrafenib + trametinib (n = 209)	dabrafenib (n = 211)	dabrafenib + trametinib (n = 350)	Vemurafenib (n = 349)
Any AE, %	87	90	98	99
Pyrexia	52	25	53	21
Chills	28	14	31	8
Fatigue	27	28	29	33
Nausea	20	15	35	36
Vomiting	14	9	29	15
Diarrhea	18	9	32	38
Headache	19	17	29	—
Peripheral edema	11	2	—	—
Cough	—	—	—	—
Arthralgia	16	23	24	51
Rash	24	20	22	43

- The most common dabrafenib + trametinib adverse reactions (≥ 20%) were pyrexia, fatigue, nausea, headache, chills, diarrhea, rash, arthralgia, hypertension, vomiting, and cough³
- The rate of dabrafenib + trametinib discontinuations due to AEs was 11% in COMBI-d and 13% in COMBI-v^{1,2}

1. Long GV, et al. *Lancet*. 2015;386(9992):444-451.

2. Robert C, et al. *N Engl J Med*. 2015;372(1):30-39.

3. dabrafenib (dabrafenib) [summary of product characteristics]. West Sussex, UK: Novartis Europharm Limited; 2015.

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

ZAKLJUČKI

- Za zdravljenje z BRAF-inh v monoterapiji ali v kombinaciji z MEK-inh je potrebna pristotnost BRAF^{V600} mutacije (prediktivni dejavnik)
- BRAF inhibitorji v monoterapiji v primerjavi z kemoterapijo signifikantno podaljšajo celokupno preživetje in preživetje brez progressa
- Kombinacija BRAF in MEK-inh omogoča objektivni odgovor na zdravljenje in kontrolo bolezni v najvišjih odstotkih (cca. 70% in > 90%), v primerjavi z ostalimi vrstami sistemskih zdravljenj, ki so trenutno na voljo
- V primerjavi z imunoterapijo je srednji čas do odgovora na zdravljenje in izboljšanja simptomov krajši → simptomatski bolniki z velikim bremenom bolezni
- Možganski zasevki niso kontraindikacija za zdravljenje z BRAF-inh

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

ZAKLJUČKI

- Profil neželenih učinkov različnih BRAF-inh in njihovih kombinacij z MEK-inh se razlikuje
- Večina neželenih učinkov je ob ustreznih podpornih ukrepih in ustrezni informiranosti bolnikov obvladljiva
- Bolniki z normalnim LDH in z zasevki v manj kot treh organskih sistemih imajo veliko boljšo prognozo (daljše celokupno preživetje, daljši čas do progressa)

Tarčno zdravljenje napredovalega melanoma

Prikaz primera

Nina Fokter Dovnik
Marko Boc

Prvi pregled: april 2014

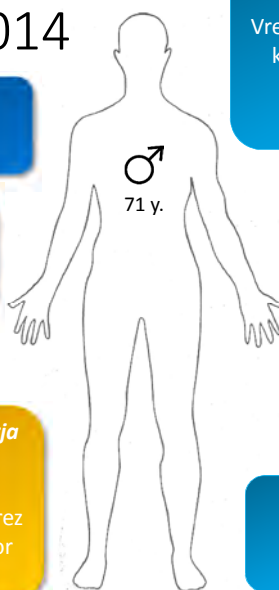
Arterijska hipertenzija
Hiperplazija prostate
Hiperlipidemija

5 let zatrdlina v lasišču okcipitalno desno, pred 3 leti lasersko odstranjena, ponovno zrasla, opravljena ekscizija

7 let zatrdlina na vratu levo

Histologija ekscidiranega tumorja v lasišču:

maligni melanom, Breslow 6.3, brez ulceracije, 10 mitoz/mm², brez satelitskih mikroinfiltratov, tumor vrašča v globoki in stranski rob



PET-CT:

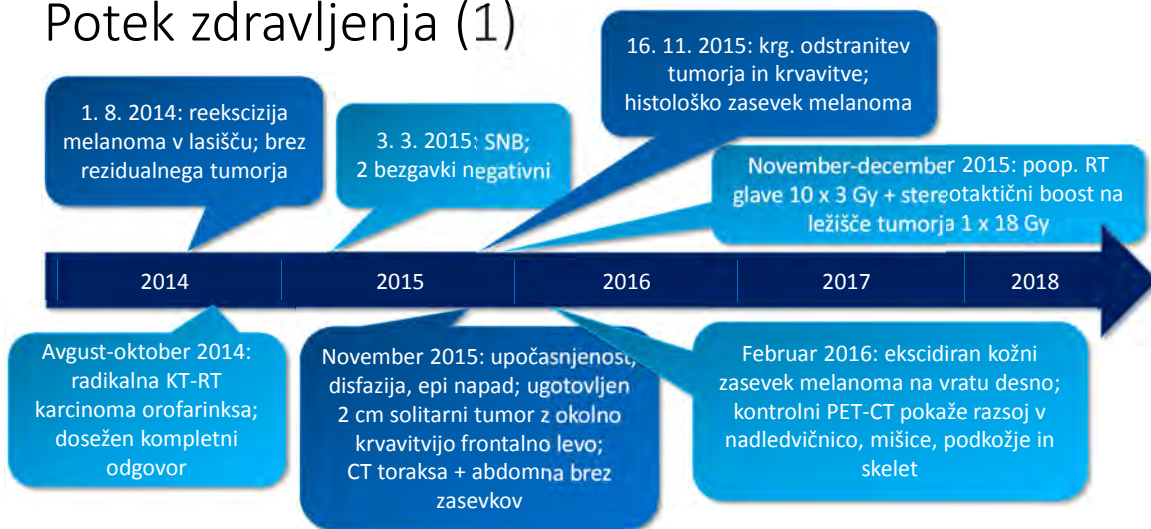
Vretenasta formacija na vratu levo ne kopiči FDG – najverjetneje lipom; sumljivo za maligno raščo v sublingvalni žlezi desno

Citologija spremembe na vratu levo:
intramuskularni lipom

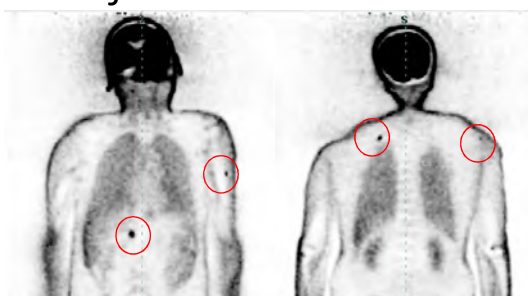
Citologija spremembe v ustnem dnu desno:
ploščatocelični karcinom

Direktoskopija:
karcinom orofarinksa
T3N1

Potek zdravljenja (1)



Sistemeski razsoj: marec 2016



Rezultati:

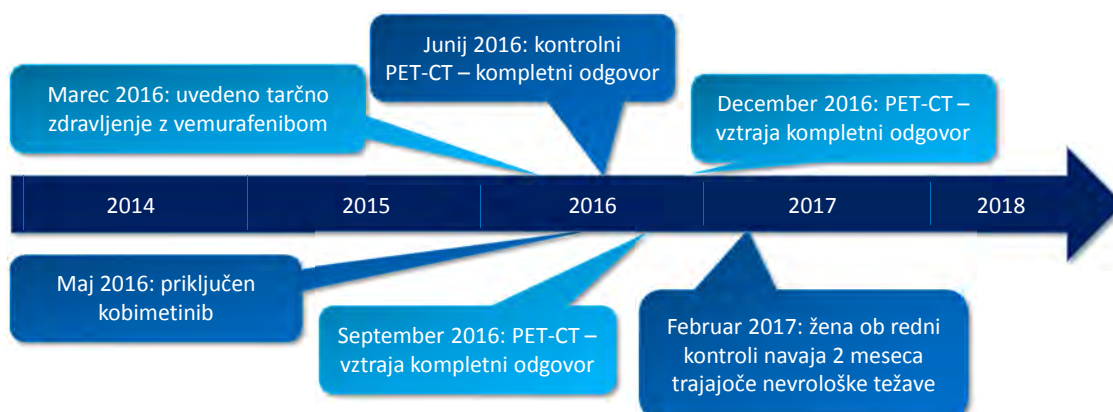
BRAF - mutiran vrsta mutacije: p.Val600Glu (c.1799T>A) BRAF - nemutiran Genotipizacija ni mogoča

Aktivacijske mutacije p.Val600Glu (V600E), p.Val600Lys (V600K) in p.Val600Asp (V600D) v genu BRAF zvišajo aktivnost proteina BRAF. Mutacije na kodonu 600 v genu BRAF so prisotne pri različnih vrstah raka, vključno z melanomom. Zdravljenje s tarčnimi zdravili, ki se vežejo na mutiran protein, je uspešno le v primeru, ko je mutacija prisotna.

Uvedba tarčne terapije

- Marec 2016: vemurafenib 960 mg/12 h
- Maj 2016: priključen kobimetinib 60 mg/24 h 3 tedne, 1 teden pavze (v okviru programa razširjene dostopnosti)
- Neželjeni učinki
 - otekanje obraza ob 1. ciklu vemurafeniba
 - rdečina kože in občasno izpuščaj po izpostavljenosti soncu
 - utrujenost
 - nihanje vida, oftalmološko brez jasnega vzroka
 - angioedem/šen obraza po > 1 letu terapije, zdravljenje prehodno prekinjeno, nato ob normalizaciji stanja uveden znižan odmerek zdravil
- S-100 se normalizira po 1. ciklu vemurafeniba, LDH ob uvedbi normalen

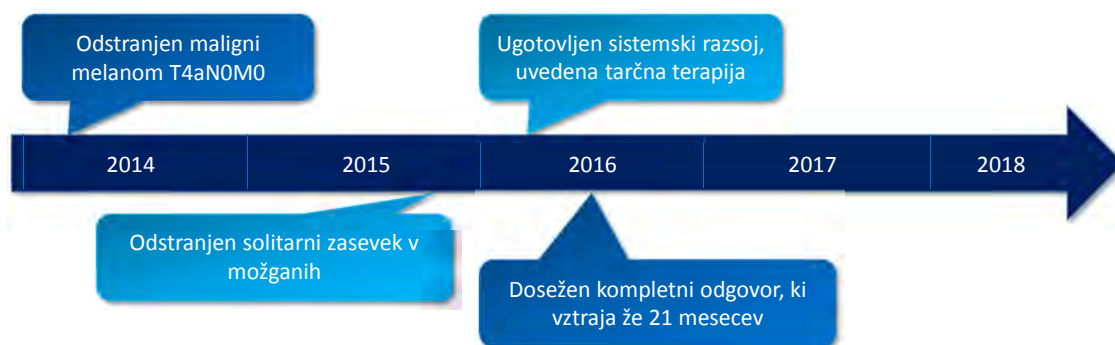
Potek zdravljenja (2)



Nevrološke težave

- Stopnjujoča epizodična pozabljenost, težave z govorom, motnje ravnotežja, otežena hoja
- Poskus s kortikosteroidi brez vpliva na simptome
- MR: izključen progres v možganih, izražene pooperativne in poobsevalne spremembe
- Nevrolog: depresija in blaga kognitivna motnja s psihomotorično upočasnjenostjo, lahko posledica obsevanja; predpiše escitalopram, piracetam in vitamin B12
- Zaradi neželenih učinkov (zaspanosti) zavrača zdravljenje z antidepresivi
- Na kontrolnih slikovnih preiskavah vztraja kompletni odgovor

Potek zdravljenja – povzetek



Retinopatija, ki jo povzroča inhibitor MEK

Polona Jaki Mekjavič
Očesna klinika, UKC Ljubljana

14. šola o melanomu, 9.3.2018

Financial disclosures

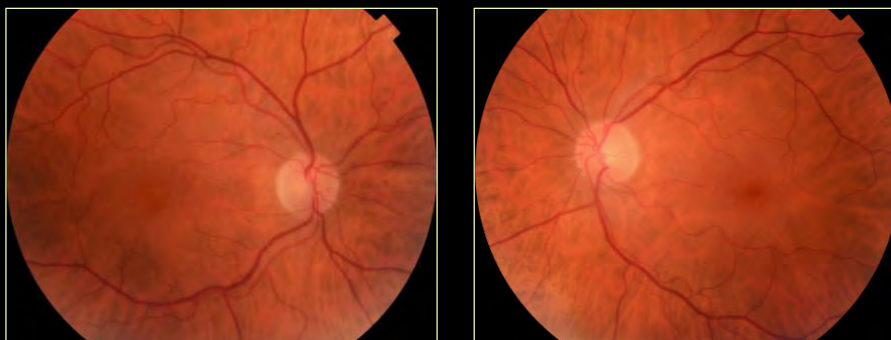
- Bayer: C, L
- Novartis: C, L
- Allergan: C, L
- Roche: L

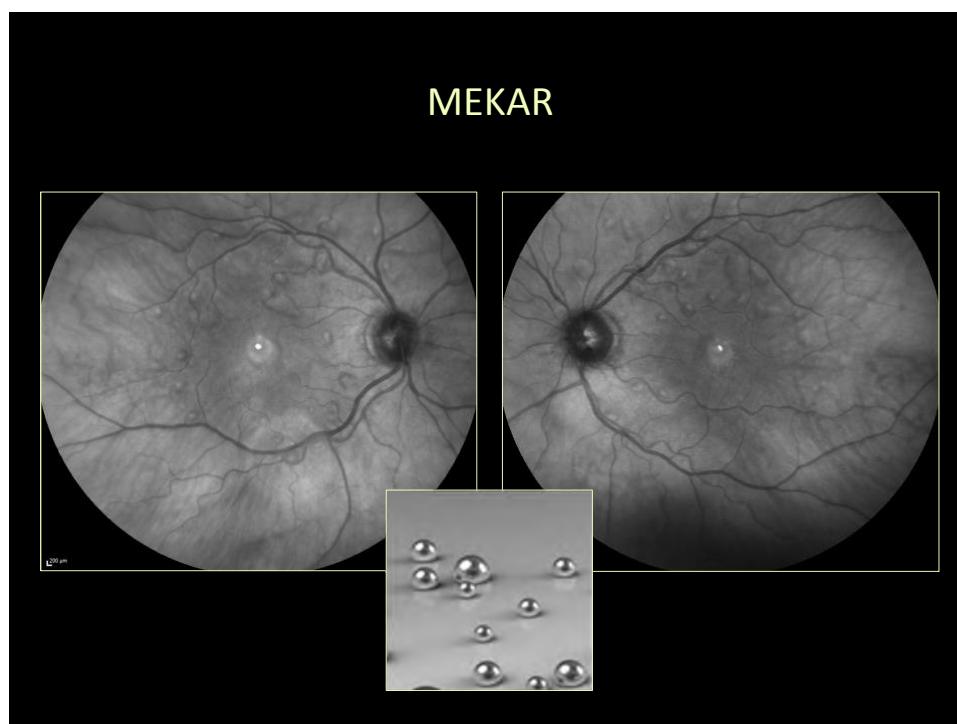
MEKAR

- MEKAR – MEK-inhibitor associated retinopathy
- samoomejujoči se serozni odstopi nevrosenzorne mrežnice na zadajšnjem polu obeh oči
 - odvisni od časa (najbolj izrazite prve 4 ure po aplikaciji zdravila in prvih nekaj tednov od začetka zdravljenja)
 - po končanem zdravljenju (do 2 leti) izzvenijo simptomi in ni vidnih morfoloških sprememb

Urner-Bloch, Eur J Cancer 2016.

