



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA **80** let
years



Slovensko
Zdravniško
Društvo

**KATEDRA ZA ONKOLOGIJO
SEKCIJA ZA INTERNISTIČNO
ONKOLOGIJO**

**15. ŠOLA
MALIGNEGA
MELANOMA**

**ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
15. MAREC 2019**

Strokovni odbor:

izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
prof. dr. Marko Hočevar, dr.med.
prof. dr. Primož Strojan, dr.med.
asist. dr. Martina Reberšek, dr.med.
dr. Tanja Mesti, 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.
izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
dr. Tanja Mesti, dr.med.

Organizator in izdajatelj (založnik):

Onkološki inštitut Ljubljana
Sekcija za internistično onkologijo
Katedra za onkologijo

Ljubljana, marec. 2019

VSEBINA 15. ŠOLE MALIGNEGA MELANOMA:

<i>V. Zadnik</i> Epidemiologija-Klinični register-Podatki registra za leto 2017.....	7
<i>B. Perić:</i> Genetika melanoma.....	15
<i>T. Mesti, J. Ocvirk:</i> Vloga biomarkerjev v sistemske zdravljenju melanoma	25
<i>A. Dugonik:</i> Obravnavo bolnika s sumom na melanoma.....	38
<i>M. Marolt-Mušič:</i> Slikovne preiskave pri bolnikih z melanomom	58
<i>B. Luzar, J. Pižem:</i> Vloga patologa v diagnostiki malignega melanoma.....	80
<i>M. Hočevnar:</i> Kirurško zdravljenje malignega melanoma.....	92
<i>M. Reberšek, J. Ocvirk:</i> Sistemske dopolnilno zdravljenje malignega melanoma.....	108
<i>M. Pernek, J. Ocvirk:</i> Primer bolnika – prikaz bolnika na dopolnilnem tarčnem zdravljenju.....	119
<i>N. Hribernik, M. Reberšek:</i> Primer bolnika – prikaz bolnika na dopolnilnem zdravljenju z imunoterapijo.....	124
<i>P. Strojani:</i> Mesto radioterapije v zdravljenju malignega melanoma.....	132
<i>M. Reberšek:</i> Sistemske zdravljenje napredovalnega malignega melanoma-kemoterapija.....	141
<i>J. Ocvirk:</i> Sistemske zdravljenje napredovalnega malignega melanoma-imunoterapija.....	155
<i>M. Ignjatovič, J. Ocvirk:</i> Primer bolnika z napredovalim malignim melanomom – imunoterapija.....	175
<i>M. Boc:</i> Sistemske zdravljenje napredovalnega malignega melanoma-tarčno zdravljenje.....	181
<i>J. Knez, M. Boc:</i> Primer bolnika z napredovalim malignim melanomom – tarčno zdravljenje.....	190

<i>U. Smrdel:</i> Stereotaksija.....	196
<i>T. Mesti:</i> Posebne oblike melanoma.....	210
<i>K. Šmuc-Bergar:</i> Predstavitev kliničnih primerov s strani dermatologa.....	220
<i>T. Bremec:</i> Predstavitev kliničnih primerov s strani dermatologa.....	233
<i>N. Glumac, G. Serša:</i> Primer elektrokemoterapije.....	252
<i>M. Hočervar, J. Ocvirk:</i> Klinična pot obravnave bolnika z melanomom in multidisciplinarni pristop k zdravljenju.....	257

PROGRAM SREČANJA:

.....
PETEK, 15.03.2018
.....

07.30-08.30 **REGISTRACIJA UDELEŽENCEV**
.....

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

08.30-08.45 *V. Zadnik*: Epidemiologija – Klinični register – Podatki registra za leto 2017

08.45-09.05 *B. Perić*: Genetika melanoma

09.05-09.20 *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

10.20-10.40 *B. Luzar, J. Pižem*: Vloga patologa v diagnostiki malignega melanoma

10.40-10.50 **RAZPRAVA**
.....

10.50-11.00 **ODMOR**
.....

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

11.00-11.30 *M. Hočevar*: Kirurško zdravljenje melanoma

11.30-12.10 *M. Reberšek, J. Ocvirk*: Sistemsko dopolnilno zdravljenje melanoma

M. Pernek, J. Ocvirk: Prikaz primera bolnika na dopolnilnem tarčnem zdravljenju

N. Hribernik, M. Reberšek: Izkušnje z imunoterapijo v dopolnilnem zdravljenju

12.10-12.40 *Prof.dr. Dirk Schadendorf, University Hospital Essen, Germany*:

»Use of adjuvant targeted treatment in patients with BRAF+ melanoma«

12.40-13.10 **Satelitno predavanje 1**: Dopolnilno zdravljenje melanoma z pembrolizumabom

13.10-13.30 **RAZPRAVA**
.....

13.30-14.10 **ODMOR (KOSILO)**
.....

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

14.10-14.30 *P. Strojjan*: Mesto radioterapije v zdravljenju melanoma

14.30-14.45 *M. Reberšek*: Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma – kemoterapija

14.45-15.15 *J. Ocvirk*: Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma – imunoterapija

M. Ignjatović, J. Ocvirk: Primer bolnika

15.15-15.45 *M. Boc*: Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma – tarčna terapija

J. Knez, M. Boc: Primer bolnika

15.45-16.15 **Satelitno predavanje 2**: »Comprehensive immunotherapy review across different stages in Melanoma«

16.15-16.35 *U. Smrdel*: Stereotaksija

16.35-16.50 *T. Mesti*: Posebne oblike melanoma

16.50-17.05 **RAZPRAVA**
.....

17.05-17.15 **ODMOR**
.....

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

17.15-18.00 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

- 18.00-18.20 *M. Hočevar, J. Ocvirk*: Klinična pot obravnave bolnika z melanomom in multidisciplinarni pristop k zdravljenju
- 18.20-18.40 **RAZPRAVA IN ZAKLJUČKI**

Pregled bremena in obravnave bolnikov s
KOŽNIM MELANOMOM v Sloveniji
 na podlagi podatkov nacionalnega registra kožnega melanoma
 za incidenčna leta **2013 — 2017**

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

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

PETNAJSTA ŠOLA O MELANOMU
 15. marec 2019

KAZALNIKI BREMENA RAKA



Državni program obvladovanja raka



Državni program obvladovanja raka
2017-2021

6.2.8. Spremljanje bremena raka

Onkološki kazalniki, ki opisujejo breme raka v populaciji, so incidenca, umrljivost, prevvalenca in preživetje. Vsa ta podatki so ključni za spremljanje uspešnosti preobdelave primarne in sekundarne preventivi, diagnostiki, zdravljenja, rehabilitacije in paliativne oskrbe ter za raziskovanje etiologije in etioloških, ki so potrebni za obvladovanje rakavih bolezni na mestih omenjenih področjih. V podatkih o incidenci, prevvalenci in preživetju se podatki iz zbirke Registra raka Republike Slovenije (RRRS) vnašajo središča vsa Onkološki inštitut Ljubljana do leta 1990. RRRS je med najnaprednejša onkološka registra raka v Evropi.

- 1. cilj: Do konca leta 2019 v RRRS vzpostaviti aktivno registracijo raka oziroma sistem zbiranja podatkov, ki omogoča pripravo statističnih, populacijskih in kakovostnih kazalnikov o bremenu raka v državi (z završkom eno leto). Aktivna registracija raka je usklajena s sistemom in zbirko. Naslov: RRRS (OR).
- Ukrepi 1: Do konca leta 2017 bodo pripravljene analize stanja ter finančne ocene trenutnega načina obdelave in priložnosti podatkov pri izbiri onkološkega zdravstvenega varstva ter njihove registracije v RRRS. Naslov: RRRS (OR).
- Ukrepi 2: Do sredine leta 2018 bo na osnovi analize stanja in po zgledu uspešnih kliničnih in kakovostnih pripravah pripravili načrt za vzpostavitev postopnega in zaporednega podatkov, ki vključuje časovno aktivnosti in finančno oceno potrebnih virov (zdravstveni stroški, oprema, prostori). Predlagana bo aktivna registracija raka, pri kateri podatki ne posejajo več trvajajo onkološkega zdravstvenega varstva, ampak jih zbirajo neposredno v RRRS. Aktivni načrt bo do leta 2018 predložil v skladu s strani Ministrstva za zdravje. Zavezo za zdravstveno zavarovanje Slovenije za obdelavo finančnega projekta ter vzpostavitev onkološkega zdravstvenega varstva za uvedbo potrebnih zbirnih formatov in tehničnih prilagoditev. Naslov: RRRS (OR).
- Ukrepi 3: Do konca leta 2019 bo v RRRS vzpostavljen način dobrega obratovanja in registracije podatkov o boleznih z rakom, pri čemer bo prvi prihodek podatkov in kakovostnih populacijskih kazalnikov bremena raka v Sloveniji za leto 2017-2018 poročalen do konca leta 2020. Naslov: RRRS (OR) in vodstvo OR.

2. cilj: Do konca leta 2020 za najpogostejše vrste rakov vzpostaviti klinične registre oziroma za izbrane vrste rakov razširiti nabor podatkov, ki jih spremlja Register raka Republike Slovenije (RRRS), tako da omogočajo pripravo kazalnikov za vrednotenje kakovosti obravnave onkološkega bolnika. Klinični registri so usklajeni s sistemom in zbirko. Naslov: RRRS (OR).

3. cilj: Do konca leta 2020 za najpogostejše vrste rakov vzpostaviti klinične registre oziroma za izbrane vrste rakov razširiti nabor podatkov, ki jih spremlja Register raka Republike Slovenije (RRRS), tako da omogočajo pripravo kazalnikov za vrednotenje kakovosti obravnave onkološkega bolnika. Klinični registri so usklajeni s sistemom in zbirko. Naslov: RRRS (OR).

Do konca leta 2020 za najpogostejše vrste rakov vzpostaviti klinične registre oziroma za izbrane vrste rakov razširiti nabor podatkov, ki jih spremlja Register raka Republike Slovenije, tako da omogočajo pripravo kazalnikov za vrednotenje kakovosti obravnave onkološkega bolnika.

RRRS-KRMel KLINIČNI REGISTER MELANOM Register raka Republike Slovenije

RRRS: MELANOM

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



KRMel

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



EPIDEMIOLOGIJA IN REGISTRI RAKA

Pregled obravnave bolnikov s KOŽNIM MELANOMOM v Sloveniji za incidenčna leta 2013 — 2017

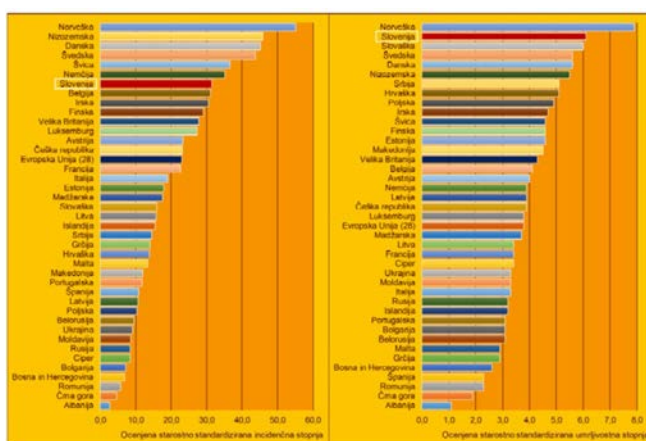
Poročilo
Kliničnega registra kožnega melanoma
PRI REGISTRU RAKA REPUBLIKE SLOVENIJE

AVTORI: ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
EPIDEMIOLOGIJA IN REGISTRI RAKA
REGISTR RAKA REPUBLIKE SLOVENIJE

dr. prof. dr. Vesna Zupnik, dr. med., specializirana javnega zdravja
dr. Tina Žagar, univ. dipl. št.
Francilka Becher, univ. dipl. org. VPS
Katarina Likar, prof. dr. med.
Agata Čampa, VPS

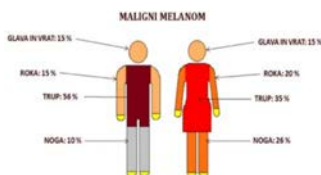
<https://www.onko-i.si/rrs/kr/>

Breme kožnega melanoma v Sloveniji in svetu [1]

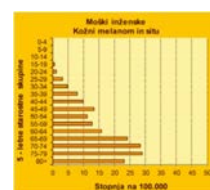
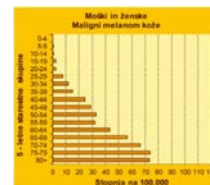


Breme kožnega melanoma v Sloveniji in svetu [2]

Osnovni epidemiološki podatki, invazivni kožni melanom (C43 po MKB10), Slovenija 2013-2017.



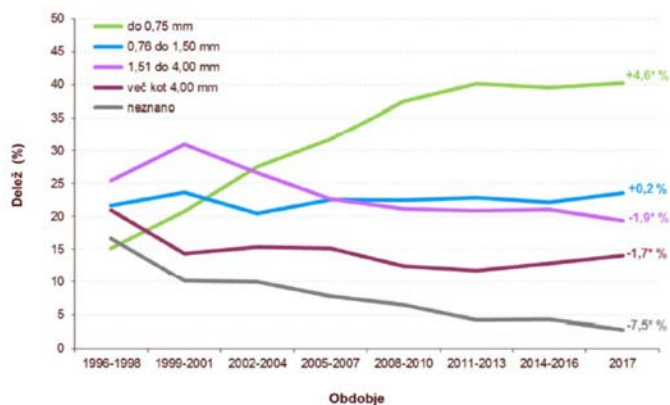
INCIDENCA	Moški	Ženske	Oba spola
Število novih primerov v enem letu	291	257	548
Odstotek med vsemi raki (%)	5,1	5,2	5,2
Mesto po pogostosti med vsemi raki	5	5	6
Odstotek med vsemi raki razen kožnega (%)	6,2	6,4	6,3
Tveganje raka do 75. leta starosti (KT) (%)	1,8	1,5	1,6
Groba incidenčna stopnja na 100.000	28,5	24,7	26,6
Starostno standardizirana incidenčna stopnja (SSS) na 100.000 (W)	16,3	14,4	15,1
Ocenjeni delež letne spremembe grobe inc. stopnje zadnjih 10 let (%)	3,8*	0,9	2,3*
Ocenjeni delež letne spremembe SSS zadnjih 10 let (%)	1,8*	-0,4	0,7
UMRLJIVOST			
Število smrti v enem letu	67	54	121
Odstotek med vsemi smrtni zaradi raka (%)	2,0	2,0	2,0
Tveganje smrti za rakom do 75. leta starosti (KT) (%)	0,4	0,2	0,3
Groba umrljivostna stopnja na 100.000	6,6	5,2	5,9
Starostno standardizirana umrljivostna stopnja (SSS) na 100.000 (W)	3,3	2,1	2,7
Ocenjeni delež letne spremembe grobe umr. stopnje zadnjih 10 let (%)	2,1	-0,4	0,9
Ocenjeni delež letne spremembe SSS zadnjih 10 let (%)	-0,6	-2,3	-1,4
PREVALENCIA			
Število živih oseb z diagnozo raka ob koncu leta 2014 (prevalenca)	2.966	3.653	6.639
1-letna prevalenca	287	266	553
5-letna prevalenca	984	899	1.883



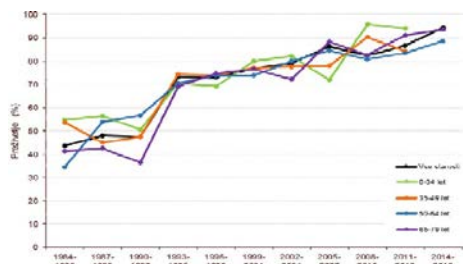
*Povprečna letna sprememba je statistično značilna pri stopnji tveganja 0,05.

Breme kožnega melanoma v Sloveniji in svetu [3]

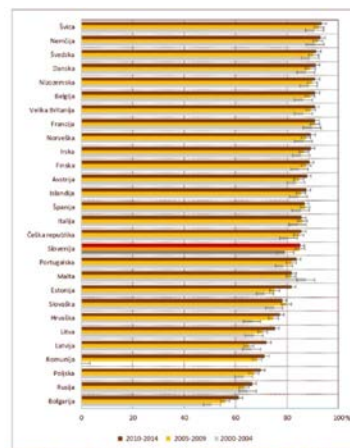
Slika 3a: Deleži debeline tumorja po Breslowu (mm) pri malignih melanomih kože (C43) s povprečno letno spremembo, Slovenija 1996–2017.



Breme kožnega melanoma v Sloveniji in svetu [4]



Časovni trend pet-letnega črtega preživetja moških s primarnimi invazivnim kožnim melanomom po starostnih skupinah, Slovenija 1984–2018.



Časovni trend pet-letnega črtega preživetja moških s primarnimi invazivnim kožnim melanomom po starostnih skupinah, Slovenija 1984–2018. Vir: [4].

Lastnosti bolnikov in bolezní

Tabela 10a: Prisotnost mutacij BRAF, NRAS in c-KIT ter vrednosti LDH pri bolnikih, ki so prejeli sistemsko zdravljenje po spolu in starostnih skupinah, Slovenija 2015-2017.

	Skupaj	Moški	Zenske	0-34	35-49	50-64	65+
Skupaj	141	95	46	12	23	58	47
BRAF pozitiven: V600E	36	23	13	5	6	17	9
BRAF pozitiven: V600K	14	12	2	0	1	4	9
BRAF pozitiven: Drugo	1	1	0	0	0	0	1
BRAF negativen	33	22	11	2	2	13	16
BRAF neznan	57	37	20	5	15	25	12
NRAS pozitiven	6	4	2	0	0	0	1
NRAS negativen	134	90	44	1	1	3	1
NRAS neznan	1	1	0	11	22	56	45
c-KIT pozitiven	0	0	0	0	0	0	0
c-KIT negativen	6	4	2	1	1	3	1
c-KIT neznan	135	91	44	11	22	56	46
LDH ni določen	13	9	4	0	4	4	5
LDH določen	128	86	42	12	19	55	42
LDH: povprečje	4,1	4,1	4,0	3,8	3,2	4,4	4,2
LDH: mediana	3,1	3,0	3,1	2,7	3,2	3,0	3,1
LDH: minimum	1,7	2,0	1,7	1,7	1,7	2,0	2,0
LDH: maksimum	21,0	21,0	20,0	9,3	5,1	21,0	16,0

Kirurgija

Tabela 24b: Število in deleži operiranih bolnikov z invazivnim kožnim melanomom glede na opravljen poseg s tehniko varovalne bezgavke, Slovenija 2013–2017.

Varovalna bezgavka	2013		2014		2015		2016		2017		2013–2017	
	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%
Da	256	46,4	239	44,3	236	41,6	218	36,8	216	37,0	1165	41,1
Ne	296	53,6	301	55,7	331	58,4	375	63,2	368	63,0	1671	58,9
Skupaj operiranih	552	100,0	540	100,0	567	100,0	593	100,0	584	100,0	2836	100,0

Število pregledanih bezgavk	Število bolnikov s prizadetimi bezgavkami											
	Biopsija varovalne bezgavke						Limfadenektomija					
	0	1	2	3	Skupaj	Delež (%)	0	1	2 do 5	6 ali več	Skupaj	Delež (%)
1	67	23	0	0	90	41,5	0	0	0	0	0	0,0
2 do 5	95	16	7	2	120	55,3	0	0	0	0	0	0,0
6 ali več	5	2	0	0	7	3,2	26	13	15	8	62	100,0
Skupaj	167	41	7	2	217	100,0	26	13	15	8	62	100,0

Sistemska zdravljenje

Tabela 25b: Prikaz sistemskega zdravljenja po vrsti zdravljenja, skupini zdravil ter po številu, odmerkih in ciklih uporabljenih zdravil glede na linjo zdravljenja, Slovenija 2015–2017.

Linija	Število linij	Vrsta zdravljenja	Število zdraviljenih (vrsta)	Skupina zdravil	Število zdraviljenih (skupina zdravil)	Zdravilo	Število zdraviljenih (zdravilo)	Češkokupen odmerek** (povprečje)	Češkokupen odmerek** (vsota)	Število ciklov (vsota)	
1	141	Monokemoterapija	2	Alkilirajoči agensi	2	Dakarbazin	1	15300	15300	9	
						Temozolomid	1	7560	7560	2	
		Citokini	53	Citokini	53	IFN-α2b	53	2385	126390	1951	
						Ipilimumab	1	180	180	2	
		Anti CTLA-4	1	Anti CTLA-4	1						
		Anti PD-1	49	Anti PD-1	50*	Pemtrokizumab	46	1738	79960	513	
						Nivolumab	4	3941	15765	51	
		BRAF inhibitorji	3	BRAF inhibitorji	3	Vemurafenib	2	28860	57720	15	
						Dabrafenib	1	25200	25200	3	
						Vemurafenib	10	393506	3935060	114	
Dabrafenib	23					61357	1411200	182			
BRAF in MEK inhibitorji	33	BRAF inhibitorji	33	Trametinib	23	419	9639	182			
				Kobimetinib	10	6204	62040	76			
2	43	Monokemoterapija	10	Alkilirajoči agensi	10	Dakarbazin	8	14083	112660	65	
						Temozolomid	2	6090	12180	3	
		Anti PD-1	25	Anti PD-1	25	Pemtrokizumab	25	1323	33074	189	
		BRAF inhibitorji	1	BRAF inhibitorji	7	Vemurafenib	1	53760	53760	1	
						Vemurafenib	3	220480	661440	14	
						Dabrafenib	4	69300	277200	41	
BRAF in MEK inhibitorji	7	MEK inhibitorji	6	Trametinib	4	574	2296	41			
				Kobimetinib	2	3770	7540	7			

Sistemske zdravljenje

Tabela 25c: Prikaz sistemskga zdravljenja po številu linij, vrsti zdravljenj, skupin zdravil ter po številu, odmerkih in cikih uporabljenih zdravil glede na vrsto obravnave, Slovenija 2015–2017.

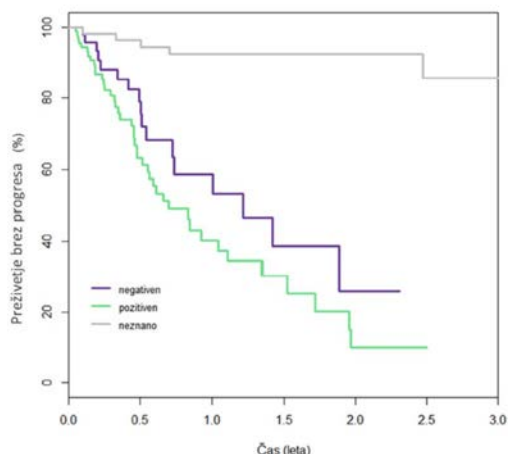
Vrsta obravnave	Število linij	Vrsta zdravljenja	Število zdravljenj (vrst)	Skupna cikel	Število zdravil (skupna zdravil)	Zdravilo	Število zdravil (zdravil)	Obkupan odmerak (pomirni)	Obkupan odmerak (toxic)	Število ciklov (vred)		
P R V O	88	Monoklonoterapija	2	Abirateron apirni	2	Dokartacin	1	15300	15300	3		
						Temozolomid	1	7900	7900	2		
			Ciklini	52	Ciklini	52	IFN-α2b	52	2411	12530	1943	
			Anti PD-1	18	Anti PD-1	18	Pembrolizumab	15	2089	31333	214	
							Nivolumab	3	5175	15525	48	
			BRAF inhibitorji	3	BRAF inhibitorji	3	Vemurafenib	2	28040	17700	15	
							Dabrafenib	1	25300	25300	3	
							Vemurafenib	8	31300	18160	40	
			BRAF in MEK inhibitorji	13		13	Dabrafenib	7	8000	63000	84	
							Trametinib	7	800	4200	84	
P R O G R E S	109	Monoklonoterapija	16	Abirateron apirni	16	Dokartacin	14	11211	15850	89		
							Temozolomid	2	6090	12150	3	
		Kombinirana kemoterapija	1	Analgi pastile	1	Kartoplatin	1	650	650	1		
				Taksoni	1	Paklitaksel	1	315	315	1		
				Ciklini	1	Ciklini	1	IFN-α2b	1	1940	1940	8
				Anti CTLA-4	2	Anti CTLA-4	2	Ipilimumab	2	625	1250	5
				Anti PD-1	59	Anti PD-1	60	Pembrolizumab	59	1306	82381	492
								Nivolumab	1	240	240	3
				BRAF inhibitorji	1	BRAF inhibitorji	1	Vemurafenib	1	5370	5370	1
				BRAF in MEK inhibitorji	29		29	Vemurafenib	7	36743	271490	88
						Dabrafenib	22	45764	109400	144		
						Trametinib	22	361	701	143		
						Kozmetinib	6	6697	40150	50		

Ponovitev bolezni

Tabela 31b: Ponovitev bolezni pri invazivnem kožnem melanomu po začetju sistemske terapije glede na lokacijo primarne bolezni, vrsto in čas do ponovitve bolezni, Slovenija 2015–2017.

Leto	Šifa MKB	Primarna lokacija	Vrsta ponovitve	Čas do ponovitve bolezni						Vrsta ponovitve bolezni	
				Maj kot 1 mesec	1 do 3 mesece	3 do 6 mesece	6 do 12 mesece	več kot 1 leto	več kot 2 leti	intransit	Lokalna
2015	C43, C51, C80, C83, C77-C80	Invazivni kožni melanom	27	1	14	6	2	4	0	0	27
	C43, C51, C80, C83	Primarni invazivni kožni melanom	23	1	12	5	2	3	0	0	23
	C77-C80	Melanom sekundarnega ali neopredeljenega izvora	4	0	2	1	0	1	0	0	4
2016	C43, C51, C80, C83, C77-C80	Invazivni kožni melanom	23	1	10	7	3	2	1	0	22
	C43, C51, C80, C83	Primarni invazivni kožni melanom	20	1	8	7	2	2	1	0	19
	C77-C80	Melanom sekundarnega ali neopredeljenega izvora	3	0	2	0	1	0	0	0	3
2017	C43, C51, C80, C83, C77-C80	Invazivni kožni melanom	14	2	7	4	1	0	0	1	13
	C43, C51, C80, C83	Primarni invazivni kožni melanom	12	2	6	3	1	0	0	1	11
	C77-C80	Melanom sekundarnega ali neopredeljenega izvora	2	0	1	1	0	0	0	0	2
2015-2017	C43, C51, C80, C83, C77-C80	Invazivni kožni melanom	64	4	31	17	6	6	1	1	62
	C43, C51, C80, C83	Primarni invazivni kožni melanom	55	4	26	15	5	5	1	1	53
	C77-C80	Melanom sekundarnega ali neopredeljenega izvora	9	0	5	2	1	1	0	0	9

Slika 14: Kaplan - Meierjeva krivulja preživetja brez progressa bolnikov na sistemskem zdravljenju po BRAF statusu, Slovenija 2015–2017.

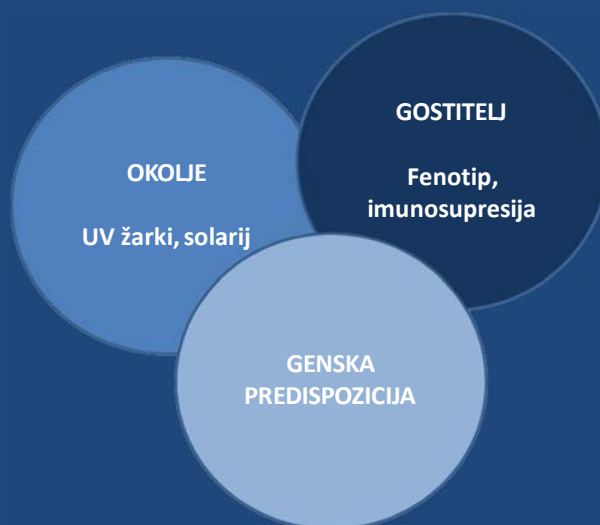


GENETIKA MELANOMA


15.ŠOLA O MELANOMU

asist.dr. Barbara Perić, dr.med.
spec.spl.krg
Oddelek za kirurško onkologijo
OI Lj

Melanom




Etiologija



< 90%

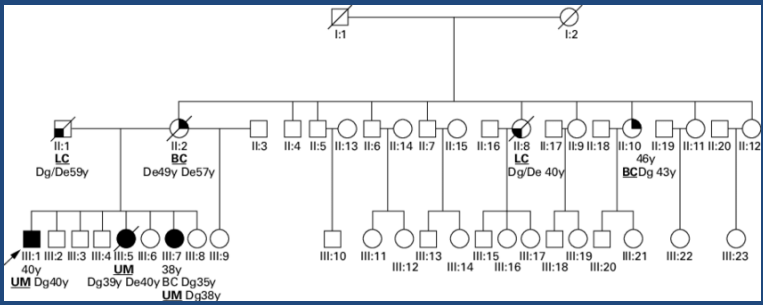
< 10%



ANAMNEZA

Je kdo v družini zbolel?

Ste do sedaj sami že kdaj zboleli?



Ocena tveganja

Q1. How old were you when you were first diagnosed with melanoma?

10 80

Q2. How many primary melanomas have you had?

1 5

Q3. How many other members of your family have been diagnosed with melanoma?

1 10

Q4. Have you or any of your family members been diagnosed with pancreatic cancer?

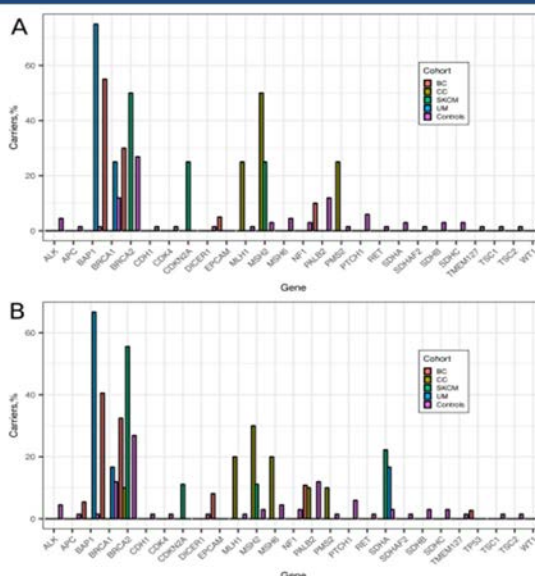
Based on the MELPREDICT model (Q1, Q2 & Q3), the most likely probability that you carry a mutation in *CDKN2A* is 3%. This estimate falls within a range of 2.3% to 3.9%.

Based on the 3-factor GenoMELPREDICT model (Q1, Q2 & Q3), the most likely probability that you carry a mutation in *CDKN2A* is 22.9%. This estimate falls within a range of 18.3% to 28.2%.

Based on the 4-factor GenoMELPREDICT model (Q1, Q2, Q3 & Q4), the most likely probability that you carry a mutation in *CDKN2A* is 43%. This estimate falls within a range of 37.1% to 49.1%.

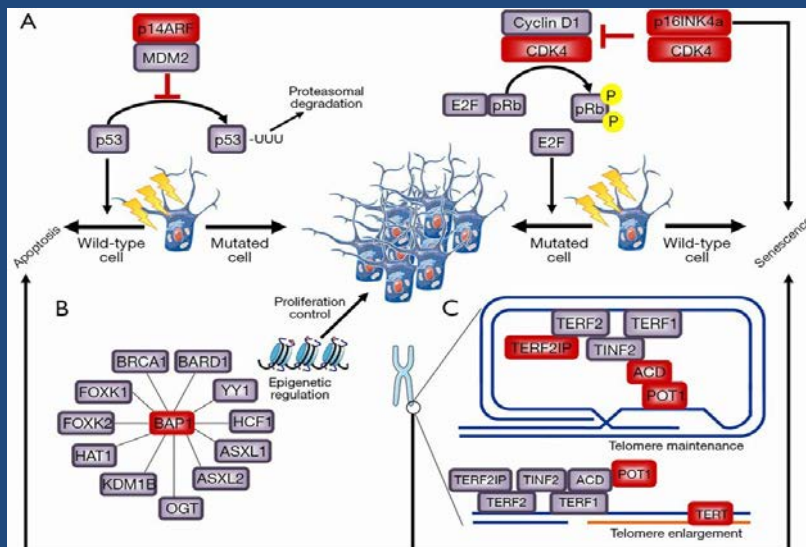
<https://genomel.moffitt.org/GenoMELPREDICT/>

MUTACIJE



Case-control analysis identifies shared properties of rare germline variation in cancer predisposing genes. Artomov M, et al. *PLoS Genet*. 2016;12(5):e1004915. doi:10.1371/journal.pgen.1004915

MELANOM; zarodne mutacije



Družinska oblika bolezni

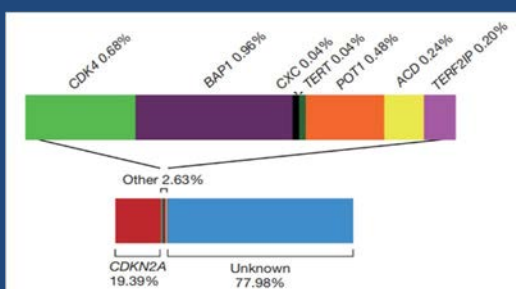


Figure 1 The figure represents the prevalence of mutations in high-risk melanoma susceptibility genes identified to date in melanoma-prone families. This figure includes the genetic information of 2,511 pedigrees: 487 *CDKN2A*, 17 *CDK4*, 24 *BAP1*, 1 *CXC*, 1 *TERT*, 12 *POT1*, 6 *ACD* and 5 *TERF2IP* mutated pedigrees respectively, and 1,958 families with unknown mutation. The data used to prepare this figure was that reported in previous research articles (25-39). We have excluded information from the Goldstein *et al.*'s study (26), from the groups belonging to GenoMEL consortium that have published updated reports of *CDKN2A* mutations alone, to avoid duplicates. For all those groups

- *CDKN2A* !
- *CDK4* 18 družin
- *BAP1* 21 družin

CDKN2A

- 20-40% družin

- p16 in p14ARF

- penetranca;

- EU 58%
- ZDA 76%
- AUS 91%

Značilnosti:

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

Indikacija

SVETOVANJE

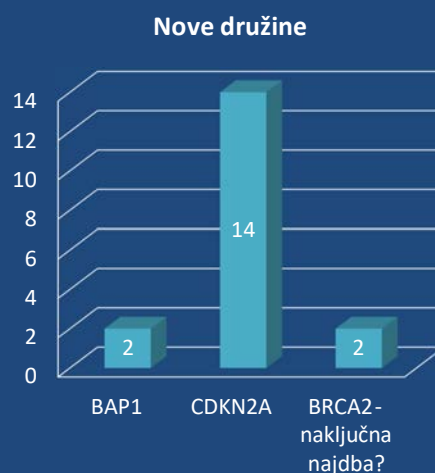
- **KM 2 sorodnika v prvem kolenu**
- **2 s KM v družini, če je eden od bolnikov zbolel z več primarnimi KM ali ima sindrom atipičnih nevusov**
- **družina s ≥ 3 sorodniki z KM**

ODVZEM KRVI

- posameznik z ≥ 3 KM
- 3 s KM v I. ali II. kolenu sorodstva
- 2 s KM in bolnik z rakom trebušne slinavke v I. ali II. kolenu sorodstva
- s KM in 2 bolnika z rakom trebušne slinavke v I. ali II. kolenu sorodstva
- melanom žilnice (uvea)

OI gen. testiranje

- 2001 – 2018
- 101 družina
- *CDKN2A*;
Gly101Trp → Italija → Kelti
- *IVS1-1G>A* !!!



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)

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.

MELANOM; somatske mutacije

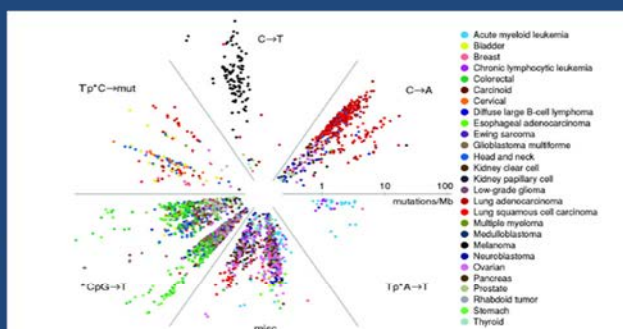
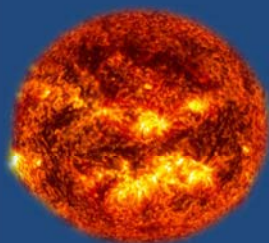


Figure 2.

Radial spectrum plot of the 2,892 tumor samples having at least 10 coding mutations. The angular space is compartmentalized into the six different factors discovered by NMF (see Methods). The distance from the center represents the total mutation frequency. Different tumor types segregate into different compartments based on their mutation spectra. Notable examples are: lung adenocarcinoma and lung squamous carcinoma (red; 2 o'clock position), melanoma (black; 12 o'clock position), stomach, esophageal and colorectal cancer (various shades of green; 8 o'clock position), samples harboring mutations of the HPV or APOBEC signature (bladder, cervical and head and neck cancer, marked in yellow, orange, and blue respectively; 10 o'clock position), and AML and CLL samples sharing the Tp*A→T signature, 4 o'clock position. (See also Supplementary Table S3.)

Prekurzor

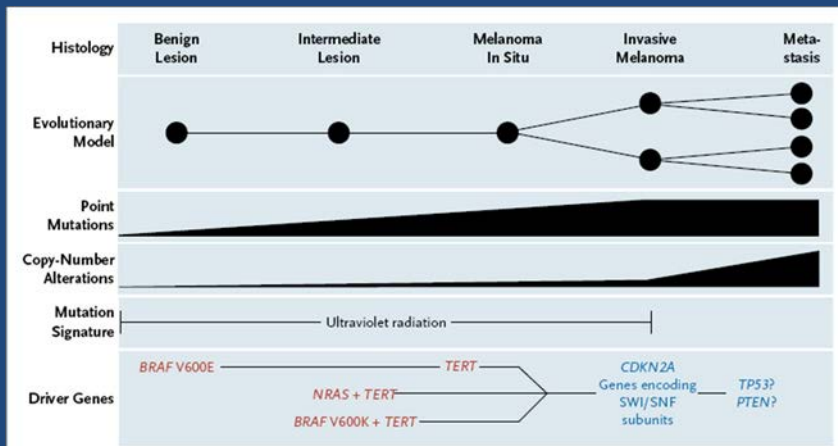


Figure 4. Proposed Models for Progression of Melanomas Developing on Sun-Exposed Sites.

The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. *N Engl J Med*. 2015;373:2027-37.

Vrste melanoma

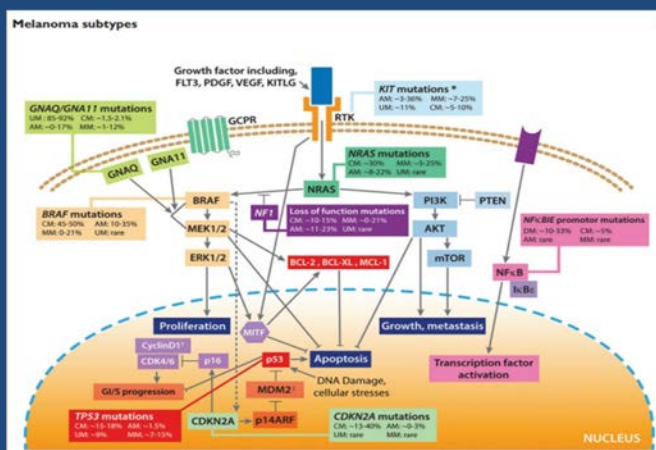


Figure 2. Molecular representation of the mutations associated with the RAS/RAF/MEK/ERK pathways in melanoma, including the MITF signalling cascade. GPCR, G-protein coupled receptor; RTK, receptor tyrosine kinase. *KIT amplifications are seen in ~10% of CMs, ~9.5% of AMs, ~15% MMs [64]. †Cyclin D1 is also amplified in ~18% of CMs [65]. ‡MDM2 is also amplified in ~6% of CMs [66]. Adapted from [67].

Rabbie R, Ferguson P, Molina-Aguilar C, et al. Melanoma subtypes: Genomic profiles, prognostic molecular markers and

Vrste melanoma

- Kožni melanom
(*cutaneous, CM*)
 - AL melanom
(*acral, AM*)
 - Sluznični
(*mucosal, MM*)
 - Melanom žilnice
(*uveal, UM*)
- *BRAF* – mutiran 45-50%
 - *NRAS* - mutiran 30%
 - izguba *NF1* 10-15%
 - divji tip 5-10% (*triple wild-type, TWT*)
 - TWT večina AM, MM, UV

Korelacija

- *BRAF* mlajši, intermitentna, trup, SSM, ↓ somatskih mut., preživetje ↓,....
- *NRAS* starejši, kronična, nodularni tip, zasevki *NRAS* poz. preživetje ↑,....
- UM - ↓Mb, *GNA11* in *BAP1*, krom. 3 aberacije, preživetje ↓,...
- MM – ↓Mb, *GNAQ*, *SF3B1*, rezistenten,....
- Dezoplastični MM – *NF1*, *CDKN2A*, *PTEN* progres, rezistenten,....

Histopatološke značilnosti

Zdravljenje

- tarčna terapija
- imunoterapija

Preživetje

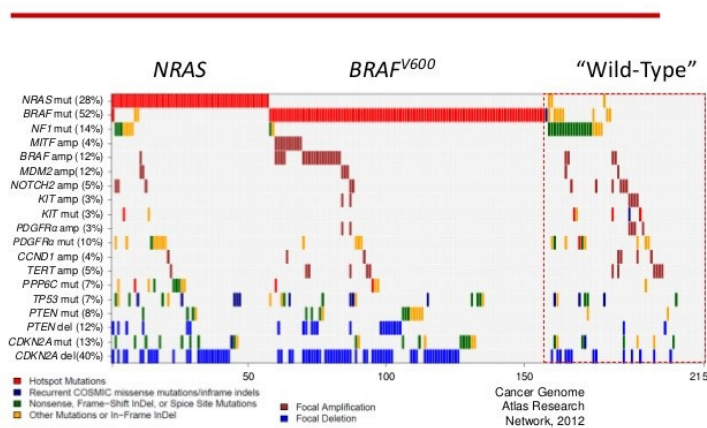
HVALA !