MEKAR



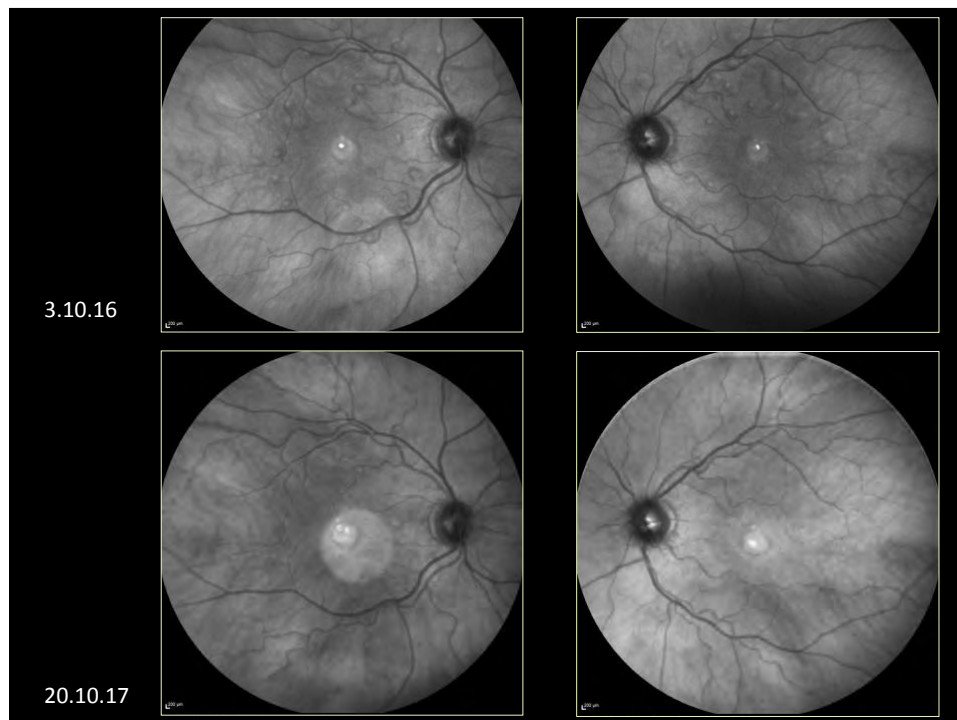


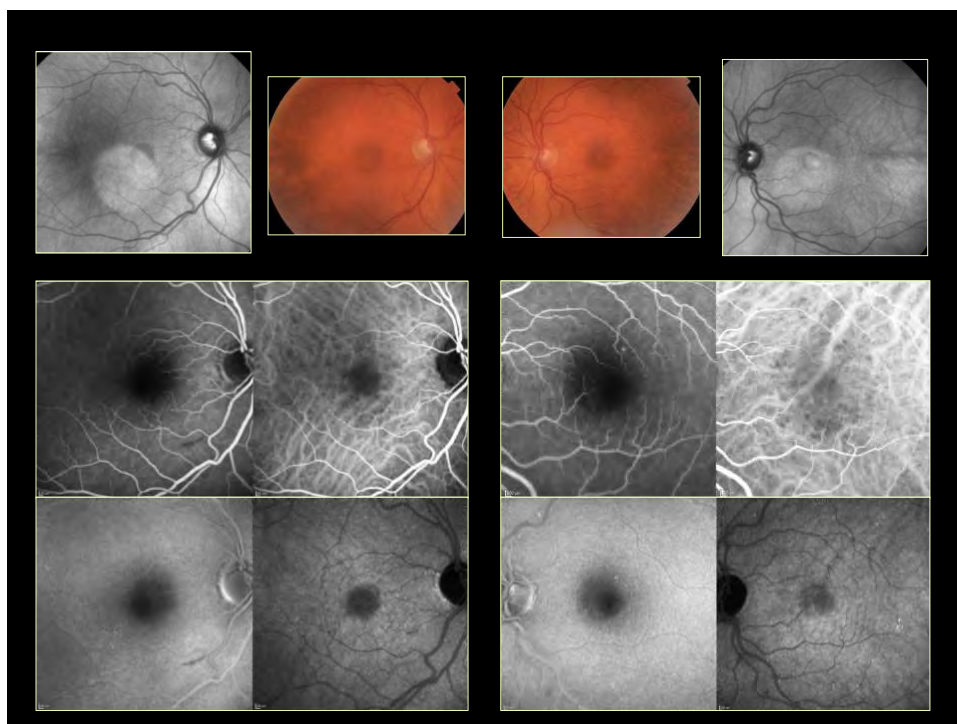
Klinično vidne spremembe na očesnem ozadju pri MEKAR

- rumeno-sivkaste prozorne izboklinice (viteliformne lezije) zaradi plitve subretinalne tekočine
- okrogle (živosrebrove kapljice)
- unifokalne ali multiple
- velike povprečno $\frac{1}{2}$ premera papile
- pogosto binokularno, relativno simetrično
- pogosto vsaj ena lezija v foveji

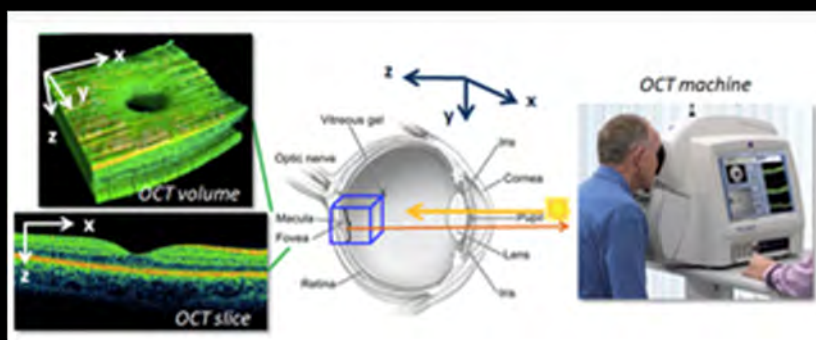
Simptomi pri MEKAR

- moten vid, mehurček (temen krogec) v centru, oranžen sijaj okrog predmetov
- le pri približno $\frac{1}{4}$ bolnikov z retinopatijo MEK
- pojavijo se nekaj ur do nekaj tednov po uvedbi terapije
- običajno izzvenijo po enem tednu

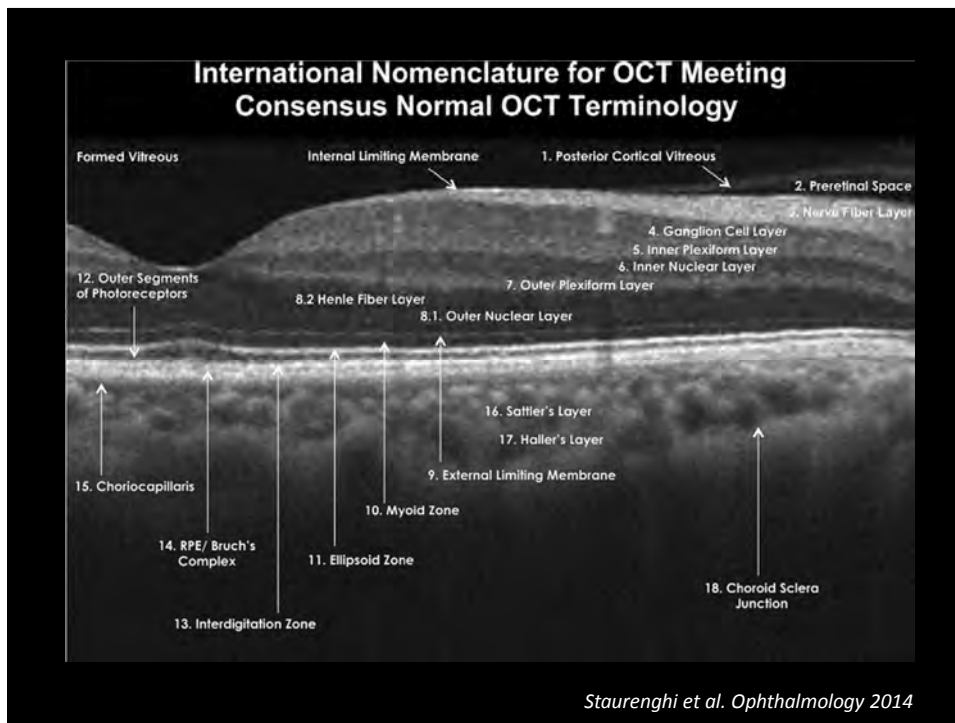
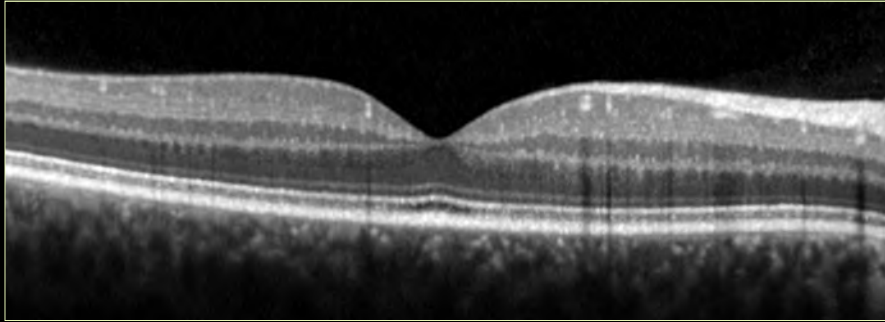


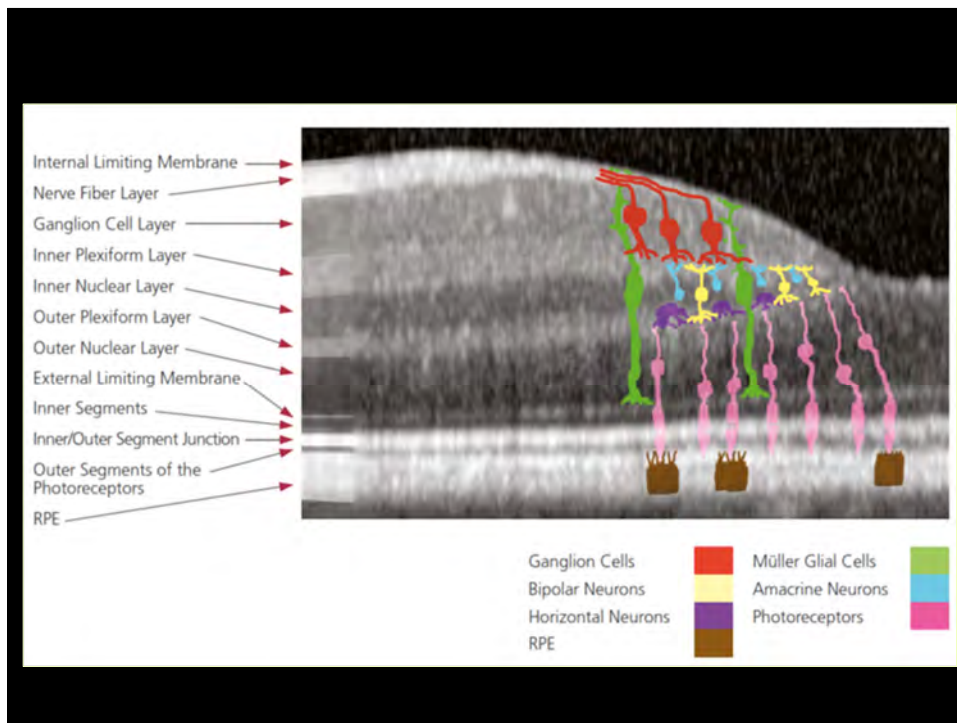
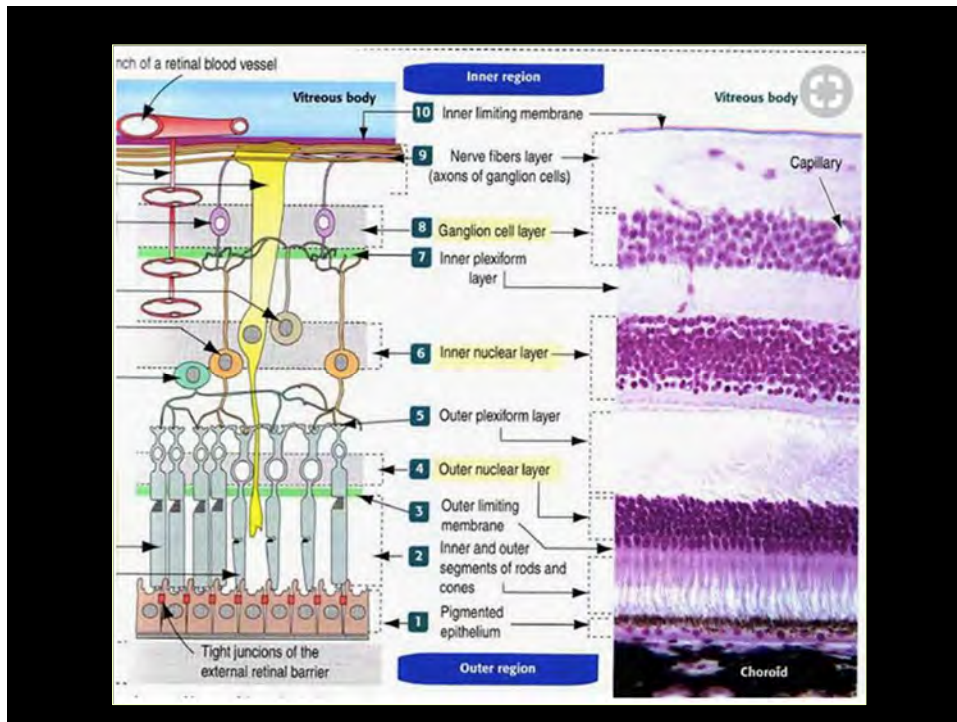


OCT – optična koherenčna tomografija

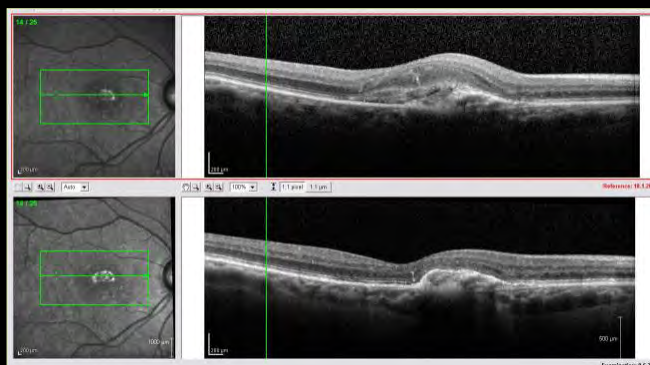
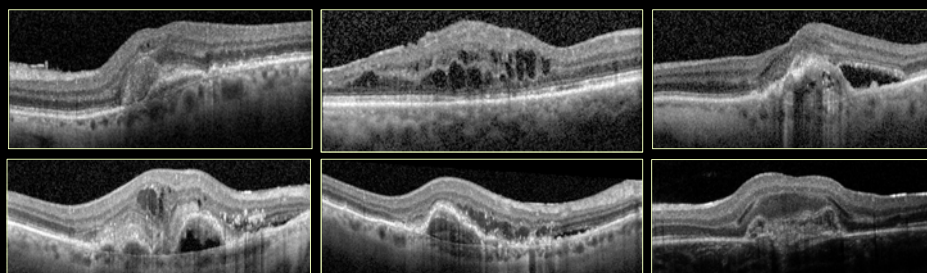


OCT – optična koherenčna tomografija



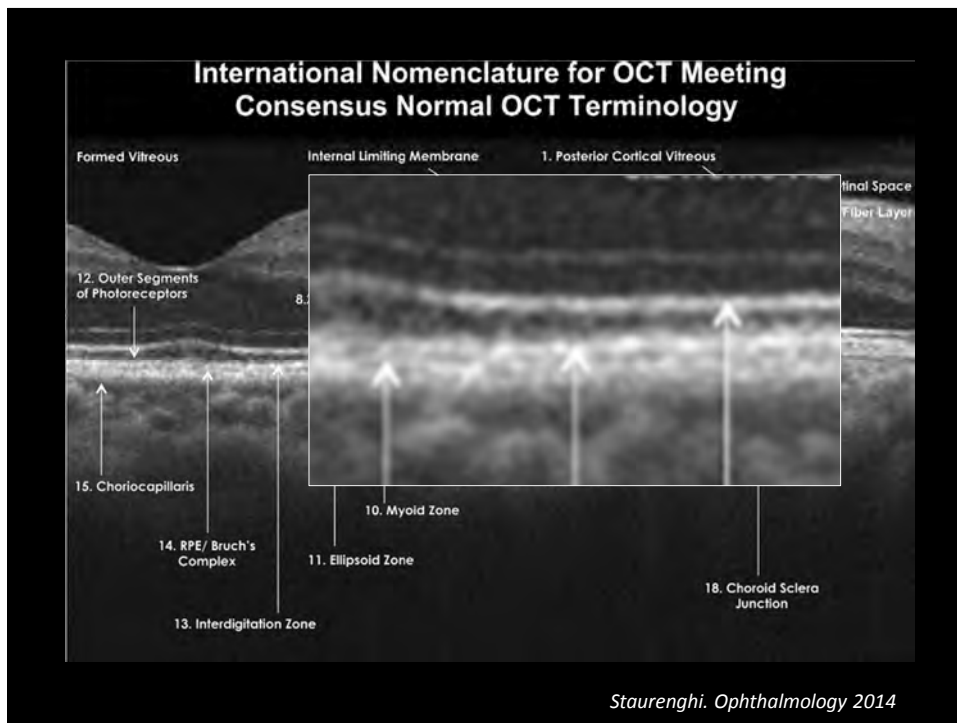
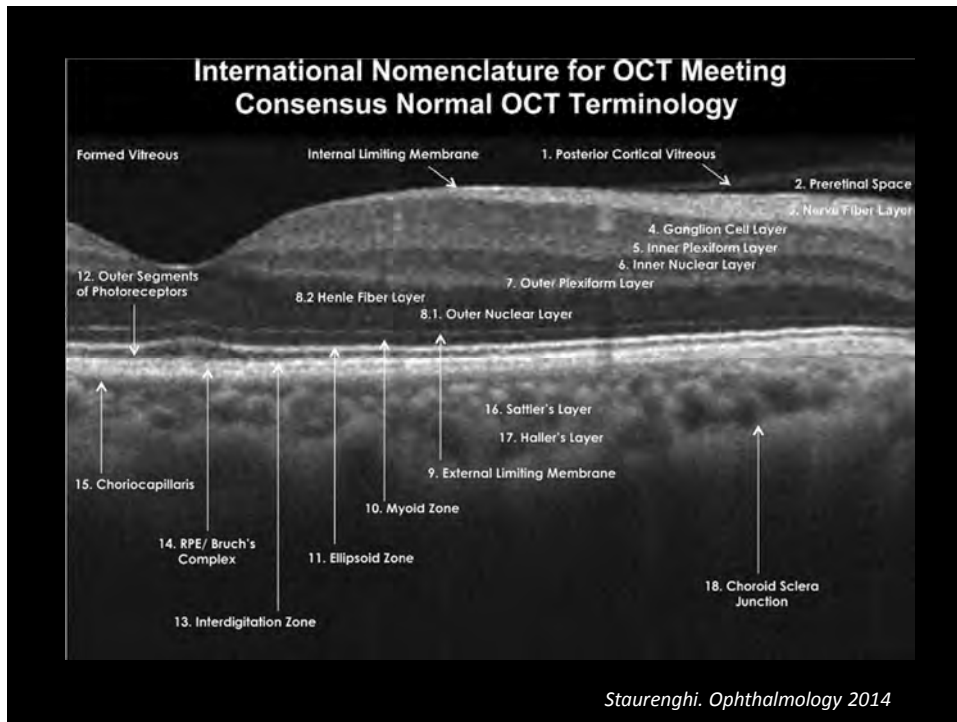