VLOGA BIOMARKERJEV V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU MALIGNEGA MELANOMA

Asist.dr.Tanja Mesti, dr.med.
 15.Šola melanoma
 Onkološki inštitut Ljubljana, 15.marec 2019

Genski podpis melanoma – TCGA

Melanoma TCGA: Initial Results

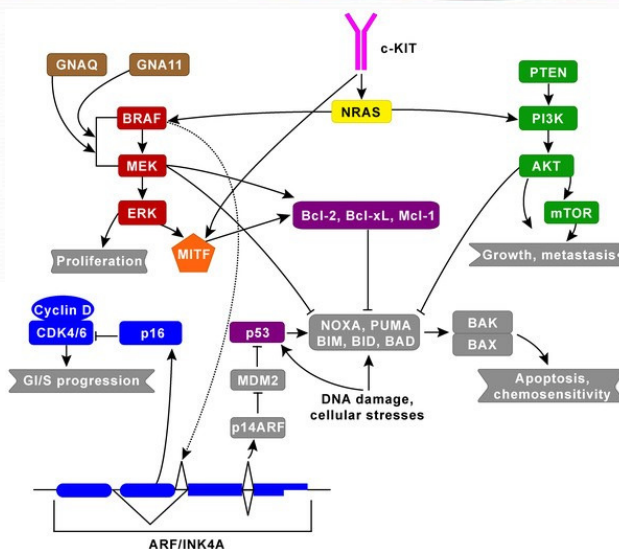


TCGA - The Cancer Genome Atlas

UGOTOVITVE TCGA analize

- 4 glavni vodilni tipi mutacij – BRAF, RAS, NF1 in trojno divji tip
- Deregulacija MAPK/ERK signalne poti – nekontrolirano celično rast
- BRAF mutacija – 52%
- Različni molekularni profili
- Trojno divji – multitirozinkinazne zaviralce
- RAS in NF1 – MEK zaviralce
- RAS, NF1 in trojno divji tip – MEK in PI3K/AKT/mTOR zaviralce (AKT3)
- Imunski sistem – pomembnovlogo
- Maligni melanomi z večjim številom imunih celic, ki vraščajo v tumor in okrepljeno T celično signalizacijo – boljšo prognozo

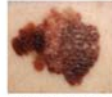
MAPK in AKT/PI3K signalne poti




Vidwans SJ, Flaherty KT, Fisher DE, Tenenbaum JM, Travers MD, et al. (2011) A Melanoma Molecular Disease Model. PLOS ONE 6(1): e18257. doi:10.1371/journal.pone.0018257 <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0018257>




Different Types of Melanomas Have Different Mutations




Cutaneous
w/o Chronic Sun
Damage (C.S.D)



Acral Melanoma



Mucosal Melanoma

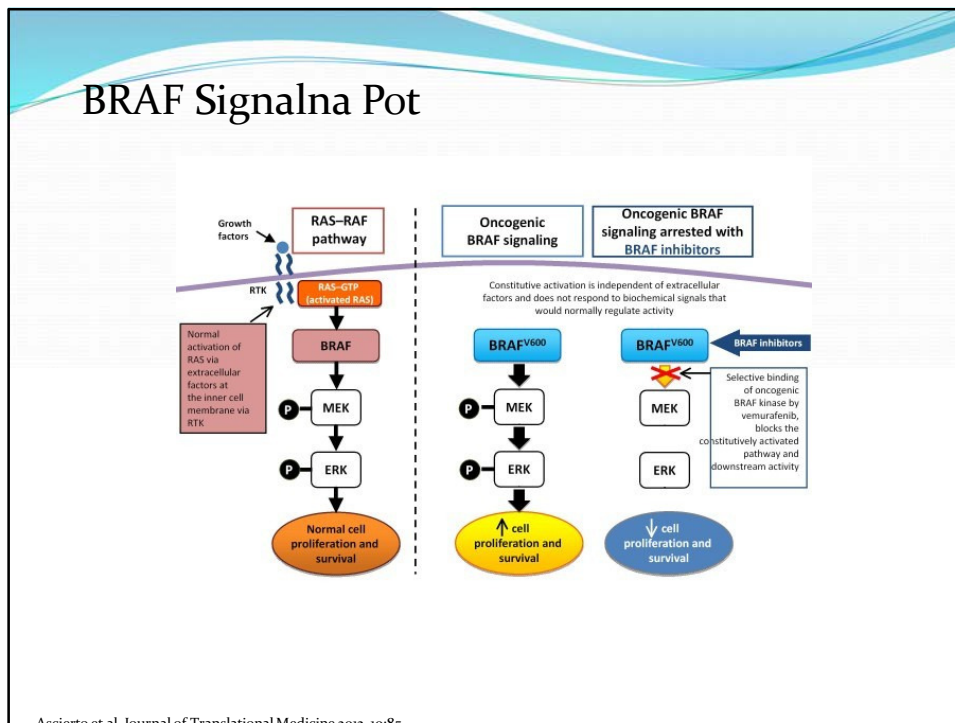


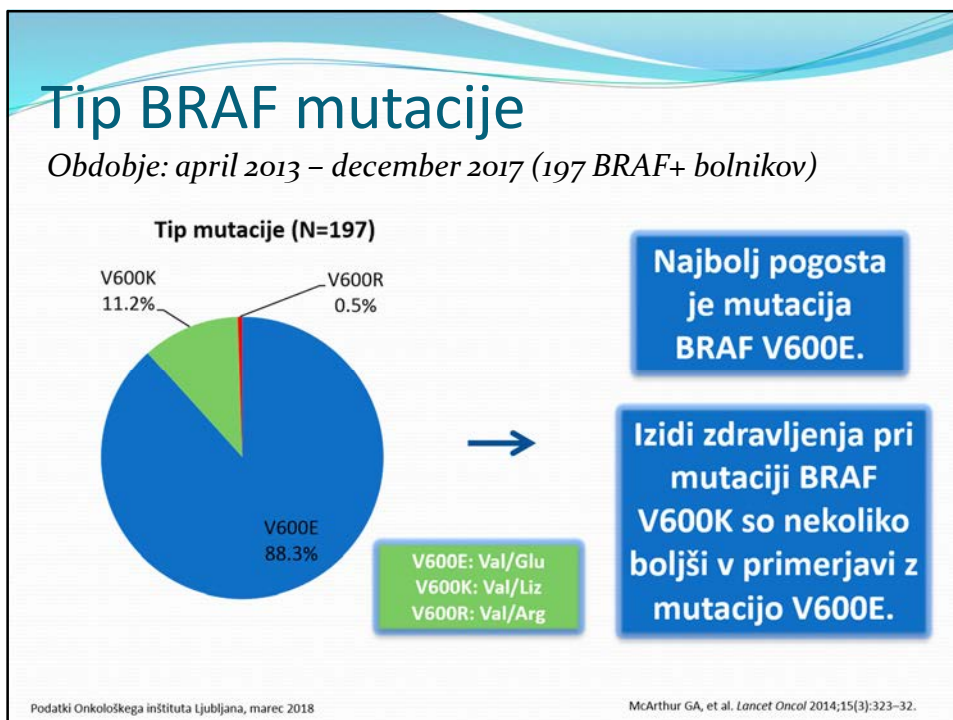
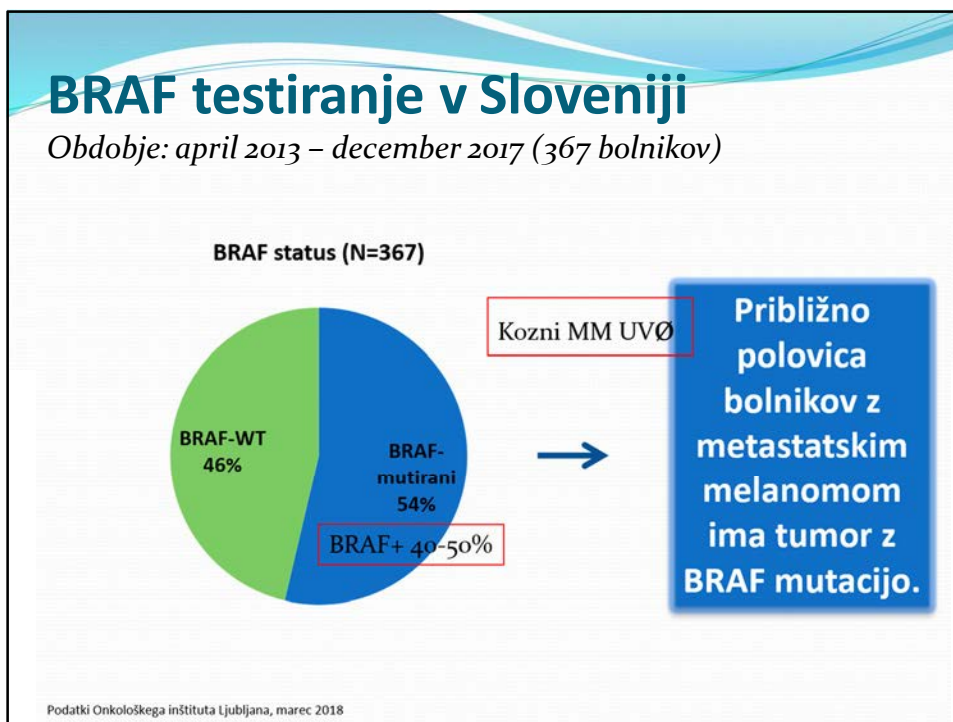
Uveal

45% BRAF Mutations 20% NRAS Mutations	Acral: 20% BRAF 10% NRAS Mucosal: 3% BRAF 5% NRAS	Virtually No BRAF/NRAS
--	--	-------------------------------

20-30% mutations
in c-KIT

~80% mutations
in GNAQ/GNA11





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

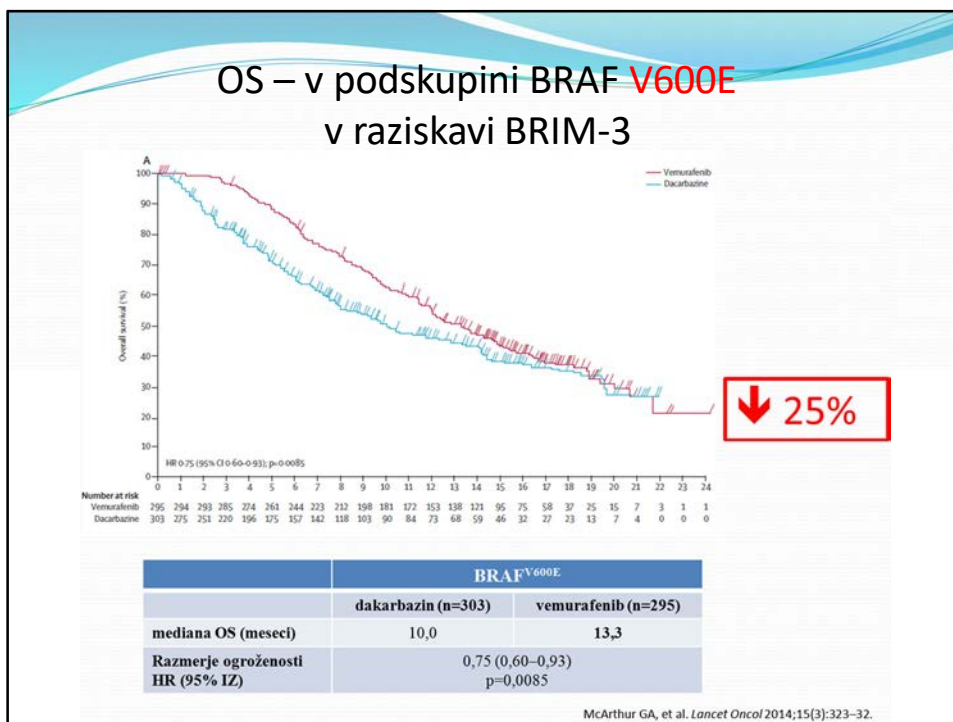
Primarni opazovani dogodek:

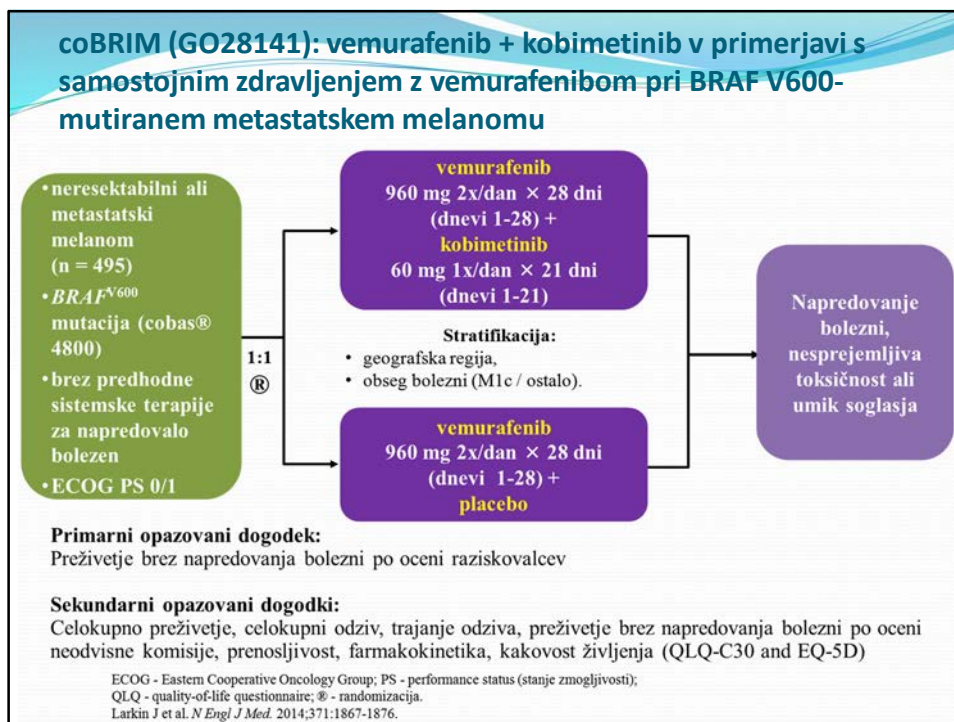
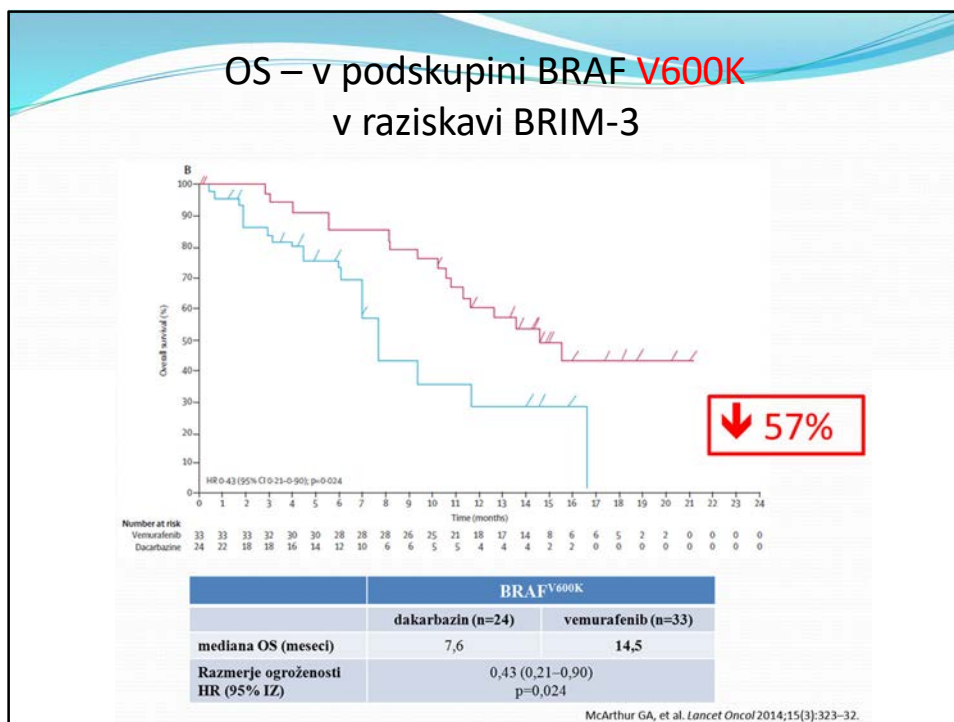
- preživetje brez napredovanja bolezni,
- celokupno preživetje.

Sekundarni opazovani dogodki:

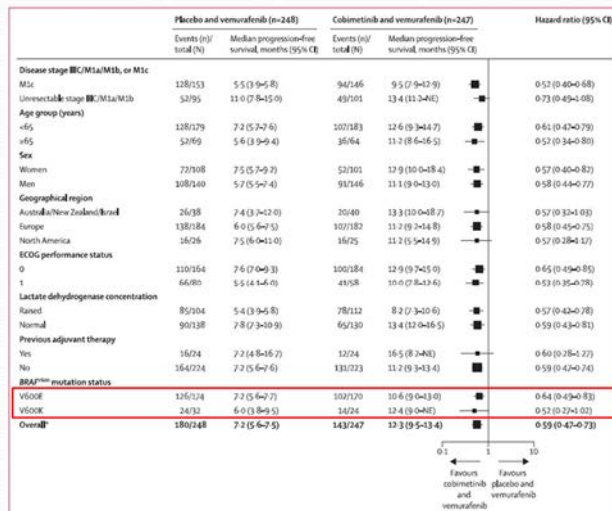
- potrjen odziv na zdravljenje,
- trajanje odziva,
- čas do odziva,
- varnost.

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



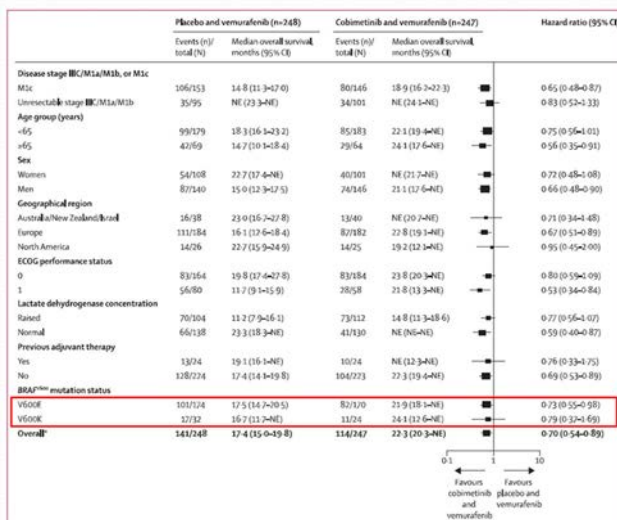


coBRIM: PFS – analiza podskupin



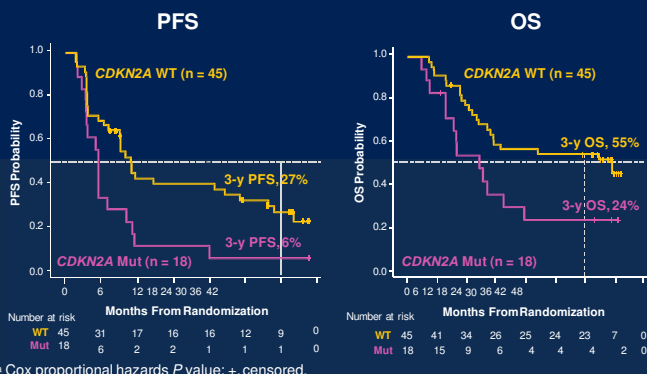
PFS – preživetje brez napredovanja bolezni (progression free survival); HR – razmerje ogroženosti (hazard ratio); CI – interval zaupanja (confidence interval) Ascierto PA et al. *Lancet Oncol* 2016; 17:1248-1260.

coBRIM: OS – analiza podskupin



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: *CDKN2A* delecija v Dabrafenib + Trametinib roki



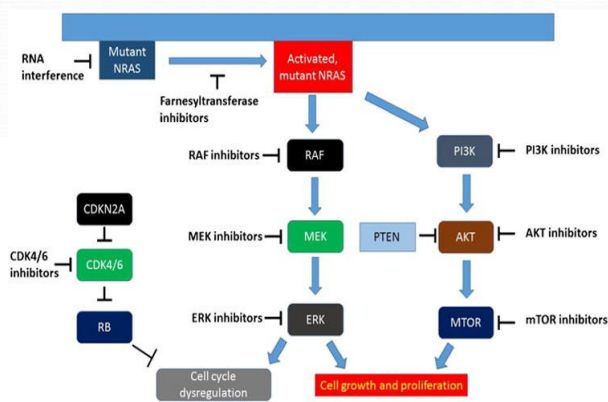
- *CDKN2A* mutation and deletion were significantly associated with poorer OS ($P = 0.027^a$) and PFS ($P < 0.001^a$)
- Preclinical data suggest that combination with CDK4/6 inhibitors could be a beneficial strategy
- Higher overall mutation rate^a was associated with longer OS in the dabrafenib + trametinib 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

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: Keith T. Flaherty, MD

NRAS

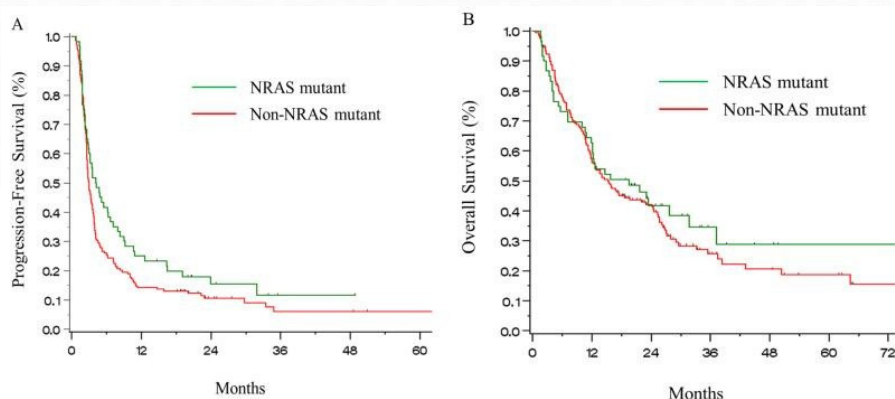


➤ Kožni MM UV + 15 – 20%

➤ NRAS Ø BRAF

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

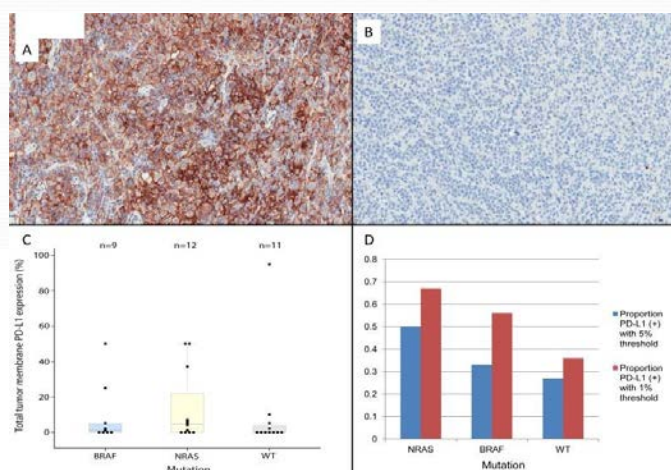
Imunoterapija/ PD1 in PDL-1 zaviralci



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

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

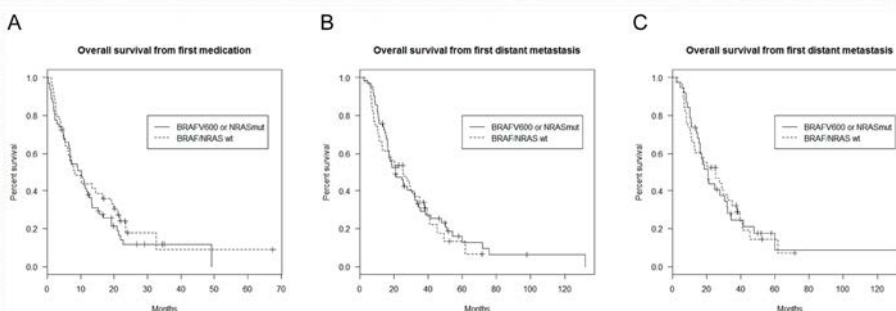
Ekspresija PD-L1 glede na prisotnost BRAF, NRAS mutacij



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

Imunoterapija – CTLA4 zaviralec



Impact of mutation status on overall survival (OS), defined from initiation of anti-CTLA-4 treatment (Fig 2a) and from stage IV melanoma (Fig 2b) according to BRAF and NRAS mutation status in all patients (n = 10). The Fig 2c represents the OS according to mutation status from diagnosis of metastatic melanoma in the subgroup of patients (n = 76) with no access to BRAF/MEK inhibition treatment.

Citation: Mangana J, Cheng PF, Schindler K, Weide B, Held U, Frauchiger AL, et al. (2015) Analysis of BRAF and NRAS Mutation Status in Advanced Melanoma Patients Treated with Anti-CTLA-4 Antibodies: Association with Overall Survival? PLoS ONE 10(10): e0139438. doi:10.1371/journal.pone.0139438

MEK 162 zaviralec/binimetinib

	Full analysis set		Analysis set for response rate*	
	NRAS 45 mg (n=20)	BRAF 45 mg (n=41)	NRAS 45 mg (n=28)	BRAF 45 mg (n=35)
CR	0	0	0	0
Total PR	6 (20%)	8 (20%)	6 (21%)	8 (23%)
Confirmed PR	3 (10%)	2 (5%)	3 (11%)	2 (6%)
Unconfirmed PR	3 (10%)†	6 (15%)‡	3 (11%)†	6 (17%)‡
Overall response rate (CR or confirmed PR)	3 (10%)	2 (5%)	3 (11%)	2 (6%)
Stable disease	13 (43%)	13 (32%)	13 (46%)	13 (37%)
Progressive disease	9 (30%)	12 (29%)	9 (32%)	12 (34%)
Unknown§	2 (7%)	8 (20%)	0 (0%)	2 (6%)
Disease control rate (CR, PR, or SD)	19 (63%)	21 (51%)	19 (68%)	21 (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 were in follow-up at time of data cutoff (at the next available CT scan after data cutoff, one of these patients had SD and one had PD); 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 next available CT scan after data cutoff. ‡Three patients had PD and three had an adverse event. §Unknown response in non-target lesion or because target lesions were not measured.

Table 4. Clinical activity

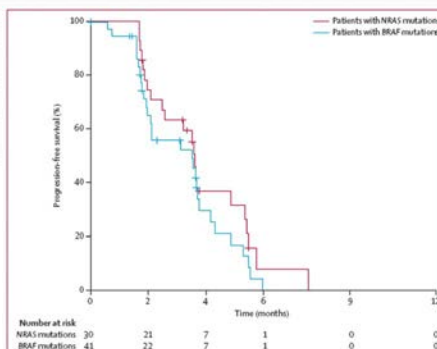
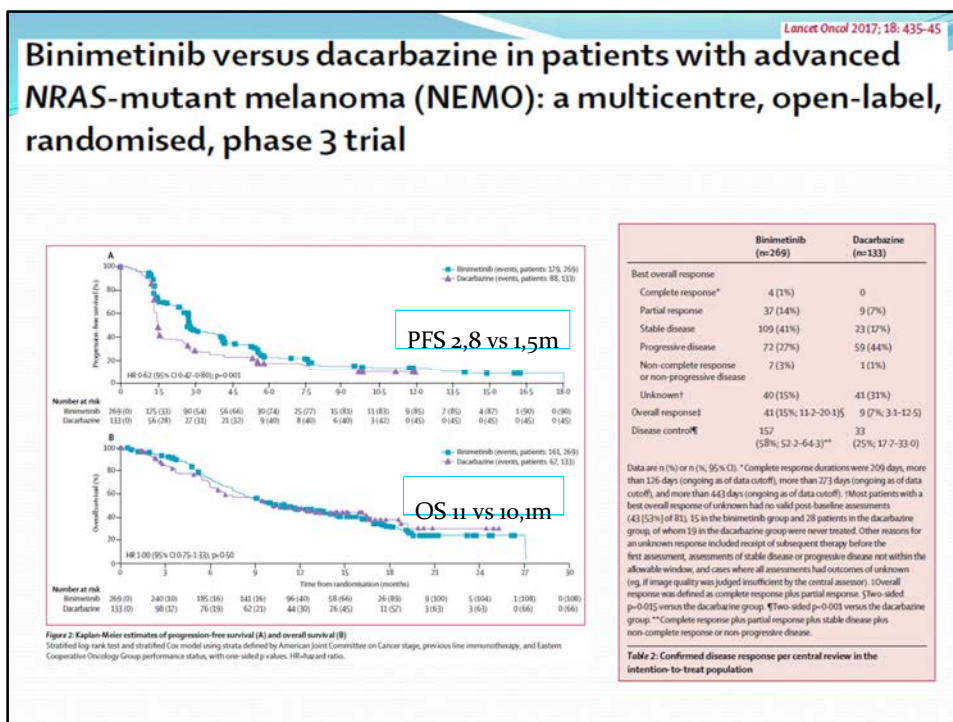


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of progression-free survival. 22 patients had documented events in the NRAS-mutation group; 26 patients had documented events in the BRAF-mutation group. 20 patients were censored (12 patients in the BRAF group and eight patients in the NRAS group) because either consent was withdrawn (two patients in the BRAF group), the patient started new treatment (nine patients in the BRAF group and one in the NRAS group), analysis was ongoing at the time of data cutoff (six patients in the NRAS group), or no follow-up data were available (one patient in the BRAF group and one patient in the NRAS group).

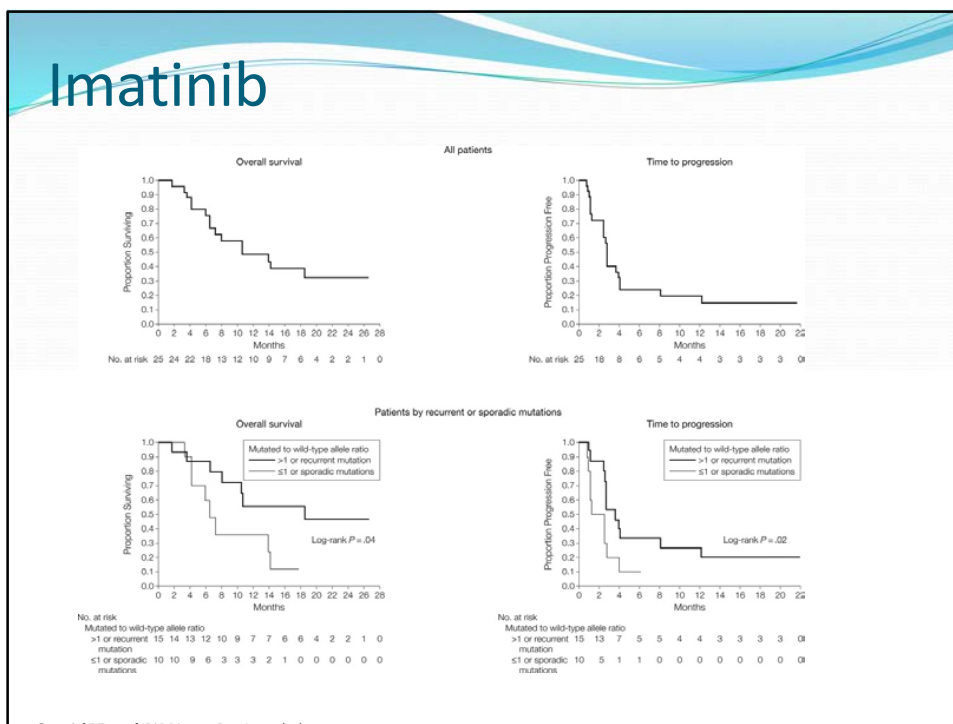
Ascierto PA et al. Lancet Oncol 2012; 14: 249-56



cKit

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

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



Targeted Therapy for *KIT*-Mutant Melanoma

Imatinib

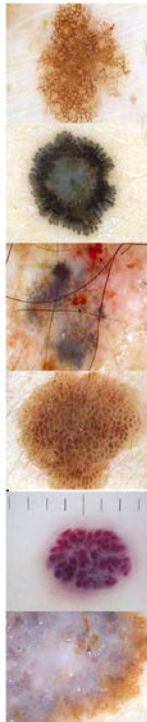
- 1% chance of response in unselected melanoma patients
- 30-50% chance of response with recurrent *KIT* mutations

Hodi et al, JCO, 2008

ZAKLJUČKI

- TCGA – različni podtipi malignega melanoma, ki se obnašajo kot različne bolezni
- BRAF mutacije so tudi različne → različen odgovor na zdravljenje
- NRAS mutacija – imunoterapija ali MEK zaviralci
- cKIT mutacije - Imatinib

Hvala za pozornost



Obravnava bolnika s sumom na melanom


ALEKSANDRA DUGONIK
Oddelek za kožne in spolne bolezni
UKC Maribor



© Arhiv Katedre za Dermatovenerologijo in Dermatovenerološke klinike, Ljubljana, Slovenija



odkrivanje melanoma v zgodnjem stadiju




diagnostične in terapevtske odločitve na osnovi:

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



diagnostične in terapevtske odločitve na osnovi sodobnih epidemioloških spoznanj



pojav melanoma je interakcija genetske predispozicije in ne/prilagoditve na življensko okolje

↓


posamezniki z večjim tveganjem za pojav melanoma

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM

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

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

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



Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

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

Melanocitni nevusi



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

nepotrebno

napačno



ekscizije MN in benignih lezij


laserska ali RF ablacija MN

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

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

* sindrom atipičnih nevusov

Atipični melanocitni nevusi




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



Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM :

Maligna transformacija melanocitnih nevusov (N + melanomi)




- **redki pojav**
1: 200.000 nevusov na leto pri ljudeh mlajših od 40. let
1: 33.000 za moške nad 60. letom starosti
- **le 20 - 30 % KM razvije iz melanocitnega nevusa**
- življenjsko tveganje za razvoj KM iz MN do 80. leta starosti za osebo staro 20 let:
0,03 % (1 na 3.164) za moške in **0,009 %** (1 na 10.800) za ženske
- za N+ melanome značilen **fenotip z velikim številom nevusov**
- značilna za **mlajše bolnike trup površinsko rastoči tip KM (SSM) tanjše KM**

Tsao H, Bevona C, Goggins W. The transformation rate of moles into cutaneous melanoma. Archives of Dermatology 2003; 139: 282-8.

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

Kongenitalni nevusi (KMN)



- pri bolnikih s KMN pojavlja KM v 0,05 % do 10,7 %
- tveganje za razvoj KM pri posameznikih, ki imajo KMN,
- 465-krat večje v obdobju otroštva in adolescence tveganje za razvoj KM v KMN kot pri velikosti KMN.
- KMN s $\varnothing > 20$ cm imajo tveganje za pojav KM > 100
- ni uporabnih raziskav, ki bi opredelile tveganje za pojav KM v srednje velikih KMN (\varnothing 1,5 do 20cm)
- tveganje za pojav KM v malih KMN ($\varnothing < 1,5$ cm) neznano ; težko razločevanje od navadnih melanocitnih nevusov

Krengel S, Hauschild A, Shaefer T. Melanoma risk in congenital melanocytic nevi: a systematic review. Br J Dermatol 2006; 155: 1-8
Cari P, Salvini C. Melanocytic nevi. In: Williams H, ed. Evidence-based dermatology, 2nd ed. Blackwell Publishing, Oxford 2008; 339

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

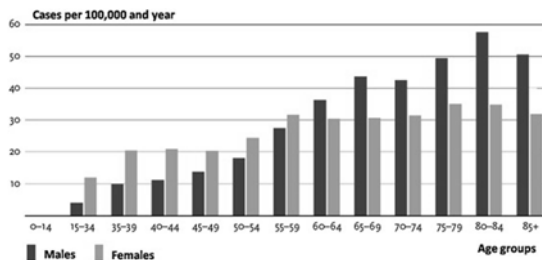
- več kot dva sorodnika s KM v prvem kolenu ali več oddaljenih sorodnikov
- sorodniki s KM, ki se razvil zgodaj v življenju
- sorodniki multiplimi nevusi in KM in/ali rakom trebušne slinavke (CDKN2A, CDK4 autosomal dominant type mutacije)
- sorodniki z multiplimi KM

Družinska obremenjenost s KM

Family history	Relative risk
Any	1.74 (1.41-2.14) ⁴⁴
Parent	2.40 (2.10-2.72) ⁴⁷
	3.2 (2.6-3.9) for North American males ⁴⁴
	4.4 (3.5-5.2) for North American females
Sibling	2.98 (2.54-3.47) ⁴⁷
	3.2 (2.6-3.9) for North American males ⁴⁴
	4.4 (3.5-5.2) for North American females ⁴⁴
Two first-degree relatives	8.92 (4.25-15.31) ⁴⁷
Parent with multiple primary melanomas	61.78 (5.82-227.19) ⁴⁷

Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. International Journal of Dermatology 2010;49:362-376

Dejavnik tveganja za razvoj KM



Age-specific incidence rates in the Federal Republic of Germany. Estimates of incidence rates in men (dark bars) and women (light bars) are based on data from several cancer registries in different Federal States

Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. Clinics in dermatology 2009; 27:3-9

Število novih primerov KM glede na starost in spol Slovenija, 2013

Šifra MKB ICD code	Primarna lokacija Primary site	Spol Sex	Vse starosti All ages	Starosti Age																
				0-	5-	10-	15-	20-	25-	30-	35-	40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-	75-	80+
C43	Maligni melanom kože	M	274	0	0	0	4	1	2	11	15	13	21	27	31	38	24	34	20	33
	Malignant melanoma of skin	F	250	0	0	1	2	0	7	10	16	20	26	16	26	29	28	25	17	27
C44	Druge maligne neoplazme kože	M	1350	0	0	0	2	5	12	21	22	30	60	100	156	171	238	223	305	
	Skin, other malignomas	F	1336	0	0	0	1	3	8	20	33	63	67	87	121	137	177	224	395	

Starost, spol


Tveganje za razvoj KM narašča z leti, posebej pri moških
Pojav de-novo, hitro rastočih (nodularnih) oblik KM

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

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

KM in druge oblike kožnega raka

Personal history of skin cancer	Melanoma Nonmelanoma skin cancer (including actinic damage)	1-8% of melanoma patients will be diagnosed with another melanoma ²⁴ 4.28 (2.80-6.55) ²⁴
---------------------------------	--	---



Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghood AA. Defining the patient at high risk for melanoma. International Journal of Dermatology 2010;49:362-376

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

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

Barva kože in las

Phenotypic traits ²⁴		
Hair color	Red vs. Dark	3.64 (2.56-5.37)
	Blond vs. dark	1.96 (1.41-2.74)
	Light brown vs. dark	1.62 (1.11-2.34)
Freckles	High vs. low density	2.10 (1.80-2.45)
Eye color	Light (green, hazel, blue) vs. dark	~1.5


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

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

Aktinične okvare kože


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

Sun exposure	Intermittent	2.35 (1.78-3.09) ²⁴
	Chronic	0.98 (0.85-1.12)
	Sunburn history	2.02 (1.73-2.34)
	Tanning Salon	Ever vs. never, 1.15 (1.00-1.31) ⁶⁵



Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multinational case-control study of

prepoznamo in spremljamo paciente, ki imajo povečano tveganje za pojav melanoma



diagnostične in terapevtske odločitve ob sodobni organizaciji dela

Kaj je dermoskopija ?

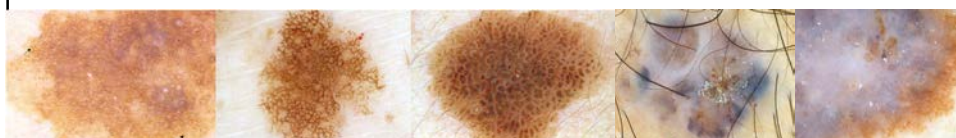


... je tehnika optične povečave in dodatne osvetlitve zgornjih plasti kože, ki omogoča ogled morfoloških struktur v koži

Strukture v koži

Unna (1885):

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

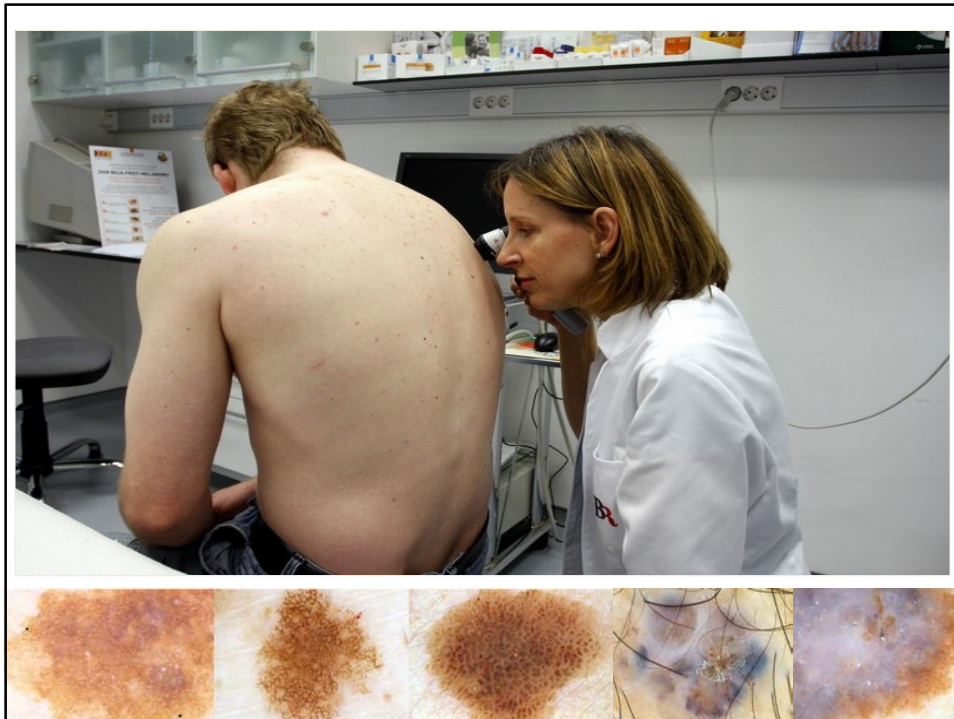


dermatoskopija



NI NADOMESTEK HISTOLOGIJE


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



primarna in sekundarna preventiva

A slide with a white background. In the bottom-left corner, there is a collage of various skin lesions, including melanomas and other pigmented spots, arranged in a grid-like pattern. To the right of the collage, the text "primarna in sekundarna preventiva" is written in purple.


Pigmentno znamenje ali melanocitni nevus je največja obarvana kožna sprememba, sestavljena iz normalnih melanocitov (celic, ki tvorijo kožni pigment). Navadno je simetrično in enakomerno obarvano. Melanom je rak melanocitov, za katerega je značilna nenadzorovana rast celic. Navadno je nesimetričen in večbarven. Melanom se lahko razvija pri vsakomur. Če ga odkrijemo zgodaj, je možnost celostnega zdravljenja. Zapravite si, kako je videti. Tako ga boste lažje prepoznali.*




Vse fotografije prikazujejo melanom.

Samopregledovanje


Namenjeno je zgodnjemu odkritju melanoma. Traja samo od 5 do 10 minut. Opravite ga v dobro razsvetljeni sobi ali kopalnici pred velikim ogledalom. Pozorite! Boste tudi manjše, ročno ogledalo za pregledovanje težko dostopnih mest. Vasej enkrat na tri mesece ali morate pregledati celotno površino kože.*




Najprej preglejte sprednjo in zadnjo stran telesa. Dvignite roko ter si ogledite desno in levo stran trupa. Ženske si preglejte tudi prsni predel pod prami.*



Upognite koleno ter natančno preglejte roko in pazduho. Pravega lada držite in prste med prsti. Ne pozabite na nohte.*



Preglejte si zadnjo stran nog, podplata in predela med prsti stopal.*




Preglejte si obraz, vrat in lasišče. Ročno ogledalo in glavnik vam bosta pri tem v pomoč. Na koncu preglejte še zadnjico, dimlje in spolovilo.*


Če se boste redno pregledovali, boste melanom spoznali, kakšna znamenja imate. **Pozorni bodite na spremenjanje obstoječih znamenj in pojave novih.**

ABCDE


Melanom je navadno nesimetričen, neostro omejen, večbarven, večji od 6 mm ter kaže znake spreminjanja in rasti.*




A / Nesimetričnost (Asymmetry): ena polovica lesije se ne ujema z drugo polovico.*




B / Rob (Border): robovi so nepravilni oblik, večini zabrisani.*



C / Barva (Color): melanom je navadno večbarven, in sicer vključuje več odtenkov rjave, rdečo, črno ter celo belo in modro.*



D / Premer (Diameter): znamenje s premerom, večjim od 6 mm (večje od radike na prihranilo), zahteva nalo pozornost.*



E / Spreminjanje (Evolution): Melanom je tumor, za katerega sta značilna stalna rast in spreminjanje oblike in barve.*



**ZAŠČITIMO OTROKE
PRED ŠKODLJIVIMI
UČINKI SONČNIH ŽARKOV.**

**NAŠ VRTEC SODELUJE V
PREVENTIVNEM PROGRAMU**

Varno s soncem

Zavod za zdravstveno varstvo Celje
Združenje slovenskih dermatovenerologov
Društvo za boj proti raku regije Celje







mag. Ana Benedičič dr.med, **Simona Uršič** dr.med, mag. Metka Vrbovšek

Projekt Varno s soncem. je zajel 15.000 otrok po Sloveniji

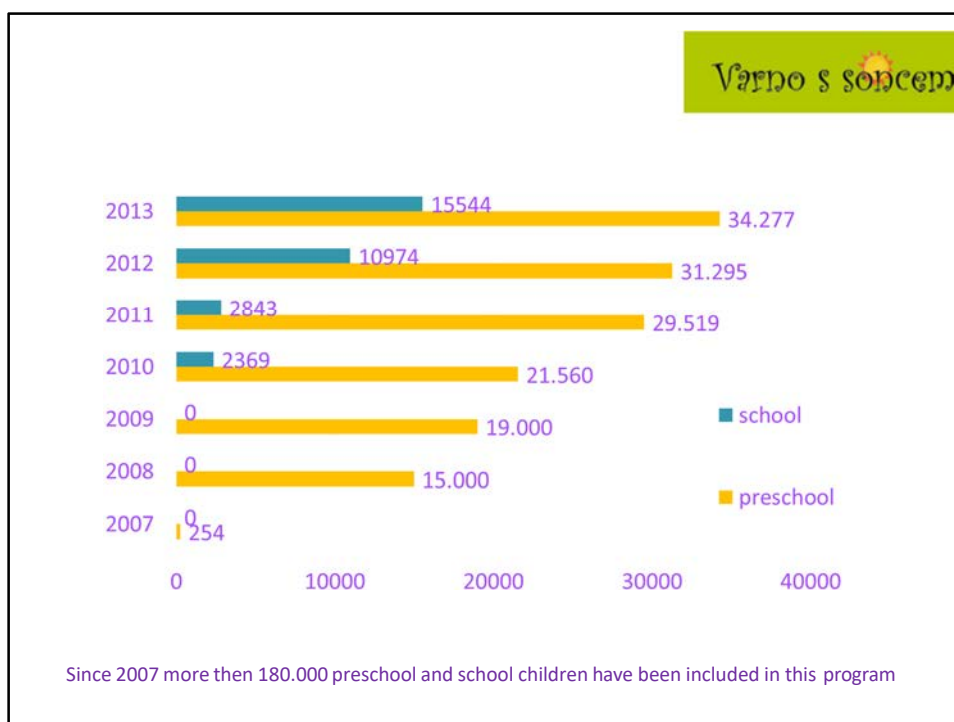
DANES ZAGOREL - JUTRI STARIKAV IN BOLAN

Sonce je nevarno.
Zaščiti se, če hočeš ostati zdrav in lep!



 <p>senčna suda</p> <p>Večina ljudi se ne zaščiti pred soncem, čeprav je to najlažje in najbolj učinkovito.</p>	 <p>oblača • pokrivalo • očala</p> <p>Oblača, pokrivalo in očala so najboljša zaščita pred soncem.</p>	 <p>zaščitna krema</p> <p>Uporabi kremo z visoko zaščitno vrednostjo vsaj vsakih 2 uri.</p>
 <p>sonce nije tudi od tal</p> <p>Čeprav sonce ni vidno, lahko seva tudi skozi oblaka.</p>	 <p>skrito sonce</p> <p>Če se nahaja na vodi, se sonce odraža in poveča nevarnost za opekline.</p>	 <p>odravo • lepo</p> <p>Če se sonce odraža v vodi, lahko povzroči opekline na obrazu.</p>





Sekundarna preventiva

- lastno izobraževanje
prepoznavanje suspektnih lezij na koži s strani zdravnikov
učne delavnice "Prepoznavanje melanoma in drugih kožnih lezij"
- hitra obravnava bolnika s **suspektno lezijo** s strani dermatologa
- spremljanje bolnikov z **visokim tveganjem za melanom** s strani dermatologa
- smernice za obravnavo bolnika po KM

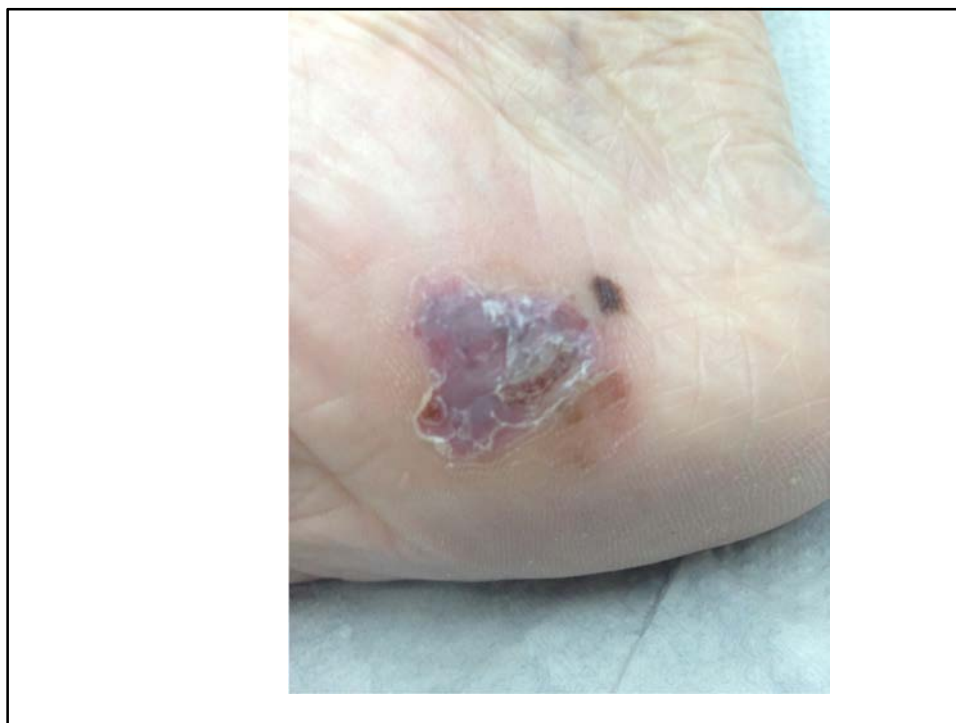
3. PREPREČITEV NASTANKA POTREB PO DODATNIH ZDRAVSTVENIH STORITVAH
4. OCENA NEZMOŽNOSTI ZA DELO
05. POŠKODBA IZVEN DELA
07. TRANSPLANTACIJA

11 - RDP _____

VANEC _____ opis
ZAVE _____ opis

fra _____ opis

DERMATOVENEROLOGIJA
OSTI AVNIKA _____
A SLATINA 15.06.2016 DNE
VoMez



Illustrations of skin self-examination techniques: head, neck, back, arms, and legs.

simetrija	benigno	maligno	
Melanomske (rakaste) lezije se tipično nepravilnih oblik (asimetrične); benigna (nerakasta) znamenja so običajno okrogla (simetrična).			
robovi	Melanomske lezije imajo pogosto nejasne robove (nepravilni ali nazobčani robovi); benigna znamenja imajo gladke, enakomerne robove.		
barva	Melanomske lezije imajo pogosto mnoge odtenke (rjave ali črne barve); benigna znamenja imajo običajno le en odtenek čiste barve.		
premera	Melanomske lezije imajo pogosto premer več kot 5 milimetrov (po velikosti nekoliko manjše kot radika na avinčulu); benigna znamenja imajo običajno premer, manjši od 5 milimetrov.		
obrazložje in vrstoobčutje	Melanomske lezije so pogosto dvigljive nad raven okolne kože in se spreminjajo.		

Figure 1. Three Examples of an Ugly Duckling

A **B** **C**

novonastale lezije na koži



rast in spreminjanje nevusa



Slikovne preiskave pri bolnikih z malignim melanomom

asist dr. Maja Mušič, spec.radiologije

Oddelek za radiologijo, OI

marec 2019

Slikovne preiskave pri MM

1. Preiskave pri zamejitvi bolezni
2. Slikovne metode pri sumuna 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 bezgavčnelože

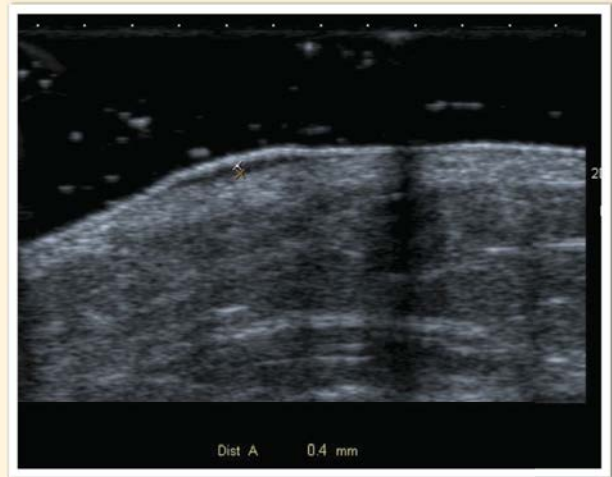
- ❖ Follow – up

- ❖ Ponovitev bolezni

UZ – primarni MM



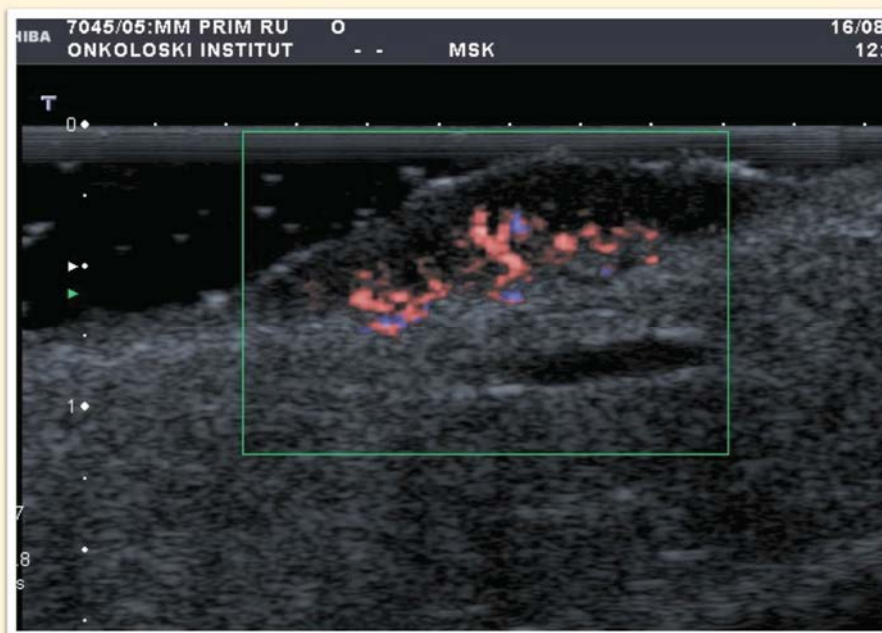
4 mm



0.4 mm

UZ izgled MM

Primarni MM - prekrvavitev



UZ- primarni MM

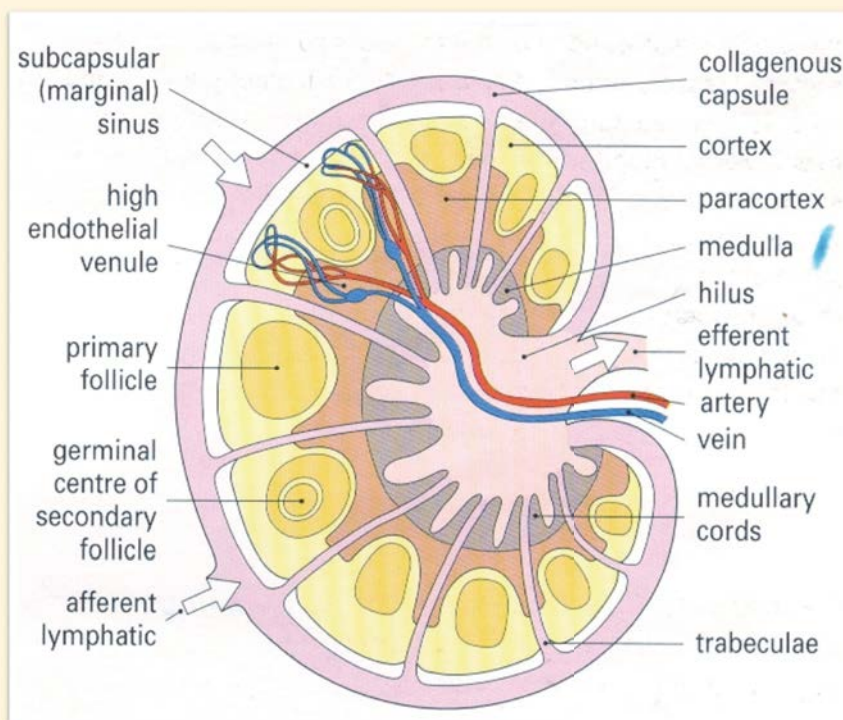
- ◆ UZ-preiskava primarne pigmentne lezije ne more nadomestiti kliničnega pregleda.
- ◆ Na UZ-preiskavo naj bodo napoteni le bolniki, ki imajo po dermoskopskem pregledu PKL, sumljivo za MM
- ◆ UZ-izmera debeline primarnega MM je objektivna metoda z visoko ponovljivostjo med različnimi preiskovalci.
- ◆ **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

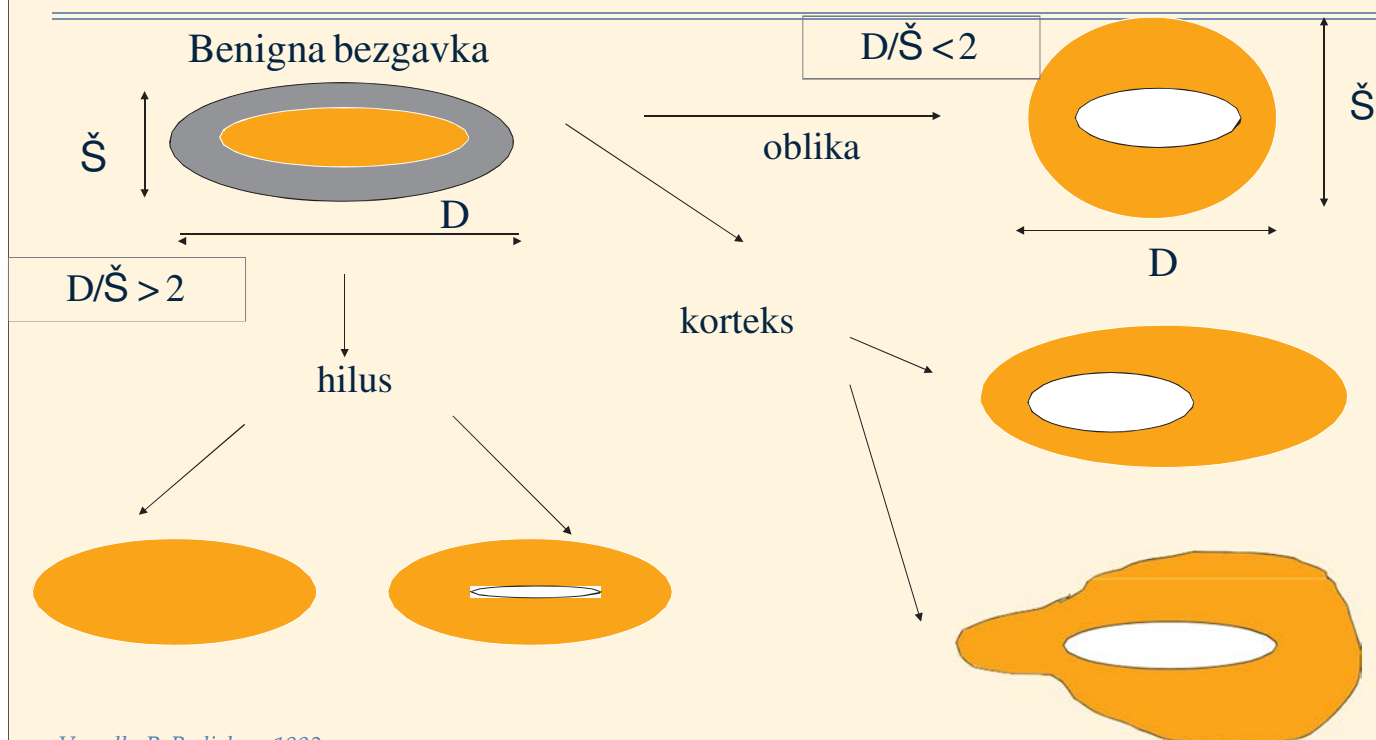
- ❖ Neinvazivna metoda
- ❖ Relativno poceni
- ❖ Dostopna
- ❖ Izmerimo največji premer bezgavke
- ❖ Odvisna od izvajalca

Reaktivna bezgavka



Roit: Immunology 2000

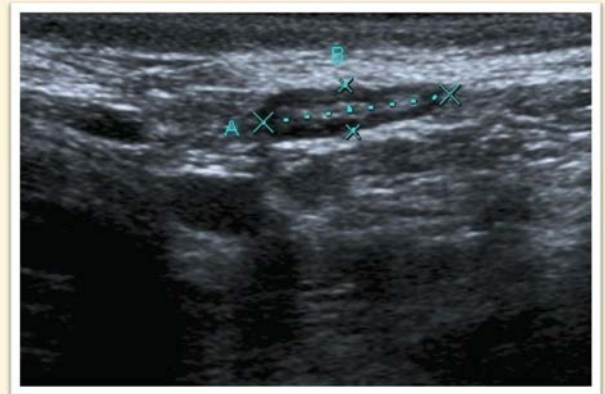
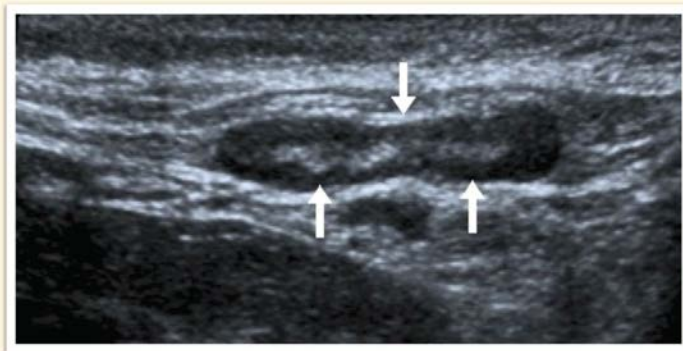
Spremembe v bezgavkah



Vassallo P. Radiology 1992

UZ- Benačna bezgavka

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



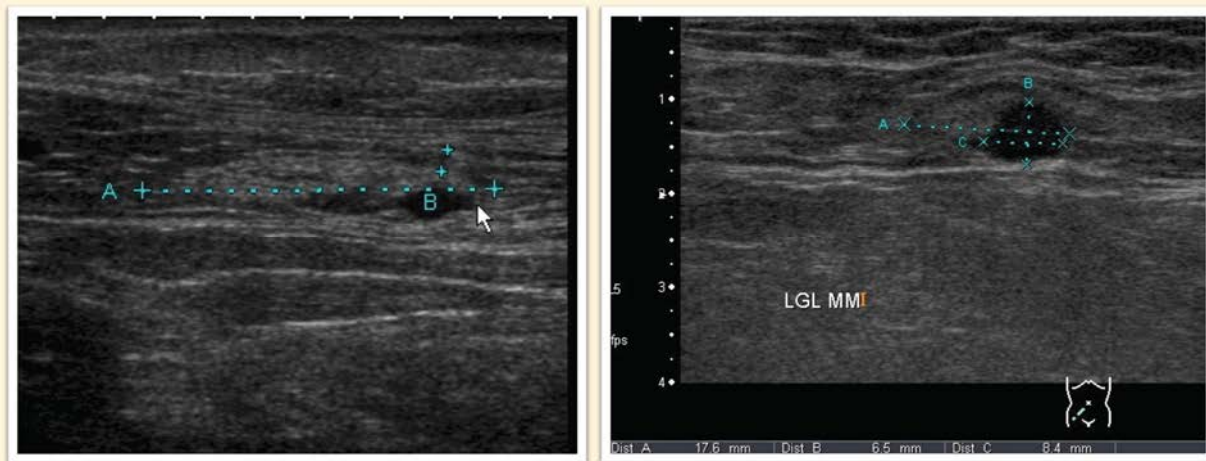
Benačna bezgavka - UZ



Hilusni tip prekrvavitve



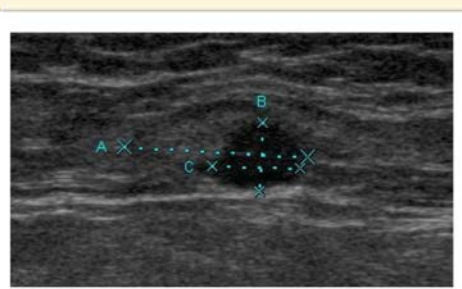
Maligna bezgavka



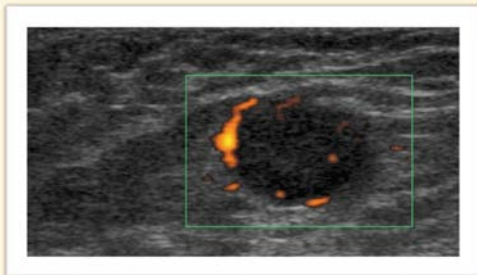
Maligna bezgavka



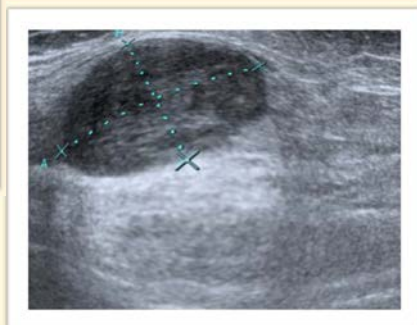
reaktivna bezgavka



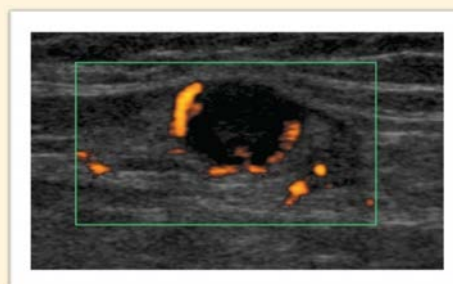
lokalno zadebeljen korteks



asimetričen hilus



spremenjeno razmerje D/Š



periferna prekrvavitev

UZ- bezgavčna loža

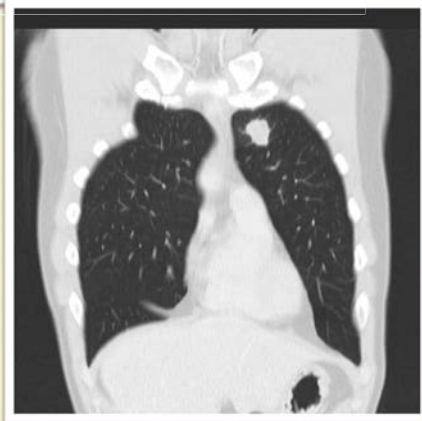
- ◆ Občutljivost UZ preiskave, da prepozna zasevke VB je 24%
a e
- ◆ Specifičnost 88%
- ◆ Pozitivna napovedna vrednost 45%
a %
- ◆ Negativna napovedna vrednost 76%
%

- ❖ 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 nadrtg.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

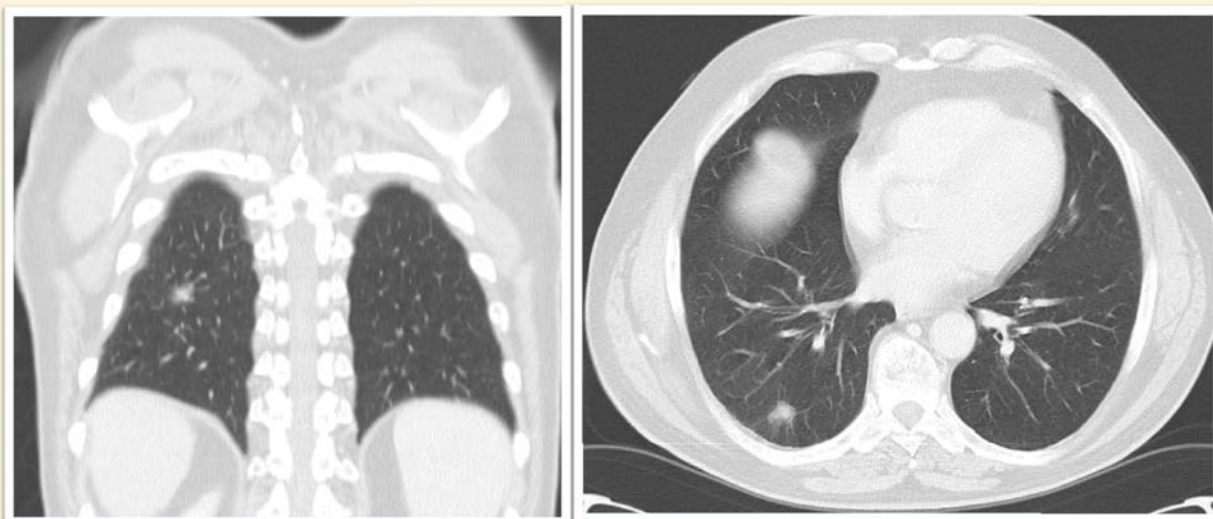


Razsoj MM

- ♦ pljuča
- ♦ jetra
- ♦ CŽS
- ♦ skelet
- ♦ GI trakt

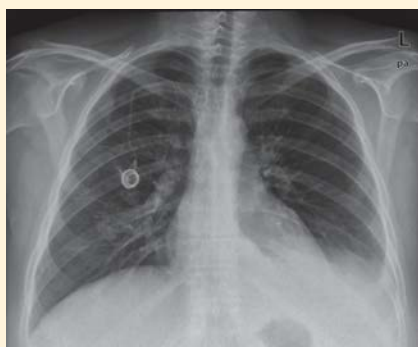
Ponovitev bolezni- C T

MM najpogosteje zaseva v pljuča

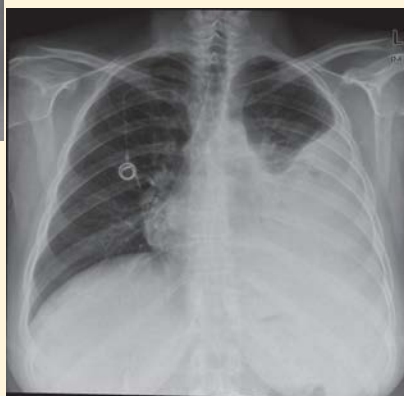


CT- pljučna metastaza

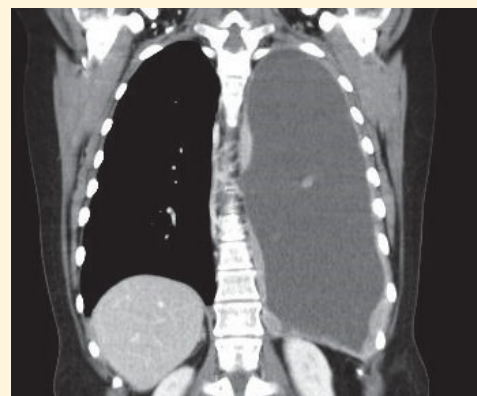
MM- plevra



September 13

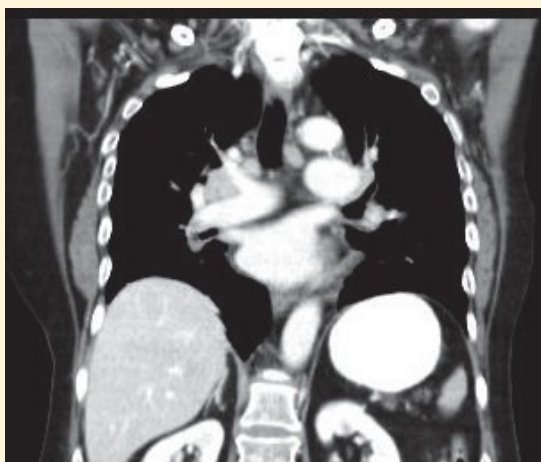


November 13



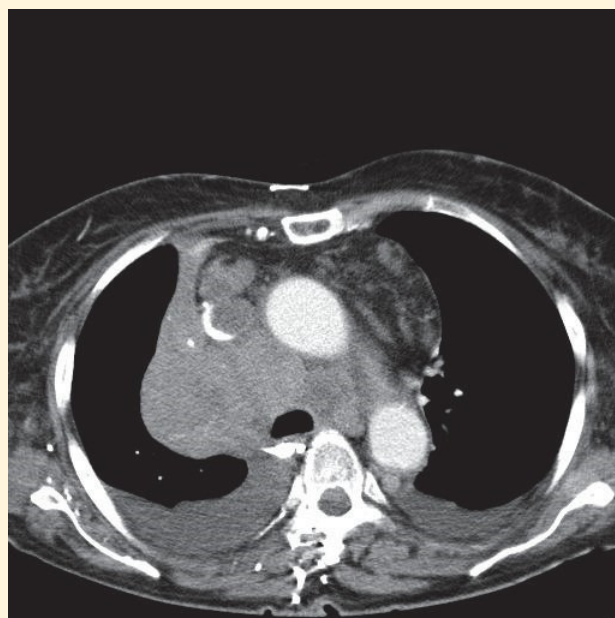
November 13

Razsoj mediastinum

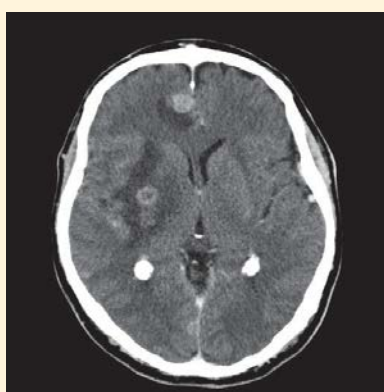
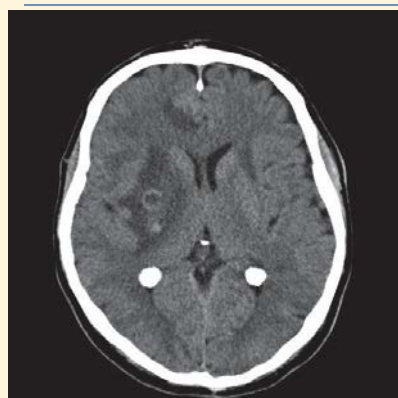


mediastinalne bezgavke in posledična
obstrukcija

Sindrom zgornje vene cave



MM- progres v C ŽŠ

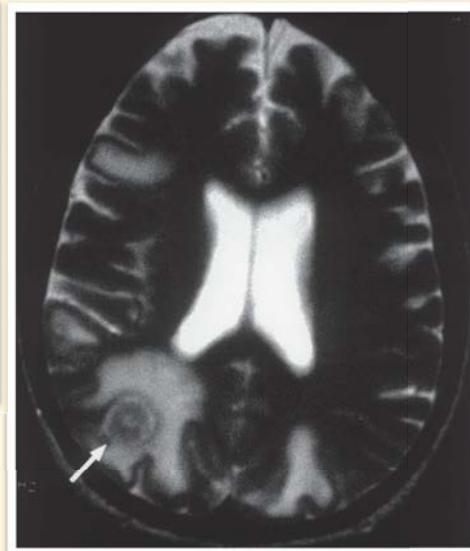
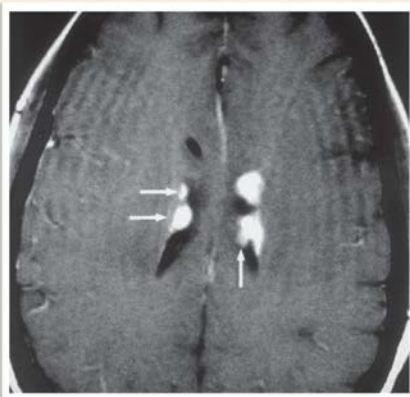
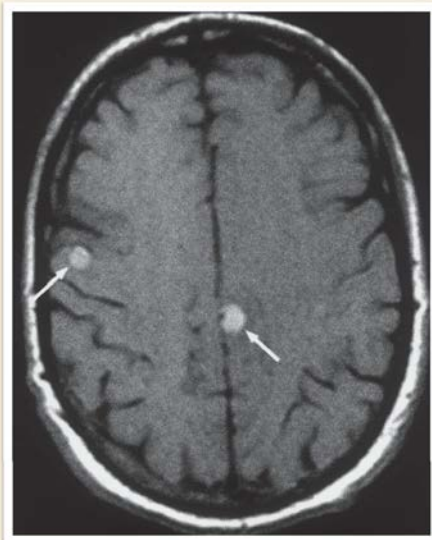


maj 2010



avgust 2010

MM- možganske metastaze



Metastaze v CŽS
49-73%

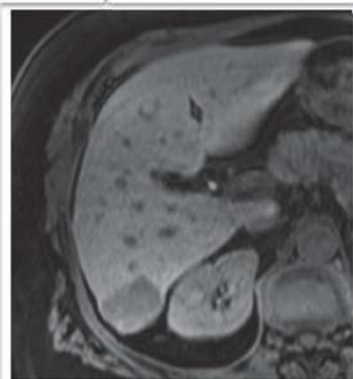
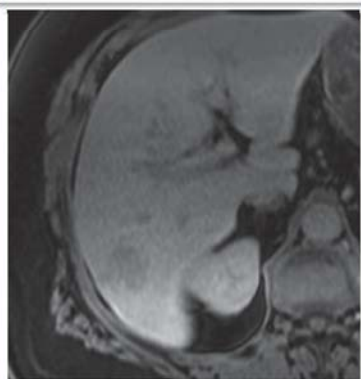
©2001 by Radiological Society of North America

MM – ponovitev bolezni

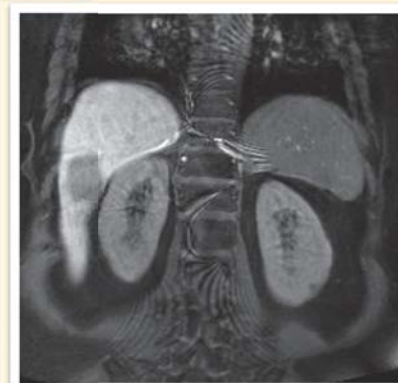


Dinamični
MRI

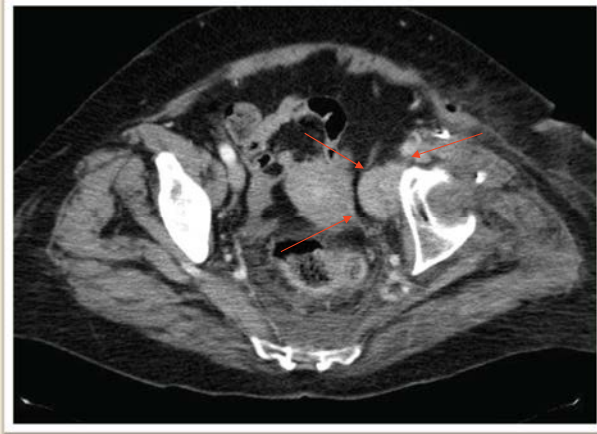
20s, 50s



5min,
20min



Ponovitev bolezni - CT



Metastaza Lingvinalno

Ponovitev bolezni

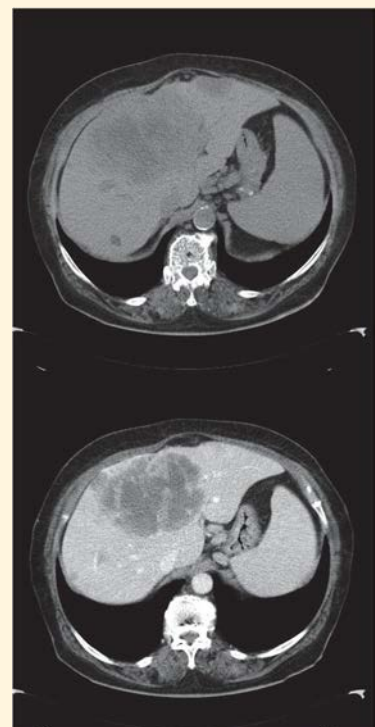


Zakaj potrebujemo kriterije za oceno odgovora (response evaluation)

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

RECIST - response evaluation criteria in solid tumors

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



RECIST- osnovna preiskava

Tarčne lezije

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

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 $\leq 10\text{mm}$

REGRES

zmanjšanje vsote maksimalnih premerov $> 30\%$

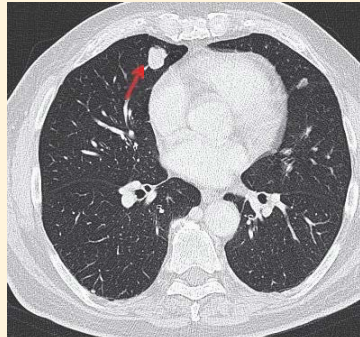
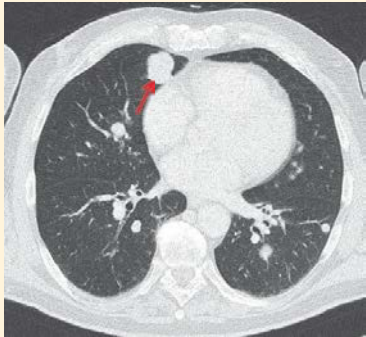
PROGRES

povečanje vsote maksimalnih premerov $> 20\%$
Absolutno povečanje $> 5\text{mm}$
Nastanek vsake nove lezije

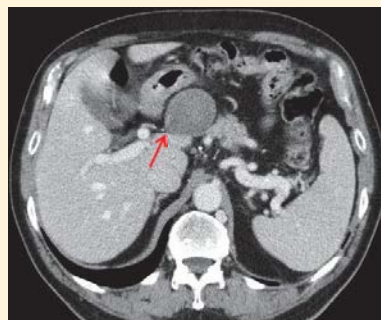
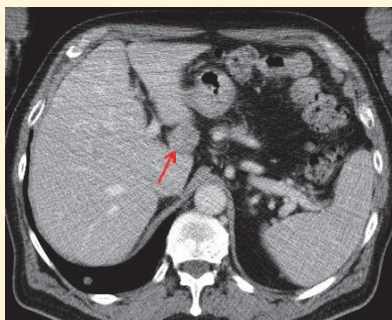
STAGNACIJA

Spremembe ne zadoščajo kriterijem za progres ali regres

Ocena odgovora na terapijo

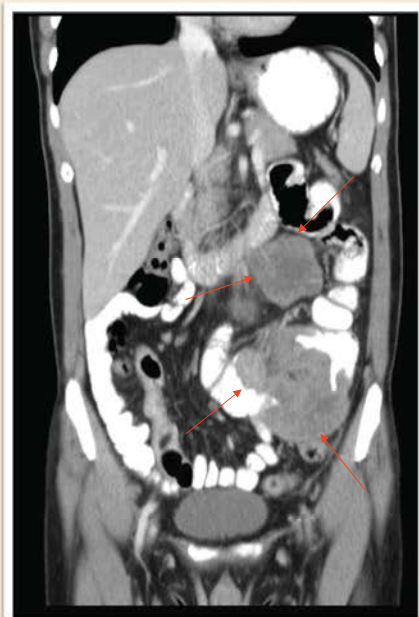


regres



progres

RECIST - regres



pred



po terapiji



Pred th

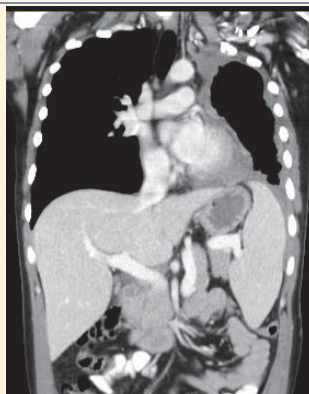


Poth

Odgovor na zdravljenje – biološko zdravilo

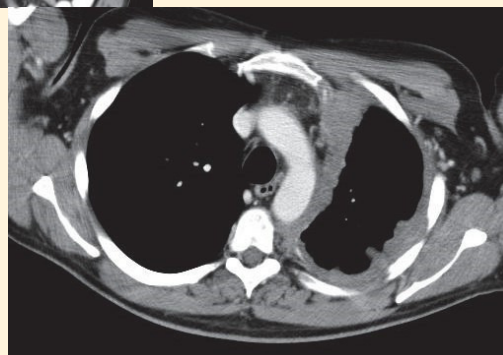
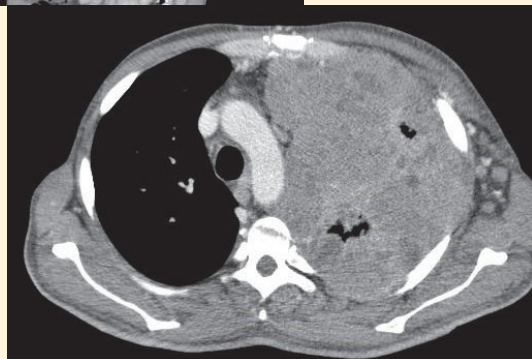


maj 2011



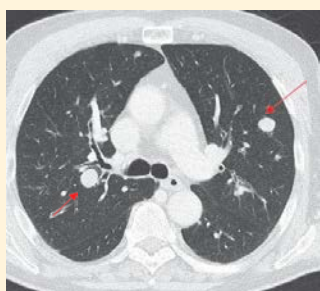
avgust 2011

M, 37 let



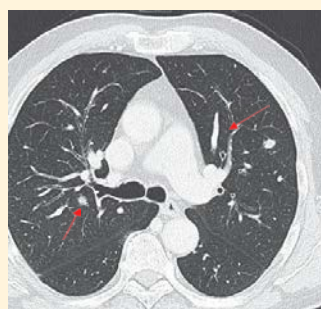
Odgovor na zdravljenje – biološka zdravila

18 mm



16 mm

12mm



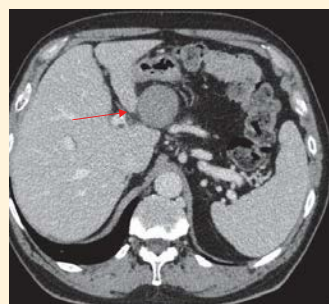
12 mm

26 mm



avgust 2011

45 mm

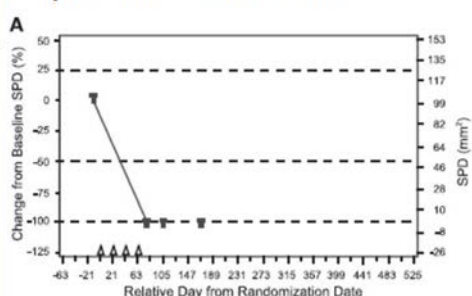


oktober 2011

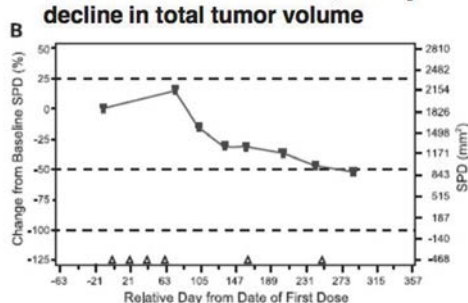
Imunoterapija

- ✓ 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
 - ✓ ir RECIST (Nichino et al, 2014)
- Wolchok J., Clin Ca Res, 2009

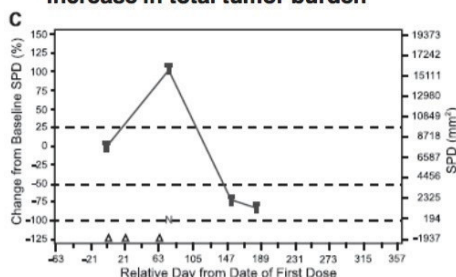
Response in baseline lesions



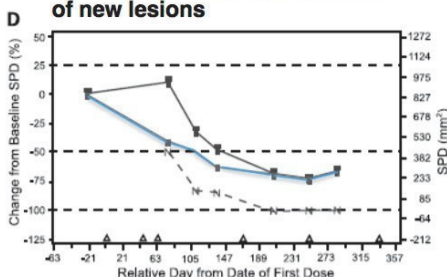
“stable disease” with slow, steady decline in total tumor volume



Responses after an initial increase in total tumor burden



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



Wolchok, Jur of 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 Henze J., Curr Radiol Rep, 2016 otkritih lezij

	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

H VALA ZA POZORNOST

Vloga patologa v diagnostiki melanoma

Jože Pižem

2019



INŠTITUT ZA PATOLOGIJU
UNIVERZA V LJUBLJANI ◊ MEDICINSKA FAKULTETA

Inštitut za patologijo, 2018

- 44.500 histopatoloških preiskav
 - 14.000 dermatopatoloških preiskav
 - 16.500 vzorcev kože
 - ≈50% melanocitnih lezij
 - 95% nevus
 - 50% displastični
 - 45% običajni
 - 5% drugi (blue, Spitz, globoko penetrirajoči, Reed, z izgubo BAP1, PEM,...)
 - 5% melanom
 - In situ
 - Invazivni



INŠTITUT ZA PATOLOGIJU
UNIVERZA V LJUBLJANI ◊ MEDICINSKA FAKULTETA

Vloga patologije v diagnostiki melanoma

Diagnostika primarnega melanoma

- Potrditev diagnoze
- Opredelitev napovednih dejavnikov

Pregled varovalne bezgavke

Diagnostika zasevkov

Histopatološki kriteriji malignosti

Epidermalni del

- Nesimetričnost
- Neostra omejenost
- Neenakomerno velika gnezda
- Velika gnezda s stanjšanim epidermisom
- Posamezni melanociti
- Lentiginozna rast
- Pagetoidna rast
- Atipični melanociti
- Veliki nukleoli