OCT – optična koherenčna tomografija

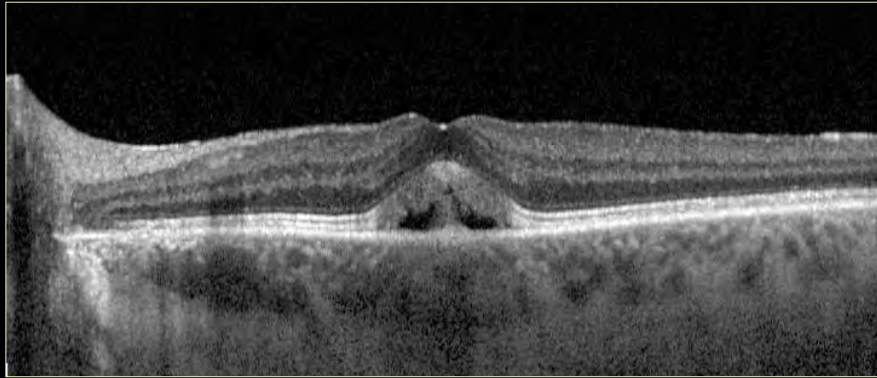


18.1.2011

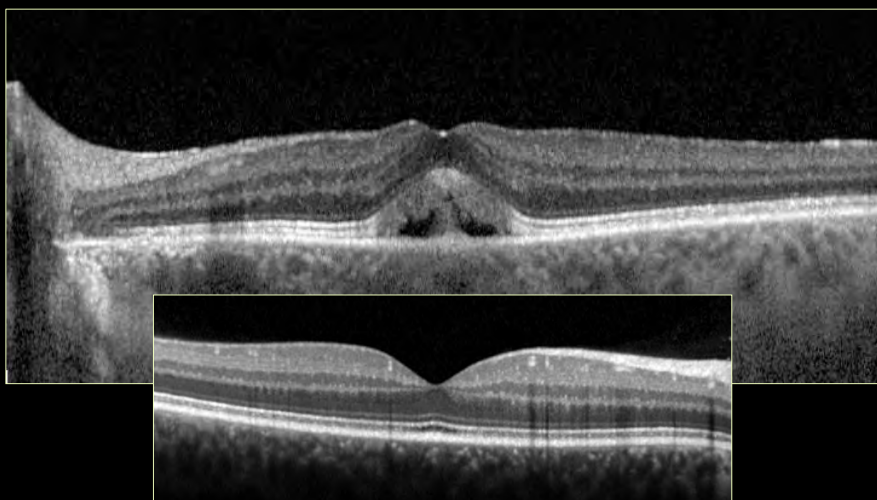
9.6.2011

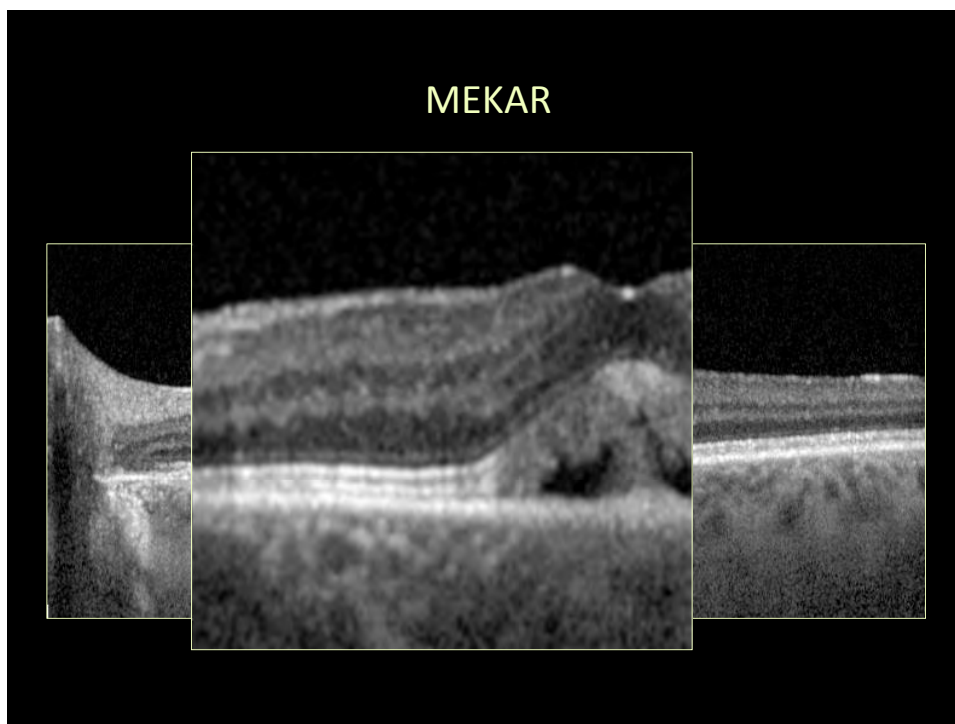


MEKAR



MEKAR





Značilnosti MEKAR na OCT

Hiporeflektiven prostor med RPE in IZ – zunanji segmenti fotoreceptorjev (in zunanjimi sloji mrežnice)

kupola

gosenica

valovi

špranja

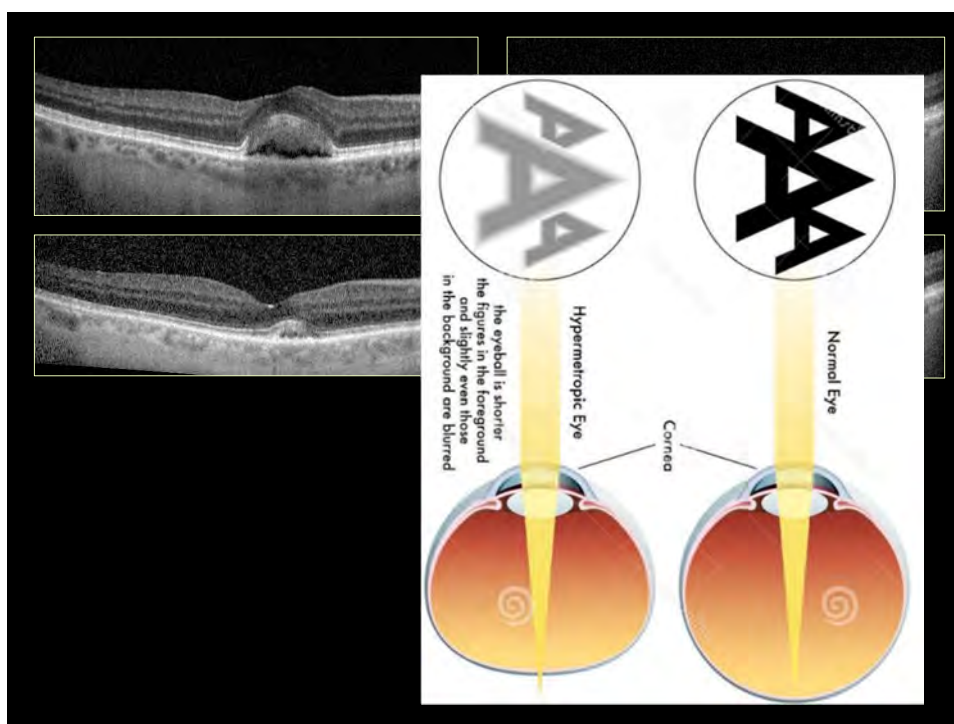
Različne stopnje akumulacije tekočine?



Simptomi pri MEKAR

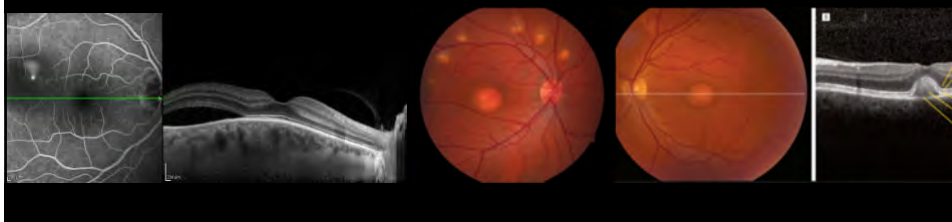
- moten vid, mehurček (temen krogec) v centru, oranžen sijaj okrog predmetov
- le pri približno ¼ bolnikov z retinopatijo MEK
- pojavijo se nekaj ur do nekaj tednov po uvedbi terapije
- običajno izzvenijo po enem tednu

- vidna ostrina normalna ali nekoliko znižana – meglen vid (do 0,4 cc) do 2 vrstici po Snellenu glede na VO pred zdravljenjem
- VO se po resorpciji tekočine izboljša ali celo vrne na izhodno
- VO se spreminja



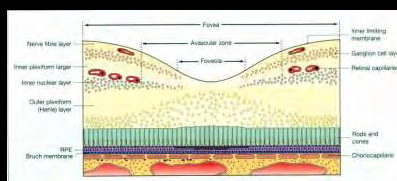
Diferencialne diagnoze MEKAR

- Centralna serozna hiorietinopatija (CSC)
- Bestova viteliformna distrofija, Bestova distrofija z začetkom v odrasli dobi
- multifokalni hiorietinitis, post. skleritis, diseminirana intravask. koagulopatije, nefritis (TINU), viteliformna SDM, POHS...



Patogeneza MEKAR

- ni poznana
- vpliv za funkcijo RPE (tesni stiki, transportni kanalčki za vodo)
(nenormalno Ardenovo razmerje na EOG):
 - preko protiteles?¹
 - direkten toksični učinek?²



1. Koreen, Arch Ophthalmol 2011. 2.vanDijk, Ophthalmology 2015.

MEKAR

- bolniki imajo vid le blago poslabšan, ponavadi ostane dovolj dober za vožnjo
- vpliv na vid je običajno prehodno
- če je vid preslab, si lahko pomagajo s hipermetropimi očali (+ Dsph)
- serozne lezije na mrežnici najbolje prikažemo z OCT in IR
- morfološke spremembe običajno izzvenijo kljub nadaljevanju zdravljenja

research article

Ocular changes in metastatic melanoma patients treated with MEK inhibitor cobimetinib and BRAF inhibitor vemurafenib

Ana Ursula Gavric¹, Janja Ocvirk^{2,3}, Polona Jaki Mekjavic^{1,3}

¹Eye Hospital, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia
²Department of Medical Oncology, Institute of Oncology Ljubljana, Ljubljana, Slovenia
³Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Radiol Oncol

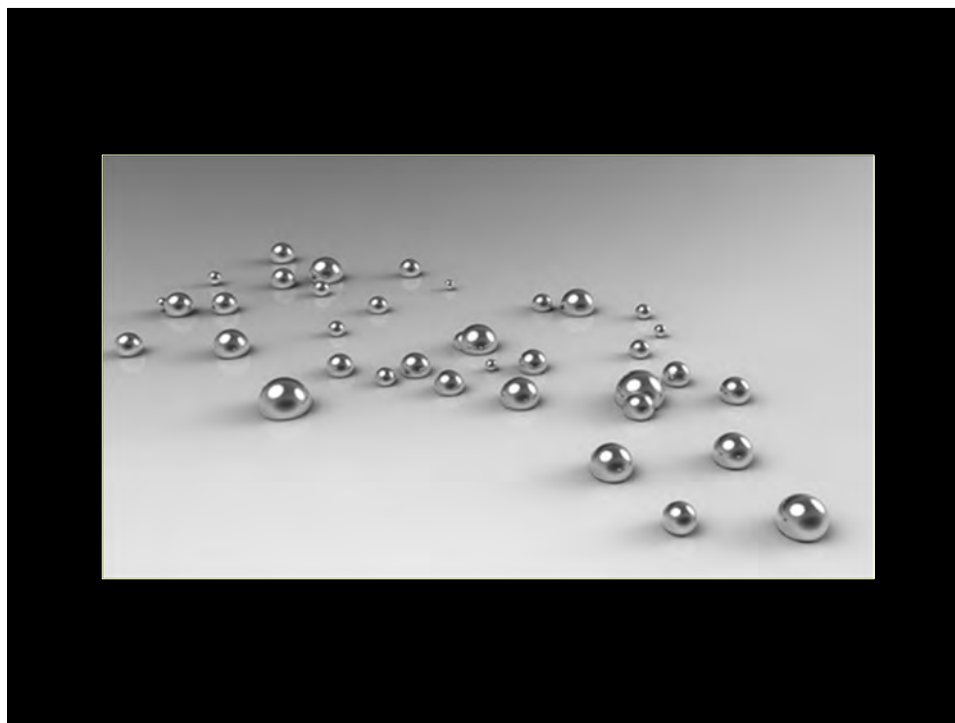
Received 4 October 2017
 Accepted 20 November 2017

Patient N°	1	2	3	4	5	6	7
Sex	M	M	F	M	M	M	M
Age (years)	41	58	64	74	71	45	55
N° of cycles at first eye exam	2	11	15	3	3	3	6
N° of cycles at last eye exam	3	13	24	8	5	4	7
Change in dosage	yes*	no	no	no	no	no	no
BCVA RE	1.0	1.0	1.0	0.7–0.9	0.8	1.0	1.0
BCVA LE	1.0	1.0	1.0	0.7–0.9	0.7	1.0	1.0
Symptoms	circle centrally	blurred vision	no	blurred vision	floaters in LE, blurred vision	circle centrally	no
Occurrence of symptoms after starting the therapy	1 week	1 week	-	1 week	1 month	1 week	-
Fluctuations of symptoms	spontan. resolution	no	-	different spectacles needed	better after topical therapy	spontan. resolution	needs spectacles
OCT changes in the fovea	elongation of IZ	SRF	SRF	SRF	elongation of IZ in RE, SRF in LE	SRF	SRF
Extratoveal SRF	multiple bilateral	multiple bilateral	multiple bilateral	multiple bilateral	no	no	multiple bilateral
Other ocular findings	-	-	-	incipient senile cataract ou	uveitis in LE; incipient cataract ou	-	dilated conjunctival vessels in the RE

Gavric et al. Radiol Oncol 2018

Patient N°	1	2	3	4	5	6	7
Sex	M	M	F	M	M	M	M
Age (years)	41	58	64	74	71	45	55
N° of cycles at first eye exam	2	11	15	3	3	3	6
N° of cycles at last eye exam	3	13	24	8	5	4	7
Ch		no	no	no	no	no	no
BCV		1.0	1.0	0.7-0.9	0.8	1.0	1.0
BCV		1.0	1.0	0.7-0.9	0.7	1.0	1.0
Symptoms	circle centrally	blurred vision	no	blurred vision	floaters in LE, blurred vision	circle centrally	no
Fluctuations of symptoms	resolution	no	-	spectacles needed	topical therapy	resolution	needs spectacles
OCT changes in the fovea	elongation of IZ	SRF	SRF	SRF	elongation of IZ in RE, SRF in LE	SRF	SRF
Extravascular SRF	multiple bilateral	multiple bilateral	multiple bilateral	multiple bilateral	no	no	multiple bilateral
Other ocular findings	-	-	-	incipient senile cataract ou	uveitis in LE, incipient cataract ou	-	dilated conjunctival vessels in the RE

Gavric et al. Radiol Oncol 2018





ZDRAVLJENJE MELANOMA Z OBSEVANJEM

Primož Strojan

Sektor radioterapije
Onkološki inštitut Ljubljana

9.3.2018

UVOD

RT DANES:

- **učinkovit ne-kirurški način zdravljenja melanoma**
- **lokoregionalno zdravljenje**



**INTEGRALNI DEL
MULTIDISCIPLINARNE
OBRAVNAVE BOLNIKOV Z
MELANOMOM**

INDIKACIJE ZA RT

- 1) **RT KOT PRIMARNO ZDRAVLJENJE**
- 2) **ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT**
- 3) **PALIATIVA RT**

1

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 Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9: 1019-21.

Schmid-Wendtner MH et al. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 477-82.

Farshad 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 KRG

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

Johanson CR et al. Cancer 1983; 51: 226-32.
Kelly JW et al. Ann Surg 1984; 200: 759-63.
Leon P et al. Arch Surg 1991; 126: 1461-8.
Stevens G et al. Cancer 2000; 88: 88-94.
Cooper JS et al. Cancer J 2001; 7: 498-502

- **desmoplastični primarni Tu G&V**

Randomizirana raziskava faze III: TROG 08.09 & ANZMTG 01.09
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



Terapija izbora: KIRURGIJA

→ LRR \cong 50%

RT:

- verjetno izboljša LK še posebej po neradikalni resekciji \pm
 - veliki primarni Tu
 - perinevralna invazija
 - primarni Tu v nosni votlini/obnosnih sinusih
- najbolj učinkovit način zdravljenja obsežne/neresektabilne bolezni
- vloga elektivne RT vratu = ? (tumorji ustne votline, ustnega žrela)
- brez vpliva na preživetje!

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

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.

Mucosal melanoma of the head and neck: a population-based study from Slovenia, 1985-2013
Radiation Oncology (2016) 11:137

Gaber Plavec¹, Jasna But-Hadžić¹, Aleksandar Aničić¹, Boštjan Laričnik¹, Vojislav Đikanović² and Primož Stržar^{1,3*}

INDIKACIJE ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

Po operaciji področnih zasevkov v bezgavkah

- neradikalna operacija
- ekstrakapsularno širjenje Tu
- premer prizadete bezgavke $\geq 3 \rightarrow 4$ cm
- multiple prizadete bezgavke $\geq 1 \rightarrow 3$
- (recidiv po predhodni operaciji)

RR $\leq 60\%$

Surgery			Surgery plus radiotherapy		
Author, year ^{Ref.}	No. of pts.	Nodal basin recurrence (%)	Author, year ^{Ref.}	No. of pts.	Nodal basin recurrence (%)
<i>Parotid & neck</i>			<i>Parotid & neck</i>		
Bayers, 1986 ³⁴	28	50	Ang et al., 1994 ⁶²	95	8
Calabro et al. 1989 ⁴⁵	287	15	O'Brian et al., 1997 ⁴⁷	45	7
O'Brian et al., 1997 ⁴⁷	107	19	Shen et al., 2000 ⁵¹	21	14
Shen et al., 2000 ⁵¹	196	14	Ballo et al., 2002 ⁶³	160	8
Pidhorecky et al., 2001 ⁵²	44	43	Strojan et al., 2010 ²²	45	18
Strojan et al., 2010 ²²	42	40	Total	366	10
Total	704	20			
<i>Axilla</i>			<i>Axilla</i>		
Bowsher et al., 1986 ⁵³	22	14	Ballo et al., 2002 ⁶⁴	89	10
Calabro et al. 1989 ⁴⁵	438	15	Beadle et al., 2009 ⁶⁵	200	10
Pidhorecky et al., 2001 ⁵²	116	30	Total	289	10
Kretschmer, et al., 2001 ⁵⁵	63	10			
Total	639	17			
<i>Groin</i>			<i>Groin</i>		
Bowsher et al., 1986 ⁵³	36	8	Ballo et al., 2004 ⁶⁶	40	23
Kissin et al., 1987 ⁵⁶	44	34	Gojkovič-Horvat et al., 2012	36	14
Calabro et al. 1989 ⁴⁵	276	17			
Hughes et al., 2000 ⁵⁷	132	19			
Pidhorecky et al., 2001 ⁵²	93	19			
Kretschmer et al., 2001 ⁵⁸	104	34			
Allan et al., 2008 ⁵⁹	72	8			
Total	757	20			
<i>All sites</i>			<i>All sites</i>		
Bowsher et al., 1986 ⁵³	66	15	Burmeister et al., 1995 ⁶⁷	26	12
Calabro et al. 1989 ⁴⁵	1001	16	Corry et al., 1999 ²³	42	21
Miller et al., 1992 ⁴⁹	55	18	Stevens et al., 2000 ⁶⁸	174 ¹	11
Monsour et al., 1993 ⁴⁸	48	52	Cooper et al., 2001 ⁴¹	40 ¹	8
Pidhorecky et al., 2001 ⁵²	253	28	Fuhrmann et al., 2001 ⁶⁹	58	16
Mayer et al., 2002 ⁶⁰	140	34	Chang et al., 2006 ²¹	54	12
Henderson et al., 2009 ⁴⁴	108	31	Burmeister et al., 2006 ²⁴	234	7
Agrawal et al., 2009 ⁶¹	106	41	Ballo et al., 2006 ⁷⁰	466	9
Total	1777	23	Henderson et al., 2009 ⁴⁴	123	18
			Agrawal et al., 2009 ⁶¹	509	10
			Total	1726	11

INDIKACIJE

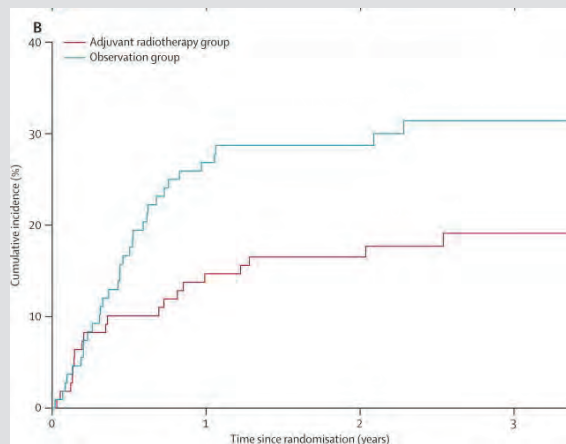
ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

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).

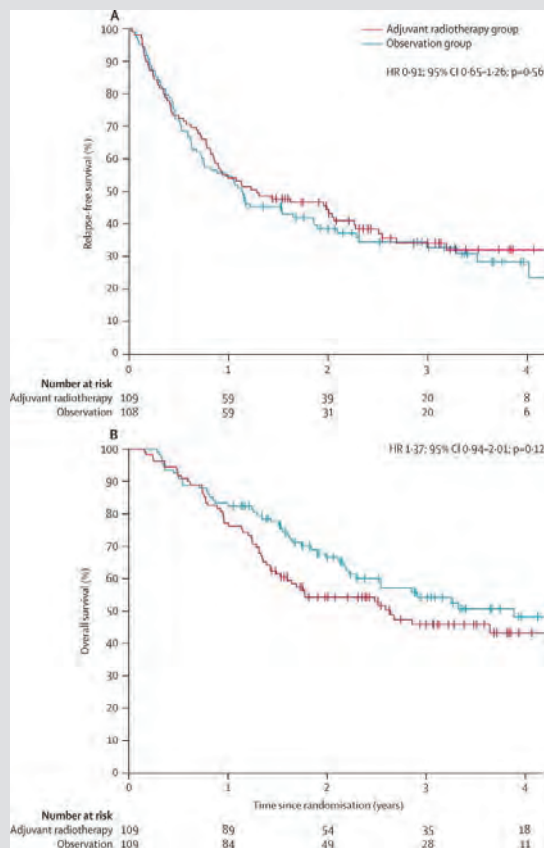
Lancet Oncol 2012; 13: 589-97 in Lancet Oncol 2015; 16: 1049-60



- pri 50-60% se bodo pojavile oddaljeni zasevki
- ni izboljšanja preživetja



FUP_{mediana} = 40 mes



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, bezgavčni, kostni, visceralni...)**

ZAKAJ?



Zmanjšati znake & simptome, ki jih povzroča bolezen

INDIKACIJE

PALIATIVNA 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 HRBTENJAČE

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

➤ KOŽNI – LIMFATIČNI ZASEVKI

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

INDIKACIJE

PALIATIVNA RT

➤ MOŽGANSKI ZASEVKI (40-60% M+ bolnikov; avtopsijska – 80%)

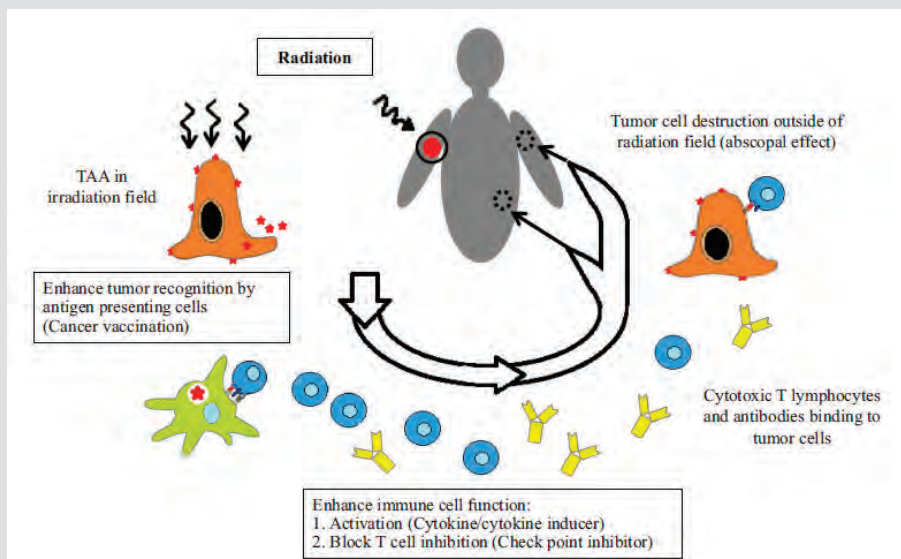
- solitarni 40-50%
- multipli 50-60%
- prognoza: v preteklosti <6 mes
danes → leta (izbrani bolniki)

- multipli: RT možgan + kortikosteroidi Cohen JV et al. Pigm Cell Mel Res 2016;29:627-42.
 - podaljšanje srednjega preživetja za 1-2 mes (3.4:2.1 mes)
 - merljivo ↑ stanja zmogljivosti pri 60-70% bolnikih
- 1-3 zasevki, 2r <3 cm: stereotaktična RT + RT možgan
 - lokalna kontrola ≥80%
 - glavni vzrok smrti: zasevki izven CŽS
 - sporadični primeri daljšega preživetja

Gaudy-Marqueste C et al. IJROBP 2006;65:809-16.

NOVI TRENDI RT + IMUNOTERAPIJA

- **sinergistični učinek**
- **abskopalni učinek (Lat. *ab* – izven & *scopus* – tarča)**



Ishihara et al., Cancer Immunol Immunother 2016

ZAKLJUČKI

- 1) **KIRURGIJA**
- 2) **neradikalna KRG in/ali neugodni prognostični dejavniki → ADJUVANTNO zdravljenje**
- 3) **RT = učinkovita (kurativna, paliativna) varna**

**NEPOGREŠLJIV DEL
MULTIDISCIPLINARNE OBRAVNAVE
BOLNIKOV Z MELANOMOM**



STEREOTAKTIČNA RADIOKIRURGIJA PRI MELANOMU

Uroš Smrdel
10.3.2016

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
- Hiter 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



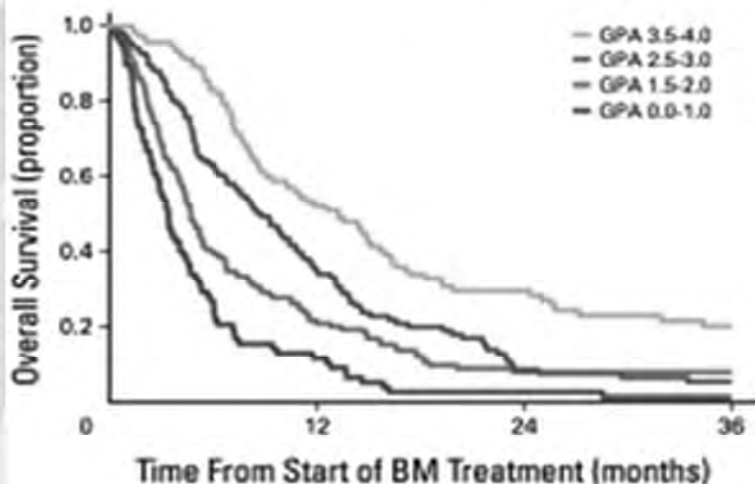
KOGA ZDRAVITI S SRS

- samo del bolnikov ima korist od zdravljenja
- popolnoma zanesljivega orodja za določitev prognoze ni
- pomagamo si lahko z nekaj orodji
 - REKURZIVNA PARTICIJSKA ANALIZA
 - STOPENJSKA PROGNOŠTIČNA OCENA



REKURZIVNA PARTICIJSKA ANALIZA

- enostavno orodje za določitev prognoze
- ni odvisna od tipa tumorja
 - stanje zmogljivosti (KPS - >70 vs <70)
 - kontrola bolezni izven CŽS
- RPA 1: KPS > 70, ni bolezni izven CŽS
 - bolnik bo imel korist od zdravljenja
- RPA 2: KPS < 70, bolezen izven CŽS
 - bolnik ima lahko korist od zdravljenja
- RPA 3: KPS < 70
 - bolnik ne bo imel koristi od zdravljenja



GRADED PROGNOŠTIČNA OCENA

Sperduto et al. J Clin Oncol. 2012

Melanoma

Prognostic Factor	GPA Scoring Criteria			Patient Score
	0	1.0	2.0	
KPS	< 70	70-80	90-100	—
No. of BM	> 3	2-3	1	—
Sum total				—

Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 4.7; 2.5-3.0 = 8.8; 3.5-4.0 = 13.2

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



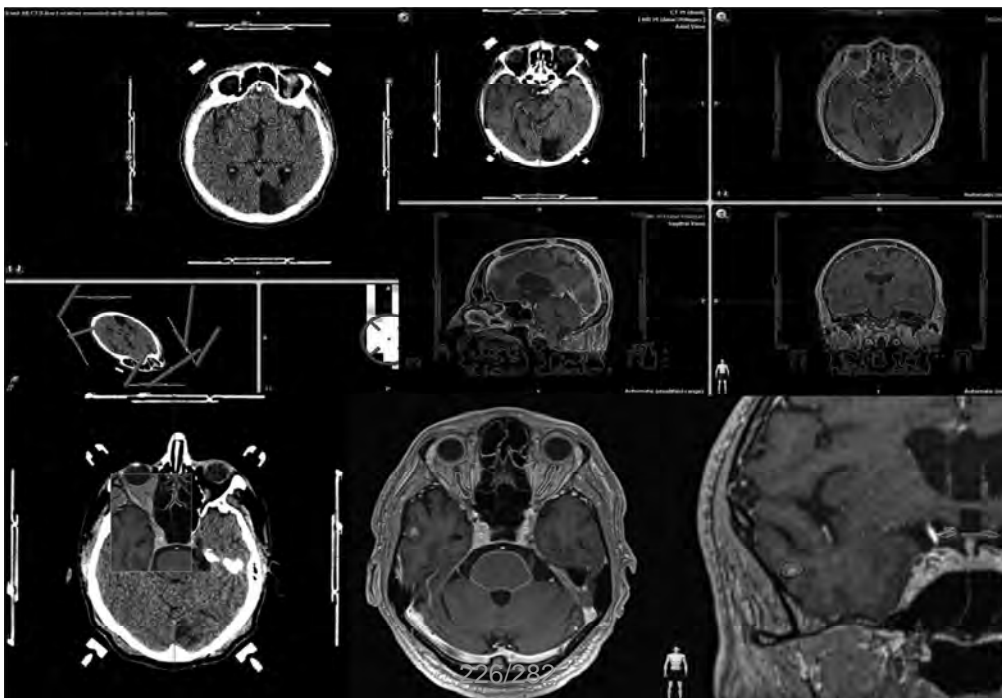
Primer 1

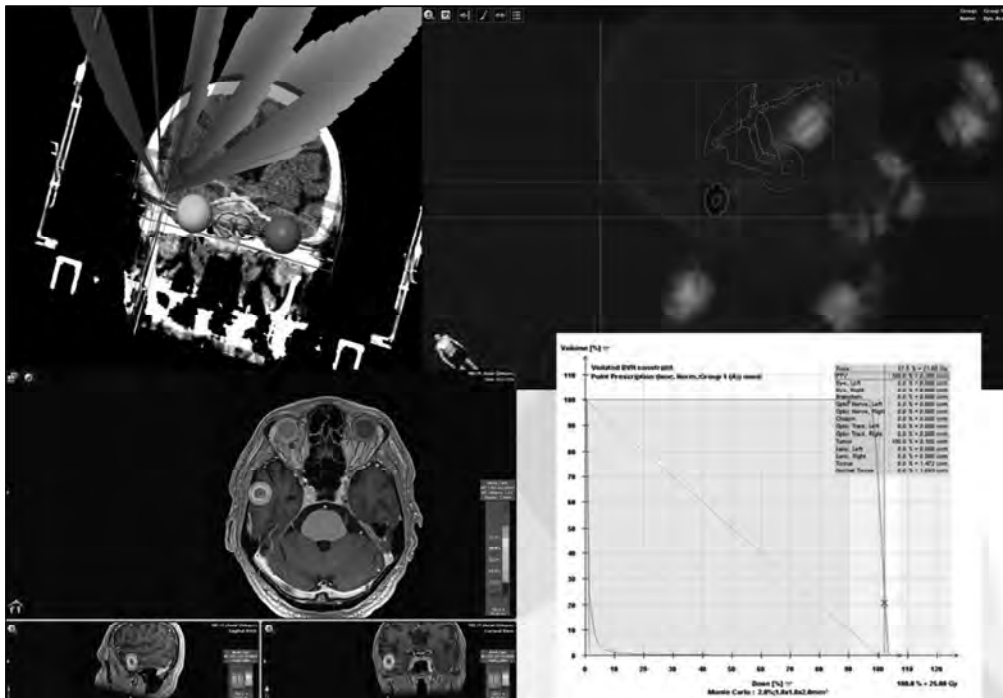
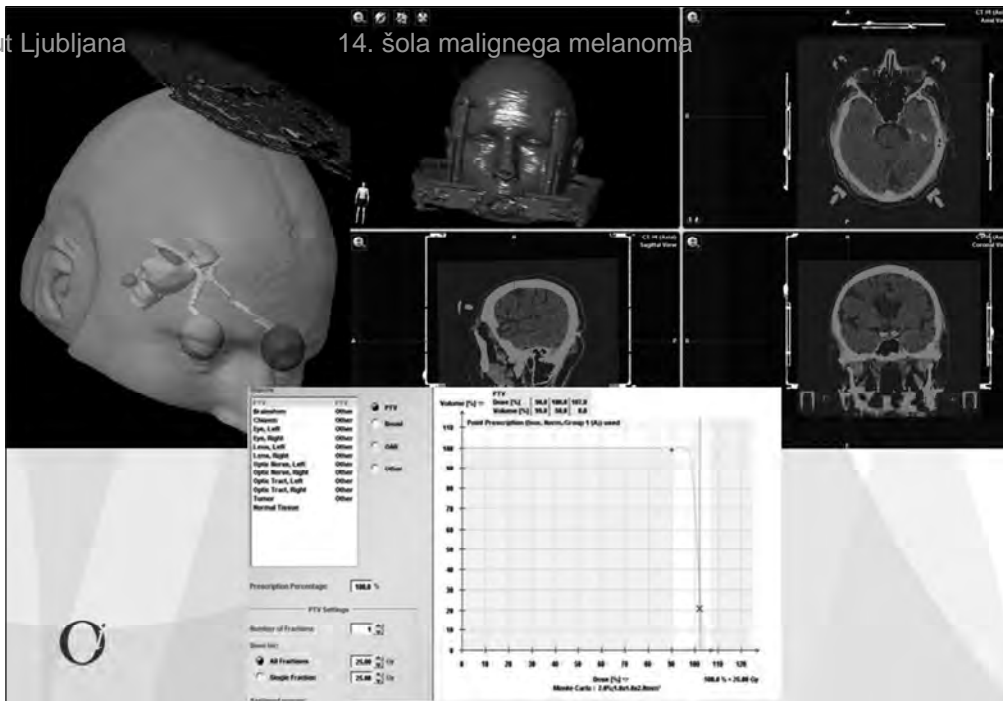
- 47 letni bolnik
- Neznana primarna lezija
- Disekcija ingvinalnih bezgavk, brez pooperativnega zdravljenja (2008)
- 5 cm zasevek okcipitalno, 3 mm sumljiva lezija d temporalno
- Operacija okcipitalno, WBRT 30 Gy #10 frakcij (10/2010)
- Temozolomid
- Progres lezije d temporalno (03/2011)