Dermalni del

- Nesimetričnost
- Odsotnost zorenja
- Neenakomerno razporejen pigment
- Pigment v globini
- Prisotnost mitoz
- Atipični melanociti
- Veliki nukleoli

Za zanesljivo histopatološko diagnozo melanoma

Ključno

- Starost
- Lokacija
- Nosečnost
- Predhodna poškodba/poseg

V pomoč

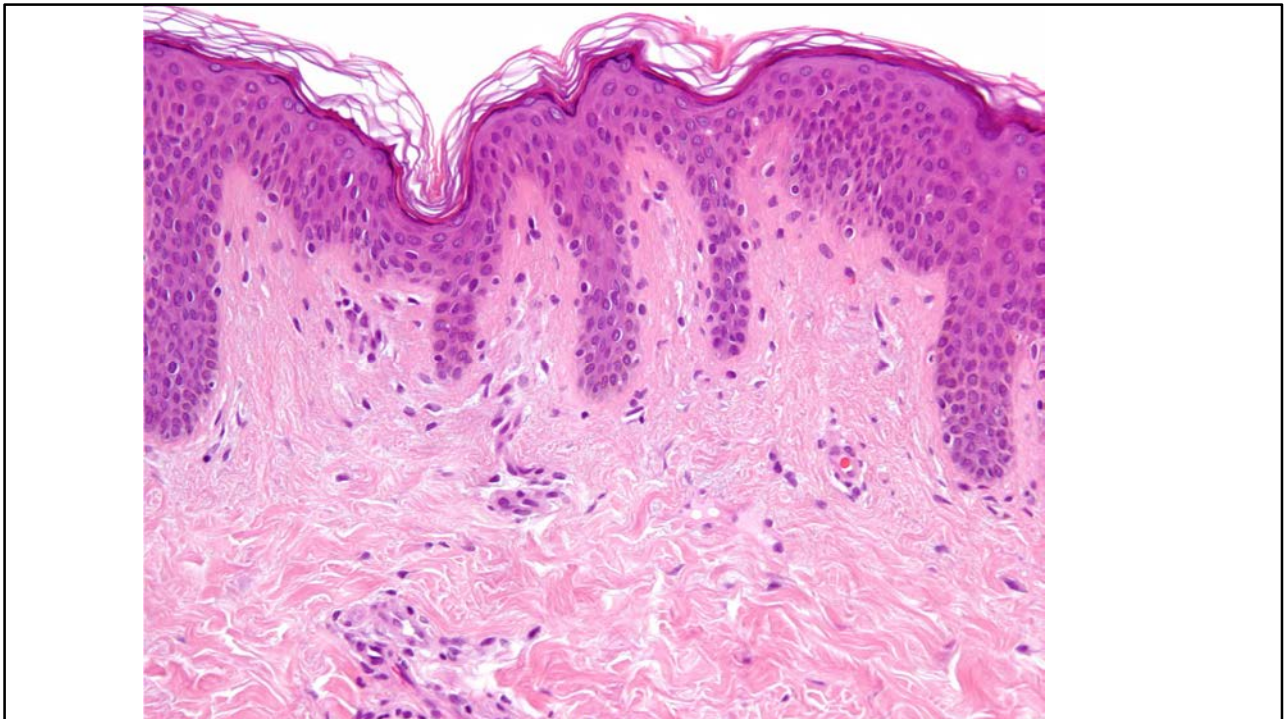
- Koliko časa
- Spreminjanje
- Klinična diagnoza

Maligni melanom

= Maligni tumor melanocitov

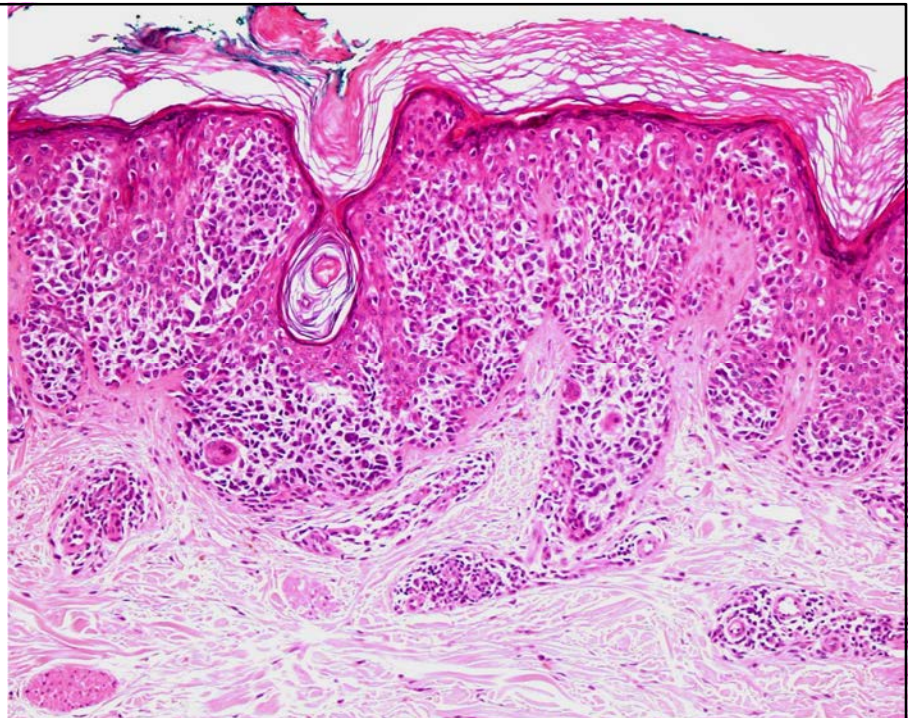
Mesto vznika

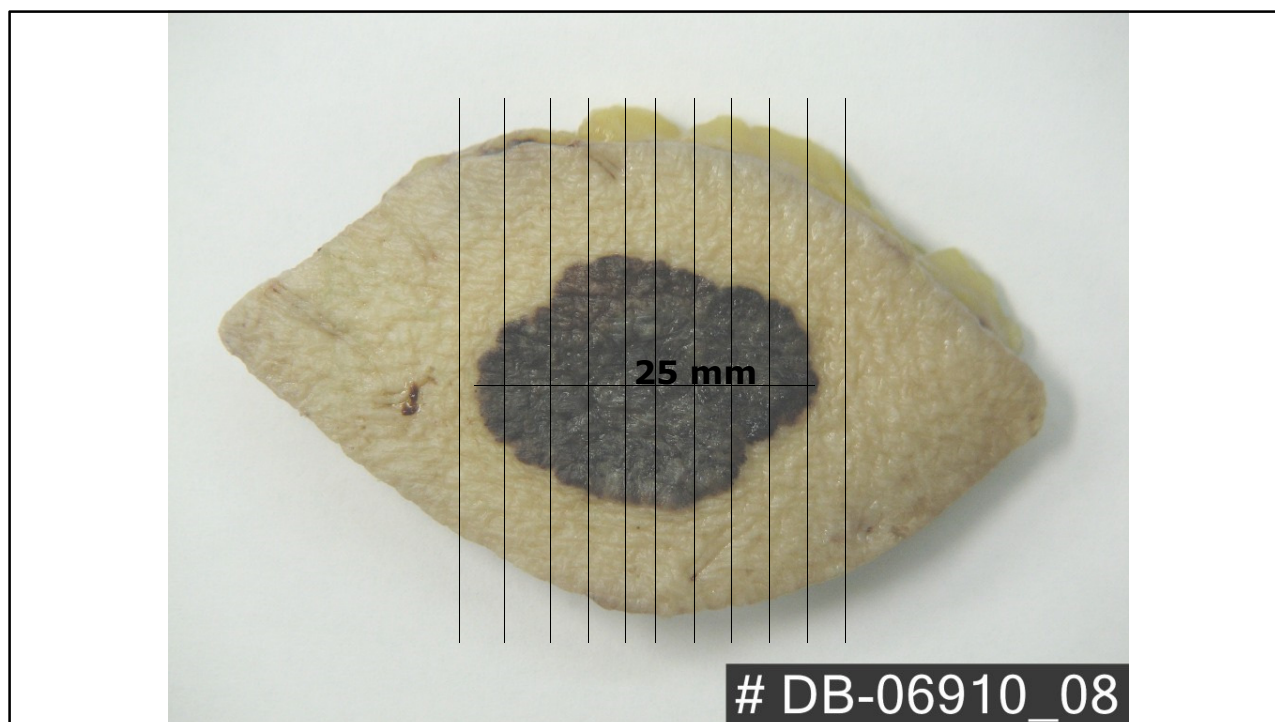
- Koža (90%)
- Sluznice (ustna, nosna, požiralnik, anus, spolovila, veznica)
- Uvea (horoidea, ciliarnik, iris)
- Leptomeninge



Melanom *in situ*

- 1/3 vseh melanomov
- Ne zaseva!





Dodatne tehnike

IHK

- BRAFV600E
- BRAFV600K
- NRASQ61R
- NRASQ62L
- NRASQ61K
- HRAS
- BAP1
- Beta-katenin
- PRKAR1A
- NTRK1
- ROS1
- ALK
- MET
- SOX10
- P16
- PRAME
- HMB45
- Ki67/MelanA

FISH

- Homozigotna delecija 9p21
- Test za melanom s 4 sondami

Molekularna diagnostika

- geni z visoko frekvenco klinično pomembnih somatskih mutacij: AKT1, ALK, AR, BRAF, CDK4, CTNNB1, DDR2, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ESR1, FGFR2, FGFR3, GNA11, GNAQ, HRAS, IDH1, IDH2, JAK1, JAK2, JAK3, KIT, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, MET, MTOR, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, RAF1, RET, ROS1 in SMO,
- fuzije: ALK, RET, ROS1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, BRAF, RAF1, ERG, ETV1, ETV4, ETV5, ABL1, AKT3, AXL, EGFR, ERBB2, PDGFRA in PPARG,
- spremembe števila kopij: ALK, AR, BRAF, CCND1, CDK4, CDK6, EGFR, ERBB2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, KIT, KRAS, MET, MYC, MYCN, PDGFRA in PIK3CA

Biološki potencial melanocitnih lezij

Nevus

Benigen

Tveganje za napredovanje v melanom $\ll 1/1000$

Melanocitom

Benigen

Napredovanje v melanom: $\approx 1/n100$

Lahko SLN+

Primeri:

- DPN
- PEM
- BAP1 inaktiviran nevus

MELTUMP

Nejasen malignen potencial

Lahko SLN+

Primer:

- Atipični Spitz tumor

Melanom

- LMM, na od sonca kronično poškodovani koži
- Površinsko rastoči, intermitentna UV poškodba, prek DN
- Akralni
- Mukozni
- Dezmoplastični
- Spitz melanom
- Nevoidni
- „Blue“ melanom
- „DPN“ melanom
- „PEM“ melanom

Histopatološka diagnostika melanocitnih lezij

- 95% zanesljiva diagnoza v HE preparatih
- 5% potrebne dodatne metode (na voljo v specializiranih laboratorijih)
- V zadnjih letih velik napredek v diagnostiki (poznavanje molekularnih mehanizmov in s tem povezanih morfoloških značilnosti, nove, bolje definirane entitete)

Stanje v SLO:

- V večini laboratorijev ni na voljo dodatnih metod
- Nepoznavanje novih/redkih entitet v nespecializiranih laboratorijih
- Ali sploh vse melanocitne lezije poslano na histopatološko preiskavo?
- Del melanocitnih lezij (2000-3000) pregledanih v laboratorijih brez dovoljenja za delo MZ

Standardiziran patološki izvid za invazivni kožni melanom



INŠTITUT ZA PATOLOGIJO

UNIVERZA V LJUBLJANI • MEDICINSKA FAKULTETA

Melanom – tip

- Površinsko rastoči
- Nodularni
- Lentigo maligna
- Akralni
- Mukozni
- Spitz
- ...

Nivo invazije (Clark)

- 2,3,4,5

Globina invazije (Breslow)

- V mm na 0,1 natančno

Radialna rast

- Prisotna
- Odsotna

Vertikalna rast

- Prisotna (tip)
- Odsotna

Ulceracija:

- Prisotna, največja širina...
- Odsotna

Število mitoz:

- 0,1,2,...na 1 mm²

Pigmentacija tumorja

- Ni prisotna
- Blaga
- Izrazita

Limfocitni vnetni infiltrat v tumorju

- Ni prisoten
- Blag
- Znatno

Regresija

- Prisotna
- Ni prisotna

Spremljajoči melanocitni nevus

- Prisoten (navedi tip)
- Ni prisoten

Vaskularna invazija

- Prisotna
- Ni prisotna

Perinevralna invazija

- Prisotna
- Ni prisotna

Satelitski mikroinfiltrati

- Prisotni
- Niso prisotni

Oddaljenost invazivnega melanoma od stranskega kirurškega roba

- V mm

Oddaljenost in situ melanoma od stranskega kirurškega roba

- V mm

Oddaljenost invazivnega melanoma od globokega kirurškega roba

- V mm

Oddaljenost in situ melanoma od globokega kirurškega roba

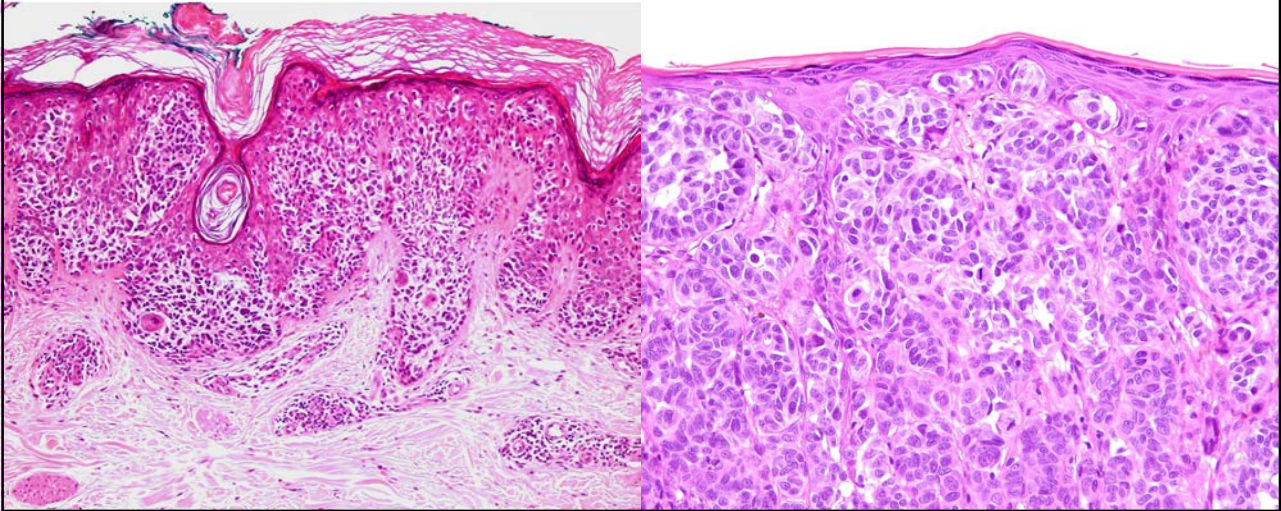
- V mm

Tumorski stadij

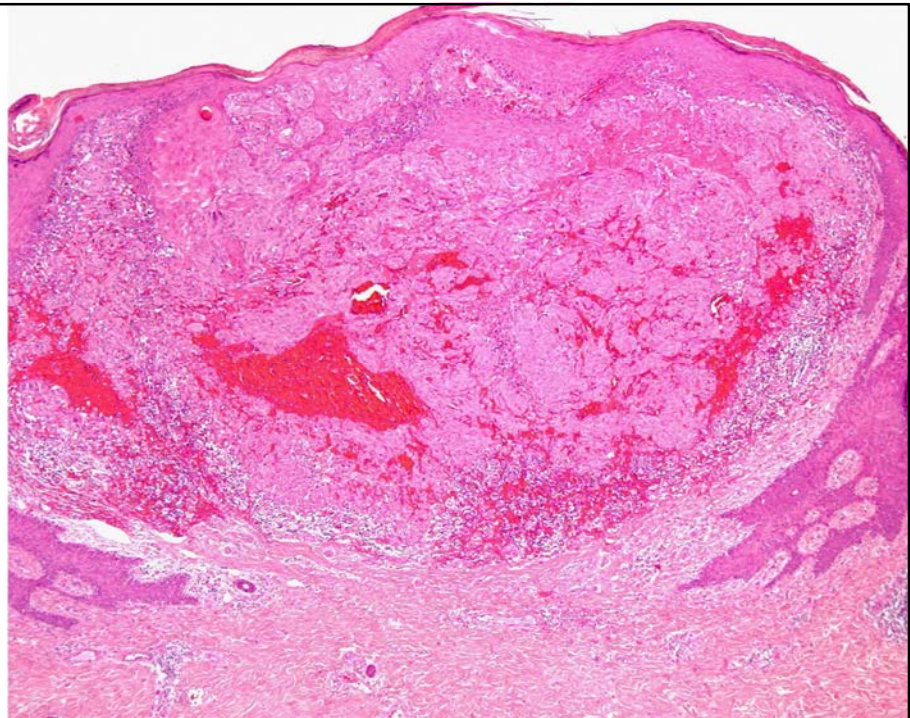
- pT1a, pT1b,...

Spremembe v koži ob melanomu

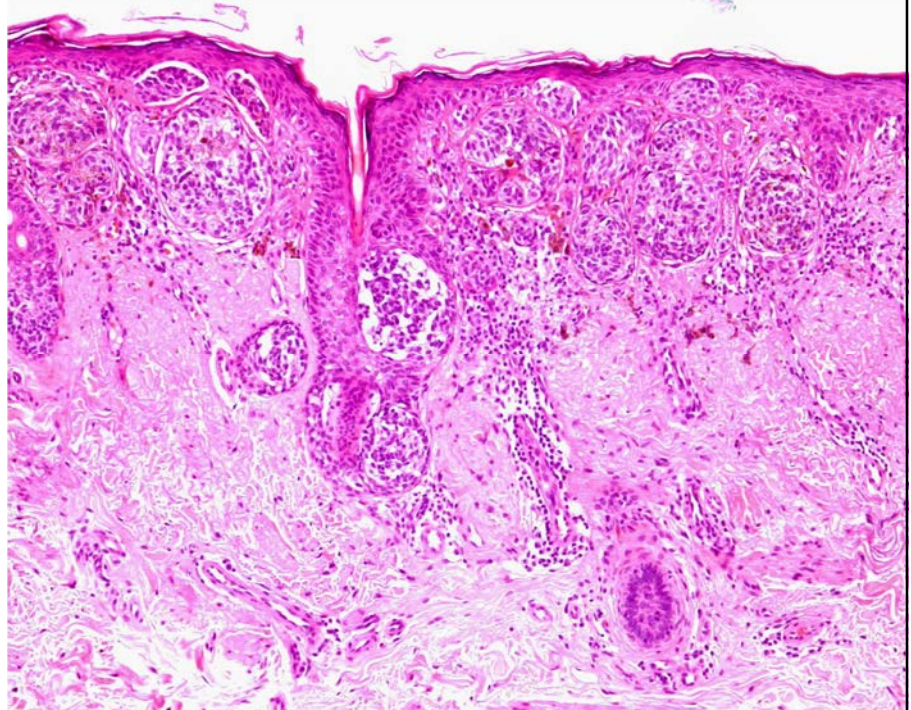
Površinsko rastoči melanom



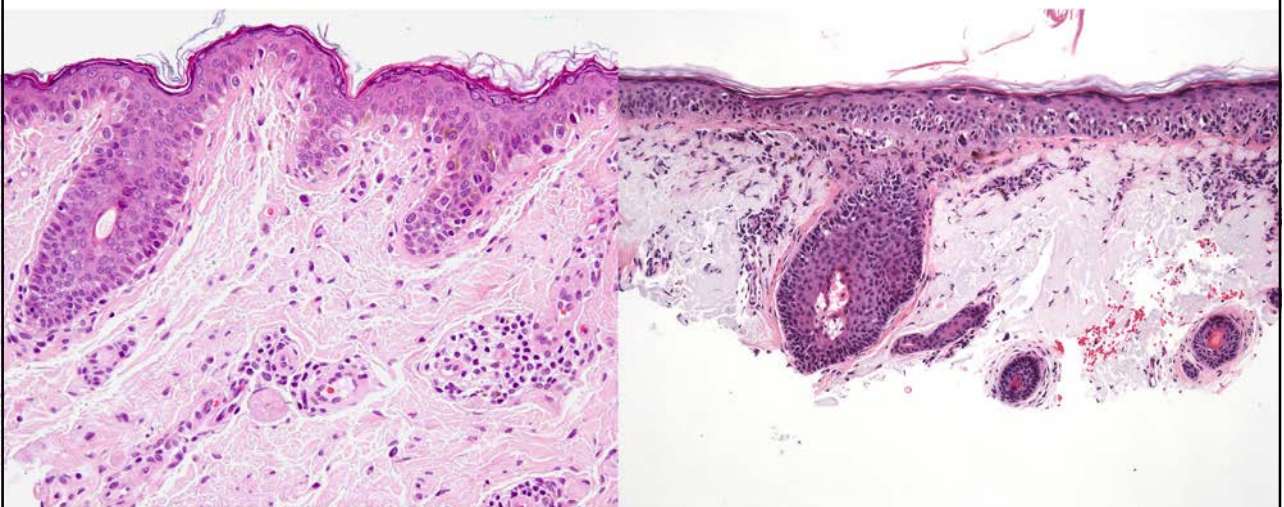
Nodularni melanom
= brez radialne rasti



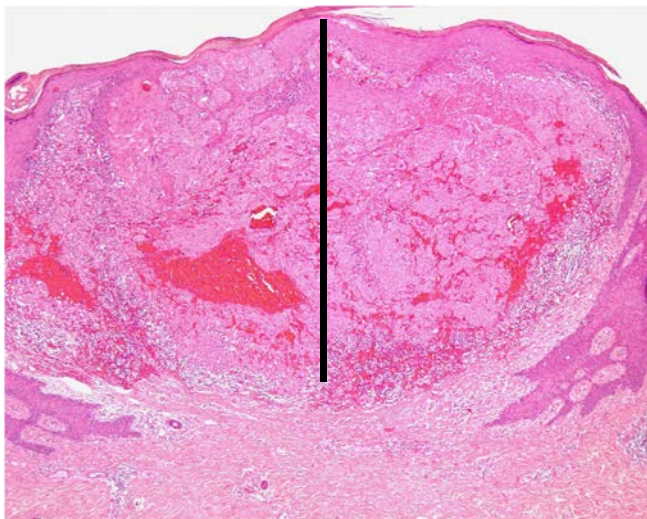
Lentigo maligna melanom



Melanom in situ, tipa lentigo maligna



Globina invazije (debelina) po Breslowu (v mm, na 0,1 natančno)



Standardiziran izvid

DIAGNOZA

A. Koža parietalno desno, biopsija:

Melanom.

Nivo invazije (Clark): **Clark 4.**

Globina invazije (Breslow): **1,5 mm.**

Radialna rast: **Prisotna, tipa lentigo maligna.**

Vertikalna rast: **Prisotna, mešanoceličnega tipa.**

Ulceracija: **Ni prisotna.**

Število mitoz: **1/1 mm².**

Pigmentacija tumorja: **Blaga.**

Limfocitni vnetni infiltrat v tumorju: **Blag.**

Regresija: **Ni prisotna.**

Spremljajoči melanocitni nevus: **Ni prisoten.**

Vaskularna invazija: **Ni prisotna.**

Satelitski mikroinfiltrati: **Niso prisotni.**

Oddaljenost invazivnega melanoma od stranskega kirurškega roba: **Sega v stranski rob.**

Oddaljenost in situ melanoma od stranskega kirurškega roba: **Sega v stranski rob.**

Oddaljenost invazivnega melanoma od globokega kirurškega roba: **2,5 mm.**

Oddaljenost in situ melanoma od globokega kirurškega roba: **3 mm.**

Tumorski stadij: **pT2a.**

Spremembe v koži ob melanomu: **Huda solarna elastoza v dermisu.**

DIAGNOZA

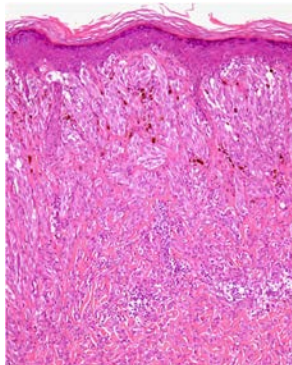
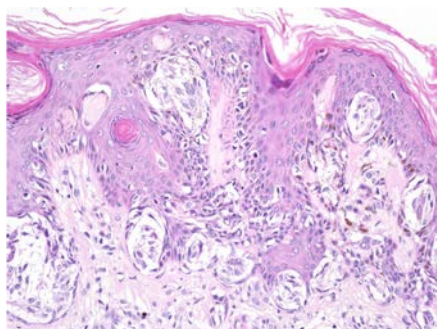
A. Koža in podkožje epigastrično, ekscizija:

Melanom, nivo po Clarku IV, debelina tumorja po Breslowu 1,1 mm. Prisotna je radialna rast površinsko rastočega tipa. Prisotna je vertikalna rast epitelioidnoceličnega tipa. Ni ulceracije. Število mitoz v invazivni komponenti tumorja: 3 mitoze na površini 1 mm² (3/1 mm²). Tumor je močno pigmentiran. V bazi tumorja je znatna limfocitna infiltracija. Prisotni so znaki regresije tumorja. Ni znakov spremljajočega nevusa. Ni vaskularne invazije. Ni satelitskih mikroinfiltratov. Stranski kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani. Tumor je 4 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 blaga solarna elastoza.

pT2a.

Spitz lezije

- Spitz nevus
- Atipični Spitz tumor (AST)
 - 50% „zasevki“ v bezgavkah
 - Biopsija varovalne bezgavke ni indicirana
- Spitz melanom
 - Manj agresiven potek od običajnega



Kriteriji atipičnosti/malignosti

- **Veliko mitoz**
- **Globoke mitoze**
- **Atipične mitoze**
- Izrazite citološke atipije
- Odsotnost zorenja
- Neostro omejenost
- Izrazita pagetoidna rast
- **Ekspanzivni nodusi**
- **Ulceracija**
- Nesimetrija
- Stanjša epidermis
- Širjenje v podkožje
- Kamino telesca

- Vsi Spitz, displastični nevusi s hudimi atipijami, PEM in globoko penetrirajoči nevusi morajo biti izrezani v zdravo
- Pri lezijah nejasnega malignega potenciala (atipični Spitz tumor, ostali) biopsija varovalne bezgavke ni indicirana
- Obravnava/spremljanje debelejših lezij nejasnega malignega potenciala v specializiranem centru



Izr. prof. Jože PIŽEM, dr. med.



Kontakt

+ 386 (0) 1 543 7103
joze.pizem@mf.uni-lj.si



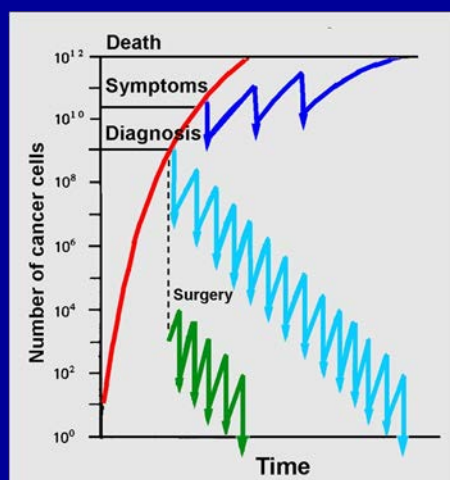
Inštitut za patologijo

Korytkova 2, Ljubljana, SI-1000

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 suspektnega dela
- 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 PJ](#) 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

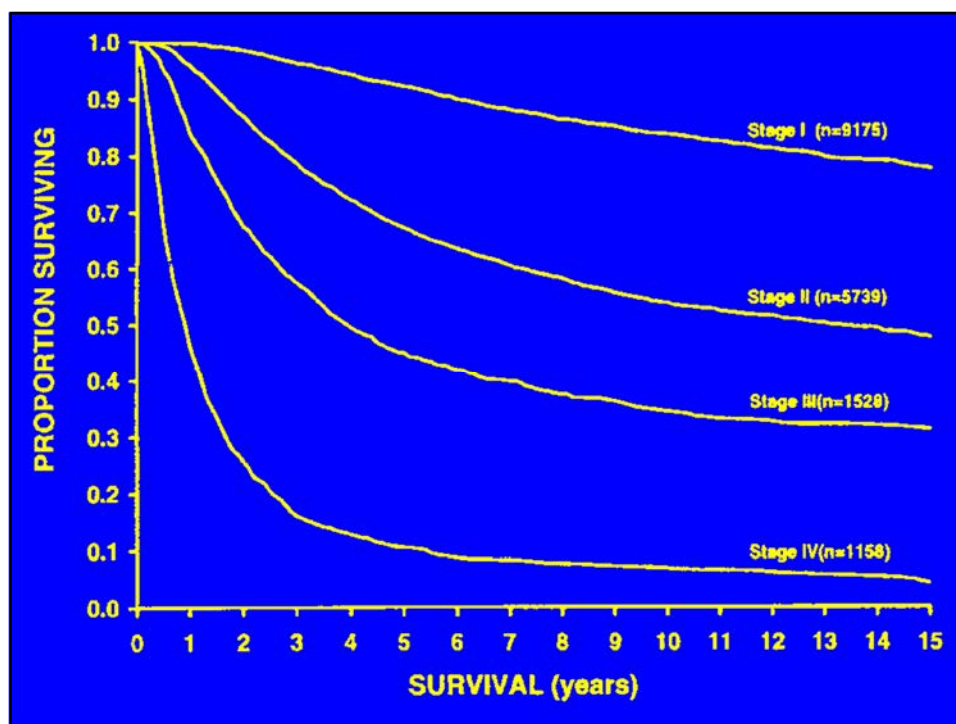
Melanom - kirurgija

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

Melanom – regionalne metastaze

- Najpomembnejši prognostični dejavnik
- 65% bolnikov → sistemski razsoj

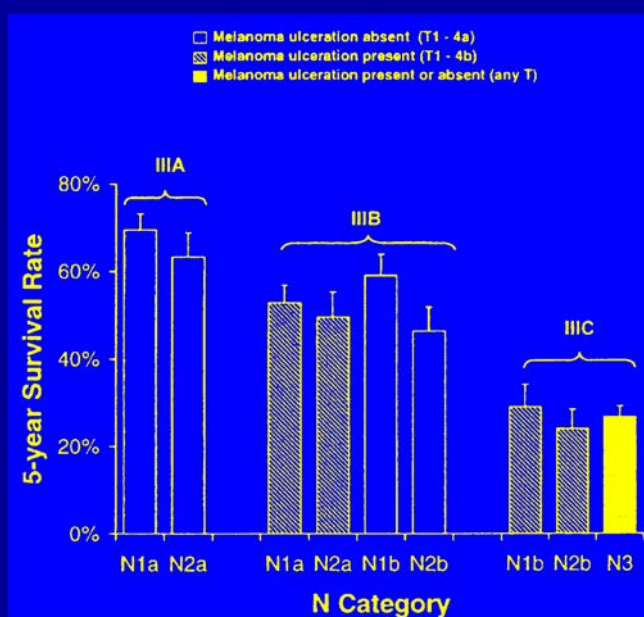
Shaw HM. Pathology 1985; 17: 271-274

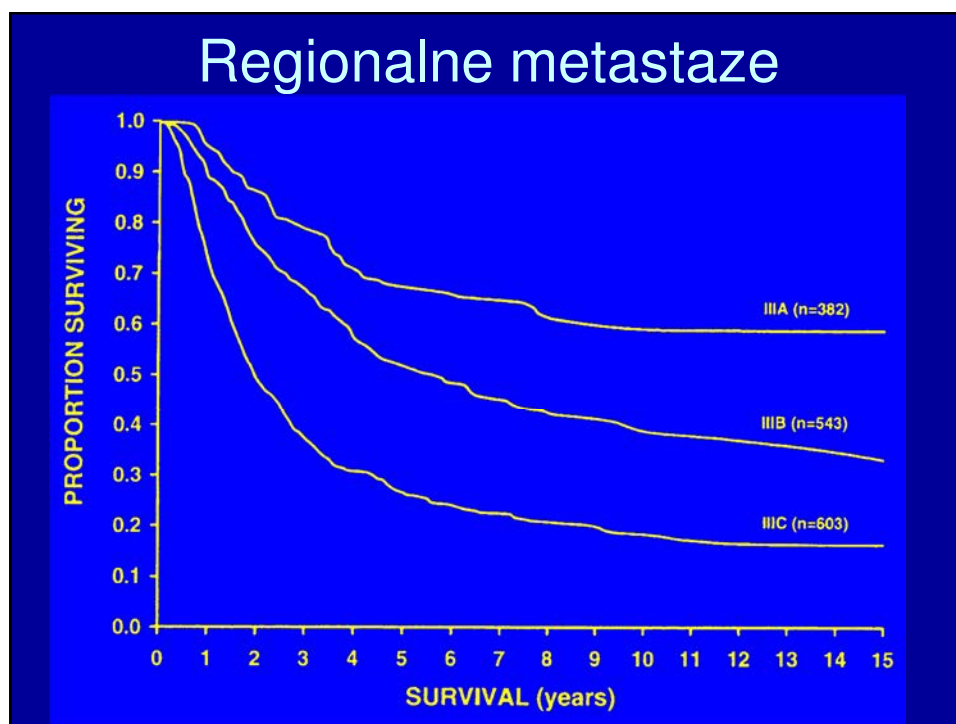


Regionalne metastaze TNM

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)

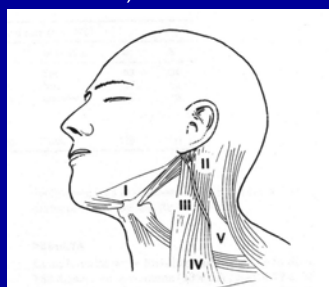
Radikalna limfadenektomija

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

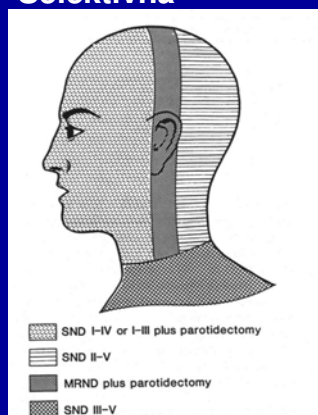
Vratna limfadenektomija

Kompletna

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

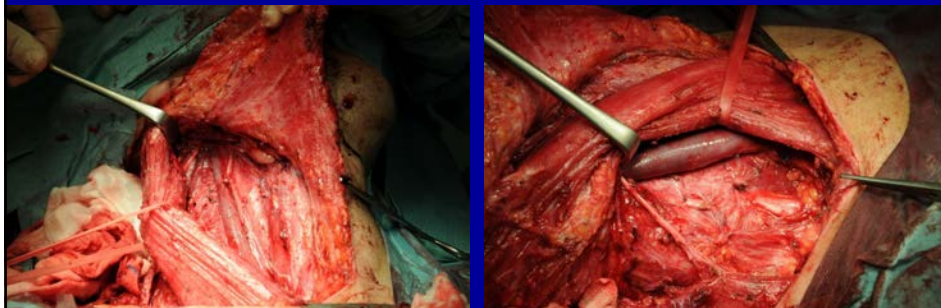


Selektivna



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

Vratna limfadenektomija



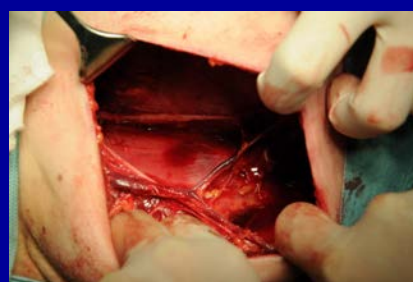
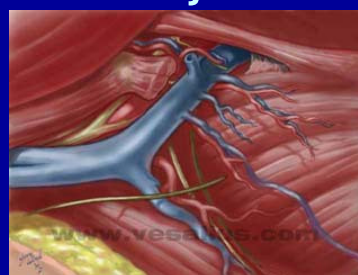
- Nivoji I-III

- Nivoja V, VI



Aksilarna limfadenektomija

- Kompletna
– Nivoji I-III



Ingvinalna limfadenektomija

- Superficialna (ingvinalna)
- Globoka (ingvinoiliakalna)



Biopsija sentinel bezgavke

- Nuklearna medicina
- Kirurgija
- Patologija
- Bolnik

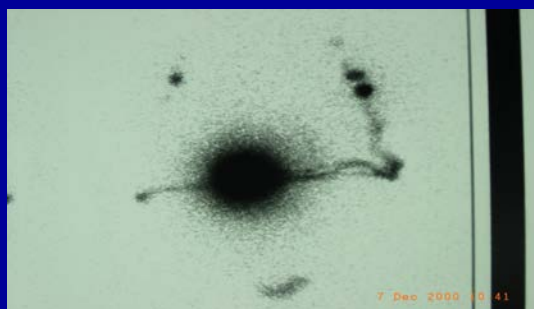


Biopsija sentinel bezgavke

Nuklearna medicina

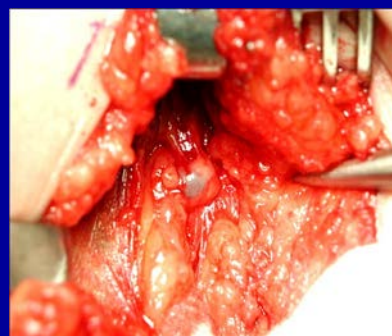


limfoscintigrafija



Biopsija sentinel bezgavke

kirurgija



Biopsija sentinel bezgavke

patologija

serijsko rezanje
imunohistokemija
RT-PCR

Biopsija sentinel bezgavke

Bolnik



individualni pristop

minimalno invaziven

↑ histopatologška 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

SISTEMSKO DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE KOŽNEGA
MELANOMA-
imunoterapija in tarčnozdravljenje

15.šola melanoma
Onkološki inštitut Ljubljana, 15.marec2019

DOC.DR.MARTINA REBERŠEK, DR.MED.

PROF.DR.JANJA OCVIRK, DR.MED.

Dopolnilno/adjuvantno sistemsko zdravljenje kožnega
melanoma

Citokini:

- IFN - α 2b v visokih odmerkih (1 leto)

Imunoterapija:

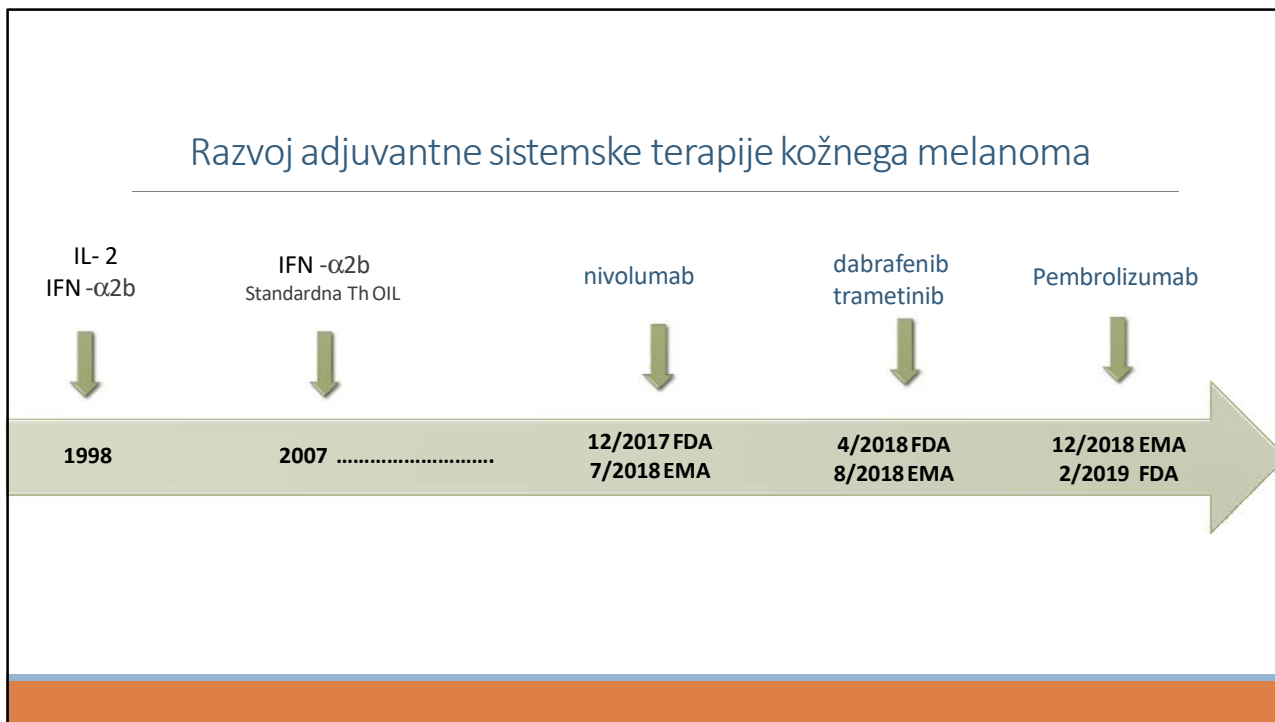
- anti- PD1 – pembrolizumab, nivolumab (1 leto)

- anti- CTLA -4 (3 leta)

Tarčno zdravljenje v primeru mtBRAF

- BRAF in MEK zaviralec- 1 leto

Razvoj adjuvantne sistemske terapije kožnega melanoma



TNM klasifikacija

NCCN Guidelines Version 1.2019 Cutaneous Melanoma

Clinical Staging (cTNM)*			Pathological Staging (pTNM)**				
T	N	M	T	N	M		
Stage 0	Tis	NO	MO	Stage 0T	Tis	NO	MO
Stage IA	T1a	NO	MO	Stage IA	T1a	NO	MO
Stage IB	T1b	NO	MO	Stage IB	T1b	NO	MO
Stage II	T2a	NO	MO	Stage II	T2a	NO	MO
Stage III	T3a	NO	MO	Stage III	T3a	NO	MO
Stage IV	Any T	Any N	Any M	Stage IV	Any T	Any N	Any M

AJCC eighth edition melanoma stage III subgroups based upon T and N categories

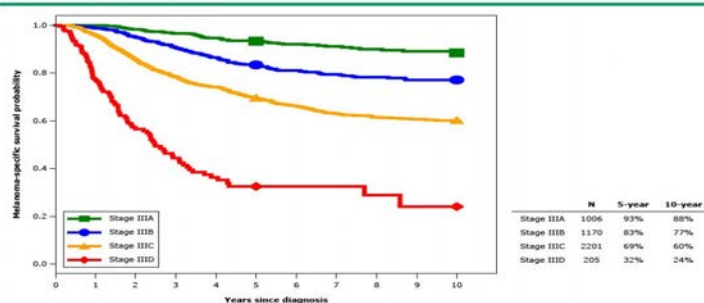
N category	T category								
	T0	T1a	T1b	T2a	T2b	T3a	T3b	T4a	T4b
N1a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C
N1b	B	B	B	B	B	B	C	C	C
N1c	B	B	B	B	B	B	C	C	C
N2a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C
N2b	C	B	B	B	B	B	C	C	C
N2c	C	C	C	C	C	C	C	C	C
N3a	N/A	C	C	C	C	C	C	C	D
N3b	C	C	C	C	C	C	C	C	D
N3c	C	C	C	C	C	C	C	C	D

Instructions: 1. Select patient's N category at left of chart. 2. Select patient's T category at top of chart. 3. Note letter at the intersection of T and N on grid. 4. Determine patient's AJCC stage using the key to the right.

Key: N/A Not assigned, A Stage IIIA, B Stage IIIB, C Stage IIIC, D Stage IIID.

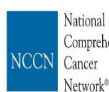
Preživetja bolnikov glede na podskupine stadija III

Kaplan-Meier melanoma-specific survival curves according to stage III subgroups from the eighth edition International Melanoma Database



From: Gershenwald JE, Sober AM, Hogg KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(6):472-99. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.3322.986>. Copyright © 2017 American Cancer Society. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Inc. This image has been provided by or is owned by Wiley. Further permission is needed before it can be downloaded to PowerPoint, printed, shared or emailed. Please contact Wiley's permissions department either via email: permissions@wiley.com or use the RightsLink service by clicking on the 'Request Permission' link accompanying this article on Wiley Online Library (<http://onlinelibrary.wiley.com>).