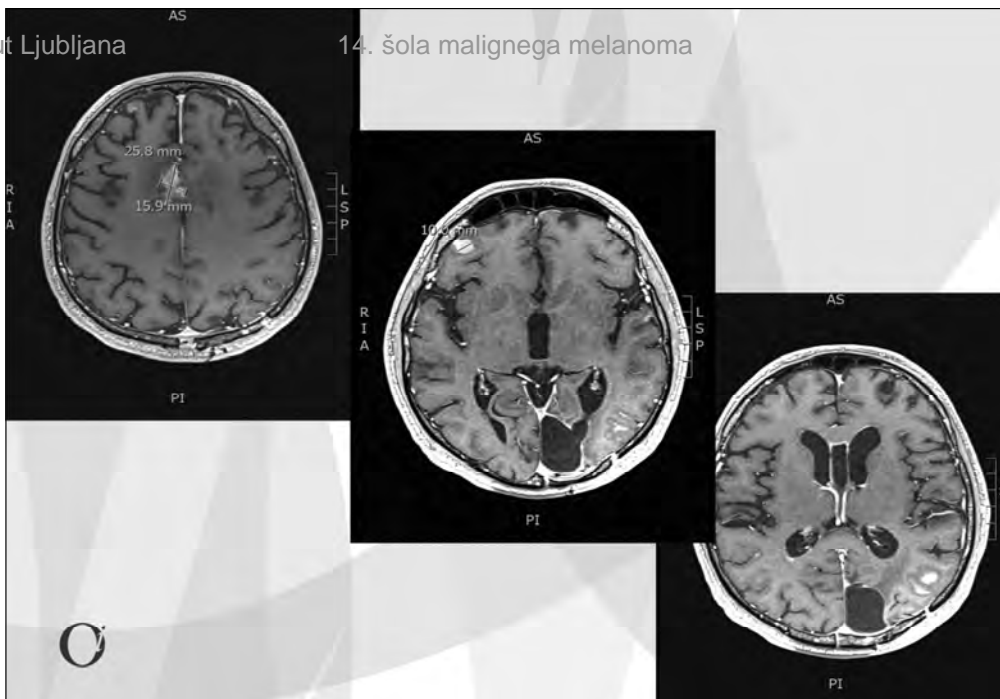


Primer 1

- 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: mikrozasvek 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

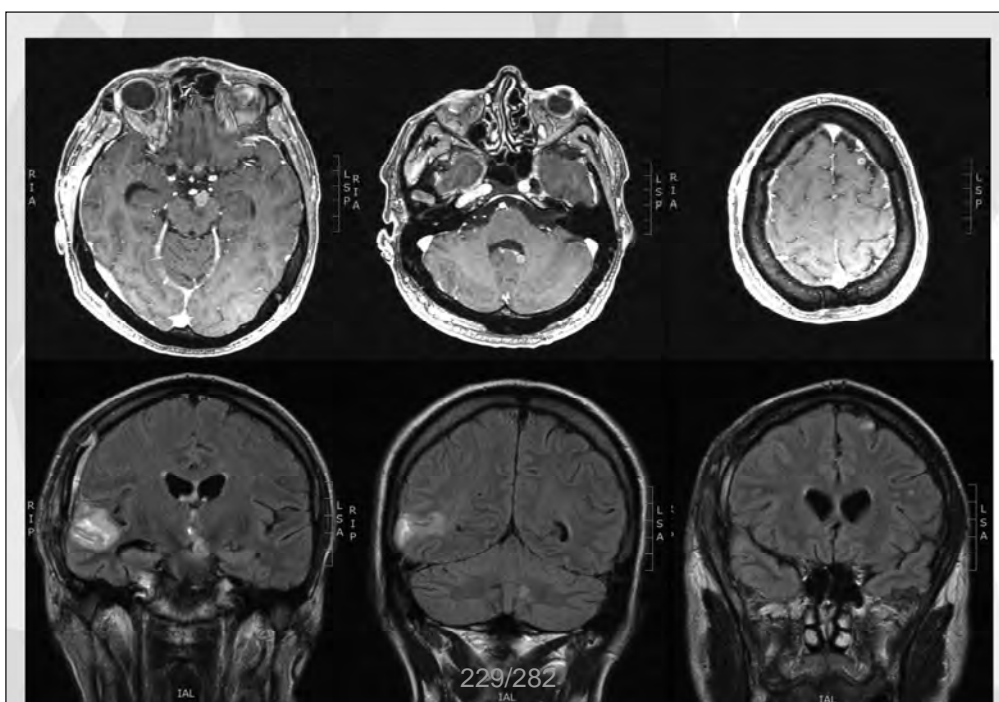
Primer 2

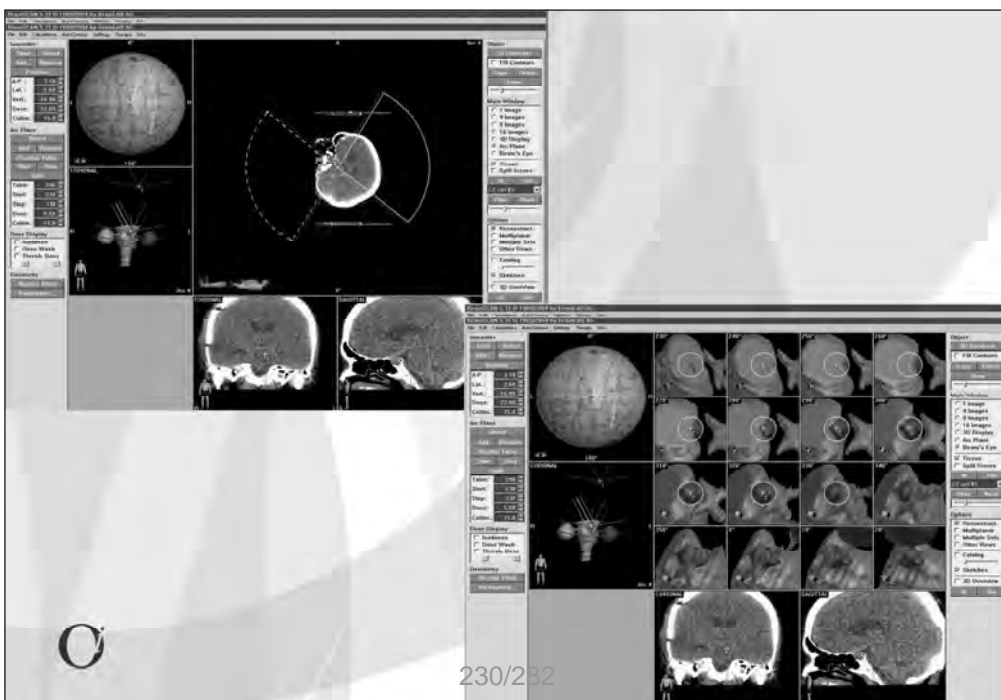
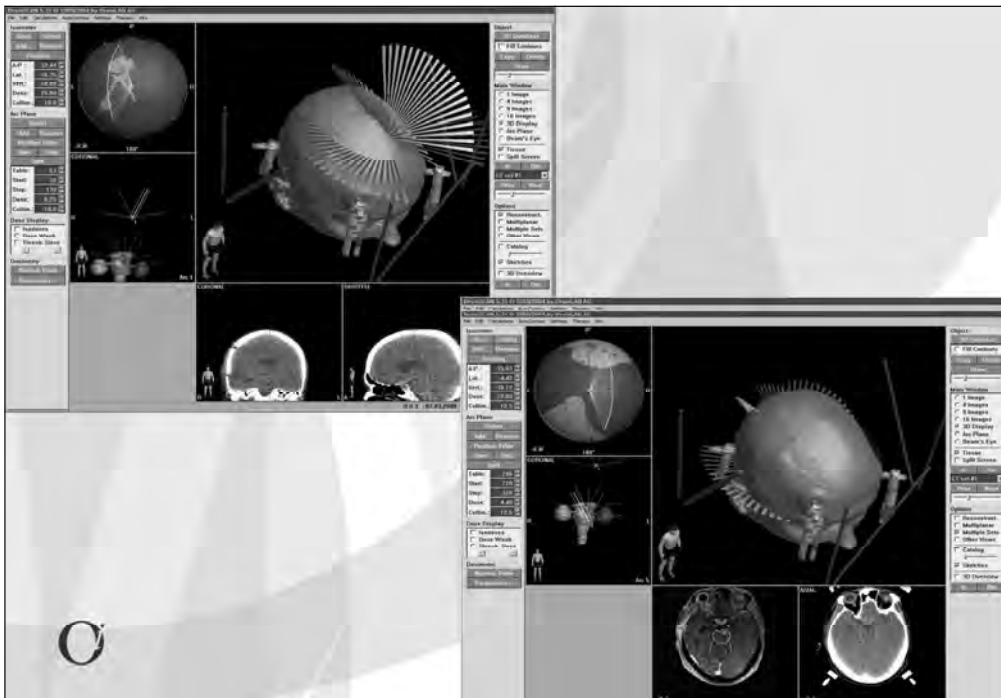
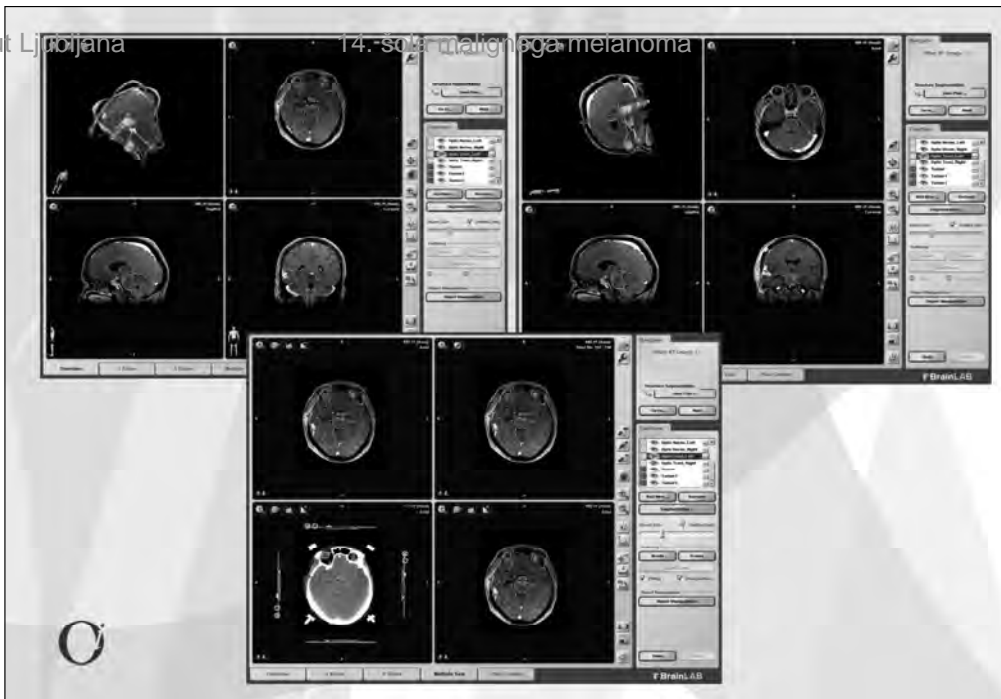
- 01/2009 metastaza temporoparietalno desno 3x2 cm, manjša v levi polovici ponsa
- PET-CT: meta. tik za levim m. rectus abdominis, L3, d temporoparietalno
- operacija zasevka d temporoparietalno; WBRT TD 30 Gy #10 frakcij
- Načrtovana SRS: MRI za načrtovanje: T1, KS, 0,8 mm
 - poleg odstranjene metastaze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

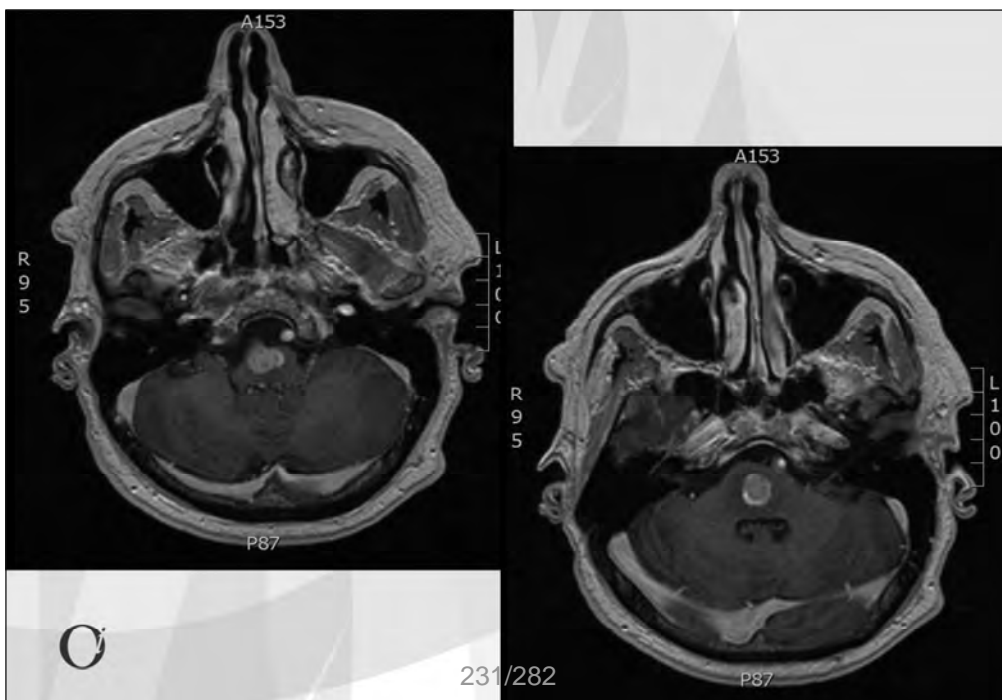
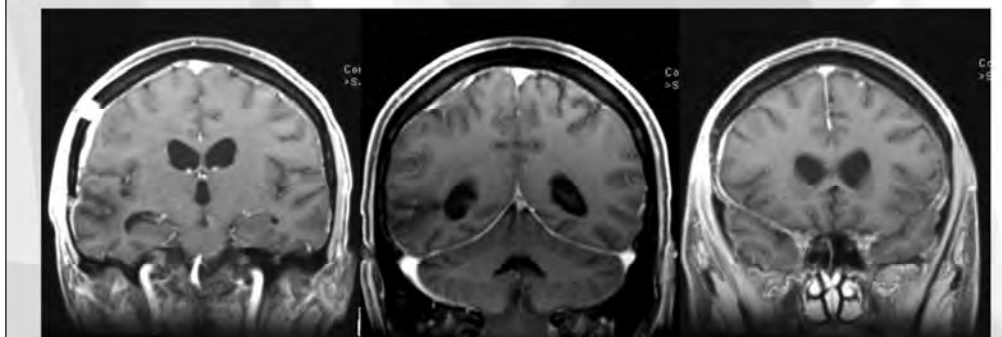
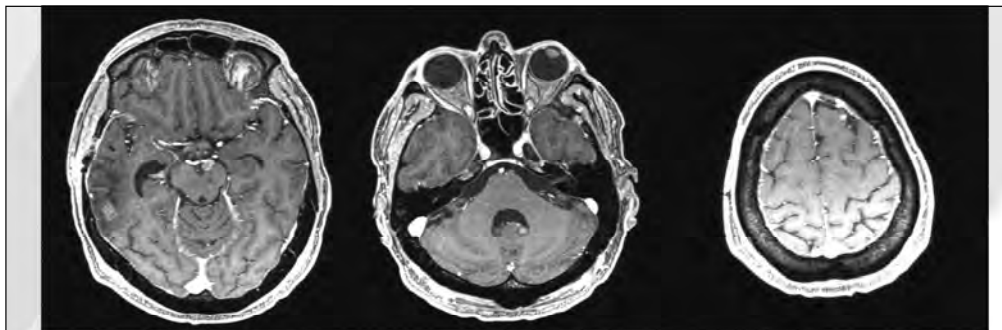
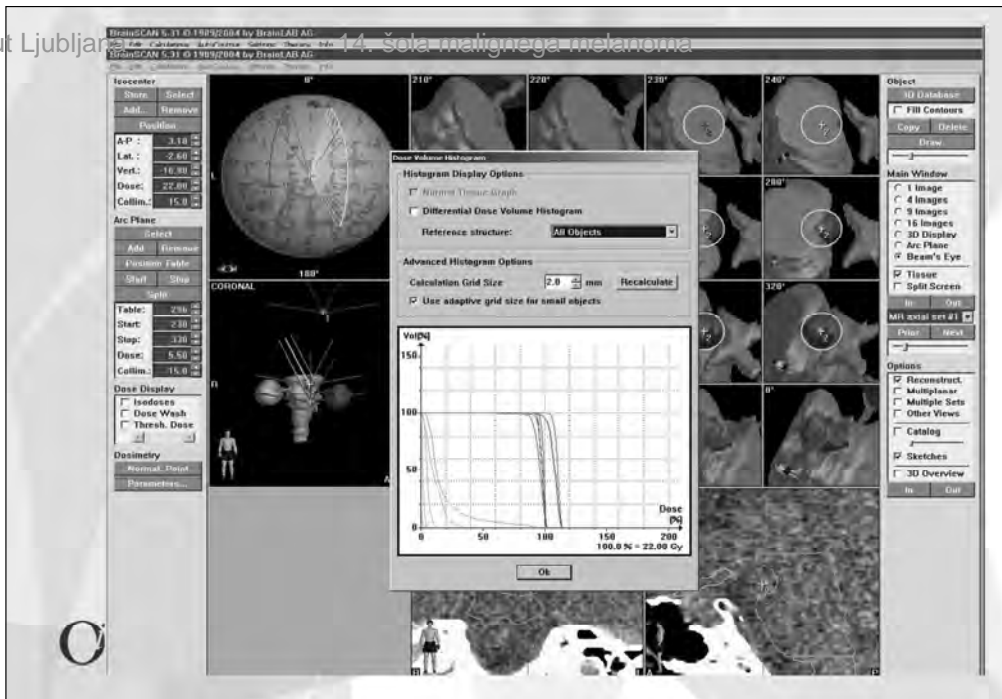


Primer 2

- 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.