Klinične raziskave za visoko-dozni interferon-α2b



NCCN Guidelines Version 1.2019
Cutaneous Melanoma

Shema zdravljenja IFN-α2b – 1 leto

Indukcijsko zdravljenje: 20 MIU/m² iv 5x tedensko 4 tedne

Vzdrževalno zdravljenje: 10 MIU/m² sc 3x tedensko 48 tednov

Table 6. High-Dose Interferon^a

Trial ^b	References	IFN type	Patients, n		Median Follow-up	Statistically Significant Impact of IFN	
			IFN	Obs		Relapse-free Survival ^c	Survival ^d
ECOG 1684	Kirkwood 1996 ²⁷⁸ Kirkwood 2004 ³⁹⁶	2b	143	137	6.9 y 12.6 y	Yes; P = .0023 Yes; P = .02	Yes; P = .0237 No
ECOG 1690	Kirkwood 2000 ³⁹⁵ Kirkwood 2004 ³⁹⁶	2b	215	212	4.3 y 6.6 y	Yes; P = .05 Trend; P = .09	No No
ECOG 1694	Kirkwood 2001 ³⁷⁹ Kirkwood 2004 ³⁹⁶	2b	440	440*	1.3 y 2.1 y	Yes; P = .0027 Yes; P = .006	Yes; P = .0147 Yes; P = .04
ECOG E2696	Kirkwood 2001 ³⁷⁹ Kirkwood 2004 ³⁹⁶	2b	72 ^e	35 ^e	1.9 y 2.8 y	Yes; P = .03 No	No No
Sunbelt Trial	McMasters 2016 ³⁹⁰	2b	112	106	5.9 y	No	No

IFN - α 2b

- Številne relativne kontraindikacije
- Zdravljenje 1 leto
- Številni neželeni učinki

Toxicity profile of high-dose interferon-alfa in patients with melanoma

Adverse event	Patients, percent	
	All grades* (n = 143)	Grade 3/4** (range)
Fatigue	96	21-24
Fever	81	18
Myalgia	75	4-17
Nausea	66	5-9
Vomiting	66	5
Hypotension	92	26-60
Increased AST	63	14-29
Depression/neuropsychiatric/neuropsychologic	40	2-10

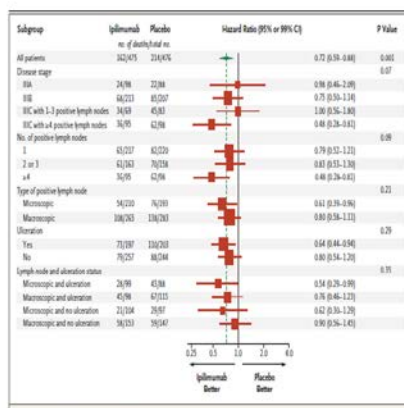
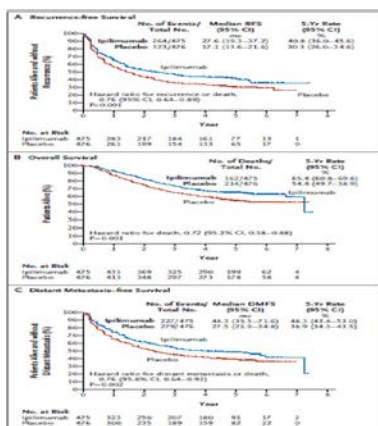
AST: aspartate aminotransferase.
* Based upon data from 143 patients treated with high-dose interferon-alfa in ECGO trial 1694.
** Based upon combined data from ECGO 1684, 1690, and 1694.
Reproduced with permission from: Kirkwood, JM, Bender, C, Agarwala, S, et al. Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon of melanoma therapy. J Clin Oncol 2002; 20:3703. Copyright ©2002 American Society of Clinical Oncology.

- Podaljša čas do progressa

ORIGINAL ARTICLE

Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy

A.M.M. Eggermont, V. Chiarion-Sileni, J.J. Grob, E. Dummer, J.D. Wolchok, H. Schmidt, O. Hamid, C. Robert, P.A. Ascierto, J.M. Richards, C. Lebbé, V. Ferrarini, M. Smylie, J.S. Weber, M. Maio, L. Bastholt, L. Mortier, L. Thomas, S. Tahr, A. Hauschild, J.C. Hassel, F.S. Hoff, C. Taitz, V. de Pril, G. de Schaetzen, S. Suciu, and A. Testori



5-y. RFS: ipilimumab 40.8% vs. placebo 30.3% , HR 0.76; 95% CI, 0.64 to 0.89; P<0.001

5-y.OS: ipilimumab 65.4% vs. placebo 54.4% , HR 0.72; 95.1% CI, 0.58 to 0.88; P = 0.001

ORIGINAL ARTICLE

Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma

J. Weber, M. Mandala, M. Del Vecchio, H.J. Gogas, A.M. Arance, C.I. Cooney, S. Dalle, M. Schenker, V. Chiarion-Sileni, I. Marquez-Rodan, J.J. Grob, M.O. Butler, M.R. Middleton, M. Maio, V. Adhikari, P. Quairotto, B. Gonzalez, R.R. Kudchadkar, M. Smylie, N. Meyer, L. Mortier, M.B. Atkins, G.V. Long, S. Bhatia, C. Lebbe, P. Rutkowski, K. Yokota, N. Yamazaki, T.M. Kim, V. de Pril, J. Sabater, A. Qureshi, J. Larkin, and P.A. Ascierto, for the CheckMate 238 Collaborators*

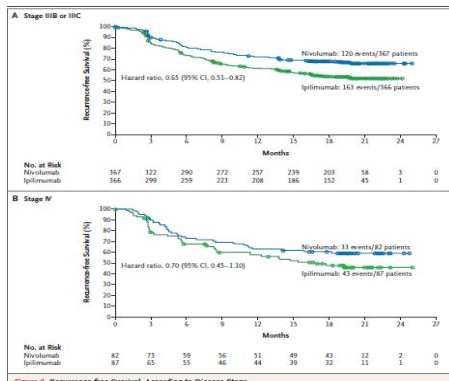


Figure 2. Recurrence-free survival, according to disease stage. Shown are Kaplan-Meier 12-month estimates of recurrence-free survival in patients with stage III or IIC disease (77.3% in the nivolumab group and 61.4% in the ipilimumab group) (panel A) and stage IV disease (63.0% and 57.5%, respectively) (panel B).

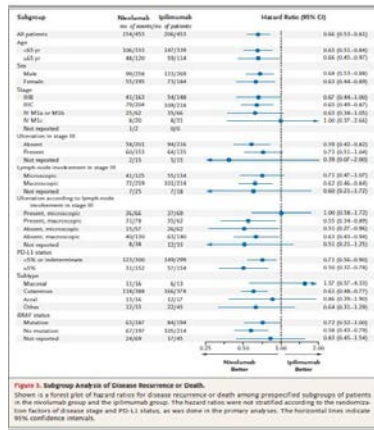


Figure 3. Subgroup Analysis of Disease Recurrence or Death. Shown is a forest plot of hazard ratios for disease recurrence or death among prespecified subgroups of patients in the nivolumab group and the ipilimumab group. The hazard ratios were not stratified according to the recurrence-free factors of disease stage and PD-L1 status, as was done in the primary analysis. The horizontal lines indicate 95% confidence intervals.

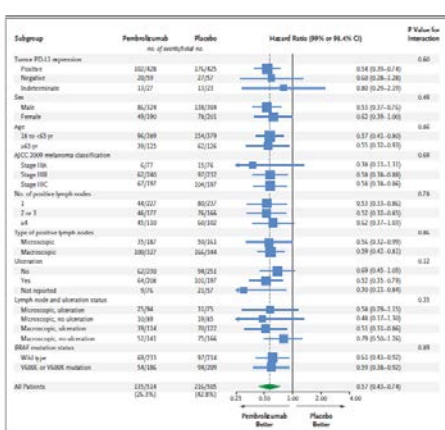
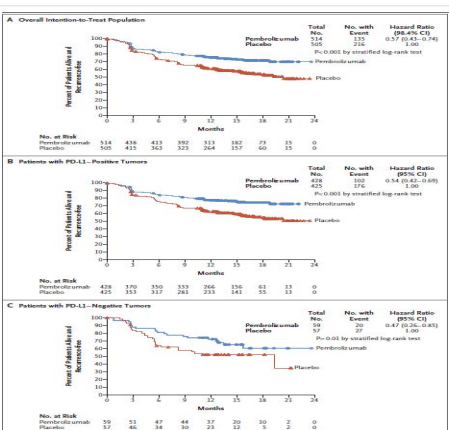
1-y. RFS: nivolumab 70.5% vs. ipilimumab 60.8%, P<0.001

J. Weber, et al. Adjuvant Nivolumab versus ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med 2017;377:1824-35. DOI:10.1056/NEJMoa1709030

ORIGINAL ARTICLE

Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma

Alexander M.M. Eggermont, M.D., Ph.D., Christian U. Blank, M.D., Ph.D., Nafise Akhavan, M.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Victoria Atkinson, M.D., Silkeleen Erbe, M.D., Andrew Hoggan, M.D., Kristian Lachy, M.D., Andrew Khattak, M.D., Matteo S. Carlino, M.D., Ph.D., Shashank Sankhala, M.D., James Larkin, M.D., Suzanne Ploutz, M.D., Ph.D., Paolo A. Ascierto, M.D., Piotr Rutkowski, M.D., Dirk Schadendorf, M.D., Ph.D., Roger Reussens, M.D., Alessandro L. Lorenzi, Francesco De, M.D., Michele Maio, M.D., Ph.D., Alessandro M. Van der Burg, M.D., Ph.D., Jean-Pierre Goros, M.D., Ph.D., Raffi Grunstein, M.D., Hakon Jonat, M.D., Paul Lorigan, M.D., Philippe Barthelemy, M.D., Sandrine Mhawech, M.D., Alexander C.J. van Akkooi, M.D., Ph.D., Stefan Sauer, Ph.D., and Caroline Robert, M.D., Ph.D.



1-y. RFS: pembrolizumab 75.4% (95% CI, 71.3 to 78.9) vs placebo 61.0% (95% CI, 56.5 to 65.1), P<0.001

Eggermont AMM, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma DOI: 10.1056/NEJMoa1802357

Neželeni učinki adjuvantne imunoterapije pri kožnem melanomu

Table 1. Immune-Related Adverse Events*

Event	Ipilimumab (n=472)				Placebo (n=474)			
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any immune-related adverse event	428 (90.4)	188 (39.8)	27 (5.7)	5 (1.1)	188 (39.7)	12 (2.5)	1 (0.2)	0
Any dermatologic event	208 (44.1)	20 (4.2)	0	0	89 (18.8)	0	0	0
Rash	181 (38.2)	1 (0.2)	0	0	52 (11.0)	0	0	0
Any gastrointestinal event	217 (45.8)	79 (16.6)	0	0	19 (4.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Diarrhea	194 (41.2)	48 (10.0)	0	0	16 (3.4)	2 (0.4)	0	0
Colitis	71 (14.9)	32 (6.8)	0	0	0	0	0	0
Any endocrine system event	178 (37.5)	34 (7.2)	3 (0.6)	0	28 (6.0)	1 (0.2)	0	0
Hypophysitis	77 (16.3)	28 (6.0)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
Any hepatic event	113 (23.8)	28 (6.0)	1 (0.2)	0	20 (4.2)	1 (0.2)	0	0
Increase in liver enzyme levels	81 (17.0)	24 (5.1)	0	0	18 (3.8)	0	0	0
Any neurologic event	21 (4.5)	1 (0.2)	0	0	9 (1.9)	0	0	0
Other†	111 (23.4)	34 (7.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	23 (4.9)	1 (0.2)	0	0

* The table analyses included all the patients who underwent randomization and received at least one dose of ipilimumab or placebo (351 patients). Immune-related adverse events that occurred in at least 20% of the patients are reported. Patients may have had more than one event. In the ipilimumab group, 3 patients died because of drug-related adverse events. 3 patients died from colitis in patients with gastrointestinal perforation, 1 from myocardial infarction, and 1 from melanoma failure associated with the Guillain-Barre syndrome.
 † Gastrointestinal perforation occurred in seven patients (1.5%) in the ipilimumab group. All such events were considered to be related to ipilimumab and in three patients (0.6%) in the placebo group. None of these events were considered to be related to placebo.
 ‡ In the ipilimumab group, 25 patients had a grade 4 or higher event, 4 had a grade 3 or 4 endocrine system disorder (hypophysitis), autoimmune disorder, myocardial reaction, or drug hypersensitivity, 1 had grade 3 lung inflammation, pneumonitis, or interstitial lung disease, 1 had arthritis, and 1 had vitreitis.

Table 2. Adverse Events*

Event	Nivolumab (n=472)		Ipilimumab (n=472)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Any adverse event	438 (92.8)	131 (27.8)	446 (94.5)	259 (54.9)
Treatment-related adverse event	281 (59.5)	83 (17.6)	434 (92.0)	208 (44.1)
Fatigue	156 (33.1)	2 (0.4)	149 (31.6)	4 (0.8)
Stomatitis	149 (31.6)	7 (1.5)	208 (44.1)	47 (9.9)
Pruritus	105 (22.3)	0	152 (32.2)	1 (0.2)
Rash	66 (13.9)	1 (0.2)	123 (26.1)	14 (3.0)
Nausea	64 (13.5)	1 (0.2)	81 (17.2)	0
Arthralgia	57 (12.0)	1 (0.2)	47 (10.0)	2 (0.4)
Anemia	37 (7.8)	1 (0.2)	13 (2.8)	2 (0.4)
Hypertension	44 (9.3)	1 (0.2)	71 (15.0)	2 (0.4)
Headache	44 (9.3)	1 (0.2)	70 (14.8)	1 (0.2)
Abdominal pain	29 (6.1)	0	46 (9.7)	1 (0.2)
Increase in ALT level	28 (5.9)	1 (0.2)	46 (9.7)	2 (0.4)
Increase in AST level	25 (5.3)	2 (0.4)	40 (8.5)	3 (0.6)
Diarrhea	24 (5.1)	0	37 (7.8)	1 (0.2)
Myalgia	21 (4.5)	1 (0.2)	48 (10.2)	11 (2.3)
PRNRA	7 (1.5)	0	24 (5.1)	2 (0.4)
Any adverse event leading to discontinuation	44 (9.3)	21 (4.4)	191 (40.4)	140 (29.7)
Treatment-related adverse event leading to discontinuation	13 (2.7)	3 (0.6)	109 (23.1)	154 (32.6)

* The safety population included all the patients who had received at least one dose of a trial drug. Listed adverse events that were reported between the first dose and 30 days after the last dose. The severity of adverse events was graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.
 † The investigators determined whether adverse events were related to a trial drug. The events that are listed here were reported in at least 10% of the patients in either treatment group.

Table 3. Adverse Events*

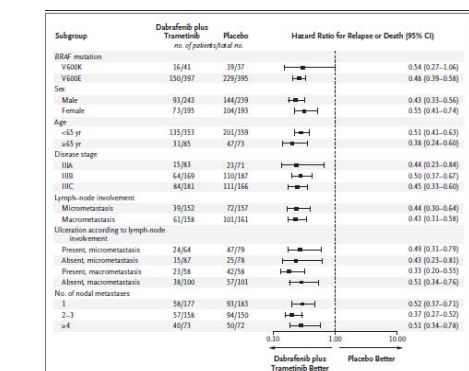
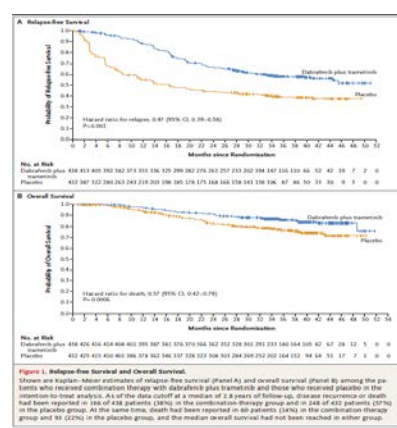
Event	Pembrolizumab (n=470)		Placebo (n=462)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Any adverse event	471 (99.8)	243 (51.7)	459 (99.6)	243 (52.6)
Treatment-related adverse event	286 (60.9)	171 (36.4)	243 (52.6)	117 (25.3)
Fatigue	149 (31.7)	1 (0.2)	147 (31.8)	0
Stomatitis	149 (31.7)	1 (0.2)	147 (31.8)	0
Pruritus	80 (17.0)	0	80 (17.3)	0
Diarrhea	66 (14.0)	1 (0.2)	66 (14.3)	0
Headache	66 (14.0)	1 (0.2)	66 (14.3)	0
Nausea	66 (14.0)	1 (0.2)	66 (14.3)	0
Arthralgia	57 (12.1)	1 (0.2)	57 (12.3)	0
Anemia	37 (7.9)	1 (0.2)	37 (8.0)	0
Hypertension	44 (9.4)	1 (0.2)	44 (9.5)	0
Headache	44 (9.4)	1 (0.2)	44 (9.5)	0
Abdominal pain	29 (6.2)	0	29 (6.3)	0
Increase in ALT level	28 (6.0)	1 (0.2)	28 (6.1)	0
Increase in AST level	25 (5.3)	1 (0.2)	25 (5.4)	0
Diarrhea	24 (5.1)	0	24 (5.2)	0
Myalgia	21 (4.5)	1 (0.2)	21 (4.5)	0
PRNRA	7 (1.5)	0	7 (1.5)	0
Any adverse event leading to discontinuation	44 (9.4)	21 (4.4)	191 (41.3)	140 (30.3)
Treatment-related adverse event leading to discontinuation	13 (2.8)	3 (0.6)	109 (23.6)	154 (33.3)

* The safety population included all the patients who underwent randomization and received at least one dose of trial drug (351 patients). Adverse events that occurred in at least 20% of the patients are reported. Patients may have had more than one event. In the pembrolizumab group, 3 patients died because of drug-related adverse events. 3 patients died from colitis in patients with gastrointestinal perforation, 1 from myocardial infarction, and 1 from melanoma failure associated with the Guillain-Barre syndrome.
 † Gastrointestinal perforation occurred in seven patients (1.5%) in the pembrolizumab group. All such events were considered to be related to pembrolizumab and in three patients (0.6%) in the placebo group. None of these events were considered to be related to placebo.
 ‡ In the pembrolizumab group, 25 patients had a grade 4 or higher event, 4 had a grade 3 or 4 endocrine system disorder (hypophysitis), autoimmune disorder, myocardial reaction, or drug hypersensitivity, 1 had grade 3 lung inflammation, pneumonitis, or interstitial lung disease, 1 had arthritis, and 1 had vitreitis.

Eggermont AMM, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016;375:1845.

J. Weber, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1709030

Eggermont AMM, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. DOI: 10.1056/NEJMoa1802357



3-y. PFS: BRAF/MEK 58% vs. placebo 39% HR 0.47; 95% CI, 0.39 to 0.58; P<0.001

3-y. OS: BRAF/MEK 86% vs. placebo 77% HR 0.57; 95% CI, 0.42 to 0.79; P = 0.0006

Neželeni učinki tarčnega zdravljenja

Table 3. Adverse Events (Safety Population).^a

Adverse Event	Dabrafenib plus Trametinib (N=435)		Placebo (N=432)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	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
Diarrhea	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)
Cough	73 (17)	0	33 (8)	0
Myalgia	70 (16)	1 (<1)	40 (9)	0
Elevated alanine aminotransferase	67 (15)	16 (4)	6 (1)	1 (<1)
Influenza-like illness	67 (15)	2 (<1)	29 (7)	0
Elevated aspartate aminotransferase	63 (14)	16 (4)	7 (2)	1 (<1)
Pain in limb	60 (14)	2 (<1)	38 (9)	0
Asthenia	58 (13)	2 (<1)	42 (10)	1 (<1)
Peripheral edema	58 (13)	1 (<1)	19 (4)	0
Dry skin	55 (13)	0	32 (7)	0
Dermatitis acneiform	54 (12)	2 (<1)	10 (2)	0
Constipation	51 (12)	0	27 (6)	0
Hypertension	49 (11)	25 (6)	35 (8)	5 (2)
Decreased appetite	48 (11)	2 (<1)	25 (6)	0
Erythema	48 (11)	0	14 (3)	0
Adverse event leading to dose interruption	289 (66)	NA	65 (15)	NA
Adverse event leading to dose reduction	167 (38)	NA	11 (3)	NA
Adverse event leading to discontinuation of study regimen	114 (26)	NA	12 (3)	NA

Long VG, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma N Engl J Med 2017;377:1813-23.



Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma

Andriana Velazquez, Kristina Dummer, Dirk Schachner, Maria Striethorst, Viktoria Axtmann, Maria Makrini, Yannis Charrier-Silins, Anne Lefebvre, Maria Nivska, Caroline Therasse, Andrew Hayles, Caroline Robert, Laurent Mortier, Jacob Schachter, Thierry Lescop, Ruth Plummer, Robinson Daugre, Tomas Haas, Mark Stübner, Edward Guad, Richard Soffel, John M. Kirkwood, and Georges V. Long

ABSTRACT

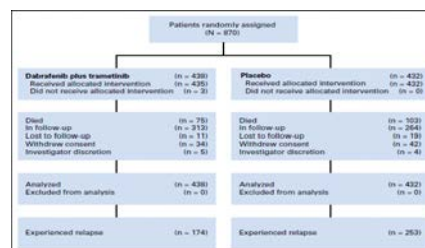
Purpose Dabrafenib plus trametinib improved relapse-free survival (RFS) versus placebo (hazard ratio [HR], 0.47; $P < .001$) in patients with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma (BRF115632; COMBI-AD; ClinicalTrials.gov identifier: NCT01662089). We present an updated RFS analysis on the basis of extended study follow-up and a cure-rate model analysis to estimate the fraction of patients expected to remain relapse free long term.

Methods In this phase III trial, patients with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma were randomly assigned to 12 months of adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo. We report updated RFS (primary end point) and distant metastasis-free survival. RFS was also analyzed by subgroup defined by baseline disease stage (American Joint Committee on Cancer 7th and 8th editions), nodal metastatic burden, and ulceration status. The fraction of patients who remained relapse free long term was estimated using a Weibull mixture cure-rate model.

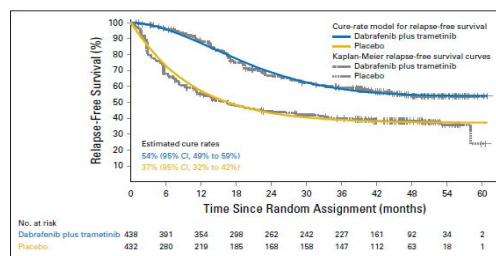
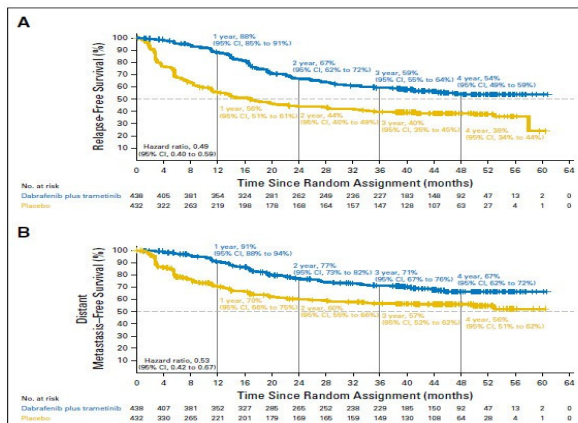
Results At median follow-up of 44 months (dabrafenib plus trametinib) and 42 months (placebo), 3- and 4-year RFS rates were 59% (95% CI, 55% to 64%) and 54% (95% CI, 49% to 59%) in the dabrafenib plus trametinib arm and 40% (95% CI, 35% to 45%) and 35% (95% CI, 31% to 41%) in the placebo arm, respectively (HR, 0.49; 95% CI, 0.40 to 0.59). Distant metastasis-free survival also favored dabrafenib plus trametinib (HR, 0.53; 95% CI, 0.42 to 0.67). The estimated cure rate was 54% (95% CI, 49% to 59%) in the dabrafenib plus trametinib arm compared with 37% (95% CI, 32% to 42%) in the placebo arm. Subgroup analysis of RFS demonstrated similar treatment benefit regardless of baseline factors, including disease stage, nodal metastatic burden, and ulceration.

Conclusion Longer follow-up confirmed RFS benefit with dabrafenib plus trametinib. Subgroup analysis suggested that dabrafenib plus trametinib benefited patients regardless of baseline factors.

J Clin Oncol 36:3441-3449. © 2018 by American Society of Clinical Oncology. Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives 4.0 license. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.16.1244>

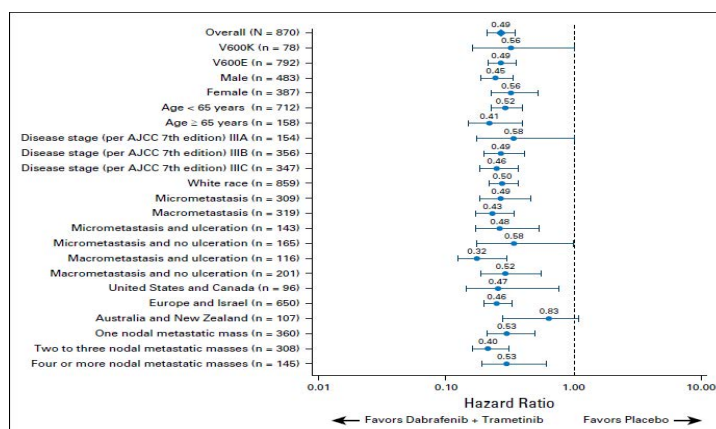


PFS in krivulja ozdravitve



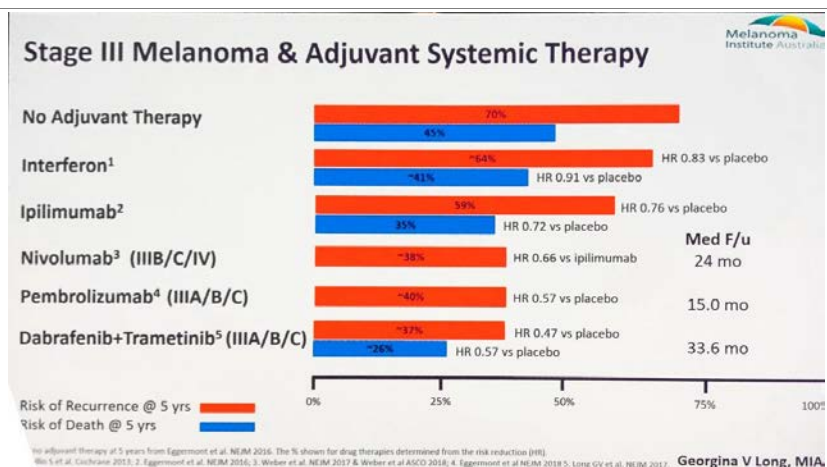
Hauschild A, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600–Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol* 36:3441-3449, 2018.

PFS glede na podskupine

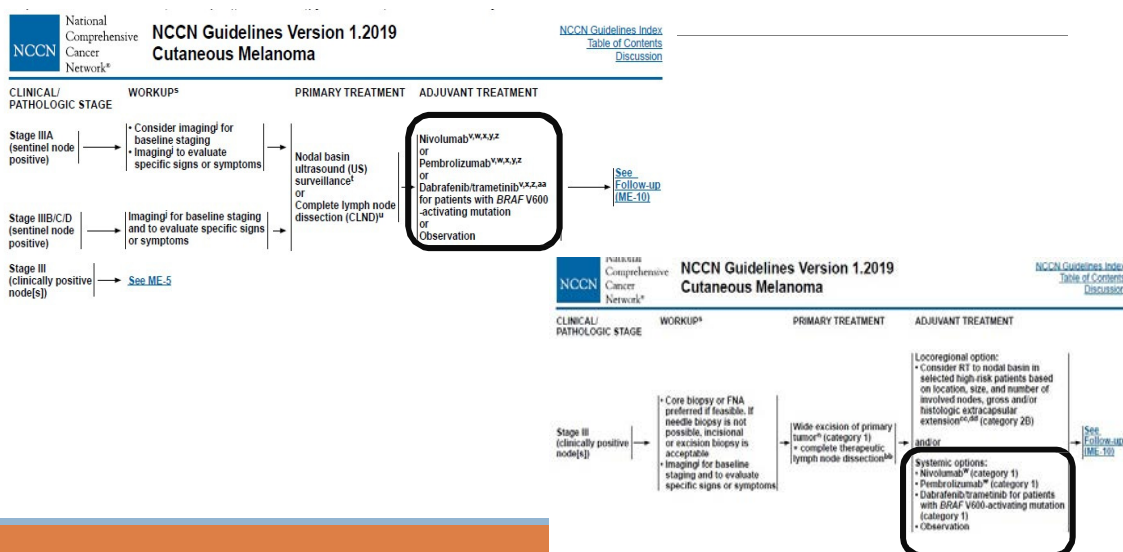


Hauschild A, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600–Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol* 36:3441-3449, 2018.

Preživetje bolnikov v stadiju III glede na adj.sistemsko zdravljenje



Adjuvantno zdravljenje melanoma v stadiju III- NCCN



ADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE KOŽNEGA MELANOMA SLOVENSKA PRIPOROČILA- ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA (1)

-Zdravljenje se predvidoma začne v 8 tednih po zadnji operaciji.

-Bolniki z operiranim melanomom **stadija IA, IB in stadija IIA** ne potrebujejo pooperativnega sistemskega zdravljenja.

- Bolniki z operiranim melanomom **stadija IIB in IIC- observacija ali vključitev v klin.raziskavo**

Adjuvantno sistemsko zdravljenje vključuje imunoterapijo (anti- PD- 1 monoklonalna protitelesa) in tarčna zdravila (v primeru potrjene mutacije v BRAF genu V600 kombinacija BRAF in MEK zaviralca)

ADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE KOŽNEGA MELANOMA SLOVENSKA PRIPOROČILA- ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA (2)

S pooperativnim adjuvantnim sistemskim zdravljenjem zdravimo bolnike:

-stadij IIIA, IIIB, IIIC in stadij IIID po resekciji (primarnega melanoma in disekciji regionalnih bezgavk) v primeru potrjene mutacije v BRAF genu: kombinacija BRAF zaviralca- dabrafenib in MEK zaviralca- trametinib po predpisani shemi 1 leto *

-stadij IIIA, IIIB, IIIC in stadij IIID, po resekciji (primarnega melanoma in disekciji regionalnih bezgavk) : pembrolizumab v fiksni dozi 200 mg iv na 3 tedne 1 leto *

-stadij IIIB, IIIC in IIID po resekciji (primarnega melanoma in disekciji regionalnih bezgavk): nivolumab na v fiksni dozi 240 mg iv na 2 tedna ali 480 mg iv na 4 tedne 1 leto *

* Ko bo zdravljenje razvišeno na B- listo zdravil in s tem zagotovljeno financiranje s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

Zaključki

SODOBNO ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE KOŽNEGA MELANOMA 2019:

- Dabrafenib+trametinib v stadiju IIIA , IIIB, IIIC, IIID pri *mtBRAF* bolnikih
- Nivolumab v stadiju IIIB, IIIC, IIID
- Pembrolizumab v stadiju IIIA, IIIB, IIIC,IIID



HVALA ZA POZORNOST

PRIKAZ PRIMERA: SISTEMSKO DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE MELANOMA – TARCNA TERAPIJA











Matej Pernek, dr. med.
Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

15. Šola melanoma, 15.3.2019



47 let, ♂

- FA: neg
- PB: stanje po apendektomiji l.1994
- Brez redne terapije
- Alergija na penicilin

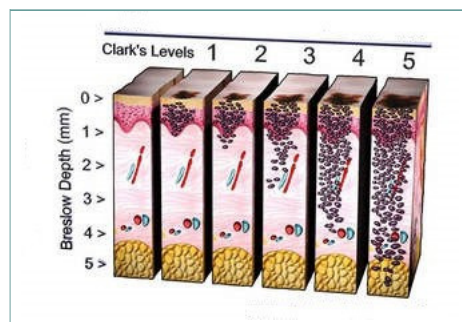
NORMAL		CANCEROUS
	"A" IS FOR ASYMMETRY • If you draw a line through the middle of the mole, the halves of a melanoma won't match in size.	
	"B" IS FOR BORDER • The edges of an early melanoma tend to be uneven, crusty or notched.	
	"C" IS FOR COLOR • Healthy moles are uniform in color. A variety of colors, especially white and/or blue, is bad.	
	"D" IS FOR DIAMETER • Melanomas are usually larger in diameter than a pencil eraser, although they can be smaller.	
	"E" IS FOR EVOLVING • When a mole changes in size, shape or color, or begins to bleed or scab, this points to danger.	

<https://www.wederm.com/remember-abcde-melanoma>



Kirurgija

- Marec 2018
 - Ekscizija znamenja pod levo dojko
- Maligni melanom
- Clark III
- Breslow 2.8 mm
- >1 mitoz/a/mm²
- Brez ulceracij
- 1-2 mm od stranskih robov



<http://www.pathologyoutlines.com/topic/skintumormelanocyticclarkslevels.html>

pT3a

Maj 2018

T	Debelina	Varnostni rob
pTis	Melanom in situ	0.5 cm
pT1/pT2	< 2 cm	1 cm
pT3/pT4	> 2 cm	2 cm

T	Preiskave
pT1a	
pT1b-pT3a	UZ bezgavk + BVB
pT3a-pT4b	CT/PET CT

Povzeto po: R. Dummer et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v126-v132

- Reekscizija ležišča primarnega tumorja z 2 cm varnostnim robom
- Biopsija varovalne bezgavke
- Predoperativna limfoscintigrafija
- 3 scintigrafsko aktivne bezgavke

Histopatološki izvid

Diagnoza: :

A. Koža in podkožje trupa levo, reekscizija -

- S/P eksciziji melanoma (preparatov primarne biopsije ni v našem arhivu).

- Kožna in podkožna brazgotina, ni rezidualnega melanoma.

B. Bezgavka II. reda iz leve pazduhe, ekscizija -

- Bezgavka brez tumorskih infiltratov (0/1).

C. Varovalna bezgavka iz leve pazduhe, ekscizija -

- Bezgavka z dvema subkapsularnima zasevkoma melanoma, premera 0.8 mm in 0.2 mm (1/1).



Konzilij za maligne melanome

- PET CT 20/7/2019
- Brez scintigrafskih znakov za razsoj



- Aksilarna limfadenektomija
- Molekularno testiranje na BRAF mutacijo

- Aksilarna limfadenektomija levo (30/7/2019)

- Histološki izvid

Diagnoza: :

Leva aksila, resekcija -

- S/P eksciziji in reeksciziji melanoma levo na pasu ter biopsiji varovalne bezgavke v levi aksili (Bx 4713/18).

- V aksilarnem maščevju je devetindvajset bezgavk brez zasevkov (0/29).



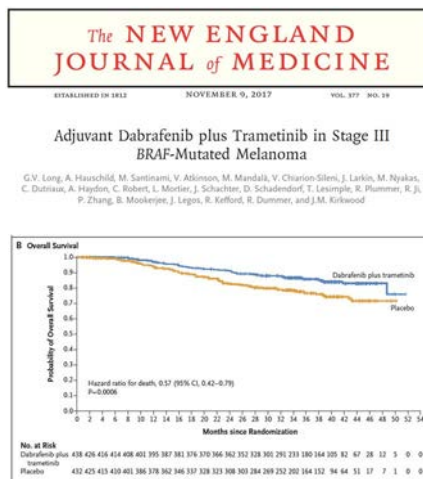
Konzilij za maligne melanome

▪ pT3aN1aM0 → IIIB

▪ BRAF mutiran tumor
 ▪ V600E



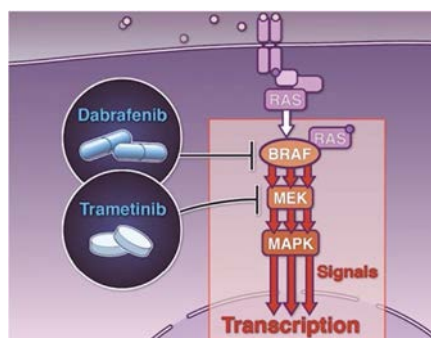
▪ Prošnja za odobritev dopolnilnega tarčnega zdravljenja na ZZS



Internistična onkologija

▪ 8/10/2018
 ▪ PS po WHO 0
 ▪ Lab bp

▪ Dabrafenib 150 mg/12 h
 ▪ Trametinib 2 mg/24 h



Long G. V. et al. NEJM 2017
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1708539>

DABRAFENIB + TRAMETINIB

NOVEMBER 2018

- Febrilno stanje
- Viroza pri sinu
- Makulopapulozni izpuščaj G1

MAREC 2019

- Brez potreb po redukcijah odmerka



- Nadaljevanje z dopolnilno tarčno terapijo

Table 3. Adverse Events (Safety Population).*

Adverse Event	Dabrafenib plus Trametinib (N=435)		Placebo (N=432)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	number of patients (percent)			
Any adverse event	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
Diarrhea	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)

Long G. V. et al. NEJM 2017

Hvala za pozornost!



DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE MALIGNEGA MELANOMA S PD-1 ZAVIRALCI

Enoletne izkušnje na OIL

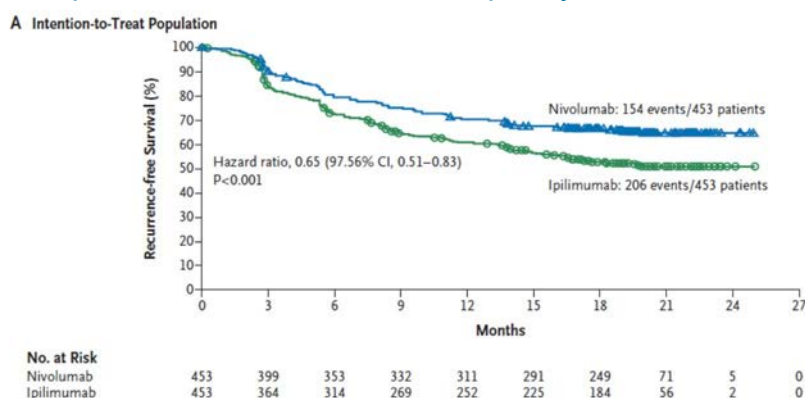
NEŽKA HRIBERNIK, DR.MED.

DOC. DR. MARTINA REBERŠEK, DR. MED.



ADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE operiranega kožnega melanoma z anti-PD-1 v stadiju III:

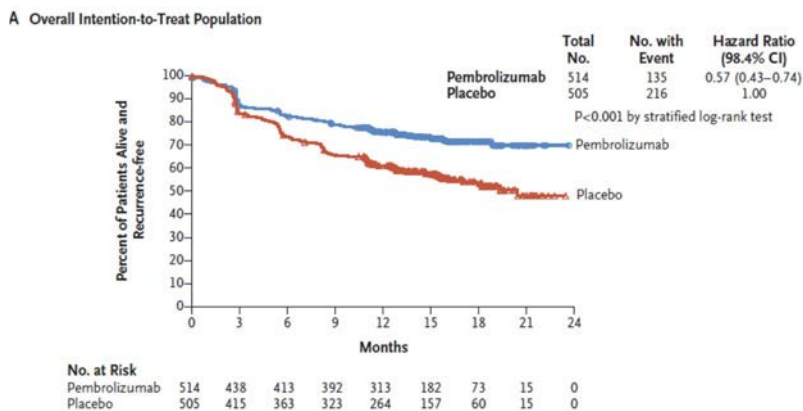
NIVOLUMAB (odobritev: FDA 12/2017, EMA 7/2018): stadij IIIB, IIIC, IIID



Weber et al NEJM 2017

ADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE operiranega kožnega melanoma z anti-PD-1 v stadiju III:

PEMBROLIZUMAB (odobritev: FDA 2/2019, EMA 12/2018): stadij IIIA, IIIB, IIIC, IIID



Eggermont et al NEJM 2018

Na OIL od februarja 2018 dalje:

- 15 bolnikov prejelo PD-1 zaviralec (2 pembrolizumab, 13 nivolumab)
- 3 Ž, 12 M
- Starost 33 -73 let
- PS po WHO 0-1
- Št pridruženih kroničnih bolezni: 0 – 4
- 1 bolnik z luskavico (relativna kontraindikacija) – brez poslabšanja med terapijo
- 1 bolnik sočasno pooperativno RT (bezgavke leve aksile)



- Lokalizacija: vsi kožni

- Glede na stadij:

IIIA: 1

IIIB: 3

IIIC: 9

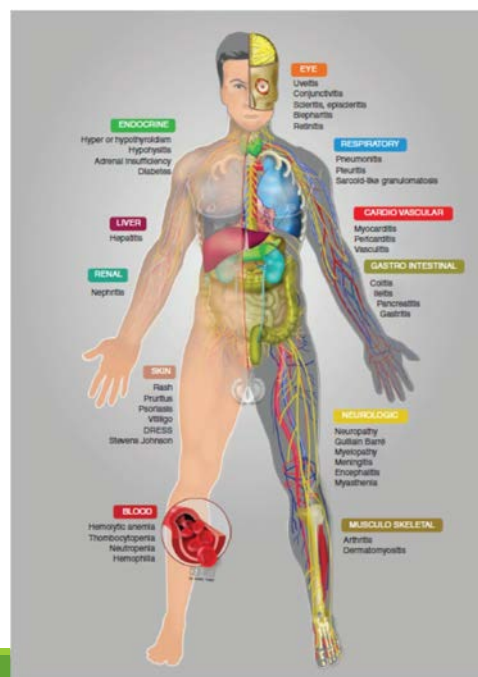
IIID: 2

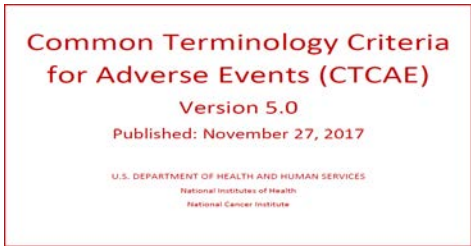
LDH pri vseh pred začetkom v mejah normale, S-100 povišan pred začetkom pri 1 bolniku

Pri nobenem bolniku tekom adjuvantne terapije ugotovljen progres

2 bolnika do sedaj uspešno zaključila 1-letno zdravljenje

Imunsko pogojeni
neželeni učinki





Immune system disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Immune system disorders - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: -					
Navigational Note: -					

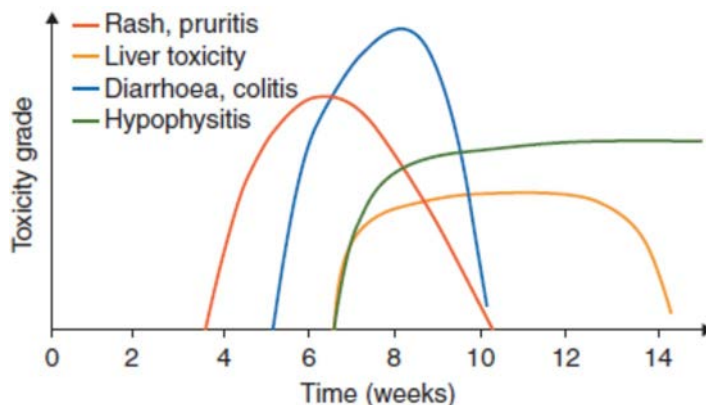
CTCAE guidelines, National Cancer Institute

Neželeni učinki adjuvantne imunoterapije pri melanomu

Event	Nivolumab (N=452)		Event	Pembrolizumab (N=509)	
	Any Grade	Grade 3 or 4 number of patients		Any Grade	Grade 3 number of patients
Any adverse event	438 (96.9)	115 (25.4)	Any adverse event	475 (93.3)	161 (31.6)
Treatment-related adverse event†	385 (85.2)	65 (14.4)	Treatment-related adverse events†	396 (77.8)	75 (14.7)
Fatigue	156 (34.5)	2 (0.4)	Any	159 (37.1)	
Diarrhea	110 (24.3)	7 (1.5)	Skin reactions	144 (28.3)	1 (0.2)
Pruritus	105 (23.2)	0	Rash	82 (16.1)	1 (0.2)
Rash	90 (19.9)	5 (1.1)	Pruritus	90 (17.7)	0
Nausea	68 (15.0)	1 (0.2)	Diarrhea	97 (19.1)	4 (0.8)
Arthralgia	57 (12.6)	1 (0.2)	Arthralgia	61 (12.0)	3 (0.6)
Asthenia	57 (12.6)	1 (0.2)	Nausea	58 (11.4)	0
Hypothyroidism	49 (10.8)	1 (0.2)	Dyspnea	30 (5.9)	1 (0.2)
Headache	44 (9.7)	1 (0.2)	Immune-related adverse events, regardless of investigator attribution		
Abdominal pain	29 (6.4)	0	Any	190 (37.3)	36 (7.1)
Increase in ALT level	28 (6.2)	5 (1.1)	Endocrine disorders	119 (23.4)	9 (1.8)
Increase in AST level	25 (5.5)	2 (0.4)	Hypothyroidism	73 (14.3)	
Maculopapular rash	24 (5.3)	0	Hyperthyroidism	52 (10.2)	1 (0.2)
Hypophysitis	7 (1.5)	2 (0.4)	Thyroiditis	16 (3.1)	0
Pyrexia	7 (1.5)	0	Hypophysitis, including hypopituitarism	11 (2.2)	3 (0.6)
Any adverse event leading to discontinuation	44 (9.7)	21 (4.6)	Type 1 diabetes mellitus	5 (1.0)	5 (1.0)
Treatment-related adverse event leading to discontinuation	35 (7.7)	16 (3.5)	Adrenal insufficiency	5 (1.0)	
			Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	24 (4.7)	4 (0.8)
			Pneumonitis or interstitial lung disease	17 (3.3)	4 (0.8)
			Sarcoidosis	7 (1.4)	0
			Vitiligo or severe skin reactions	27 (5.3)	3 (0.6)
			Vitiligo	24 (4.7)	0
			Severe skin reactions	3 (0.6)	3 (0.6)
			Gastrointestinal conditions	20 (3.9)	10 (2.0)
			Colitis	19 (3.7)	10 (2.0)
			Pancreatitis	2 (0.4)	
			Hepatobiliary disorders	9 (1.8)	7 (1.4)
			Hepatitis	9 (1.8)	7 (1.4)
			Other immune-related adverse events	15 (2.9)	5 (1.0)
			Nephritis	2 (0.4)	2 (0.4)
			Lynxitis	2 (0.4)	0
			Myositis	1 (0.2)	1 (0.2)
			Myocarditis	1 (0.2)	1 (0.2)

Weber et al NEJM 2017; Eggermont et al NEJM 2018

Čas nastanka imunsko pogojenih neželenih učinkov



Haanen et al Ann Oncol 2017

OBRAVNAVA NEŽELENI UČINKOV



CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up¹

J. B. A. G. Haanen¹, F. Carbone², C. Robert³, K. M. Kerr⁴, S. Peters⁵, J. Larkin⁶ & K. Jordan⁷, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

Annals of Oncology 28 (Supplement 4): i119-i142, 2017
doi:10.1093/annonc/mdx251

Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Julie R. Brahmer, Christina Laachetti, Bryan J. Schneider, Michael B. Atkins, Kelly J. Brassil, Jeffrey M. Caterino, Ian Chau, Marc S. Ernstoff, Jennifer M. Gardner, Pamela Ginex, Sigrun Halmeyer, Jennifer Holter Chakrabarty, Natasha B. Leighl, Jennifer S. Mammen, David F. McDermott, Aung Naing, Loretta J. Nastoupil, Tanyavika Phillips, Laura D. Porter, Igor Puzanov, Cristina A. Rechner, Bianca D. Santomasso, Carole Segid, Alexander Spira, Maria E. Suarez-Almazor, Yinghong Wang, Jeffrey S. Weber, Jedd D. Wolchok, and John A. Thompson in collaboration with the National Comprehensive Cancer Network

Slediti priporočilom. So prosto dostopna na internetu.