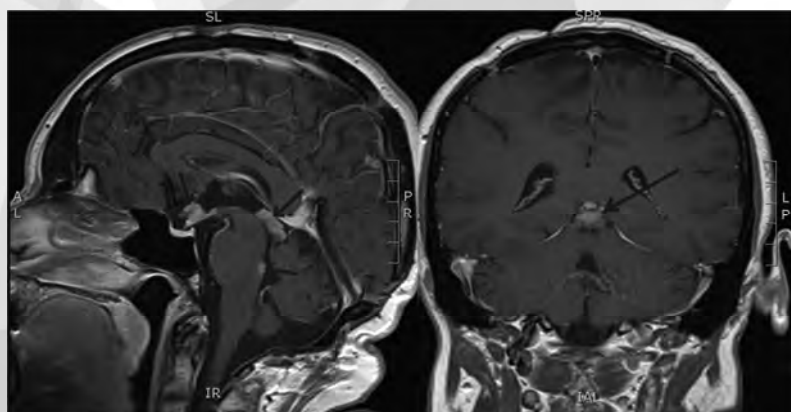
Primer 3

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

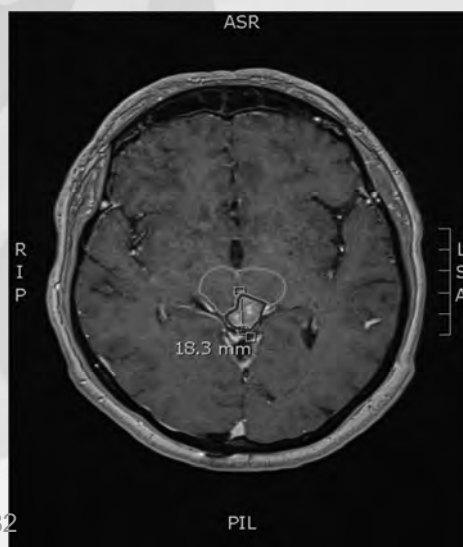
11.3.2015 MR sum na ponovitev melanoma v CZŠ
nevrokirurg: spremembe niso operabilne



Primer 3

možgansko deblo v
neposredni bližini
tumorja

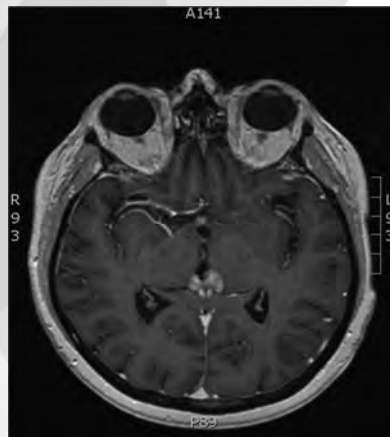
SRS omejitev
možgansko deblo:
<1ccm 12 Gy



Primer 3

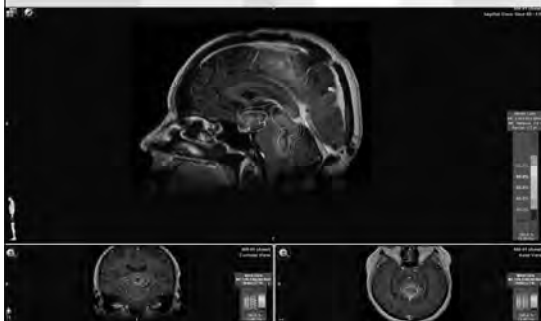
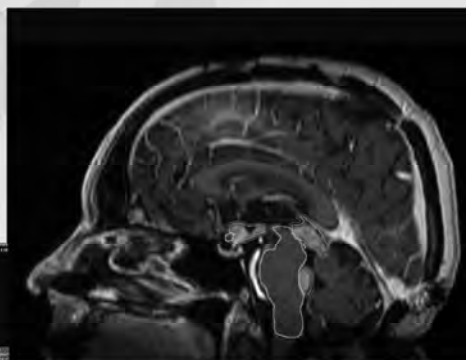
obsevanje ventrikularnega sistema
36 Gy # 12 frakcij po 3 Gy
CT 11. 11. 2015 regres

še stereotaktični boost



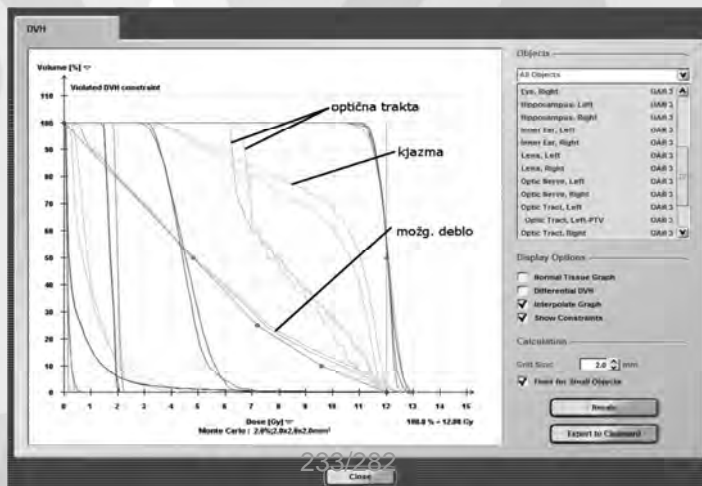
Primer 3

dodatek:
12 Gy # 3 frakcije
po 4 Gy



Primer 3

omejitve za radiokirurgijo presežene, možna SRT



Primer 3

Tumorji kontrolirani 10 mesecev nato progres

V vmesnem času zdravljena še s tarčno terapijo zaradi karcinoma pljuč



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



OMEJITVE SRS

- ni primerna za tumorje, kjer težave povzročajo učinek mase
- možgansko deblo: v 1 frakciji največ 1 ml 12 Gy
- radionekroza odvisna od volumna in odmerka
- SRT (lokalna RT visoke natančnosti)
 - primerna za večje lezije, za lezije v predelih, kjer bi s SRS povzročili nove izpade
 - ker je frakcionirana je potrebna še bolj natančna izbira bolnikov





fiksacija s stereotaktičnim okvirjem
dobra fiksacija
ni slikovno vodeno
ni za več frakcij
nevrokirurg

fiksacija z masko
fiksacija slabša
IGRT
možna frakcionacija
enostavna



Zaključki

- Stereotaktična radiokirurgija je učinkovito orodje za paliacijo omejenega števila možganskih zasevkov
 - postopek je enakovreden operativnemu zdravljenju
 - ni invaziven
 - ambulanten
- GLEDE NA KLINIČNE REZULTATE NI RAZLIK V USPEHU ZDRAVLJENJA GLEDE NA TEHNIKO
 - NovalisTx vs Cyber knife vs Gamma knife
- multiple lezije ? (<5 vs 5-10)



ZAKLJUČKI

- postopek izvajamo pri zasevkih v centralnem živčevju
- stereotaktično zdravljenje zasevkov drugod po telesu (pljuča, hrbtenica)
- v pripravi tudi jetra



ZAKLJUČKI

- v letu 2010 na OI pričel obratovati NovalisTX
- 2016 pričetek ekstrakranialne stereotaksije
 - pljuča
 - solitarne lezije v hrbtenici (prve izkušnje v pripravi protokol)
 - jetra (v pripravi)
 - prostata (v pripravi, potreba?)
 -





14. Šola o melanomu

Onkološki inštitut

Prikaz bolnikov

Katarina Šmuc Berger,
spec. dermatovenerologije
Splošna 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
- Izrežemo sumljive spremembe

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 mitози/mm², v melanocitnem nevasu
- 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

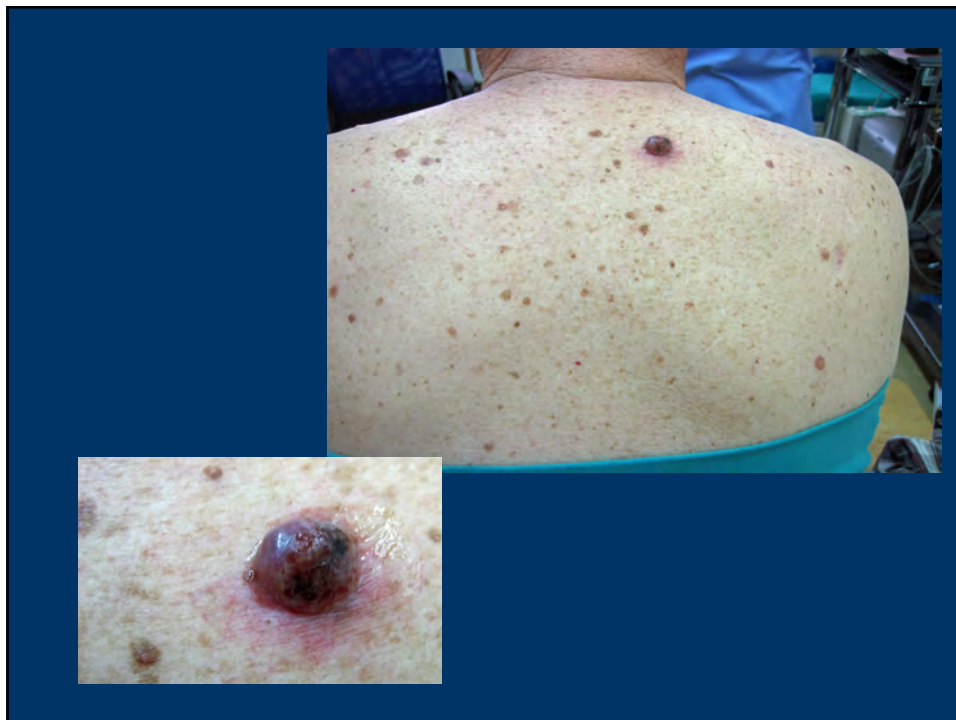


Obravnava :

- Ekscizija
- Maligni melanom in situ v preeksistenčnem melanocitnem nevasu
- 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

Š.M., ♀, 78, let

- Razjeda na peti, več mesecev
- Preveze s strani sorodnice
- Sprememba se širi
- Gospa ne more več stopiti na nogo



Ni vsaka razjeda na stopalu žilne etiologije!

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 našteto | 0% |



Melanom?



A



B



C



D

Odgovori

- 1 : A+C
- 2 : A+B+C
- 3 : A+B+C+D
- 4 : C

Melanom?

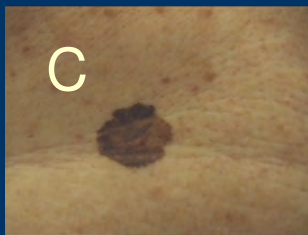
1. A in C	0%
2. A, B in C	0%
3. A, B, C in D	0%
4. C	0%



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

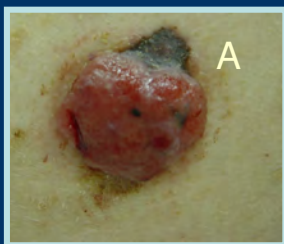
Melanom? Vsi!



Odgovori

- 1 : A+C
- 2: A+B+C
- 3: A+B+C+D
- 4: C

Melanom?



Odgovori :

- 1: B+C
- 2: A+B+C
- 3: A+B+C+D
- 4: C

Melanom?

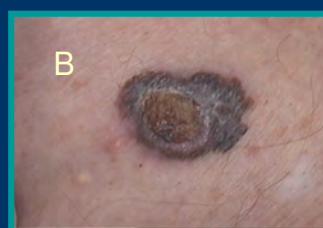
- | | |
|-----------------|----|
| 1. B in C | 0% |
| 2. A, B in C | 0% |
| 3. A, B, C in D | 0% |
| 4. C | 0% |



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



Nodularni, Breslow 6.6,
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?

A



B






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

14. ŠOLA O MELANOMU

Predstavitev kliničnih primerov bolnikov z melanomom z vidika dermatologa

Tomi Bremec

Dermatovenerološka klinika, UKC Ljubljana

*PRIMER 1

Anamneza:

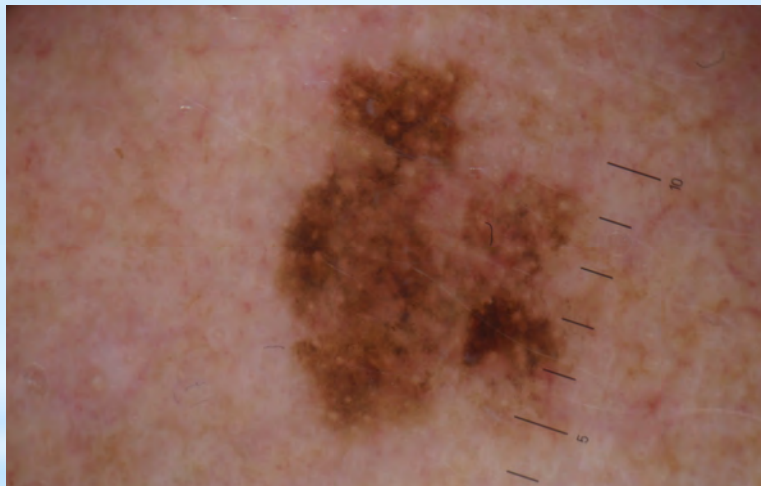
- 68-letna gospa B.E. prihaja na pregled pigmentnih znamenj
- opaža znamenje na levem licu, ki se povečuje
- družinska anamneza glede kožnega raka je negativna

Dermatološki status:

- na levem licu temno pigmentirana makula, dermatoskopsko suspektna za melanom
- drugje na koži melanocitni nevusi, seboroične keratoze in hemangiomi



Klinična slika



Dermatoskopska slika

Terapija:

- gospa prejme napotnico pod nujno za kirurga plastika za ekscizijo suspektne lezije v celoti

Patohistološki izvid:

A) Koža in podkožje levega lica, ekscizija

Maligni melanom, nivo po Clarku II, globina tumorja po **Breslowu 0,20 mm**. Prisotna je radialna rast površinsko rastočega tipa. Prisotna je vertikalna rast epiteloidnoceličnega tipa. **Ni ulceracije**. V invazivni komponenti tumorja **ni mitoz (0/1 mm²)**. Pigmentacija je zmerna. V bazi tumorja je znatna limocitna infiltracija. Prisotni so znaki regresije tumorja. Prisoten je spremljajoči melanocitni intradermalni kongenitalni nevus. Ni vaskularne invazije. Ni satelitskih mikroinfiltratov. Stranski kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani. Tumor je 3 mm oddaljen od stranskega kirurškega roba. Kirurški rob v globini ni tumorsko infiltriran. Tumor je 5 mm oddaljen od kirurškega roba v globini. Na koži zunaj tumorja je solarna elastoza.

- pri gospe je bil opravljen ponovni izrez ležišča primarnega melanoma (reakscizija) z 1 cm varnostnim robom

Patohistološki izvid:

A) Koža levega lica, reekscizija

Brazgotinsko tkivo in intradermalni melanocitni nevus.

Brazgotina leži centralno v vzorcu, sega preko celotnega dermisa, deloma v subkutano maščevje. Ob robu ekscizata izven brazgotinskega tkiva je dermalni melanocitni nevus, ki raste preko vse debeline dermisa. V povrhnjem dermisu so dobro razmejeni otočki izaziteje epiteloidnih melanocitov z zmerno stopnjo displazije, z globino melanociti dozorevajo, urejajo se v "proliferacijske noduse". Koža izven tumorja kaže intenzivno solarno elastoza.

KOMENTAR

Ni rezidualnega melanoma.