OSNOVNI PRINCIPI OBRAVNAVE NU IT

	Terapija	IT	Obravnav
BLAG G1	Podporni ukrepi	Nadaljevanje (izjeme: pneumonitis, nevrološki, kardialni NU)	Ambulantna
ZMEREN G2	KS	Prekinitiv	Ambulantna (pogoste kontrole)
RESEN G3	TAKOJ KS! DODATNI PODPORNII UKREPI	Prekinitiv ali ukinitiv	Hospitalno (izjeme: kožni NU, hepatitis)
ŽIVLJENJE OGROŽUJOČ G4	TAKOJ KS! ZGODNJA UPORABA ALTERANETIVNIH IM	ukinitiv	Hospitalno, najbolje v specializiranem centru

Spain, IR-AE, Zurich 2018

Neželeni učinki ob terapiji pri naših bolnikih

KOŽNA TOKSIČNOST:

- Pruritus - 3 bolniki (2. do 3. mesec), kožni izpuščaji - 1 bolnik (3. mesec), vitiligo - 1 bolnik (5. mesec)

HEPATOTOKSIČNOST:

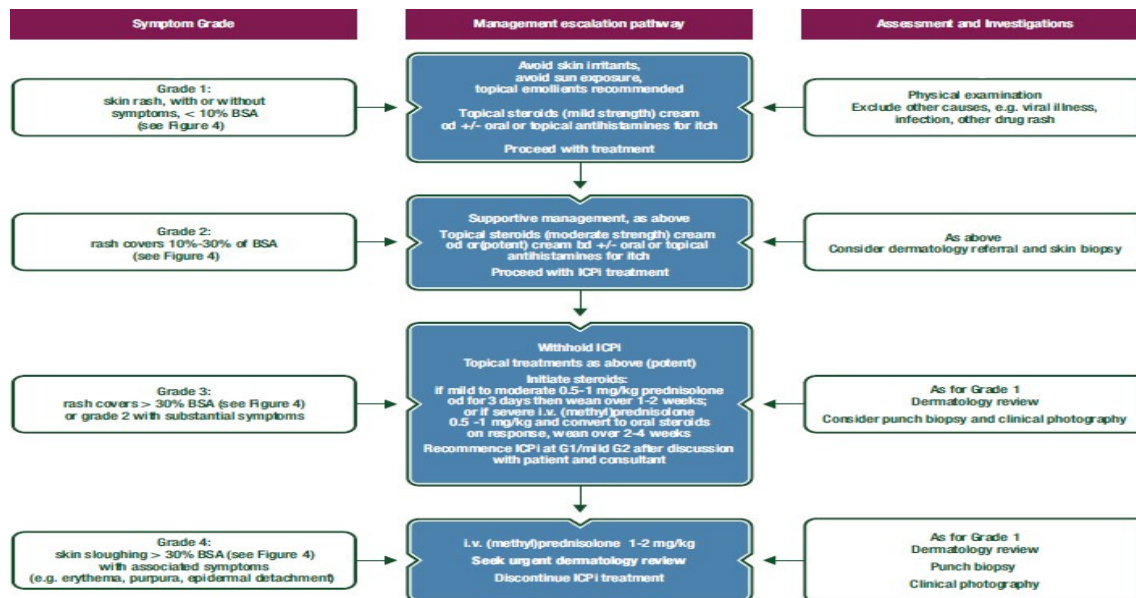
- Povišani AST, ALT - 3 bolniki (vsi G1, 2. do 3. mesec)
- Hiperbilirubinemija - 1 bolnik (G3, v 2. mesecu, prejemal prehodno KS p.o.)

GIT TOKSIČNOST:

- Diareja - 1 bolnik (G1, v 3. mesecu)

ENDOKRINOPATIJE:

- Hipertiroza - 1 bolnik (1. mesec), hipotiroza - 2 bolnika (v 2. in v 4. mesecu)



Haanen et al Ann Oncol 2017

IZPUŠČAJ, SRBEŽ, VITILIGO

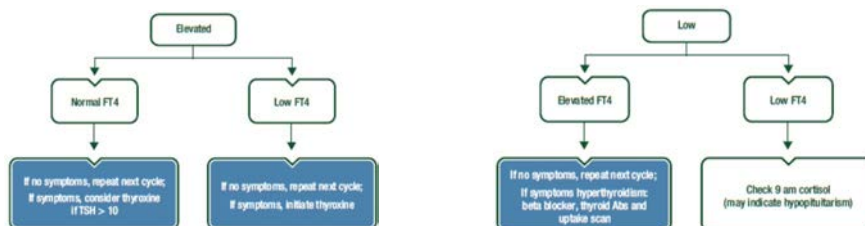
Antihistaminik, negovalne kreme (+/- KS)



HIPOTIROZA, HIPERTIROZA

Redne kontrole TSH/T3/T4, napotitev k tirologu

	26.11.18	26.10.18	24.09.18	27.08.18	30.07.18	16.07.18	02.07.18	18.06.18	28.05.18	14.05.18	23.04.18	09.04.18	19.03.18	26.02.18
S-TSH	2.51	6.79	1.19	3.42	1.21	2.44	24.40	74.00	171.00	164.00	91.00	0.14	0.21	2.80
S-FT3	3.9	4.0	4.2	4.1	4.2	4.5	4.0	3.5	1.4	0.8	1.0	4.0	7.7	4.2
S-FT4	19.5	20.8	21.8	19.6	19.7	21.2	18.9	16.6	7.5	3.0	3.7	13.0	26.9	13.2



Haanen et al Ann Oncol 2017

HVALA ZA POZORNOST





ZDRAVLJENJE MELANOMA Z OBSEVANJEM

Primož Strojan

**Sektor radioterapije
Onkološki inštitut Ljubljana**

15.3.2019

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) PALIATIVNA 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 } 50%

RT:

- verjetno izboljša LK
še posebej po neradikalni resekciji
- ±
- veliki primarni Tu
- perinevralna invazija
- primarni Tu v nosni votlini/obnosnih sinusih

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

- najbolj učinkovit način zdravljenja obsežne/neresektabilne bolezni
- vloga elektivne RT vratu = ? (tumorji ustne votline, ustnega žrela)
- brez vpliva na preživetje!

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

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

Gaber Plevč¹, Jasna But-Hadžić¹, Aleksandar Aničin², Boštjan Lanišnik³, Vojislav Didanović⁴ and Primož Stojan^{1,5*}

INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

Po operaciji področnih zasevkov v bezgavkah

- neradikalna operacija
- ekstrakapsularno širjenje T_u
- premer prizadete bezgavke 3-4 cm
- multiple prizadete bezgavke 1-3
- (recidiv po predhodni operaciji)

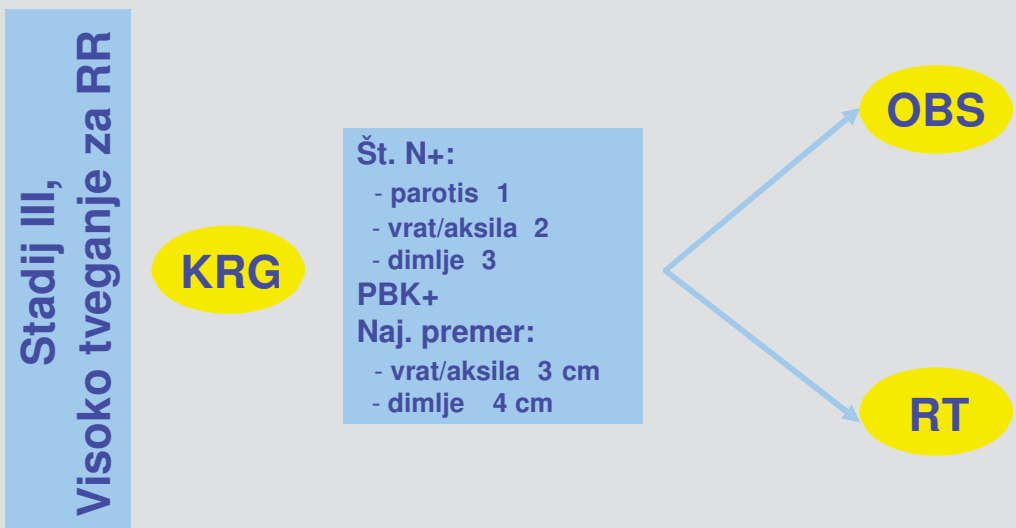
RR
60%

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 ⁵⁴	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	<i>Total</i>	<i>366</i>	<i>10</i>
<i>Total</i>	<i>704</i>	<i>20</i>			
<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	<i>Total</i>	<i>289</i>	<i>10</i>
Kretschmer, et al., 2001 ⁵⁵	63	10			
<i>Total</i>	<i>639</i>	<i>17</i>			
<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			
<i>Total</i>	<i>757</i>	<i>20</i>			
<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
<i>Total</i>	<i>1777</i>	<i>23</i>	Henderson et al., 2009 ⁴⁴	123	18
			Agrawal et al., 2009 ⁶¹	509	10
			<i>Total</i>	<i>1726</i>	<i>11</i>

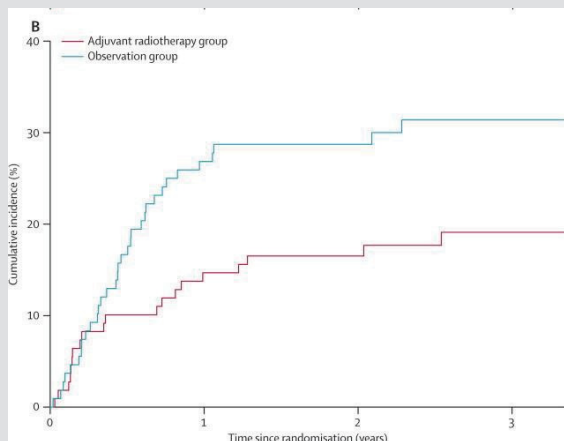
INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

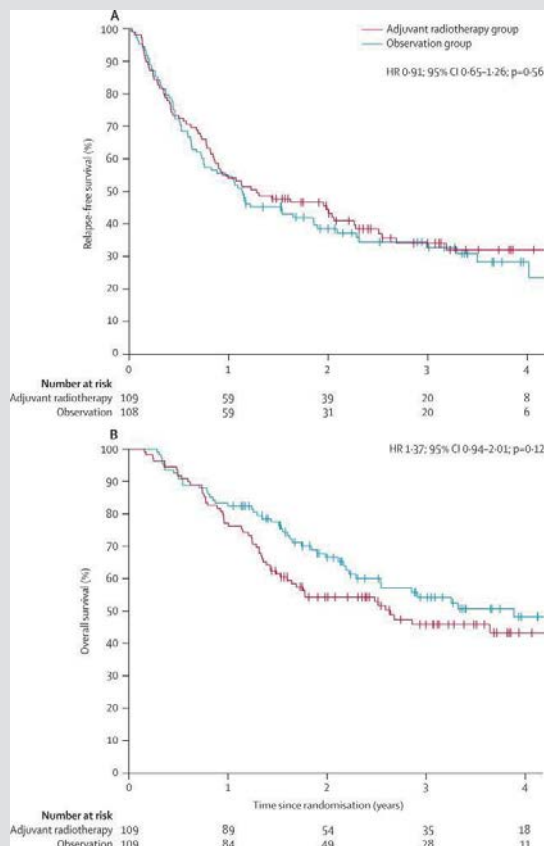
Henderson MA, Burmeister B, Thompson JF, Di Iulio J, Fisher R, Hong A, et al. Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: results of an intergroup randomized trial (ANZMTG 01.02/TROG 02.01). *Lancet Oncol* 2012; 13: 589-97 in *Lancet Oncol* 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; avtopsija – 80%)

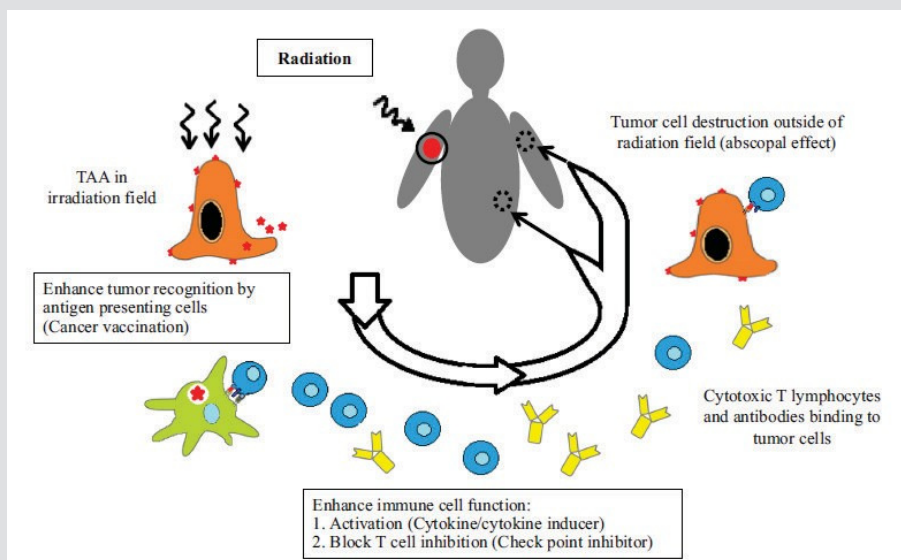
- solitarni 40-50%
- multipli 50-60%
- prognoza: v preteklosti <6 mes
danes >6 mes (izbor bolnikov!)

- multipli: RT možgan + kortikosteroidi Cohen JV et al. Pigm Cell Mel Res 2016;29:627-42.
podaja največjo širjesrednjega preživetja za 1-2 mes (3.4:2.1 mes)
Srednje preživetje 5-11 mes
SRS: manjše simptome, dake
bez je
KRG: večje simptome, akse
bez je
- 1-4 zasevki, 2 ≤ 3 cm: stereotaktična RT + RT možgan
lokalan kontrola 80%
glavni vzrok smrti iz aseptičnega CŽS
sporočadčni Cohen JV et al. Pigm Cell Mel Res 2016 preživetja
Gaudy-Marqueste C et al. IJR 2009;35:697-710.

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**

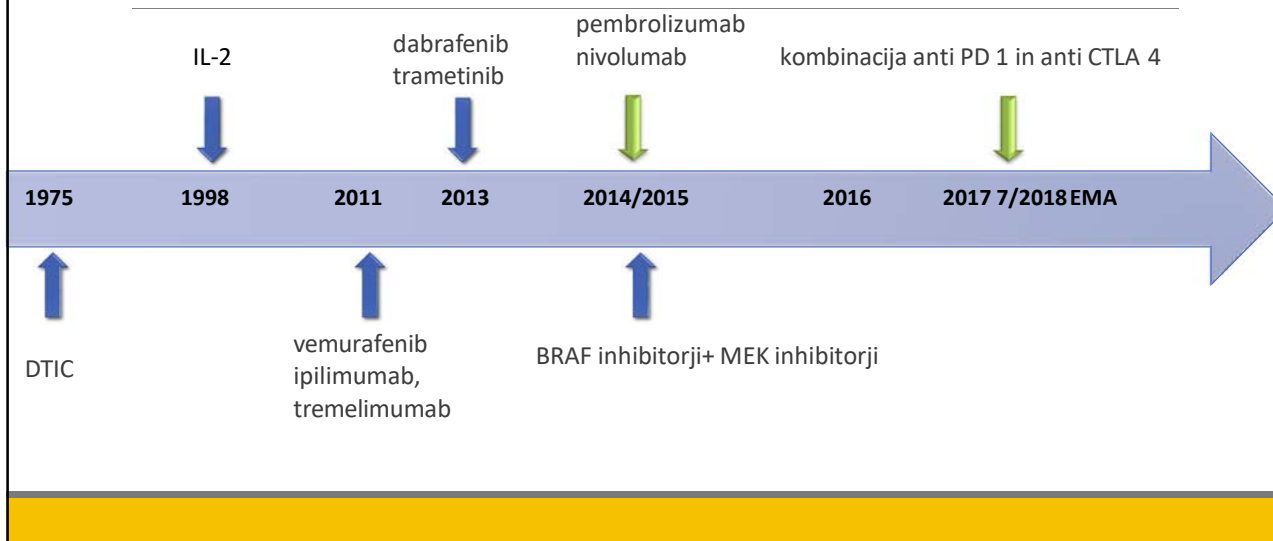
**NEPOGREŠLJIV DEL
MULTIDISCIPLINARNE OBRAVNAVE
BOLNIKOV Z MELANOMOM**

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA MELANOMA – KEMOTERAPIJA

15.šola melanoma 15.marec 2019

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

Razvoj sistemske terapije metastatskega melanoma



SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA MELANOMA

V obdobju KT:

- 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

Printed by martin reberek on 1/30/2019 5:09:35 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2019 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2019
Cutaneous Melanoma

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

Table 2. AJCC Prognostic Stage Groups

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

TNM- M

NCCN		National Comprehensive Cancer Network®	NCCN Guidelines Version 1.2019 Cutaneous Melanoma
M Category	Anatomic Site	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

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 → CŽS z ali brez M1a, M1b, M1c, z ali brez ↑ LDH

ZNAČILNOSTI MELANOMA STADIJA IV

Starost ob diagnozi 40- 50 let

Srednje preživetje ~ 9 mesecev:

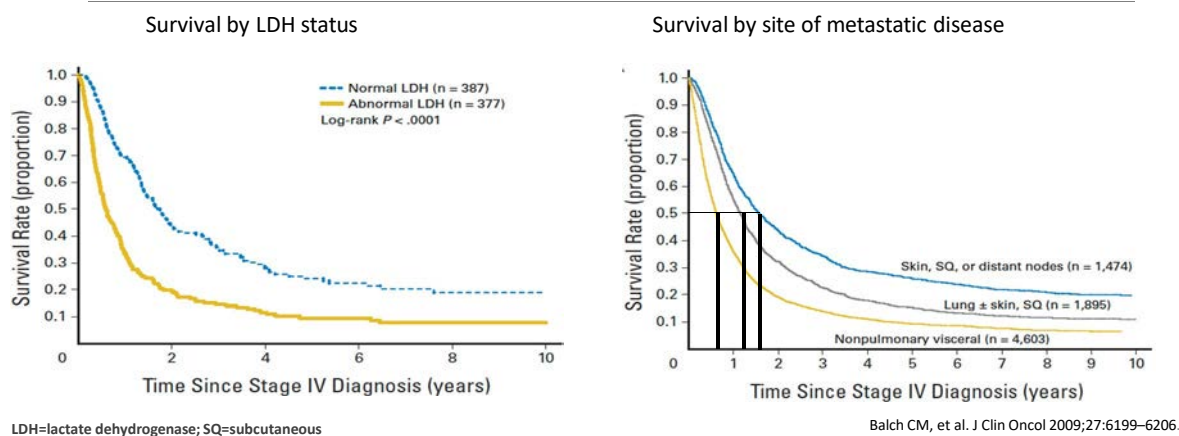
- Nevisceralne metastaze ~ 14 mesecev (M1a) in ~ 16 mesecev (M1b- pljuča)
- Visceralne metastaze ~ 7 mesecev (M1c)
- CŽS ~ 3 mesece (M1d)

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



ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI

Sistemska kemoterapija

Imunoterapija

Tarčna zdravila

SISTEMSKA MONOKEMOTERAPIJA (1)

-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
- mOS: 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 (%)

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

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 5.0

Published: November 27, 2017

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
National Institutes of Health
National Cancer Institute

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0

Publish Date: November 27, 2017

Introduction

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

SOC

System Organ Class (SOC), the highest level of the MedDRA hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOC. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

CTCAE Terms

An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporarily associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE AE term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

Grade

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL.**

Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL.**

Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

Grade 5 Death related to AE.

A semi-colon indicates "or" within the description of the grade.

A single dash () indicates a Grade is not available. Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

Grade 5

Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

Definitions

A brief Definition is provided to clarify the meaning of each AE term. A single dash () indicates a Definition is not available.

Navigational Notes

A Navigational Note is used to assist the reporter in choosing a correct AE. It may list other AEs that should be considered in addition to the AE in question. A single dash () indicates a Navigational Note has not been defined for the AE term.

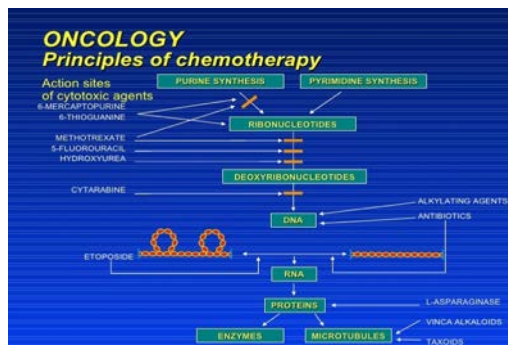
Activities of Daily Living (ADL)

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.
**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

CTCAE Term	Immune system disorders				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Immune system disorders - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: -					
Navigational Note: -					

NEŽELENI UČINKI SISTEMSKE KEMOTERAPIJE

- hematološki
- febrilna nevtropenija
- hepatotoksičnost
- nefrotoksičnost
- elektrolitske motnje
- nevrotoksičnost
- sindrom roka- noga
- prizadetost sluznic
- tromboembolični zapleti
- kardiotoksičnost
- alopecija



Navodila v primeru ogrožujoče nevtropenije in febrilne nevtropenije

PRIPOROČENI UKREPI OB FEBRILNI NEVTROPENIJI in OGROŽUJOČI NEVTROPENIJI

▶ Ogrožujoča nevtropenija pri bolnikih s solidnimi tumorji na sistemskem zdravljenju je pri absolutnem številu nevtrofilnih granulocitov pod $0.5 \times 10^9/l$.

▶ Ogrožujoča nevtropenija brez vročine (in asimptomatski bolnik):

- skrbna ustna nega
- redno odvajanje blata (po potrebi laktuloza, preparati sene, bisakodil)

▶ FEBRILNA NEVTROPENIJA = ogrožujoča nevtropenija z vročino (izmerjena telesna temperatura 1x nad $38.3^{\circ}C$ ali 2x v trajanju 1 ure nad $38^{\circ}C$) z MASCC indeksom ≥ 21 točk (glejte drugo stran):

- skrbna ustna nega
- redno odvajanje blata (po potrebi laktuloza, preparati sene, bisakodil)
- ciprofloksacin 750 mg/12h ali levofloksacin 750 mg/24h in
- amoksisicilin s klavulansko kislino 1000 mg/12h*

*Antimikrobno terapijo uvedite takoj pri prvem sumu na okužbo. Bolnika opozorite, da v primeru poslabšanja zdravstvenega stanja ponovno poišče zdravniško pomoč!

▶ v primeru znane alergije na peniciline namesto amoksisicilina s klavulansko kislino uvedite klindamicin 300 mg/6h

Zdravljenje ukinite, ko je število nevtrofilnih granulocitov nad $0.5 \times 10^9/l$ in je bolnik vsaj 48 do 72 ur brez vročine in brez znakov okužbe.

▶ Nevtropenija z vročino in lokalizirano okužbo in/ali prizadetostjo bolnika (MASCC indeks < 21 točk; glejte drugo stran):

• pripravamo bolnišnično zdravljenje v najbližji področni bolnišnici

PRIPOROČENI UKREPI OB FEBRILNI NEVTROPENIJI in OGROŽUJOČI NEVTROPENIJI

▶ Ogrožujoča nevtropenija pri bolnikih z limfomi na sistemskem zdravljenju je pri absolutnem številu nevtrofilnih granulocitov pod $0.5 \times 10^9/l$.

▶ Ogrožujoča nevtropenija brez vročine in asimptomatski bolnik:

- skrbna ustna nega
- redno odvajanje blata (po potrebi laktuloza, preparati sene, bisakodil)
- ciprofloksacin 500 mg/12h in
- flukonazol 100 mg/12h

Profilaktično antimikrobno terapijo ukinite ob porastu nevtrofilnih granulocitov nad $0.5 \times 10^9/l$.

▶ FEBRILNA NEVTROPENIJA = ogrožujoča nevtropenija z vročino (izmerjena telesna temperatura 1x nad $38.2^{\circ}C$ ali 2x v trajanju 1 ure nad $38^{\circ}C$) z MASCC indeksom ≥ 21 točk (glejte drugo stran):

- skrbna ustna nega, redno odvajanje blata
- ciprofloksacin 750 mg/12h ali levofloksacin 750 mg/24h in
- amoksisicilin s klavulansko kislino 1000 mg/12h*

* Bolnik, ki so prejeli profilaktično terapijo s fluorokinoloni, ob pojavu febrilne nevtropenije ni smiselno empirično zdraviti s fluorokinoloni, temveč uvedemo parenteralno antibiotično terapijo, ki deluje na *Pseudomonas aeruginosa*.

▶ v primeru znane alergije na peniciline namesto amoksisicilina s klavulansko kislino uvedite klindamicin 300mg/6h

Zdravljenje ukinite, ko je število nevtrofilnih granulocitov nad $0.5 \times 10^9/l$ in je bolnik vsaj 4 do 5 dni brez vročine in brez znakov okužbe.

▶ Nevtropenija z vročino in lokalizirano okužbo in/ali prizadetostjo bolnika (MASCC indeks < 21 točk; glejte drugo stran):

• pripravamo bolnišnično zdravljenje v najbližji področni bolnišnici

Prognostični dejavniki za izračun MASCC* indeksa (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer)

Bolnikove značilnosti	Številčna utež (točke)
Breme febrilne nevtropenije: brez ali blagi simptomi	5
zmerni simptomi	3
Brez hipotenzije (sistolni RR > 90 mm Hg)	5
Brez kronične obstruktivne pljučne bolezni	4
Solidni rak ali hematološki malignom brez predhodne glivične okužbe	4
Brez dehidracije	3
Izvenbolnišnična okužba	3
Starost pod 60 let	2

Navodila: MASCC indeks izračunate tako, da seštejete številčne uteži značilnosti, ki se nanašajo na posameznega bolnika. MASCC indeks ≥ 21 pomeni, da je pri bolniku tveganje za resne zaplete majhno in je bolnik zato lahko zdravjen izvenbolnišnično. Nasprotno MASCC indeks < 21 pomeni, da je tveganje za zaplete zvečano, zato je v tem primeru priporočeno bolnišnično zdravljenje.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

NCCN smernice za sistemsko kemoterapijo napredovalega in metastatskega melanoma

Printed by martina rebersek on 1/30/2019 5:09:35 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2019 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2019 Cutaneous Melanoma

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

OTHER SYSTEMIC THERAPIES

Cytotoxic Regimens for Metastatic Disease¹

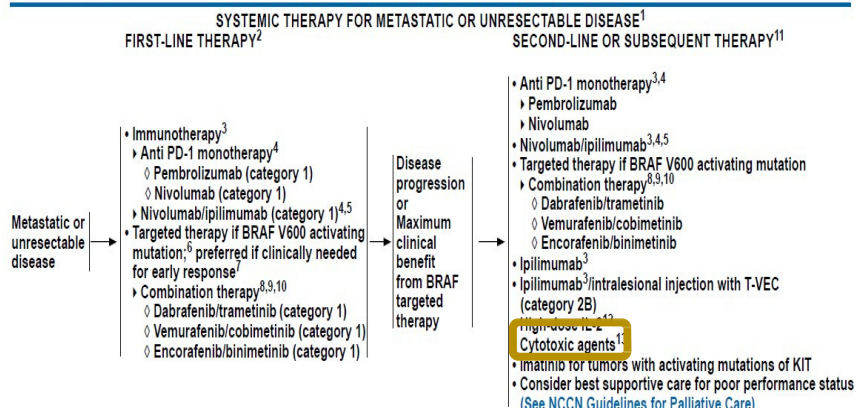
- Dacarbazine
- Temozolomide
- Paclitaxel
- Albumin-bound paclitaxel
- Carboplatin/paclitaxel

Printed by martina rebersek on 1/30/2019 5:09:35 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2019 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



**NCCN Guidelines Version 1.2019
Cutaneous Melanoma**

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



Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni
- nacionalna priporočila

Imunoterapija:

Anti-PD-1 monoterapija:

nivolumab (*Kategorija 1*)

pembrolizumab (*Kategorija 1*)

Kombinacija anti-PD-1 in anti-CTLA-4 terapije:

nivolumab+ipilimumab po predpisani shemi (*Kategorija 1*)

Tarčno zdravljenje pri prisotni mutaciji v genu BRAF:

Kombinacija zaviralca BRAF in MEK:

dabrafenib+trametinib (*Kategorija 1*)

vemurafenib+cobimetinib (*Kategorija 1*)

encorafenib+binimetinib (*Kategorija 1*)

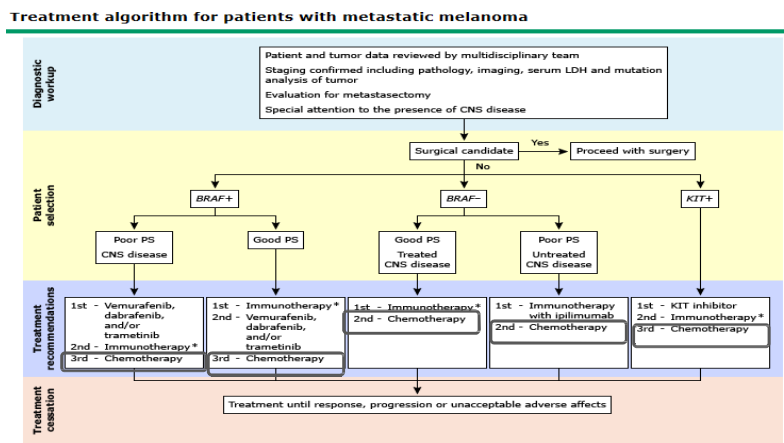
V primeru kontraindikacij za zaviralec MEK monoterapija z zaviralcem BRAF: dabrafenib, vemurafenib

Ipilimumab v monoterapiji (*Kategorija 2A*)

c-KIT zaviralec imatinib pri prisotnih aktivirajočih mutacijah gena KIT (*Kategorija 2A*)

Sistemska kemoterapija (*Kategorija 2A*)

Algoritem zdravljenja metastatskega 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 sistemske zdravljenje v 2. ali 3.redu:
- M1c, ↑LDH: paklitaksel+karboplatin+ bevacizumab ("Kategorija 2C")

HVALA ZA POZORNOST

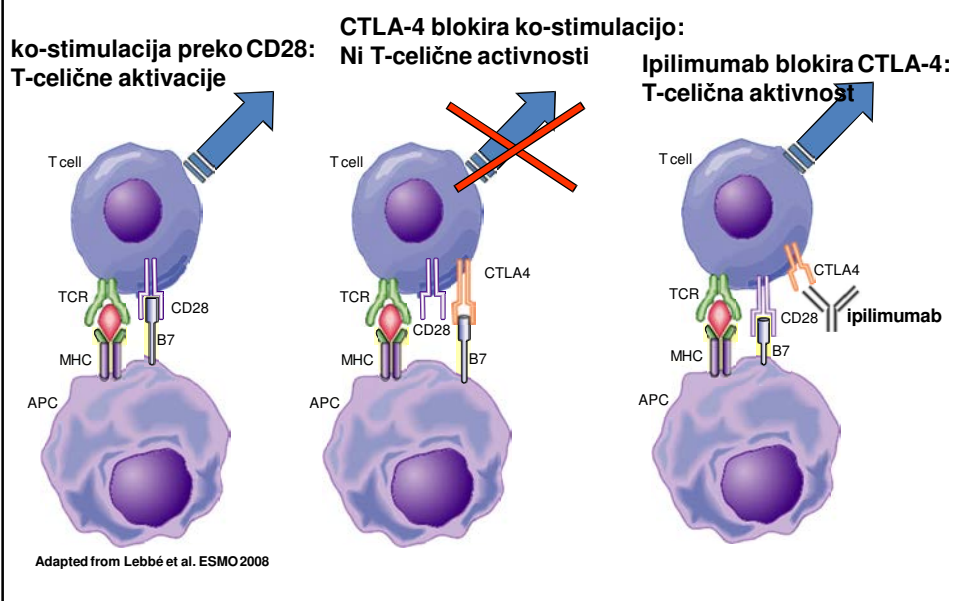


Imunoterapija v zdravljenju melanoma

Prof.dr. Janja Ocvirk, dr.med.

Ljubljana, 15.3.2019

Ipilimumab blokira negativni signal CTLA4



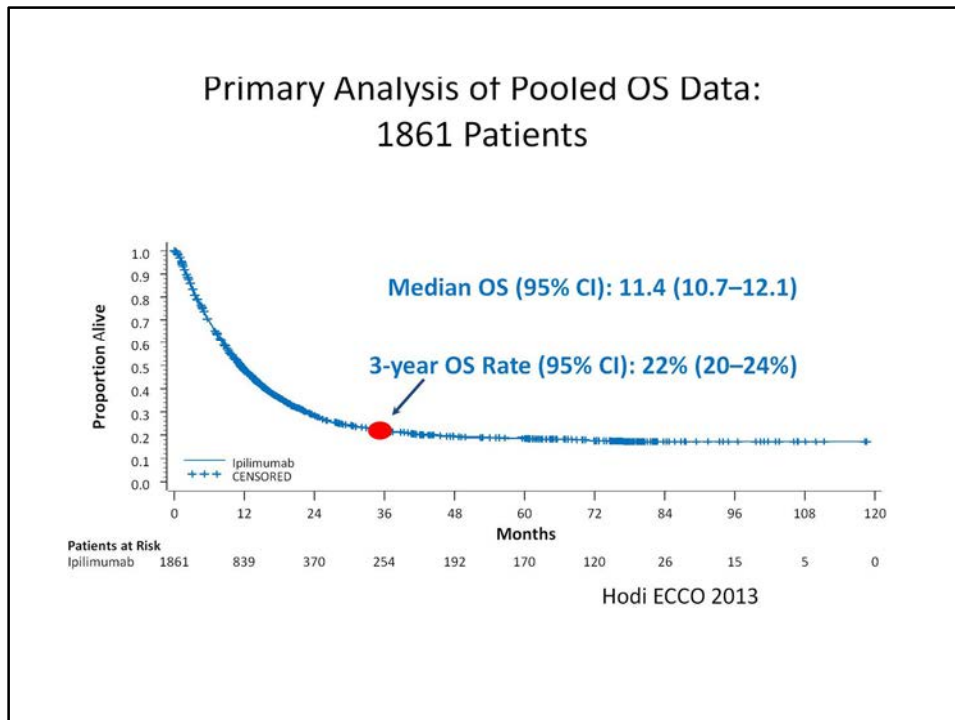
Ipilimumab

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

Neželeni učinki ipilimumaba

Večinoma nastajajo zaradi imunskega odgovora:

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



Presented By Marc Ernstoff at 2016 ASCO Annual Meeting



Ipilimumab + DTIC

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

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., Clair Garbe, M.D., Celeste Labbe, M.D., Ph.D., Jean-François Barvain, 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., Pire Gascorn, M.D., Ph.D., Michel Lotem, M.D., Kean Harmanakaya, M.D., Rami Ibrahim, M.D., Stephen Francis, M.Sc., Tai-Trang Chen, Ph.D., Rachel Humphrey, M.D., Axel Hoos, M.D., Ph.D., and Josef D. Wolchok, 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. 2015;373:2027-37.

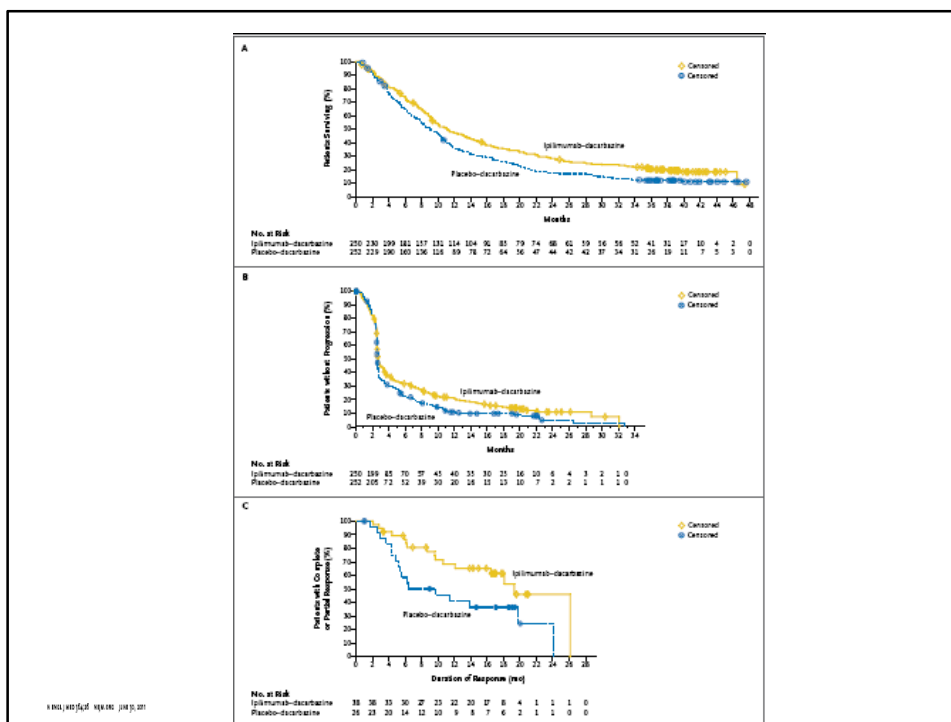


Table 3. Adverse Events and Immune-Related Adverse Events.*

Adverse Event	Ipilimumab plus Dacarbazine (N= 267)			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)	93 (40.1)	40 (16.2)	236 (94.0)	45 (17.9)	24 (9.6)
Gastrointestinal: diarrhea	90 (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)	1 (0.4)	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 23.0, 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).

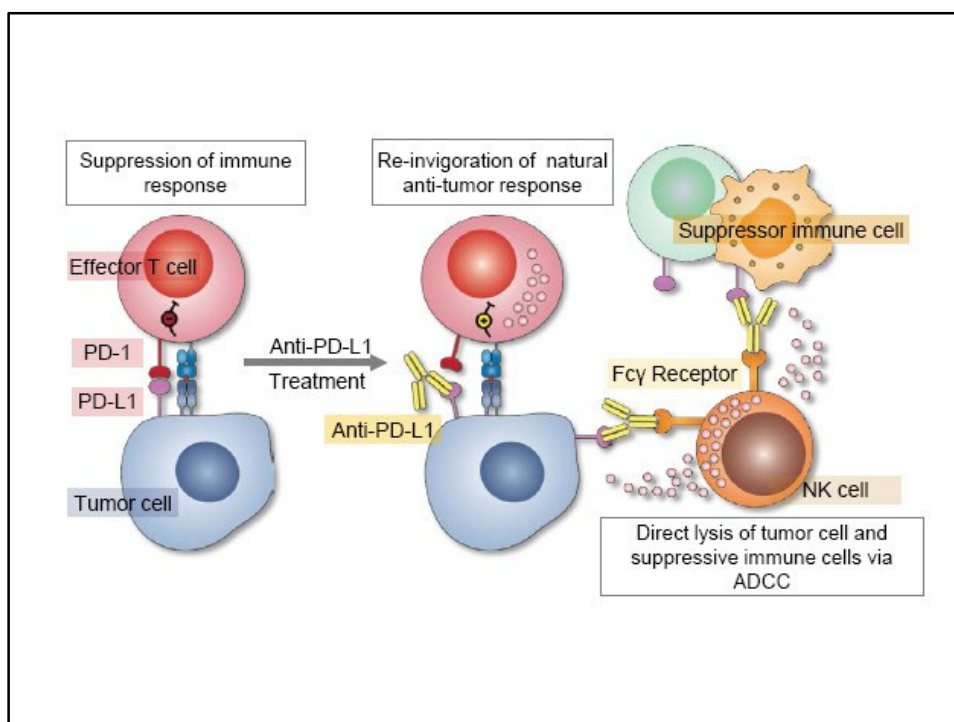
†A complete list of adverse events that occurred in at least 10% of patients is available in the Supplementary Appendix.

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

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



CheckMate 066

ORIGINAL ARTICLE
Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Georgia Y. Long, M.D., Ph.D., Benjamin Brady, M.D., Caroline Durkin, M.D., Michela Midd, M.D., Laurent Morlet, M.D., Jisro C. Hsiao, M.D., Piotr Rutkowski, M.D., Ph.D., Cintora Michel, M.D., Ph.D., Ewa Jablonska-Wronczka, M.D., Ph.D., Barry J. Strimling, M.D., Michael M. Hershberg, M.D., Ph.D., Calista LaBlanc, M.D., Ph.D., Julie Charles, M.D., Ph.D., Carlos Matheos, M.D., Vanya Chakarova-Dimitrova, M.D., Cornelia Mauch, M.D., Ph.D., Francisco Cognigni, M.D., Ana Arzoo, M.D., Ph.D., Henrik Schmidt, M.D., D.M.Sc., Dirk Schadendorf, M.D., Helen Gogas, M.D., Lotte Lundgren-Edsson, M.D., Christine Horak, Ph.D., Brian Sharkey, Ph.D., Ian M. Warren, M.D., Victoria Adonis, M.D., and Paolo A. Ascierto, M.D.