*PRIMER 2

Anamneza:

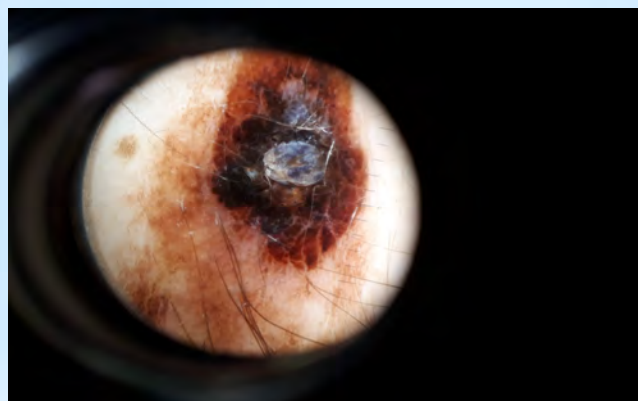
- 38-letni gospod S.R. prihaja na pregled zaradi spreminjanja pigmentnega znamenja na hrbtu ledveno
- družinska anamneza glede kožnega raka je negativna

Dermatološki status:

- desno ledveno lezija suspektna za melanom
- drugje na koži melanocitni nevusi in solarni lentigi, klinično in dermatoskopsko nesuspektno
- regionalne bezgavke niso tipno povečane



Klinična slika



Dermatoskopska slika

Terapija:

- gospoda pod nujno napotimo napotimo h kirurgu plastiku za ekscizijo suspektne lezije
- Povzetek patohistološkega izvida:
 - maligni melanom desno ledveno
 - debelina po Breslowu 1,71 mm
 - 2 mitози/mm²
 - brez ulceracije
- gospod je bil napoten na OI za nadaljnje zdravljenje (biopsijo varovalne bezgavke (BVB) in sočasno reekscizijo)
- Izvid BVB: negativen

*PRIMER 3

Anamneza

- 67-letni gospod B.A. prihaja na pregled zaradi lezije v zatilju desno, ki jo opaža od otroštva
- omenjena lezija se je bistveno povečala v zadnje pol leta
- družinska anamneza glede kožnega raka je negativna

Dermatološki status

- okcipitalno desno melanom
- regionalne bezgavke niso tipno povečane
- po telesu melanocitni nevusi in solarni lentigi, klinično in dermatoskopsko nesuspektni



Klinična slika



Klinična slika

Terapija

- gospoda pod nujno napotimo za izrez suspektne lezije h kirurgu plastiku

- Patohistološki izvid

A) Koža okcipitalno, ekscizija:

Melanom, Clark IV, globina invazije 13,5 mm (Breslow)

Prisotna je radialna rast površinsko rastočega tipa. Prisotna je vertikalna rast mešanoceličnega tipa. Ni ulceracije. Število mitoz 4/mm². Tumor je blago do zmerno pigmentiran. V tumorju je blaga limocitna vnetna infiltracija. Ni znakov regresije tumorja. Ni spremljajočega melanocitnega nevusa. Priostna je melanomska limfangioza. V dermisu in podkožju ob in pod melanomom je več satelitskih mikroinfiltratov, ki merijo v največjem premeru do 1,5 mm. Stranski kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani, od stranskega kirurškega roba je invazivni melanom (eden od satelitskih mikroinfiltratov) oddaljen 1 mm. Globoki kirurški rob ni tumorsko infiltriran, od globokega kirurškega roba je invazivni melanom (eden od staelitskih mikroinfiltratov) oddaljen 0,8 mm.

KOMENTAR: Glede na globino invazije in satelitske mikroinfiltrate bomo napravili molekularno-genetsko preiskavo za dokaz mutacije gena BRAF in drugih relevantnih genov.

- gospoda z izvidom histopatološke preiskave napotimo na melanomski konzilij na OI za nadaljnje zdravljenje

Kontrolni pregled pri dermatologu (6 mesecev po odkritju melanoma):

- pri gospodu z melanomom okcipitalno desno (Breslow 13,5 mm, brez ulceracije, 4 mitoze/mm²) je bila biopsija varovalne bezgavke pozitivna
- opravljena je bila cervikalna limfadenektomija desno
- gospod je bil pooperativno zdravljen z radioterapijo

*PRIMER 4

Anamneza

- 39-letna gospa D.T. prihaja na pregled zaradi lezije ob levi lopatici, ki jo opaža približno 4 leta
- melanoma v družini ni

Dermatološki status

- paravertebralno torakalno levo lezija suspektna za melanom
- drugje na koži brez suspektnih lezij
- regionalne bezgavke niso tipno povečane



Terapija

- gospo z nujno napotnico napotimo h kirurgu plastiku za ekscizijo suspektne lezije

Povzetek patohistološkega izvida

- maligni melanom
 - Breslow 0,6 mm
 - brez ulceracije
 - brez mitoz
-
- pri gospe je bila opravljena reekscizija (ponovni izrez) ležišča primarnega melanoma z 1 cm varnostnim robom

Hvala za pozornost!



PRIMER ZDRAVLJENJA Z ELEKTROKEMOTERAPIJO

N. Glumac, M. Snoj, G. Serša

13. šola melanoma

Ljubljana, 10.3.2017

POVZETEK II.

- Zdravljenje multiplih kožnih in podkožnih metastaz melanoma
- Pri majhnem številu metastaz na dostopnih mestih je kirurška ekscizija še vedno najprimernejši način zdravljenja
- Alternative:
 - A. Izolirana (infuzija) perfuzija uda
 - B. Radioterapija
 - C. Laserska evaporacija
 - D. Elektrokemoterapija



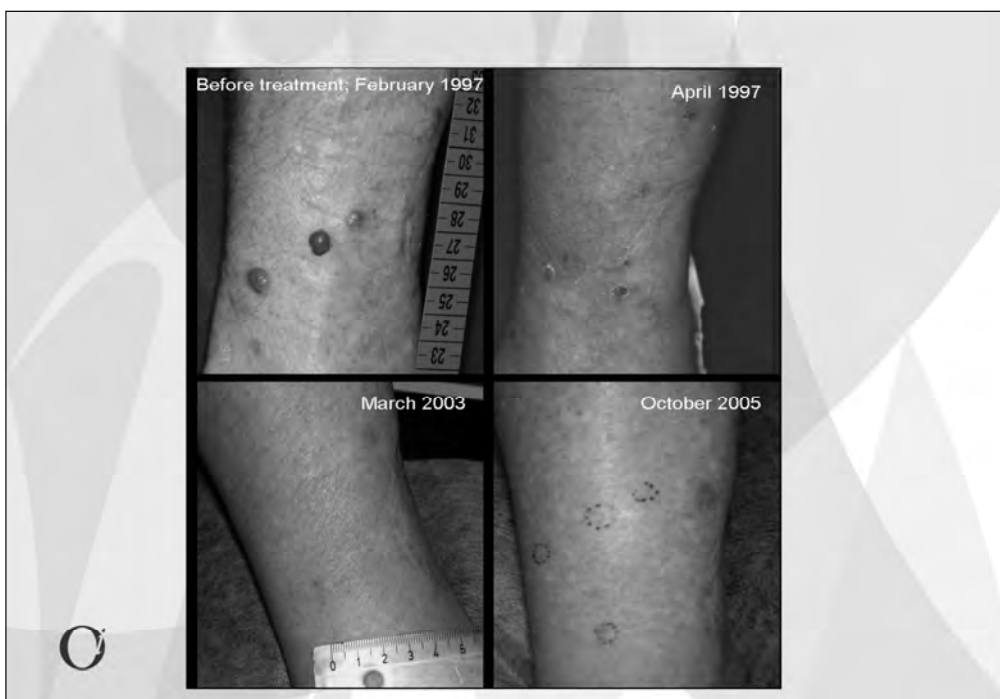
ELEKTROKEMOTERAPIJA

- Intratumorska ali iv. injekcija cisplatina (Platinol, 1 mg/100 mm³)
- Interval med injekcijo cisplatina in aplikacijo električnih impulzov je med 1 in 8 minutami
- Električni impulzi dolžine 100 μ s, amplitude 910 V in frekvence 1 Hz – preko 2 kovinskih elektrod z medsebojno razdaljo 7 mm
- Vozliči večji od 7 mm so tretirani večkrat, tako da je zajeta celotna površina tumorja



ELEKTROKEMOTERAPIJA

- Metastaze – razvoj sprememb po zdravljenju
 - Eritem in edem metastaz do 2. tedna
 - Površinska krusta, ki odpade po 4. do 8. tednih
 - Rahlo depigmentirana koža z minimalno retrakcijo
 - S časom tudi slednje spremembe izginejo



ELEKTROKEMOTERAPIJA

- FILM



PRIMER BOLNICE

- 57 letna bolnica, zdrava
- 1992: široka ekscizija melanoma, Breslow 1,3 mm na sprednji strani desnega gležnja
- Brez dodatnega zdravljenja



PRIMER BOLNICE

- Januar 1997
- Multipli kožni in podkožni vozlički (16) na desni goleni, velikosti od 4 do 18 mm
- Citološka punkcija: metastaze melanoma
- UZ abdomna in RTG pc: brez znakov razsoja



ELEKTROKEMOTERAPIJA

- Februar - Maj 1997
- 5 ciklov elektrokemoterapije na 1-2 tedna
- Vključno z zdravljenjem dodatne 16 mm metastaze na stegnu, ki se je pojavila pred 5 ciklusom
- Splošna anestezija



ELEKTROKEMOTERAPIJA

- Avgust 1997
- Dosežen popoln odgovor metastaz
- Razen tumorja v predelu gležnja, ki se je povečal na 6 cm in ekzulceriral
- Odstranjen kirurško z ekscizijo in krioterapijo baze, defekt zaceljen per secundam



ELEKTROKEMOTERAPIJA

- Avgust 2005
- 2 podkožni metastazi na desni nogi pod (7 mm) in nad (13 mm) kolenom
- Obe sta bili tretirani z elektrokemoterapijo s cisplatinom z enakimi parametri kot pri prvem zdravljenju
- Odgovor na zdravljenje je bil enak – popoln



POVZETEK I.

- Zdravljenje multiplih kožnih in podkožnih metastaz melanoma z elektrokemoterapijo s cisplatinom je dalo popoln odgovor za dobo 8 let
- Smiselna ponovitev zdravljenja
- Multiple kožne in podkožne metastaze naj bi nastale z intralimfatičnim širjenjem tumorskih celic, zato je dolgotrajen popoln odgovor težko doseči



POVZETEK II.

- Pri majhnem številu metastaz na dostopnih mestih je kirurška ekscizija še vedno najprimernejši način zdravljenja
- Alternative:
 - Izolirana infuzija/perfuzija uda
 - Radioterapija
 - Laserska evaporacija
 - Elektrokemoterapija



13. šola melanoma

THE END



13. šola melanoma

THE END

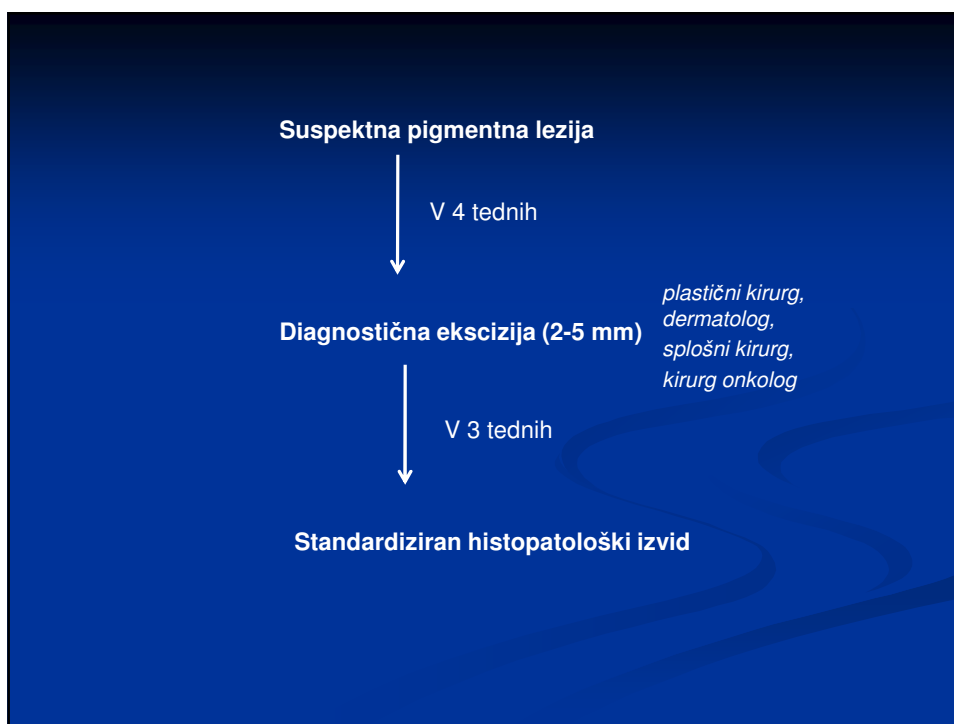


Melanom klinična pot

Marko Hočevar, Janja Ocvirk, Primož Stojan, Tomi Bremec, Tanja Ručigaj, Barbara Perić, Boštjan Luzar, Martina Reberšek, Marko Boc, Jože Pižem, Katarina Karner

Klinična pot – zakaj?

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



Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
0	In situ melanom	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog (ob prvi kontroli)</i>	Široka ekscizija (5mm) v 3 mesecih <i>Plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog</i>	Ni potrebno	Lokoregionalno kirurg 1x po eksciziji v 1. mesecu Ostala koža dermatolog 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	>95%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IA	T1a < 0,8 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog</i> (<i>ob prvi kontroli</i>) Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Plastični kirurg,</i> <i>dermatolog,</i> <i>splošni kirurg,</i> <i>kirurg onkolog</i> Ob simptomih in znakih: rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (1 cm) v 3 mescih <i>Plastični kirurg,</i> <i>dermatolog,</i> <i>splošni kirurg,</i> <i>kirurg onkolog</i>	Ni potrebno	Lokoregionalno <i>kirurg</i> 1x po eksciziji v 1. mesecu Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	95%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IB	T1b 0,8-1,0 mm brez ulceracije < 0,8 mm ulceracija ali T2a >1,0–2,0 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog</i> (<i>ob prvi kontroli</i>) Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Kirurg onkolog</i> Ob simptomih in znakih: rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (1-2 cm) SLNB v 3 mesecev po diagnozi <i>Kirurg onkolog</i> Pozitivna SLNB glej Stadij III	Ni potrebno	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto <i>Kirurg onkolog</i> (<i>prvo leto</i>) Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3- 6 mesecev po eksciziji	89-91%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IIA	T2b >1,0–2,0 mm ulceracija T3a >2,0-4,0 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog</i> (ob prvi kontroli) Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Kirurg onkolog</i> Ob simptomih in znakih: rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi <i>Kirurg onkolog</i> Pozitivna SLNB glej Stadij III	Ni potrebno	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2 leti, 6 mesecev 3.-5. leto <i>Kirurg onkolog</i> (prvi dve leti) Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	77-78%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IIB	T3b >2,0-4,0 mm ulceracija T4a > 4,0 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog</i> (ob prvi kontroli) Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Kirurg onkolog</i> Ob simptomih in znakih: rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi <i>Kirurg onkolog</i> Pozitivna SLNB glej Stadij III	Ni potrebno ali IFN v 2 mesecih <i>internist onkolog</i>	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2letni, 6 mesecev 3.-5. leto <i>kirurg onkolog</i> (5 let) Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	63-67%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IIC	T > 4,0 mm ulceracija	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog</i> (ob prvi kontroli) Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Kirurg onkolog</i> Ob simptomih in znakih: rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi <i>Kirurg onkolog</i> Pozitivna SLNB glej Stadij III	Ni potrebno ali IFN v 2 mesecih <i>internist onkolog</i>	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto <i>kirurg onkolog</i> (5 let) Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	45%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
III A	T1a/b- T2a N1a/2a	Razmislimo o PET-CT Določitev BRAF statusa iz metastaze (primernege tumorja)	Radikalna limfadenektomia v 2-4 tednih <i>ali</i> <i>aktivno spremljanje (UZ regionalnih bezgavk na 3-12 mesecev)</i> <i>Kirurg onkolog</i>	↓ rizični (<1mm) IFN/nič ↑ rizični (>1mm) <i>BRAF mutirani</i> <i>BRAF+MEK inhibitor.</i> <i>BRAF nemutirani</i> ↑ dozni <i>Ipilimumab 3 leta*</i> <i>Nivolumab 1 leto*</i> v 2 mesecih <i>internist onkolog</i>	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto <i>kirurg onkolog</i> (5 let) Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	69%

* Po razvrstitvi na listo zdravil

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
III B	T1a/b- T2a N1b/c ali N2b T2b-3a N1a-2b	PET-CT z/brez MR možganov Namesto PET-CT lahko CT toraksa, abdomna in medenice s kontrastom V 4 tednih do začetka zdravljenja Določitev BRAF statusa iz metastaze (primernega tumorja)	Radikalna limfadenektomi a ali ILP ali radikalna ekscizija <i>Kirurg onkolog</i> <i>Obsevanje</i> <i>Radioterapevt</i> <i>Sistemske zdravljenje</i> <i>Internist onkolog</i>	Obsevanje v 6 tednih: +multiple bezgavke (≥1-3) Velikost bezgavk ≥3-4 cm Perikapsularna/invazija v sosednji organ Regionalni re-relaps <i>Radioterapevt</i> <i>BRAF mutirani</i> <i>BRAF+MEK inhibitor*</i> <i>BRAF nemutirani</i> ↑ <i>dozni Ipilimumab 3 leta*</i> <i>Nivolumab 1 leto v 2 *mesecih internist onkolog</i>	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto <i>kirurg onkolog (5 let)</i> Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	45%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
III C	T1a-T3a N2c/N3a/b/ c T3b/4a N≥1 T4b N1a-2c	PET-CT z/brez MR možganov Namesto PET-CT lahko CT toraksa, abdomna in medenice s kontrastom V 4 tednih do začetka zdravljenja	Radikalna limfadenektomi a ali ILP ali radikalna ekscizija <i>Kirurg onkolog</i> <i>Obsevanje</i> <i>Radioterapevt</i> <i>Sistemske zdravljenje</i> <i>Internist onkolog</i>	<i>BRAF mutirani</i> <i>BRAF+MEK inhibitor*</i> <i>BRAF nemutirani</i> ↑ <i>dozni Ipilimumab*</i> <i>3 leta</i> <i>Nivolumab ali pembrolizumab v 2 mesecih internist onkolog</i>	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto <i>kirurg onkolog (5 let)</i> Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	30 %
III D	T4b N3a/b/c	Določitev BRAF statusa iz metastaze (primernega tumorja)				

* Po razvrstitvi na listo zdravil

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IV	Katerikoli T Katerikoli N M1	Citološka punkcija PET-CT z/brez MR možganov Namesto PET-CT lahko CT toraksa, abdomna in medenice s kontrastom Določitev BRAF statusa iz metastaze (primernega tumorja)	Sistemsko zdravljenje Kemoterapija Imunoterapija (pembrolizuma ali nivolumab ali ipilimumab) Tarčno zdravljenje (BRAF * MEK inh) Obsevanje Kirurgija ali Simptomatsko zdravljenje	Ob simptomih in znakih	<5 %

Epi O STR

KLINIČNI REGISTER KOŽNEGA MELANOMA

Register raka Republike Slovenije

izr. prof. dr. Vesna ZADNIK, dr. med., spec.