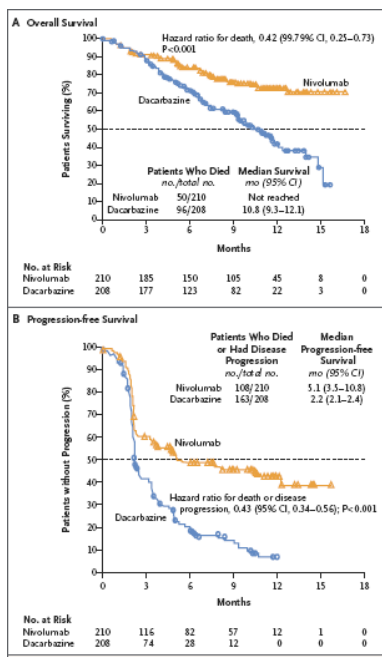


Table 2. Response to Treatment.*

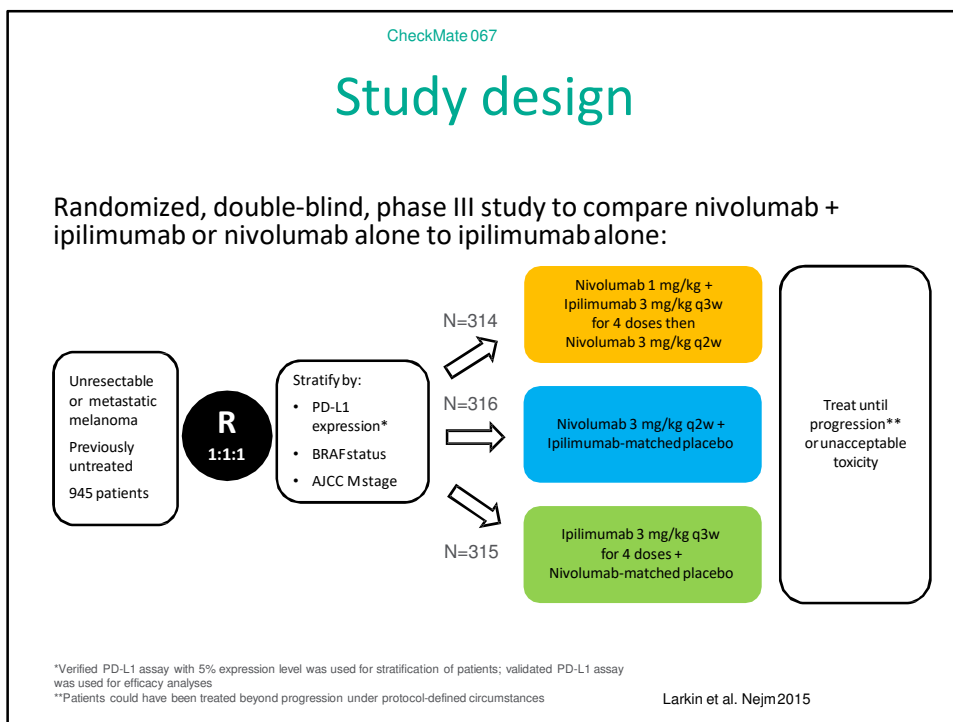
Response	Nivolumab (N=210)	Dacarbazine (N=208)
Best overall response — no. (%)†		
Complete response	16 (7.6)	2 (1.0)
Partial response	68 (32.4)	27 (13.0)
Stable disease	35 (16.7)	46 (22.1)
Progressive disease	69 (32.9)	101 (48.6)
Could not be determined	22 (10.5)	32 (15.4)
Objective response‡		
No. of patients (%) [95% CI]	84 (40.0) [33.3–47.0]	29 (13.9) [9.5–19.4]
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

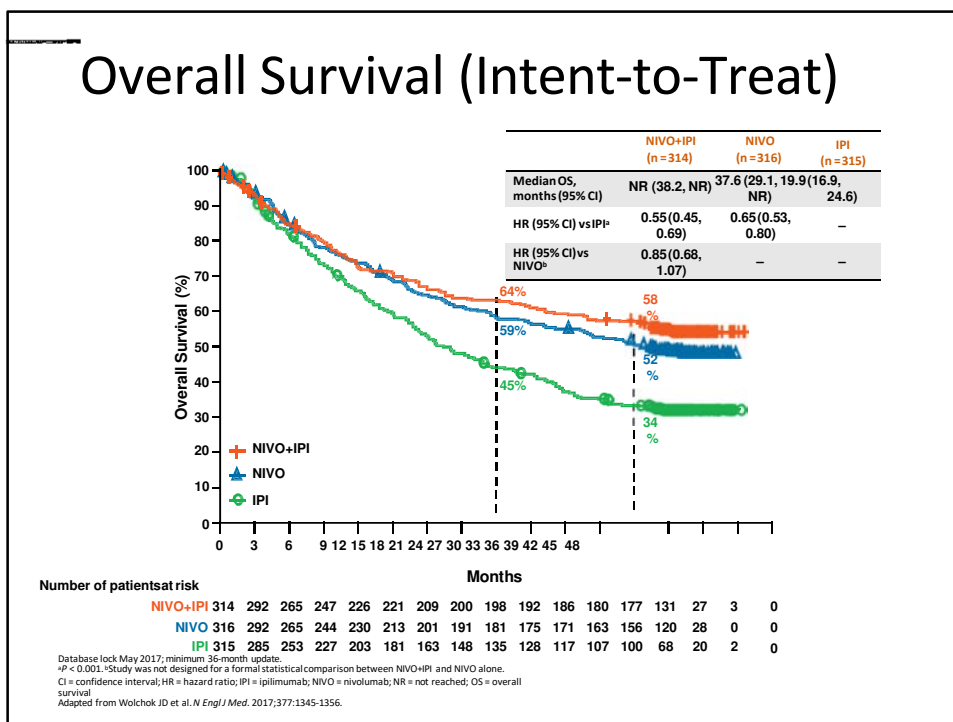
* Plus-minus values are means ±SD.
 † The best overall response was assessed by the investigator with the use of the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.¹⁸
 ‡ Data include patients with a complete response and those with a partial response. The calculation of the confidence interval 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	43 (20.9)	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
Vitiligo	22 (10.7)	0	1 (0.5)	0
Constipation	22 (10.7)	0	25 (12.2)	0
Asthenia	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	10 (4.9)	12 (5.8)	18 (8.8)	12 (5.9)

^aThe severity of adverse events was graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.²⁰
[†]The treatment-related adverse events listed here were reported in at least 10% of the patients in either study group.



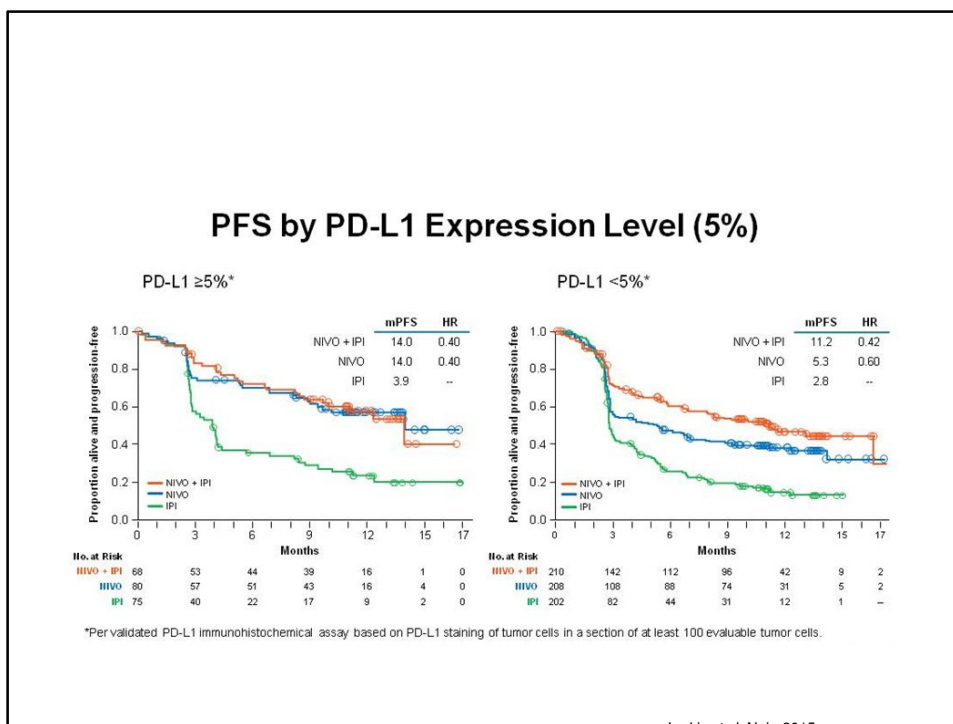


Response to Treatment

	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.

Larkin et al. *Nejm* 2015



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.



Annals of Oncology 30: 1–7, 2019
doi:10.1093/annonc/mdz011
Published online 31 January 2019

ORIGINAL ARTICLE

Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001

O. Hamid^{1*}, C. Robert^{2,3}, A. Daud⁴, F. S. Hodi⁵, W. J. Hwu⁶, R. Kefford^{7,8,9,10}, J. D. Wolchok¹¹, P. Hersey^{10,12}, R. Joseph¹³, J. S. Weber¹⁴, R. Dronca¹³, T. C. Mitchell¹⁵, A. Patnaik¹⁶, H. M. Zarour¹⁷, A. M. Joshua^{8,10,16,19}, Q. Zhao²⁰, E. Jensen²⁰, S. Ahsan²⁰, N. Ibrahim²⁰ & A. Ribas²¹

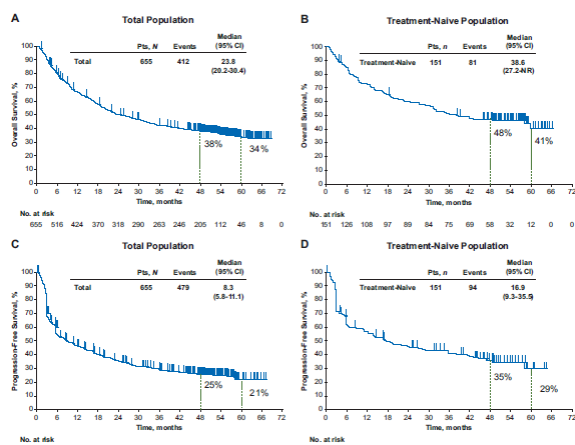


Figure 1. Kaplan–Meier estimates of OS in (A) all patients and (B) treatment-naïve patients and estimates of PFS* based on iRC (Investigator review) [21] in (C) all patients and (D) treatment-naïve patients. iRC, immune-related response criteria; NR, not reached; OS, overall survival; PFS, progression-free survival. *Two patients who had PD after a first course of pembrolizumab and received a second course of pembrolizumab were not included in this analysis because they did not meet the criteria for confirming progression (i.e. they did not meet the two-image criterion for timepoint overall response of PD).

O Hamid, Ann of Oncol, 2019

KEYNOTE-001 – 5 letno preživetje

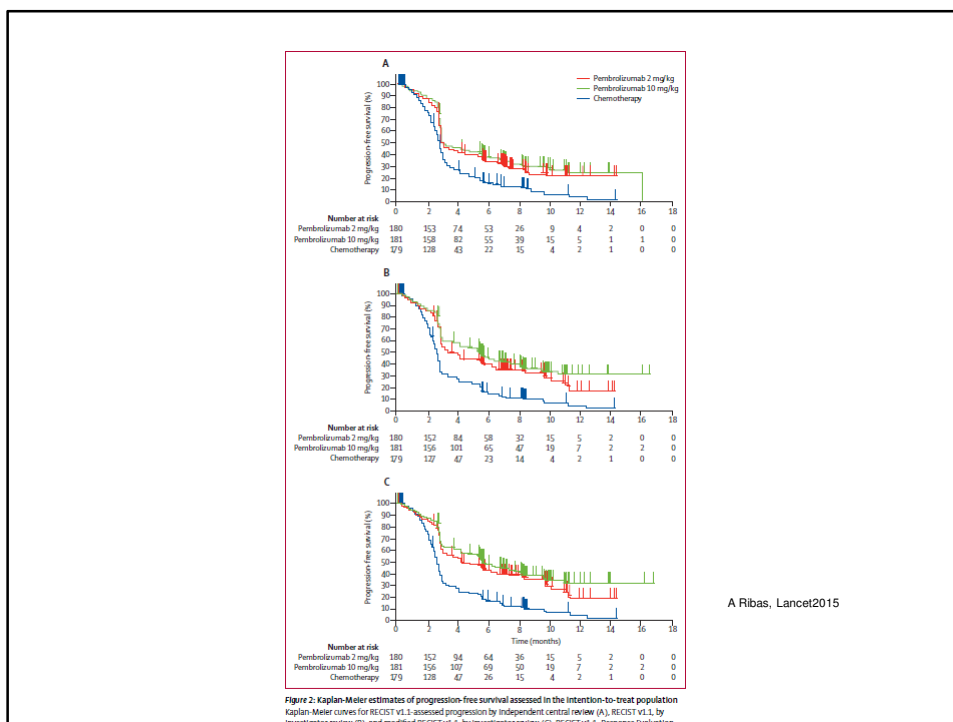
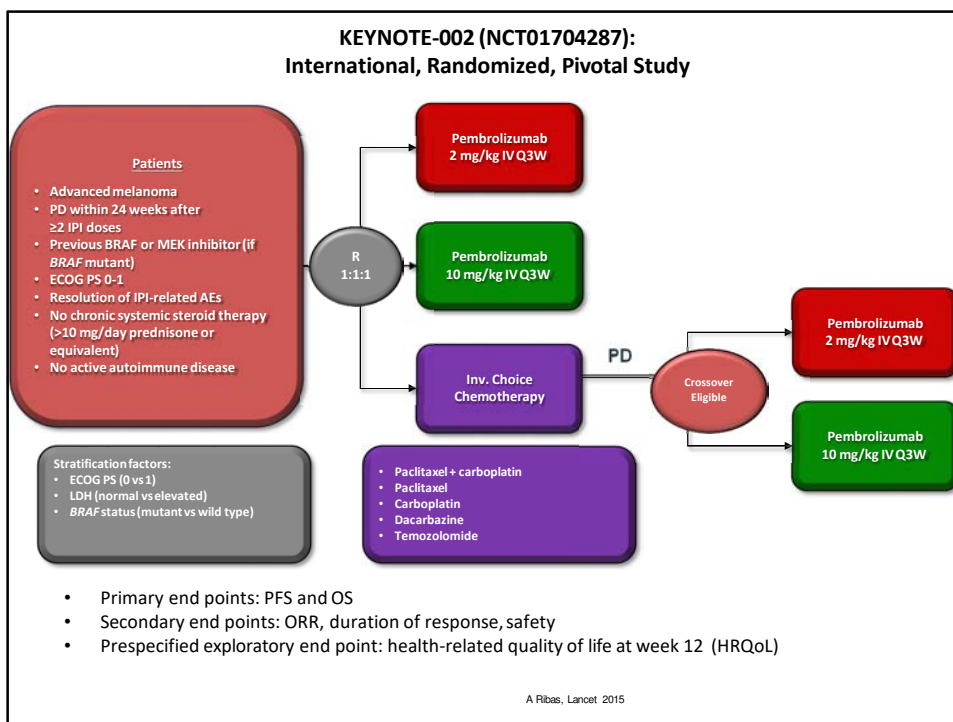
- mediana spremljanja je bila 55 mesecev.
- Ocenjeni 5-letni OS je bil 34% pri vseh bolnikih in 41% pri bolnikih, ki niso bili predhodno zdravljeni; Mediana OS je bila 23,8 meseca (95% IZ, 20,2-30,4) in 38,6 meseca (95% IZ, 27,2 - nidosežena).
- mediana PFS je bila 8,3 meseca (95% IZ, 5,8-11,1) in 16,9 meseca (95% IZ, 9,3–35,5).
- Mediana trajanja odziva ni bila dosežena; 73% vseh odgovorov in 82% odgovorov, ki so se zdravili naive, so bili v teku pri prekinitvi podatkov; najdaljši odziv je bil 66 mesecev.
- Z zdravljenjem povezani neželeni učinki (TRAE) so se pojavili pri 86% bolnikov in povzročili prekinitve študije pri 7,8% bolnikov; 17% jih je doživelo stopnjo 3/4 TRAE

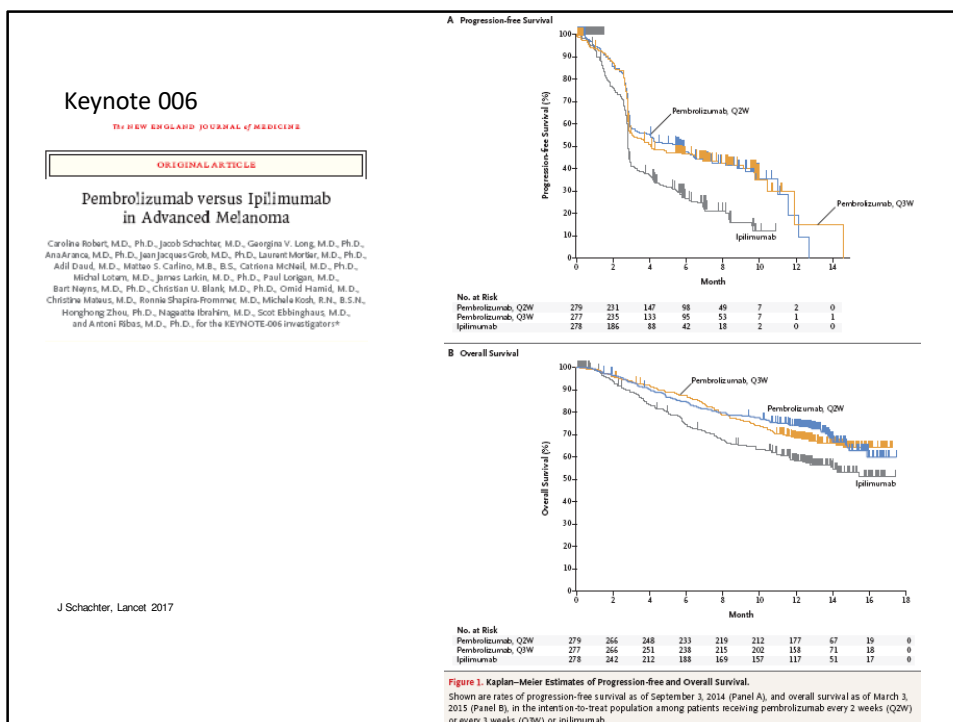
© Hamid, Ann of Oncol, 2019



Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial

Antonio Ribas, Igor Puzanov, Reinhard Dummer, Dirk Schadendorf, Omid Hamid, Caroline Robert, F Stephen Hodi, Jacob Schachter, Anna C Pavlid, Karl D Lewis, Lee D Qanner, Christian U Blank, Steven J O'Day, Paolo A Ascierto, April K S Salama, Kim A Margolin, Carmen Loguá, Thomas K Eigentler, Tara C Gangadhar, Matteo S Carlino, Sanjiv S Agarwala, Strigios J Moschos, Jeffrey A Sosman, Simone M Goldinger, Ronnie Shapiro-Frommer, Rene Gonzalez, John M Kirkwood, Jedd D Wolchok, Alexander Eggermont, Xiaoyun Nicole Li, Wei Zhou, Adriane M Zemhli, Joy Li, Scott Ebbinghaus, S Peter Kang, Adil Daud





Keynote 006

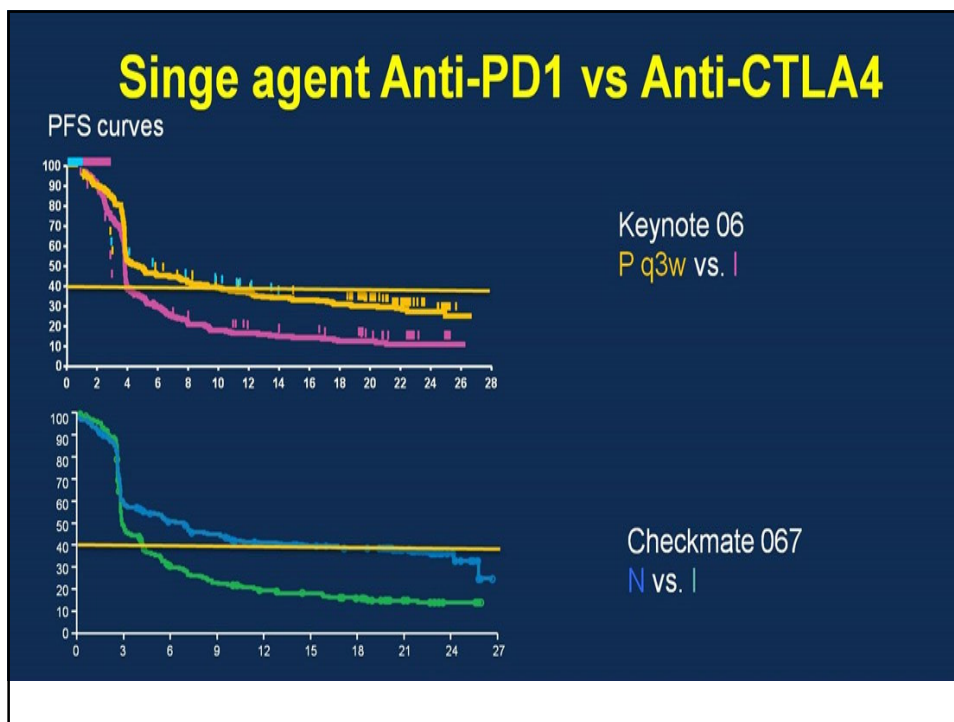
J Schachter, Lancet 2017

Table 2. Adverse Events in the As-Treated Population.*

Adverse Event	Pembrolizumab Every 2 Wk (N=279)		Pembrolizumab Every 3 Wk (N=277)		Ipilimumab (N=256)	
	Any Grade	Grade 3-5	Any Grade	Grade 3-5	Any Grade	Grade 3-5
Related to treatment†						
Any	221 (79.5)	37 (13.3)	202 (72.9)	28 (10.1)	187 (73.0)	52 (20.0)
Occurring in ≥10% of patients in any study group						
Fatigue	58 (20.9)	0	53 (19.1)	1 (0.4)	39 (15.2)	3 (1.2)
Diarrhea	47 (16.9)	7 (2.5)	40 (14.4)	3 (1.1)	58 (22.7)	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)
Anesthesia	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)	22 (8.6)	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	5 (2.0)	0
Hyperthyroidism	18 (6.5)	0	9 (3.2)	0	6 (2.3)	1 (0.4)
Cold/flu	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	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Type 1 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	1 (0.4)	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 cold/flu, 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.



Marc Ernstoff at 2016 ASCO

Monoterapija anti- PD-1 proti anti-CTLA4

- Keynote 006 (P vs.I)

OS 55% vs.43% pri 24 mes
PFS- 30% vs. 14% pri 24 mes
ORR- 37% vs 13%
 CR- 13% vs 5%

Ni primerjelne raziskave med P in N

Majhne opazovane razlike med P in N nakazujejo, da ni večjih razlik pri izhodih

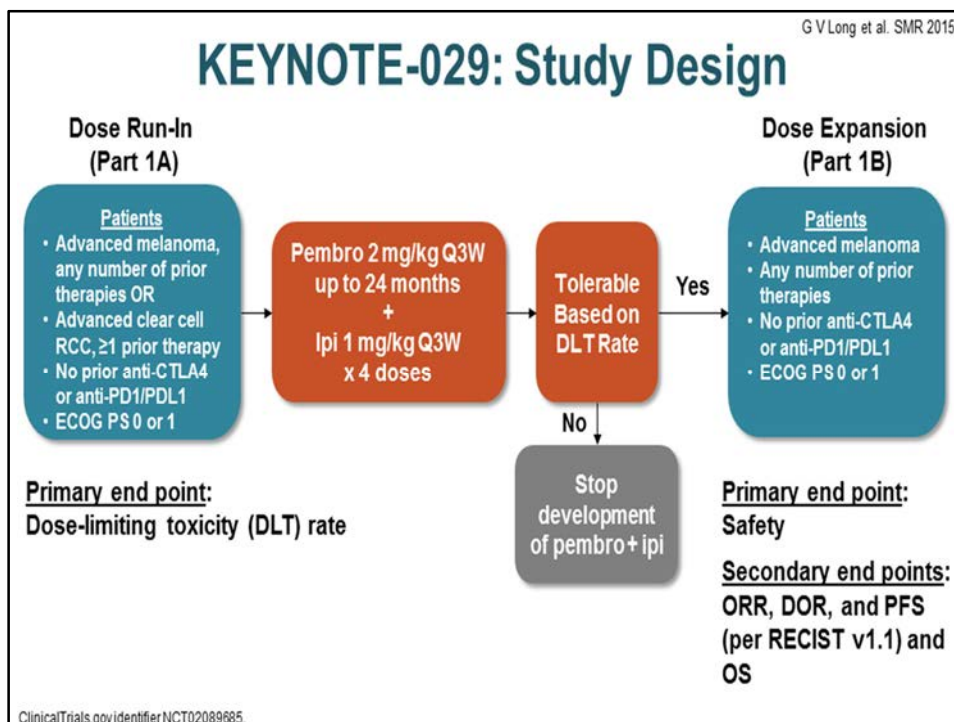
- Checkmate 067 (N vs. I)

OS not reported
 PFS- 33% vs. 14% pri 24 mes
 ORR- 44% vs 19%
 CR- 12% vs 2%

Izhodi med anti- PD1 in anti-CTLA4 med raziskavami so izjemno dosledni

Dobrobit anti PD1

- Dolgoročni izidi pembrolizumaba in nivolumaba 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



G V Long et al. SMR 2015.

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)

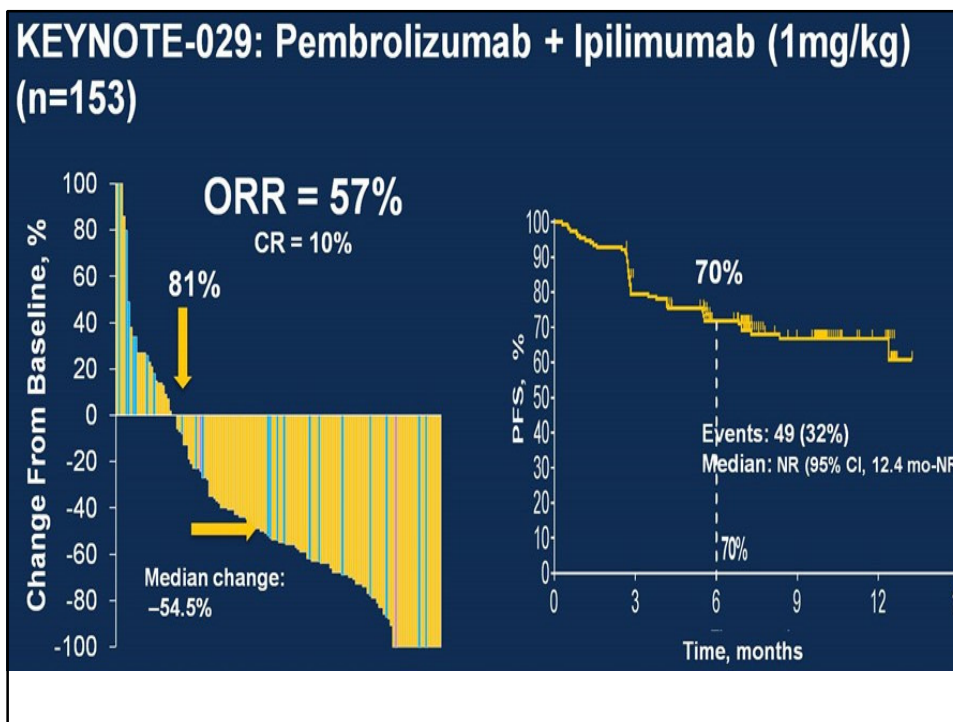
- Advanced or metastatic melanoma
- Any number of prior therapies
- No prior anti-CTLA4 or anti-PD1/PDL1
- ECOG PS 0 or 1

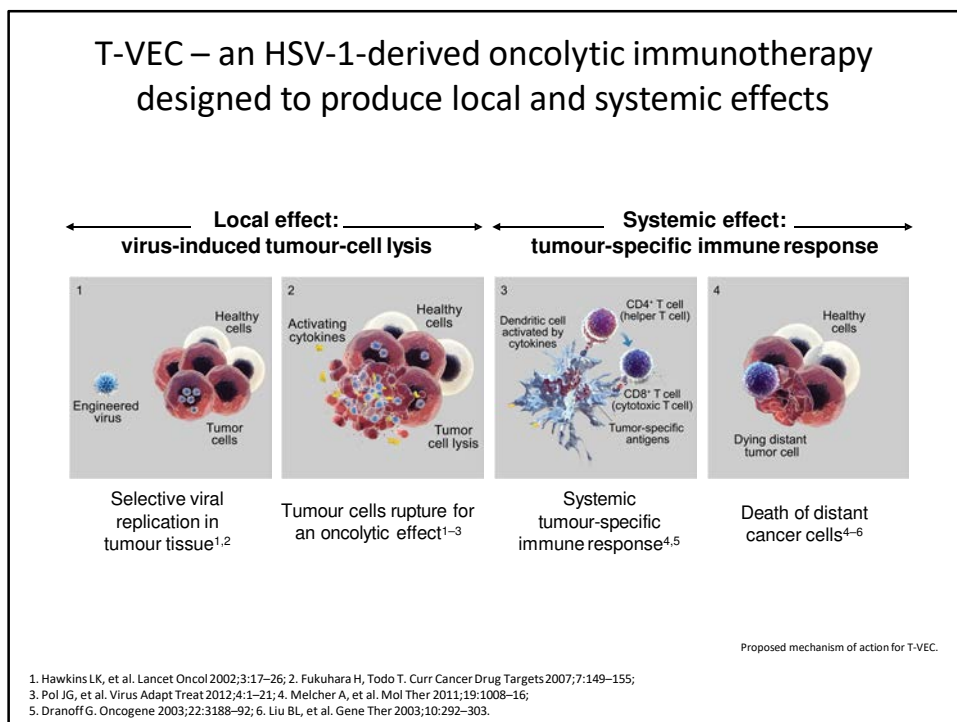
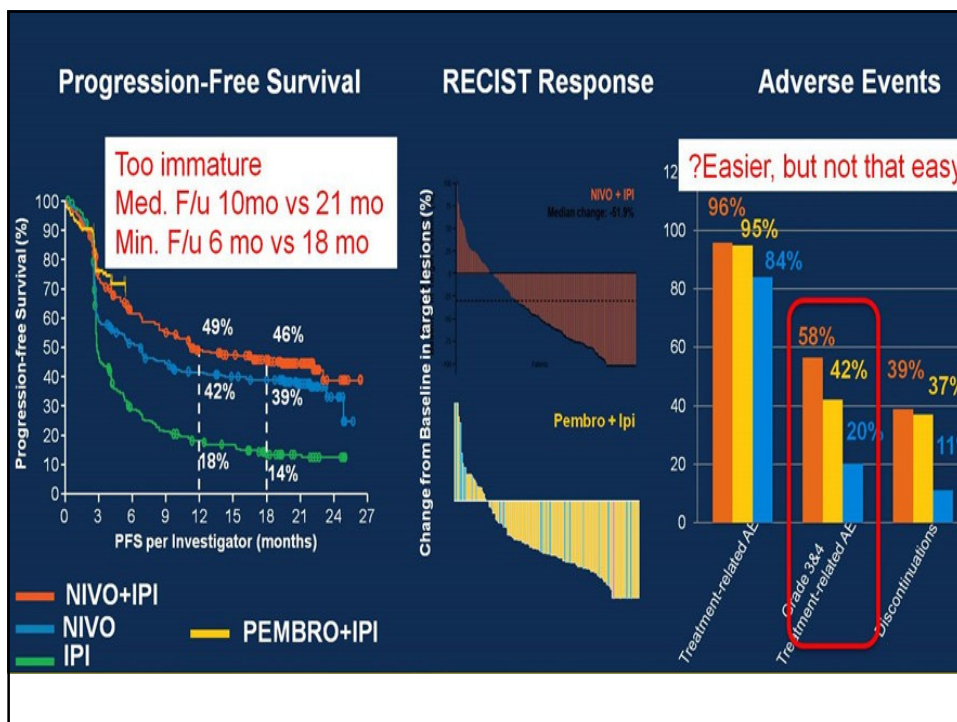
**Pembrolizumab 2 mg/kg Q3W up to 24 months
+
Ipilimumab 1 mg/kg Q3W x 4 doses**

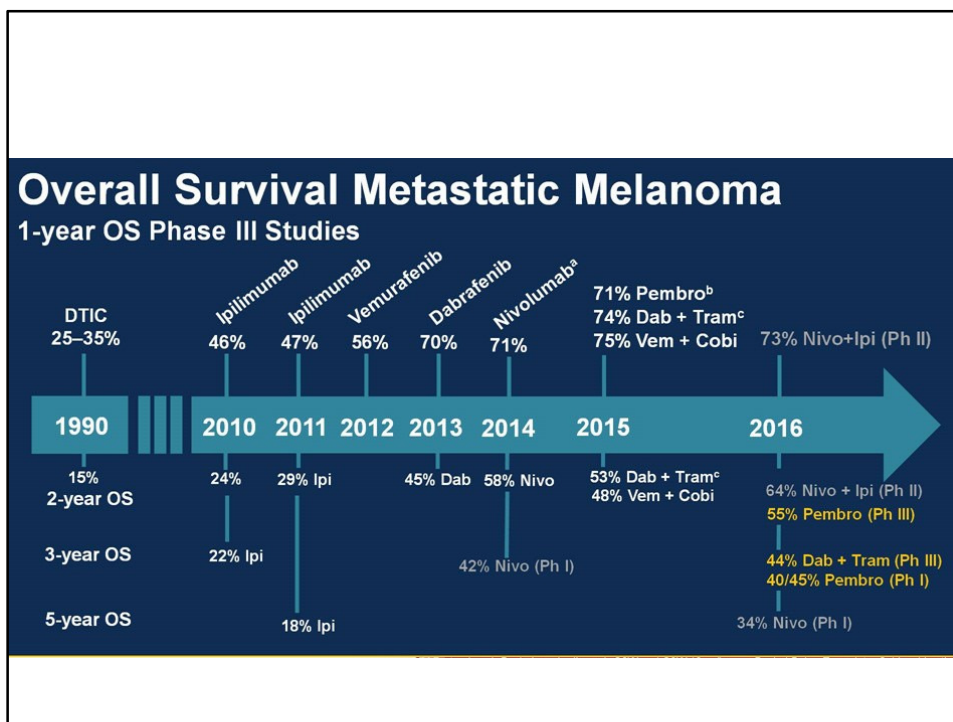
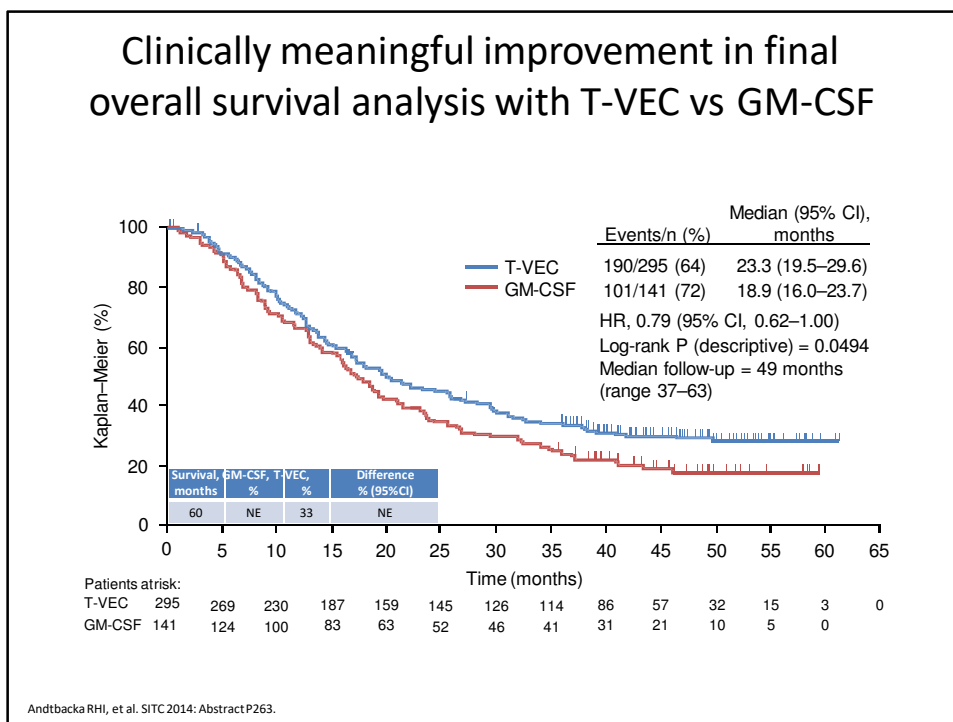
Current analysis: N = 72

- 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.







- 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 ZDRAVLJENJE Z IMUNOTERAPIJO

MARIJA IGNJATOVIČ, DR. MED.
PROF. DR. JANJA OCVIRK, DR. MED

MAJ 2017

50 letni gospod:
"slab teden? imam spremembo na hrbtu, ki mi občasno krvavi"

Osebni zdravnik:
"eksofitična sprememba"

Plastični kirurg:
**"L paravertebralno pod lopatico rdrečkasto prosevajoča eksofitična sprememba ožje baze (15x15 mm);
Najveretneje hemagiom!
Glede na eksofitičnost je smiselna ekscizija in histološka verifikacija"**

17.5.2017 ekscizija ✓

MELANOMSKI KONZILIJ, 10.7.2017

Klinični pregled
L aksilarno konglomerat patoloških bezgavk velikosti **že 6x8 cm!**

Tumorski markerji
S100 in LDH v mejah normale

Citopatološki izvid
zasevek MM, ki je v celoti nekrotičen

L aksila
številine hipermetabolne bezgavke
največja je 5 cm in je centralno nekrotična

ZDRAVLJENJE

Operativno zdravljenje
reeksizija brazgotine (1.5 cm varnosti rob) + disekcija aksilarnih bezgavk

HP izvid
Brazgotina: **ni tumorske infiltracije**
L aksila: **N11/28**

Pooperativna RT

KONTROLNI PREGLED MED OBSEVANJEM, SEPTEMBER 2017

Tipna bezgavka L SCL

Citološka punkcija
Zasevek MM

Molekularna Dg
BRAF mutiran

PET CT: **novonastale metastaze v bezgavkah L SCL in subpektoralno ter 2 v pljučih**
MRI: brez znakov za rasoje v CŽS

PRVI PREGLED PRI INTERNISTU ONKOLOGU

50 letni moški, dolgoletni strastni kadilec, brez pridruženih bolezni

BRAF mutiran tumor (V600K)

Majhno breme bolezni

IMUNOTERPIJA

PEMBROLIZUMAB

12 aplikacij, oktober 2017 – Julij 2018

Neželeni učinki: kožna toksičnost → srbečica in izpuščaj G2

Začasna prekinitev

Th: Loratadin, kortikosteroidna krema z močnim učinkom

Kontrolni CT PK in ABD.

- 9. januar 2018 - popolni regres
- 12. April 2018 - popolni regres
- 11. julij 2018 - popoln regres + **vnetni infiltrati v predelu L spodnjega pljučnega režnja** (bolnik asimptomatski!)

KLINIKA GOLNIK – PNEVMONITIS G2 ALI G3?

Dispneja pri fizičnih obremenitvah

Medrol
1mg/kgTT/iv

HRCT PK
difuzni vnetni infiltrati,
značilni za pnevmonitis **v obeh pljučih**

Evaluacija po 3 dneh

- Klinično izboljšanje
- Radiološko izboljšanje

Bronhoskopija

- BAL: mešanocelični alveolitis + izključene oportunistične okužbe
- HP: intersticijska fibroza

Medrol po v padajočih odmerkih do ukinitve

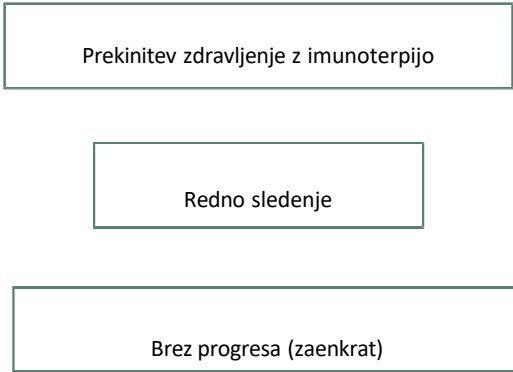
Redne kontrole pri pulmologu

PNEUMONITIS OB ZDRAVLJENJU Z IT...PODATKI IZ LITERATURE

- 2-5% bolnikov
- AntiPD1+antiCTLA4 > antiPD1/PDL1 > antiCTLA4
- Ponavdi po 3 mesecih zdravljenja, lahko prej pri kombinirani IT
- Dispneja (53%), kašelj (35%), vročina (12%), bolečina v prsih (7%)

Definition: Focal or diffuse inflammation of the lung parenchyma typically identified on CT imaging No symptomatic, pathologic, or radiographic features are pathognomonic for pneumonitis	
Diagnostic work-up Should include the following: CXR, CT, pulse oximetry For G2 or higher, may include the following infectious work-up: nasal swab, sputum culture and sensitivity, blood culture and sensitivity, urine culture and sensitivity	
Grading	Management
G1: Asymptomatic, confined to one lobe of the lung or < 25% of lung parenchyma, clinical or diagnostic observations only	Hold ICP with radiographic evidence of pneumonitis progression May offer one repeat CT in 3-4 weeks, in patients who have had baseline testing; may offer a repeat spirometry/DLCO in 3-4 weeks May resume ICP with radiographic evidence of improvement or resolution. If no improvement, should treat as G2 Monitor patients weekly with history and physical examination and pulse oximetry; may also offer CXR
G2: Symptomatic, involves more than one lobe of the lung or 25%-50% of lung parenchyma, medical intervention indicated, limiting instrumental ADL	Hold ICP until resolution to G1 or less Prednisone 1-2 mg/kg/d and taper by 5-10 mg/wk over 4-6 weeks Consider bronchoscopy with BAL Consider empirical antibiotics Monitor every 3 days with history and physical examination and pulse oximetry; consider CXR; no clinical improvement after 48-72 hours of prednisone, start or CS
G3: Severe symptoms, hospitalization required, involves all lung lobes or > 50% of lung parenchyma, limiting self-care ADL, oxygen indicated	Permanently discontinue ICP Empirical antibiotics: methylprednisolone IV 1-2 mg/kg/d, no improvement after 48 hours, may add infliximab 5 mg/kg or mycophenolate mofetil IV 1 g twice a day or IVIG for 5 days or cyclophosphamide; taper corticosteroids over 4-6 weeks Pulmonary and infectious disease consults if necessary Bronchoscopy with BAL ± transbronchial biopsy Patients should be hospitalized for further management
G4: Life-threatening respiratory compromise, urgent intervention indicated (intubation)	
Additional considerations: G1 and Pneumonitis prophylaxis with PP1 and Bactrim may be offered to patients on prolonged corticosteroid use (> 12 weeks), according to institutional guidelines ^{39,40} Consider calcium and vitamin D supplementation with prolonged corticosteroid use The role of prophylactic fluoroquinolone with prolonged corticosteroid use (> 12 weeks) remains unclear, and physicians should proceed according to institutional guidelines ⁴¹ Bronchoscopy + biopsy, if clinical picture is consistent with pneumonitis, no need for biopsy	

KAJ PA Z NAŠIM BOLNIKOM?

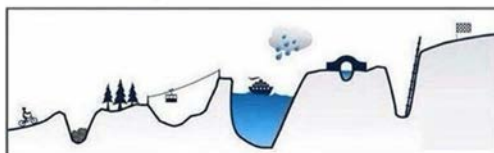


HVALA!