Onkološki inštitut Ljubljana
Epidemiologija in register raka
www.slora.si
vzadnik@onko-i.si

Register raka Republike Slovenije

Služba za zbiranje in obdelavo podatkov o vseh novih primerih raka (incidenci) in o preživetju bolnikov z rakom.

- Na Onkološkem inštitutu Ljubljana: Ur. I. RS, št. 47/15
- Prijavnice, ki jih pošiljajo iz bolnišnic in diagnostičnih centrov, izjemoma iz ambulant osnovnega zdravstvenega varstva
- Podatki o osebi, bolezni in zdravljenju

MELANOM

- Lokacija telesa
- Histološke različice
- TNM, Breslow, Clark
- KRG (varovalna b., rob, ustanova)
- Sistemsko (KT, biološka - da/ne)
- RT (da/ne)
- Datumi (incidenca, preživetje)



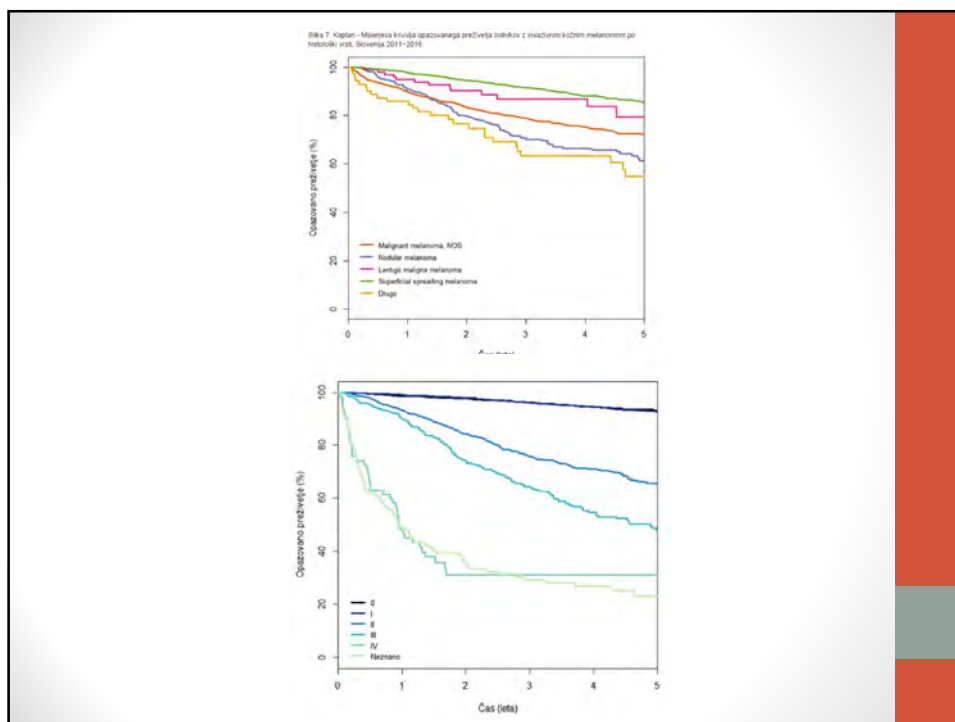
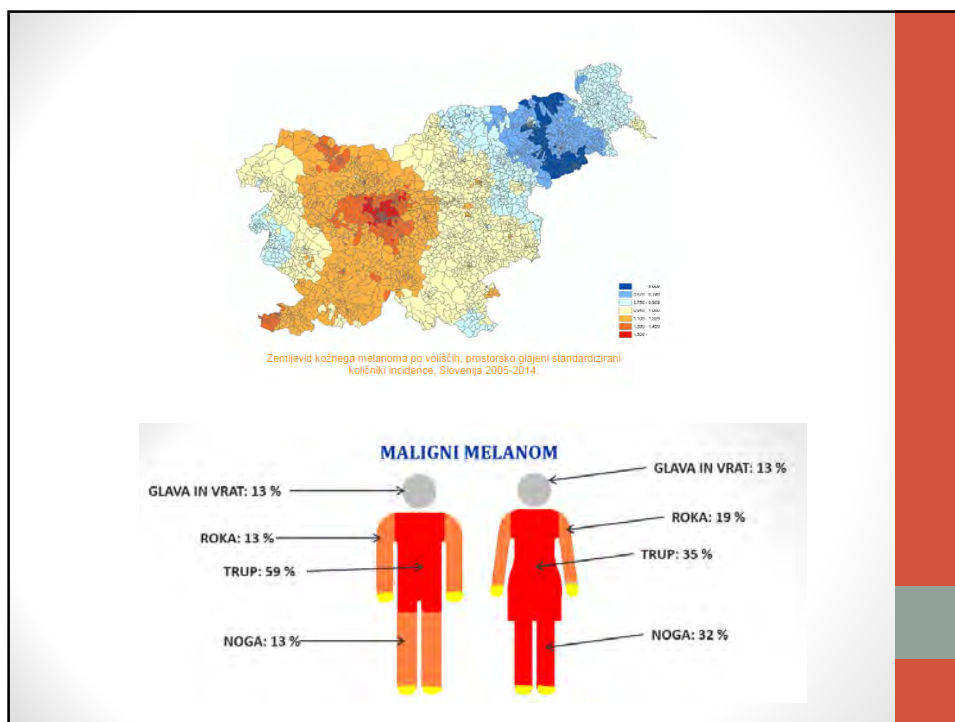
Državni program obvladovanja raka: SPREMLJANJE BREMENA RAKA

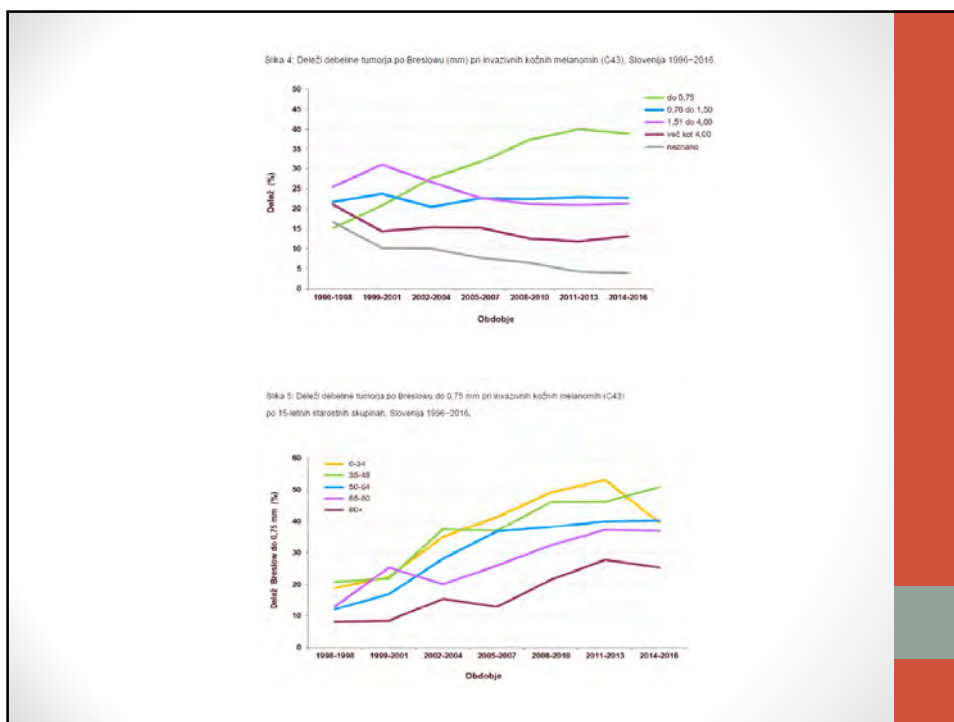
VZPOSTAVITEV KLINIČNIH REGISTROV

za izbrane vrste rakov se razširi nabor podatkov, ki jih spremlja Register raka Republike Slovenije, tako, da le-ti omogočajo pripravo kazalnikov za vrednotenje kakovosti obravnave onkološkega bolnika:

- 5 lokacij ... MELANOM!
- Aktivno zbiranje podatkov
- Sprotni podatki (zamik do 1. leta)







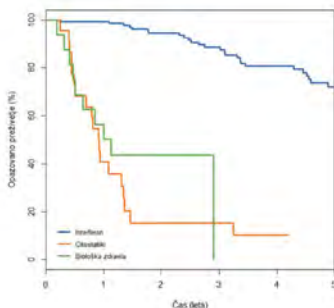
Bolnica ugotovitve	2011-2016	
	Št.	%
Splošna bolnišnica Celje	430	9,66
Splošna bolnišnica Jesenice	302	6,78
Univerzitetni klinični center Ljubljana	1413	31,74
Onkološki inštitut Ljubljana	166	3,73
Univerzitetni klinični center Maribor	393	8,83
Splošna bolnišnica Murska Sobota	129	2,90
Splošna bolnišnica Novo mesto	203	4,56
Sanatorij Rožna dolina	31	0,70
AKD D.O.O.	119	2,67
DERMATOLOGIJA BARTENJEV - ROGL D.O.O.	230	5,17
VOK MARKO-DERMATOVENEROLOŠKA ORDINACIJA	131	2,94
Estetika Fabijan	64	1,44
Zdravilišče Rogaška - Zdravstvo d.o.o.	58	1,30
JANEŽIČ TOMAŽ DR.MED.	41	0,92
ARSDERMA D.O.O.	41	0,92
Ostale zasebne ordinacije	158	3,55
Zdravstveni dom	104	2,34
Ostale ustanove**	439	9,86
SKUPAJ	4452	100,00

Vrsta 1. zdravljenja	2011-2016	
	Št.	%
Brez zdravljenja	60	1,9
Kirurgija in sistemska terapija	141	4,3
Kirurgija in radioterapija	150	4,6
Kirurgija, radioterapija in sistemska terapija	17	0,5
Radioterapija in sistemska terapija	5	0,2
Kirurgija (izključno)	2842	87,6
Sistemska terapija (izključno)	12	0,4
Radioterapija (izključno)	16	0,5
Skupaj	3243	100

Tabela 10a: Število in deleži bolnikov z invazivnim kožnim melanomom po vrsti sistemske terapije v okviru prvega zdravljenja, Slovenija 2011–2016.

Vrsta sistemske terapije v okviru prvega zdravljenja	2011		2012		2013		2014		2015		2016		2011–2016	
	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%
Interferon	31	75,6	24	82,8	20	74,1	18	81,8	20	83,3	24	75,0	137	78,3
Citostatiki	10	24,4	5	17,2	4	14,8	2	9,1	0	0,0	1	3,1	22	12,6
Biološka zdravila	0	0	0	0	3	11,1	2	9,1	4	16,7	7	21,9	16	9,1
Skupaj sistemska terapija	41	100	29	100	27	100	22	100	24	100	32	100	175	100

Slika 11: Kaplan - Meierova krivulja opazovanja preživetja bolnikov z invazivnim kožnim melanomom po vrsti sistemske terapije, Slovenija 2011–2016.



RRRS-KRMel: KLINIČNI REGISTER MELANOM Register raka Republike Slovenije

- Razširjen nabor podatkov:
 - HISTOLOŠKE ZNAČILNOSTI
 - ZAMEJITEV, BRAF
 - KIRURGIJA – re-ekscizije, operaterji
 - SISTEMSKA TERAPIJA – vrsta, doze, odziv

Preverjeni bolniki (1)

Datum ponov: Vrij. dat. ponov: Čas do ponov: Vrsta ponov: Oddaj zasnovi

0. DATUM JE

Zakaj zd Mojece v RRSS

Vista Operacije ▼

- 1 - Ekscizija
- 2 - Reekscizija
- 3 - Biopsija varovalne brazgave
- 4 - Lintadenektomija
- 5 - In izobilni metastaze
- 6 - Oddoljene metastaze
- 7 - ILP
- 8 - EXT
- 9 - Elektrokagulacija
- 10 - Elektrokoterapija

Vista operacije	Dat posaj	Vzrok obravnave	Mesto raka in histo	Op. izvedena	Bolnica	Drugo	Status
1 - Ekscizija	25.04.2017	1 - Prvo zdravljenje	8721.13 - Prvi kot. : 0 - NEPARNI ORGAN	0 - Operacija izvedena po programu	14 / 26 / 30; 14 / 72 / 999	TUMORJA; 0 - Niso tumorsko infiltrirani; 0 - Niso tumorsko infiltrirani	2 - Zaključen
2 - Reekscizija	10.08.2018	1 - Prvo zdravljenje	8721.13 - Prvi kot. : 0 - NEPARNI ORGAN	0 - Operacija izvedena po programu	10 / 999 / 999; 10 / 999 / 999	1 - RO, NI OSTANKA TUMORJA;	2 - Zaključen
3 - Biopsija varovalne brazgave	10.08.2017	1 - Prvo zdravljenje	: 13 - Prvi kot.;	0 - Operacija izvedena po programu	10 / 999 / 999; 10 / 999 / 999	1. 3. 3. 0. 1 - RO, NI OSTANKA TUMORJA;	2 - Zaključen

App version: 0.4.28

Operater 28 - Gregorčič Mirja ▼

Bolnica 14 - UNIVERZITETNI KLINI ▼

Oddelek 26 - KIRURŠKA SLUŽBA ▼

Pododdelek 30 - ODDELEK ZA PLASTI ▼

Oper. izvedena 0 - Operacija izvedena po p ▼

Patolog 34 - Štepec Vesna ▼

Bolnica 14 - UNIVERZITETNI KLINI ▼

Oddelek 72 - ODDELEK ZA PATOLC ▼

Pododdelek 999 - PODODDELEK NI ZH ▼

Št. preparata 7045/2017

Lokacija 13 - Prvi kot ▼

Lokacija dodatno

Lateralnost 0 - NEPARNI ORGAN ▼

Št. melanom. nev. 1

KODO:M 8721 - nodular melan ▼

Malignost 3 - MALIGNI ▼

Način odvzema 1 - Ekscizija ▼

Clark 2 - II ▼

Bredow 3.2 mm

Št. mitoz na mm2 3

Radikalna rasti 0 - Ne ▼

Vertikalna rasti 1 - Epiteloidnoceliceznega tipa ▼

Uficeracija 1 - Prisot ▼ 2.5 mm

Pigmentacija 2 - Blaga do zmerna ▼

Limfocitna infiltracija 2 - Blaga ▼

Regresija 0 - Ne ▼

Radikalnost operacije 1 - RO, NI OSTANKA TUMORJA ▼

Vaskular. invazija 0 - Ne ▼

Perinev. invazija 9 - Neznano ▼

Satelitski mikroinfiltrati 0 - Ne ▼

Stranski robovi 0 - Nišo t ▼ 3 mm

Globoki robovi 0 - Nišo t ▼ 5.5 mm

Patolog št 4b - 4b ▼

Koda zurnje tumorja 9 - Neznano ▼

Spr. melanocitni n. 1 - Displastini ▼

PATOLOGIJA:
Vsebinski svetovalec: prof. dr. Boštjan LUZAR

KIRURGIJA:
Vsebinska svetovalec: prof. dr. Marko HOČEVAR, dr. Barbara PERIČ

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE:
Vsebinski svetovalec: prof. dr. Janja OCVRK

The screenshot shows a web-based form for melanoma registration, divided into two main sections: 'Demografski podatki' (Demographic data) and 'Dijavni dejavniki' (Risk factors).

Demografski podatki:

- Datum pregleda: [text input]
- Dermatolog: [dropdown menu]
- Bolnica: [dropdown menu]
- Oddelek: [dropdown menu]
- Pododdelek: [dropdown menu]
- Število znamenj: [text input]
- Prijetnost aktinskih keratoz: [dropdown menu]
- Število atipičnih znamenj: [text input]
- Dermatološka: [dropdown menu]
- Pregled kože: [dropdown menu]

Dijavni dejavniki:

- Prostovoljna privolitvena:
- Piklic na prstem: [dropdown menu]
- Fototip kože: [dropdown menu]
- Hude sončne opekline pred 18. letom: [dropdown menu]
- Število tednov letno na počitnicah: [text input]
- Pogostost dejavnosti na soncu: [dropdown menu]
- Število obiskov solarija: [text input]
- Število let obiskovanja solarija: [text input]
- Družinska anamneza melanoma: [dropdown menu]
- Osebná anamneza kožnega raka: [dropdown menu]

RRRS-KRMel: KLINIČNI REGISTER MELANOM Registra raka Republike Slovenije

- Testni primer kliničnega registra
- Vzpostavljen v okviru OIL projekta na RRRS leta 2017
- Podatki za leto 2016 in naprej
- Aktivna registracija: deljeno papirno-elektronsko zbiranje podatkov
- Kazalniki obravnave na voljo 1 leto po diagnozi in naprej

14. ŠOLO MELANOMA SO PODPRLE NASLEDNJE DRUŽBE:

NOVARTIS

ROCHE

MSD

SANOFI GENZYME

SERVIER

AMGEN

EWOPHARMA

ELI LILLY

PFIZER

TEVA