ZDRAVLJENJE NAŠIH BOLNIKOV



ŽELJA



REALNOST

TARČNO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA MALIGNEGA MELANOMA

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

15. ŠOLA MALIGNEGA MELANOMA
15.03.2019

METASTATSKI MALIGNI MELANOM *SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE*

→ tirozin-kinazni inhibitorji (male molekule)

BRAF_i

DABRAFENIB

VEMURAFENIB

MEK_i

TRAMETINIB

COBIMETINIB

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

BRAF INHIBITORJI

Signalne poti pri melanomu¹:

© 2011 American Association for Cancer Research

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

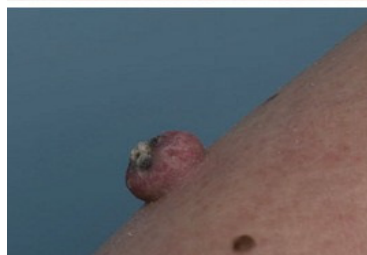
VEMURAFENIB IN DABRAFENIB

mPFS: 6-7m HR 0.37-0.38
 mOS: 13.6m HR 0.70-0.76
 ORR: 53-57%

mPFS – srednje preživetje brez progressa
 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. TheOncologist 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



FOLIKULARNI ERITEMATOZNI
IZPUŠČAJ



MAKULO-PAPULARNI ERITEM.
IZPUŠČAJ



NODOSUM-LIKE PODKOŽNI
NODULI



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

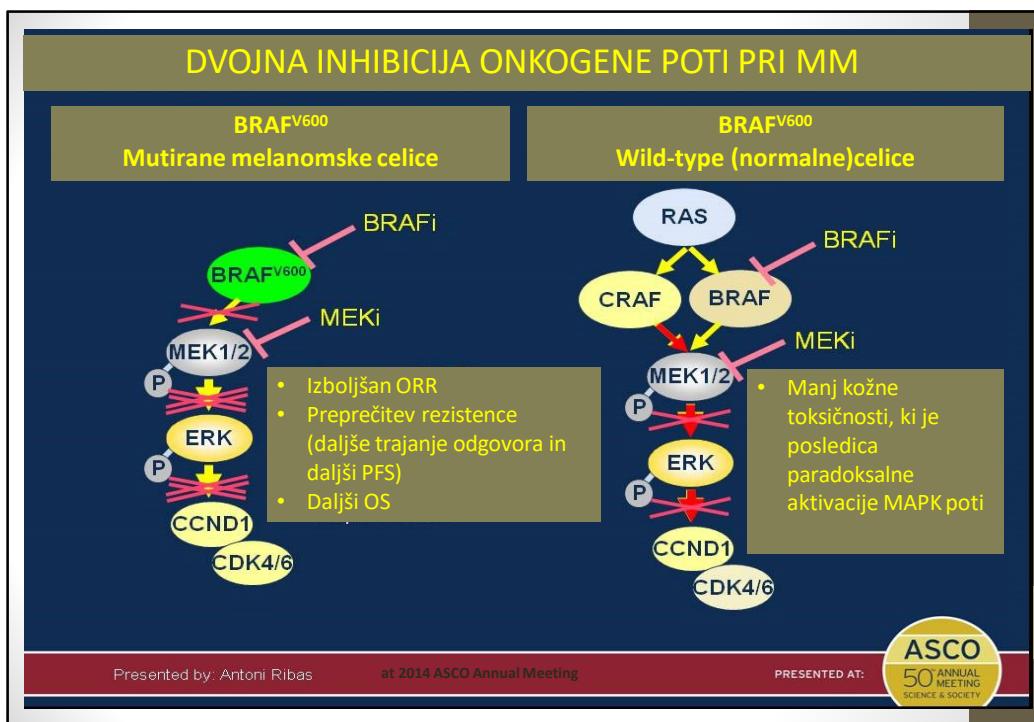
- Izpuščaj
- Fotosenzitivnost
- SCC, keratoakantomi
- Jetrna toksičnost
- Pireksija
- Mrzlica
- Slabost
- Bruhanje
- Driska
- Bolečine v mišicah in sklepih
- Utrujenost

	VEMURAFENIB ¹	DABRAFENIB ^{2,3}
	+++	+
	+++	+
	+++	+
	+++	+
	+	+++
	+	+++
	+	+
	+	+
	+	+
	++	++
	+++	++

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.



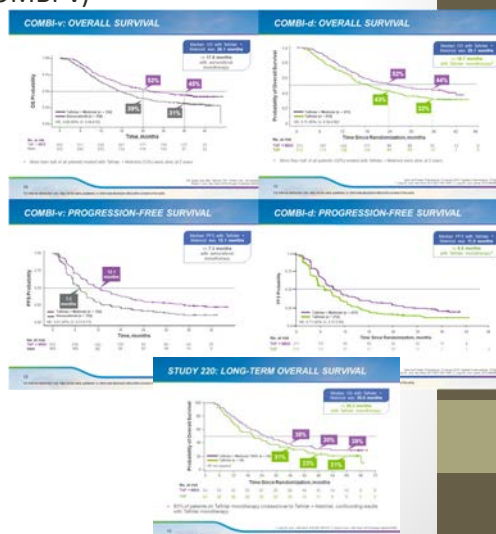
METASTATSKI MALIGNI MELANOM SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE UČINKOVITOST KOMBINIRANEGA ZDRAVLJENJA

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

- mOS: 25,1-26,1 mesecev
- tveganje za smrt manjše za 25-32%
- (HR 0.75, HR 0.68)

- mPFS: 11,0-12,1 mesecev
- tveganje za progres manjše za 29-39%
- (HR 0.71, HR 0.61)

- objektivni odg. na zdravljenje: 66-69%
- kontrola bolezni: preko 90%



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

UČINKOVITOST KOMBINIRANEGA ZDRAVLJENJA (dabrafenib, trametinib) glede na prognostične dejavnike

	0	12	24	36
Normal LDH, disease sites < 3	237	206	103	14
Normal LDH, disease sites ≥ 3	161	119	58	5
LDH > 1 to ≤ 2 × ULN, ECOG PS = 0	93	61	15	0
LDH > 1 to ≤ 2 × ULN, ECOG PS ≥ 1	56	23	9	1
LDH > 2 × ULN	70	22	1	0

Long GV, et al. Presented at: the Society for Melanoma Research 2015 Congress; November 18-21, 2015; San Francisco, CA.

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

VEMURAFENIB IN MOŽGANSKI ZASEVKI

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

	N = 283	
	Intracranial	Extracranial
Best response while on vemurafenib, n (%)		
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.

DABRAFENIB IN MOŽGANSKI ZASEVKI

	Cohort A	Cohort B
Val600Glu BRAF mutant	74	65
Overall intracranial response (CR+PR)	29 (39.2%, 28.0-51.2%)	20 (30.8%, 19.9-43.4%)
Intracranial disease control (CR+PR+SD)*	60 (81.1%, 70.3-89.3%)	58 (89.2%, 79.1-95.6%)
Intracranial CR	2 (3%)	0
Intracranial PR	27 (36%)	20 (31%)
Intracranial SD	31 (42%)	38 (58%)
Intracranial PD	9 (12%)	5 (8%)
Not assessable	5 (7%)†	2 (3%)‡
Overall response (CR+PR)§	28 (37.8%, 26.8-49.9%)	20 (30.8%, 19.9-43.5%)
Overall disease control (CR+PR+SD)	59 (79.7%, 68.8-88.2%)	54 (83.1%, 71.7-91.2%)
6-month survival estimate (%)	61% (46.7-73.2%)	61% (46.3-72.7%)
Val600Lys BRAF mutant	15	18
Overall intracranial response (CR+PR)	1 (6.7%, 0-31.9%)	4 (22.2%, 6.4-47.6%)
Intracranial disease control (CR+PR+SD)*	5 (33.3%, 11.8-61.6%)	9 (50.0%, 26.0-74.0%)
Intracranial CR	0	0
Intracranial PR	1 (7%)	4 (22%)
Intracranial SD	4 (27%)	5 (28%)
Intracranial PD	6 (40%)	6 (33%)
Not assessable	4 (27%)¶	3 (17%)
Overall response (CR+PR)§	0 (0%, 0-21.8%)	5 (27.8%, 9.7-53.5%)
Overall disease control (CR+PR+SD)	7 (46.7%, 21.3-73.4%)	9 (50.0%, 26.0-74.0%)
6-month survival estimate (%)	27% (8.3-49.6%)	41% (16.5-64.0%)

Data are n, n (%; 95% CI), or n (%). CR=complete response, PR=partial response, SD=stable disease, PD=progressive disease. *SD as best response at or after week 8 assessment. †Two patients with no disease assessments after baseline, two patients with only week 4 assessments of SD, and one patient with only a week 4 assessment of PR. ‡One patient started new anticancer treatment 2 days after first dose of study treatment, and one patient with only a week 4 assessment of PR. §Overall response was defined as the proportion of patients with a best response of CR or PR when all disease (both extracranial and intracranial) was assessed. ¶Four patients with no disease assessments after baseline. ||One patient with clinical progression at week 1, two with only week 4 assessments of SD.

Table 2: Disease response

Georgina VL, et al. Lancet Oncol 2012; 13: 1087-95.

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 (3%)	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
- BRAF inhibitorji v monoterapiji v primerjavi z kemoterapijo signifikantno podaljšajo celokupno preživetje in preživetje brez progressa,
- Celokupno preživetje in preživetje brez progressa je ankrat daljše ob dodatku MEK inh
- Kombinacija BRAF in MEK-inh omogoča objektivni odgovor na zdravljenje in kontrolo bolezni v najvišjih odstotkih (cca. 70% in > 90%), v primerjavi z monoterapijo in 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, kjer ciljamo na hitro izboljšanje simptomov in kvalitete življenja

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

ZAKLJUČKI

- Možganski zasevki niso kontraindikacija za zdravljenje z BRAF-inh, odgovor na zdravljenje v CŽS sovпада z odgovorom drugje po telesu
- 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, ki so v dobrem splošnem stanju in z zasevki v manj kot treh organskih sistemih imajo veliko boljšo prognozo (daljše celokupno preživetje, daljši čas do progressa)

ZDRAVLJENJE RAZŠIRJENEGA MALIGNEGA MELANOMA S KOMBINACIJO BRAF in MEK ZAVIRALCEV

PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

15. ŠOLA MALIGNEGA MELANOMA

OIL, 15.3.2019

Jasna K. Arbeiter, dr.med.,

Marko Boc, dr.med.

Sektor internistične onkologije

KLINIČNI PRIMER – zdravljenje s kombinacijo BRAF in MEK zaviralca

72 – letna bolnica, st. po op. melanoma kože za levim uhljem 1993

- ← Prvi pregled v ambulanti io 8/2016
- ← AH, psoriaza, artritis (Humira)
- ← Upokojena trgovka, živi z družino

- Poleti 2016 hospitalizirana v SB Nova Gorica zaradi dolgotrajnega hujšanja.
- Tipna neboleča, čvrsta rezistenca v epigastriju ter bezgavka levo na vratu.
- UZ: številne patološko povečane bezgavke retroperitonealno in povečana vranica.
- CT abdomna: potrdi izvid UZ.
- Postavljen sum na limfom, narejena punkcija km ter ekstripcija bezgavke na vratu.



Zasevek malignega melanoma.

KLINIČNI PRIMER – zdravljenje s kombinacijo BRAF in MEK zaviralca

← 18.8.2016 prvi pregled v ambulanti.

← Bolnica navaja dobro počutje, ima dober apetit, teža stagnira, bolečin nima, blato in vodo odvaja normalno. PS po WHO 1.

← UZ srca in EKG sta brez posebnosti, izvid testiranja pokaže prisotnost B-RAF mutacije.

SR 86 ↑, sečnina 8.9 ↑, LDH 2.5, CRP 2, S-1000.035.

← Prične terapijo s kombinacijo dabrafenib (BRAE) 150mg/12 ur +trametinib (MEK) 2mg/24 ur kontinuirano/4t.

KLINIČNI PRIMER – zdravljenje s kombinacijo BRAF in MEK zaviralca

Po 1. ciklusu

← Navaja dobro počutje, zadnje 4 dni ponoči pogosteje hodi na vodo, mikcije so nepekoče, vročine ni imela.

← V statusu ni posebnosti.

← Lab: ↑ LDH (6.9), ↑ S-100 (0.140), ↑ kreatinin (111) in ↑ CRP (126).

← Postavljen sum na uroinfekt, 1 teden Ciprobay 500mg/12 ur, tarčna terapija prekinjena.

← Ob kontroli so lab. izvidi normalizirani, PS po WHO 0, gospa nadaljuje z zdravljenjem.

KLINIČNI PRIMER – zdravljenje s kombinacijo BRAF in MEK zaviralca

Po 2. ciklusu

- ← Navaja dobro počutje, klinično je brez znakov za okužbo, PS po WHO 0-1,
- ← Lab: ponovno poslabšanje ledvične funkcije, ↑ CRP, ↑ LDH (5.68) ter ↑ S-100 (0.368).
 - ← Uveden Ciprobay 500mg/12 ur, tarčna terapija se nadaljuje v 3. ciklus.
 - ← Zaradi poraslih LDH in S-100 izdana napotnica za CT abdomna.

KLINIČNI PRIMER – zdravljenje s kombinacijo BRAF in MEK zaviralca

Po 3. ciklusu

- ← V statusu brez posebnosti, normalizacija vseh lab. izvidov.
- ← CT abdomna s kontrastom, pokaže bistveno izboljšanje stanja, zmanjšanje intra- in retro-peritonealnih bezgavk, izginotje lezije v vranici.

- ← ...nadaljevanje terapije s tarčnimi zdravili...

KLINIČNI PRIMER – zdravljenje s kombinacijo BRAF in MEK zaviralca

Po 8. ciklusu

← Subjektivno brez težav, kontrolni CT abdomna pokaže stagnacijo bolezni.

Po 10. ciklusu

← V vmesnem obdobju poslabšanje artritisa, v lab. porast CRP (32).

← Uveden Medrol 8mg/dan (+zpč).

← ...nadaljevanje terapije s tarčnimi zdravili...

KLINIČNI PRIMER – zdravljenje s kombinacijo BRAF in MEK zaviralca

Po 14. ciklusu

← Subjektivno brez težav, Medrol →.

← Kontrolni CT abdomna pokaže 20% regres obsega bolezni.

Med 25. in 27. ciklusom

← Hospitalizirana v področni zdravstveni ustanovi zaradi urosepse E.coli in septičnega šoka z akutno ledvično odpovedjo.

← Terapija s tarčnimi zdravili začasno prekinjena,

← zaradi zmedenosti opravljen CT glave, ki ne pokaže posebnosti.

← ...nadaljevanje terapije s tarčnimi zdravili...

KLINIČNI PRIMER – zdravljenje s kombinacijo BRAF in MEK zaviralca

Po 27. ciklusu

- ◀ Navaja slabši apetit, oslabelost, ob jemanju MEK inhibitorja ima mrzlico, brez povišane temperature. PS po WHO 1.
 - ◀ V lab. ↑ CRP (65), ↑ LDH (5.17) in ↑ S-100 (0.31), ledvična insuficienca.
 - ◀ Terapija s tarčnimi zdravili prekinjena, ponovno uveden Ciprobay 500mg/12 ur, Supportan napitek.
- ◀ Po 14 dneh izboljšanje počutja, v lab. normalizacija CRP, LDH in S-100, še blaga ledvična insuficienca.
- ◀ ...nadaljevanje terapije s tarčnimi zdravili, kontrolne slikovne preiskave kažejo stagnacijo bolezni...

KLINIČNI PRIMER – zdravljenje s kombinacijo BRAF in MEK zaviralca

- ◀ Zadnja kontrola v ambulanti 7.3.2019
 - ◀ Pričetek 33. ciklusa...

2 leti in 7 mesecev

VPRAŠANJA in KOMENTARJI

HVALA ZA POZORNOST



STEREOTAKTICNA RADIOKIRURGIJA PRI MELANOMU

Uroš Smrdel
15.3.2019

STEREOTAKTICNA RADIOKIRURGIJA (SRS)

- Stereotaksija - 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, pljuca, ledvica, maligni melanom
- **Omejeno število dobro omejenih lezij**
- Rekurzivna particijska analiza (RPA) za oceno primernosti bolnika za postopek
- Občasno hipofrakcionirana stereotakticna radioterapija (velikost in lokalizacija lezij)
- Uporaba stereotakticnega okvirja ali pa slikovno vodena



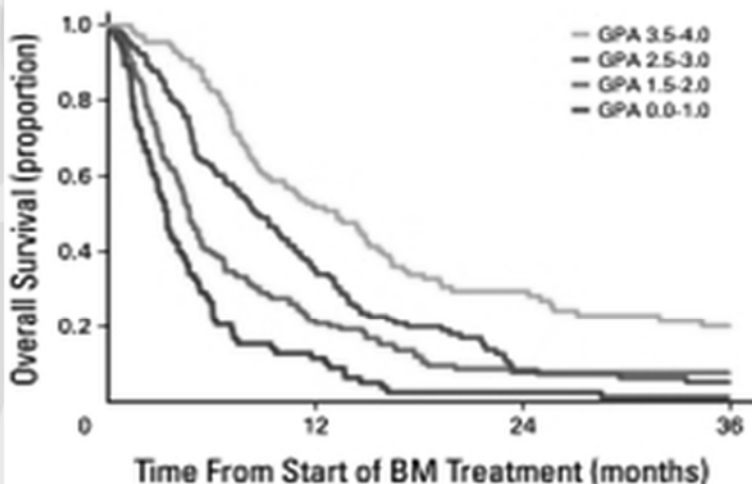
KOGA ZDRAVITI S SRS

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

Sperduto et al. J Clin Oncol. 2012

Melanoma

Prognostic Factor	0	1.0	2.0	Patient Score
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 stereotakticnim okvirjem, od sredine 2011 samo še slikovno vodena
- 142 stereotakticnih 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 vec meseci po op 2
- 2 bolnika operacija pred casom, 1 metastaza v meduli oblongati,



Rezultati

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



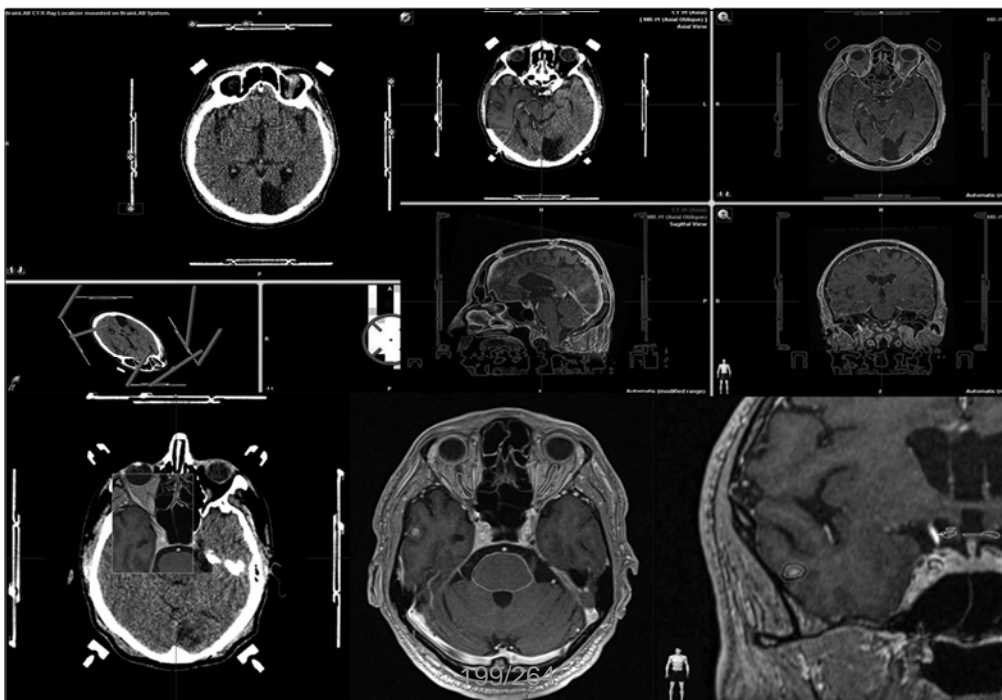
Primer 1

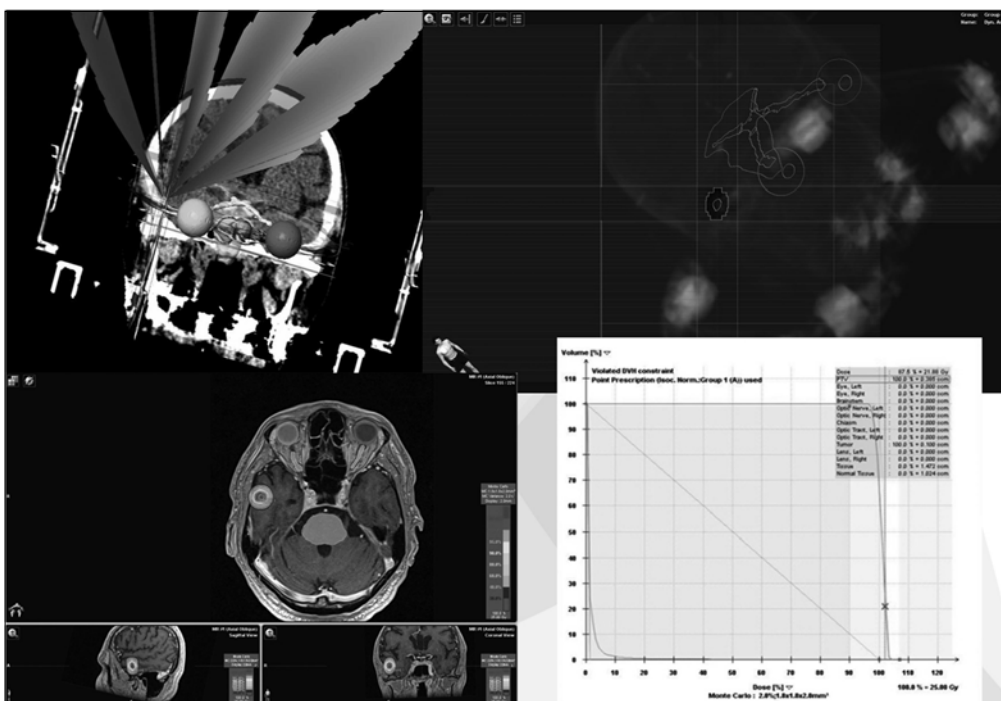
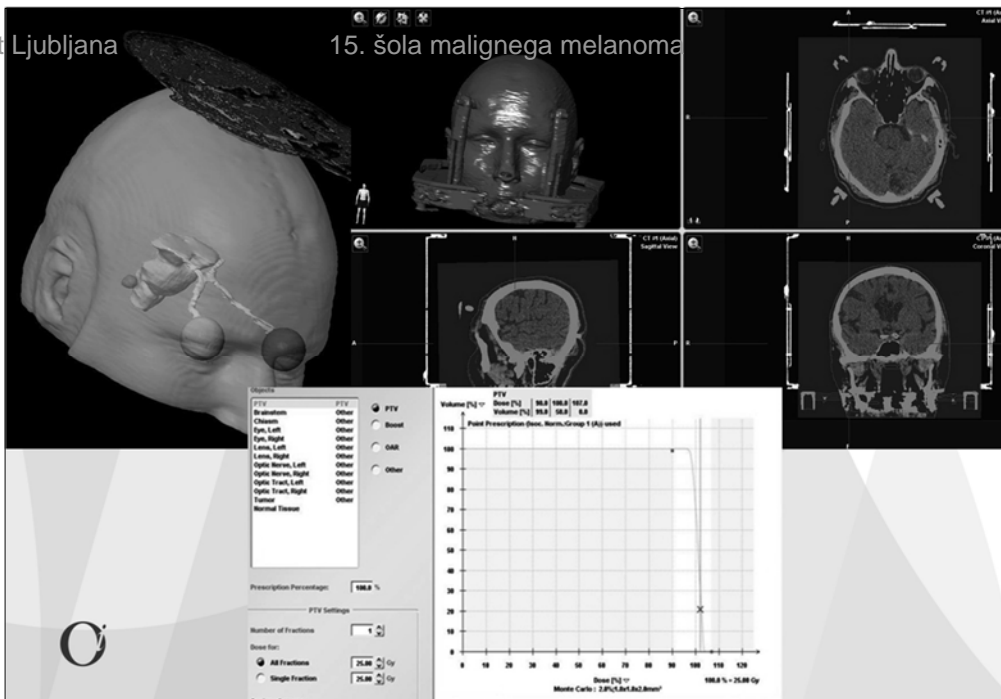
- 47 letni bolnik
- Neznana primarna lezija
- Disekcija ingvinalnih bezgavk, brez pooperativnega zdravljenja (2008)
- 5 cm zasevek okcipitalno, 3 mm sumljiva lezija d temporalno
- Operacija okcipitalno, WBRT 30 Gy #10 frakcij (10/2010)
- Temozolomid
- Progres lezije d temporalno (03/2011)

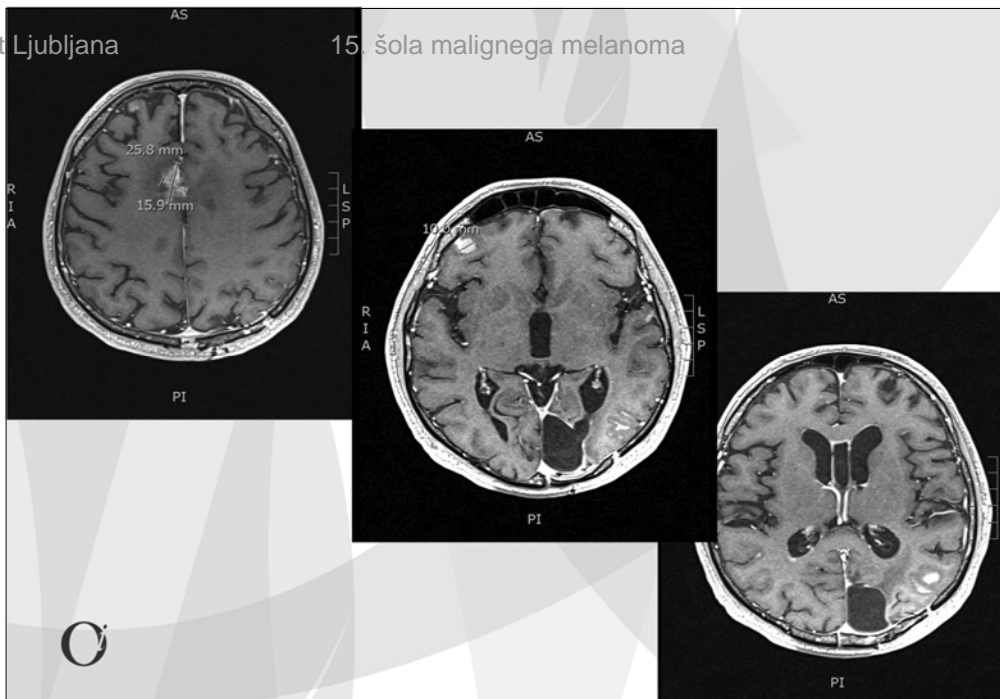


Primer 1

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







Primer 2

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



Primer 2

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



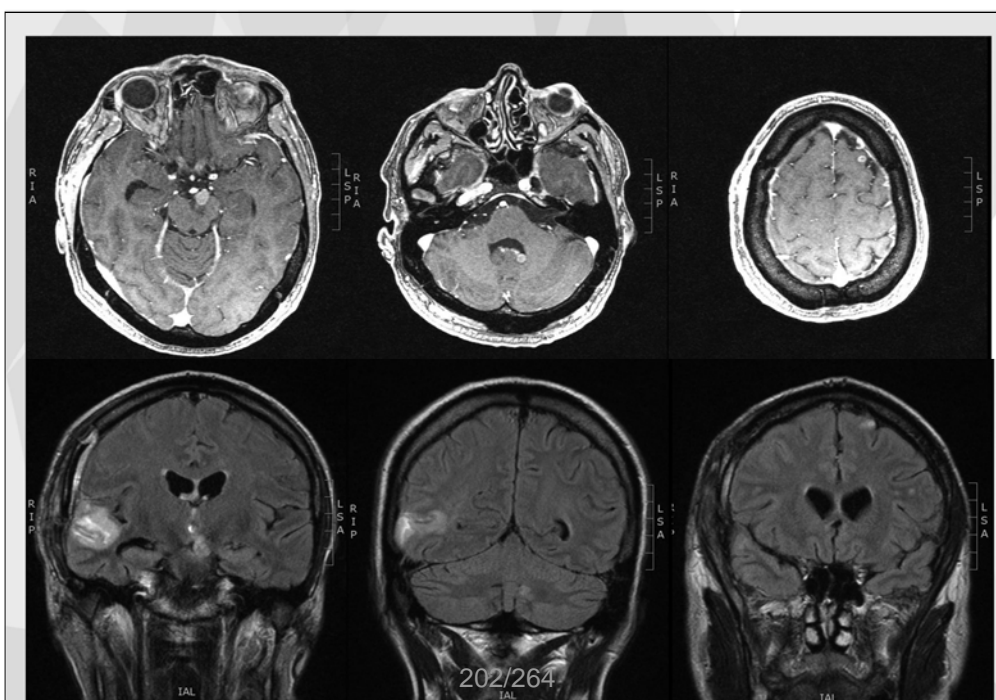
Primer 2

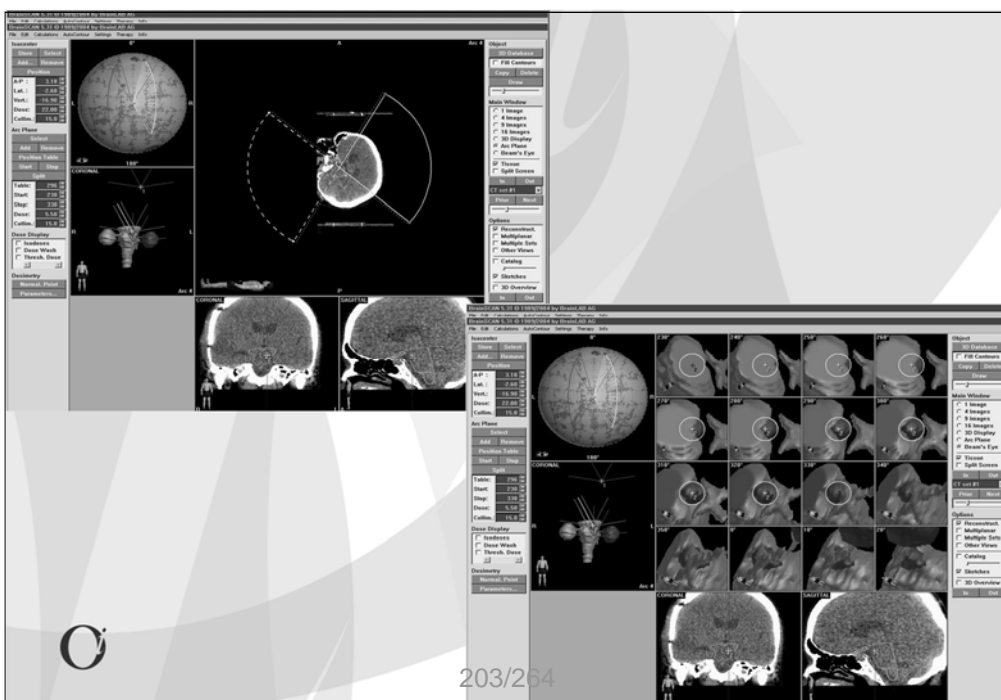
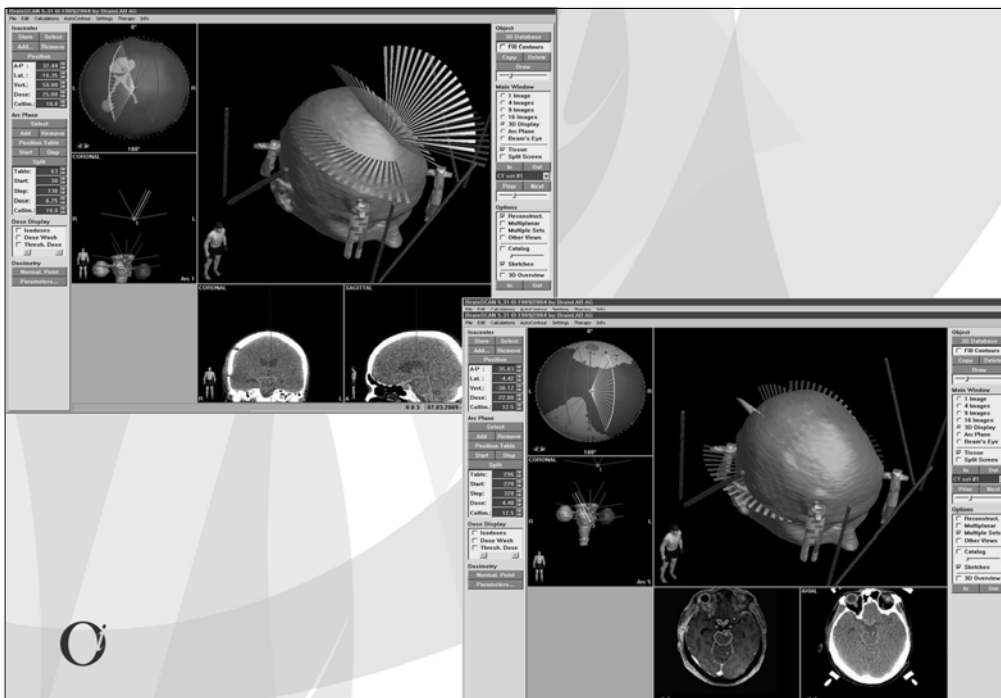
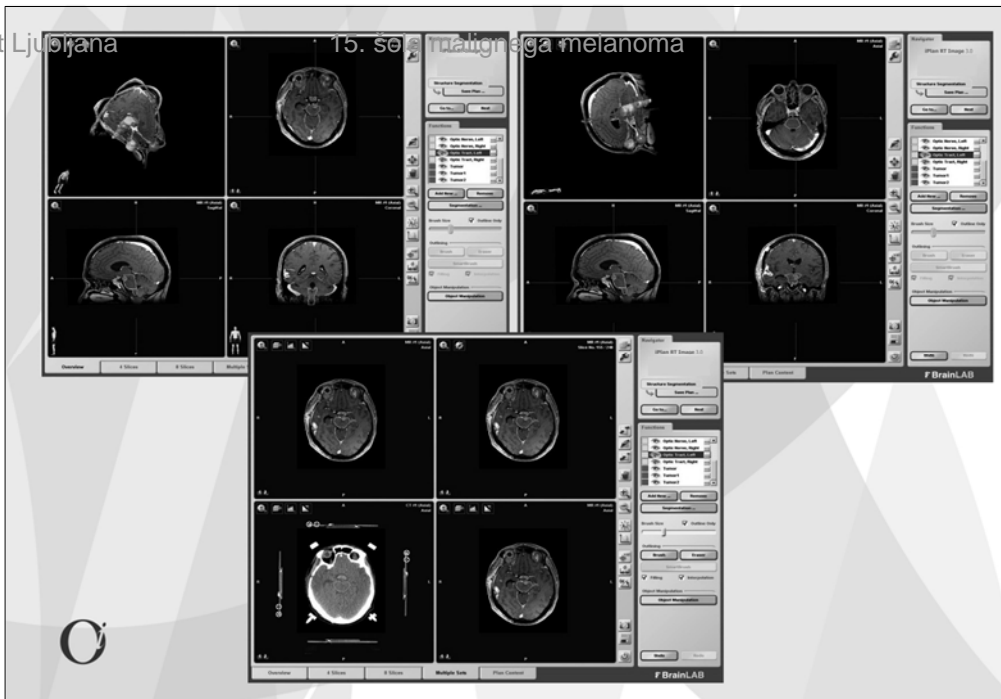
- 01/2009 metastaza temporoparietalno desno 3x2 cm, manjša v levi polovici ponsa
- PET-CT: meta. tik za levim m. rectus abdominis, L3, d temporoparietalno
- operacija zasevka d temporoparietalno; WBRT TD 30 Gy #10 frakcij
- Nacrtovana SRS: MRI za nacrtovanje: T1, KS, 0,8 mm – poleg odstranjene metastaze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

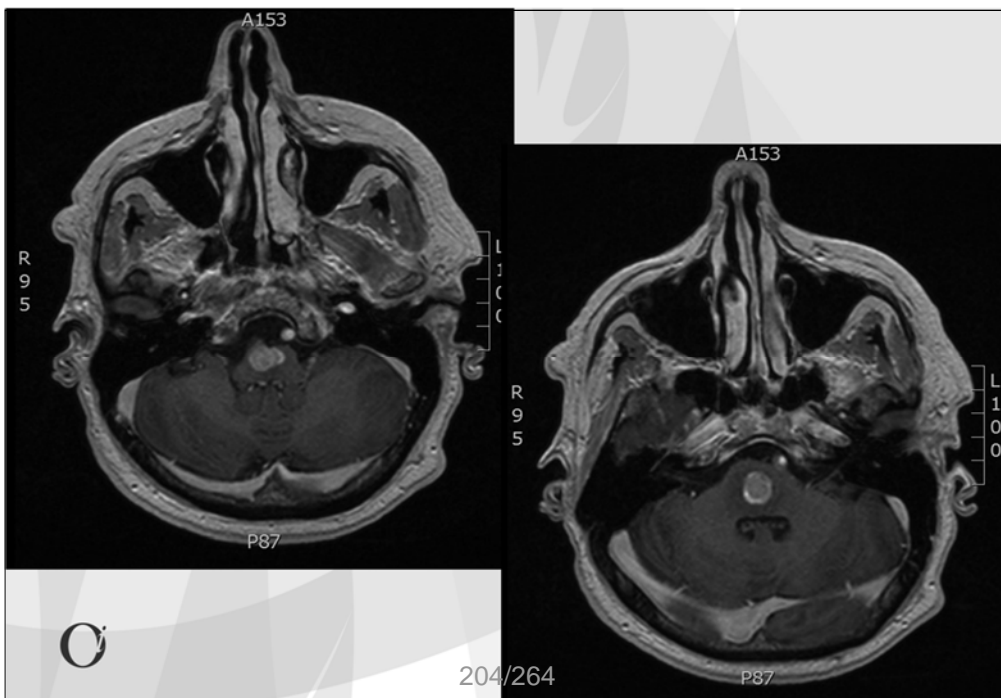
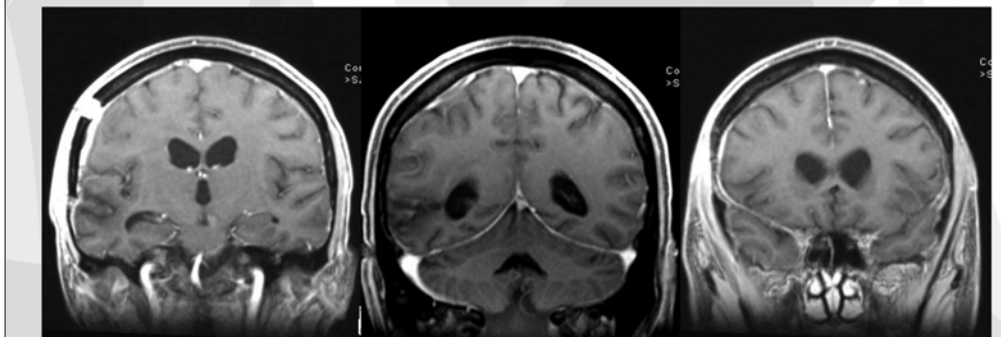
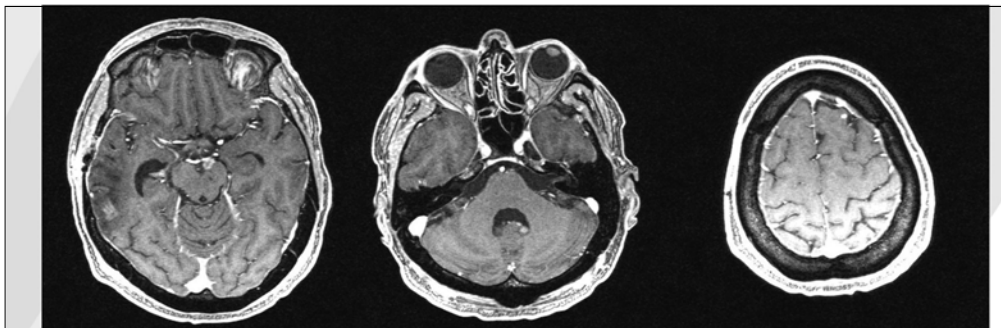
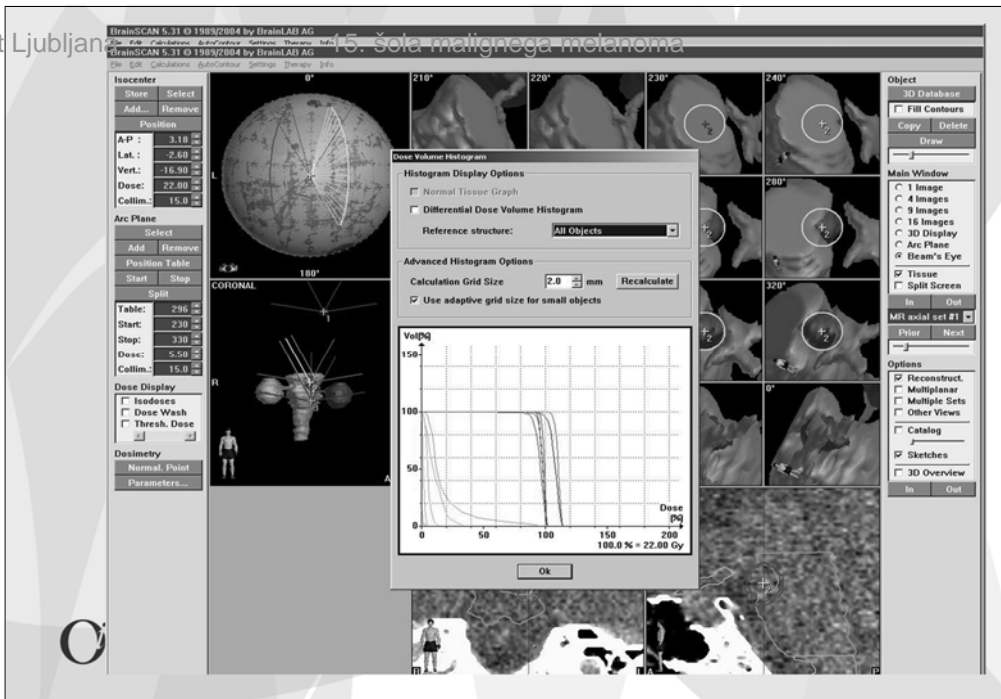


Primer 2

- 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.

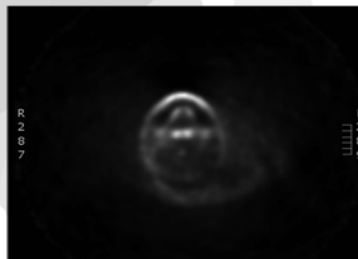






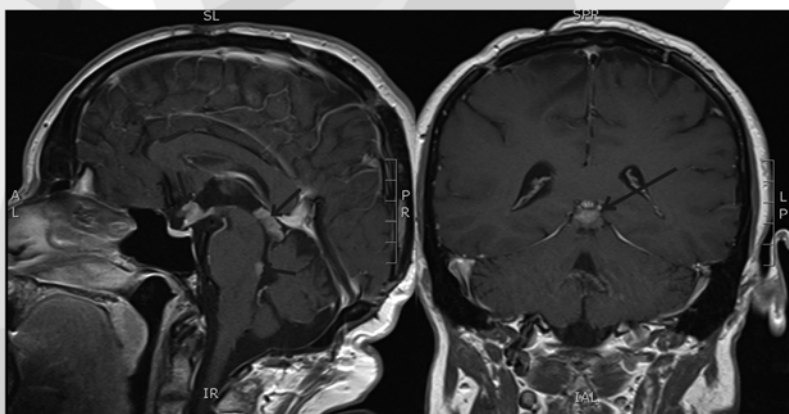
Primer 3

Bolnica 55 let
2010 operacija tumorja v pinealni regiji
makroskopsko v zdravo v enem kosu
ni drugih lezij na koži ali povecanih bezgavk
PET-CT hipermetabolne bezgavke na vratu reaktivne
konzilij: spremljanje pri operaterju
2013 adnoca pljuc pT3N0M0
lobektomija
adjuvantna terapija



Primer 3

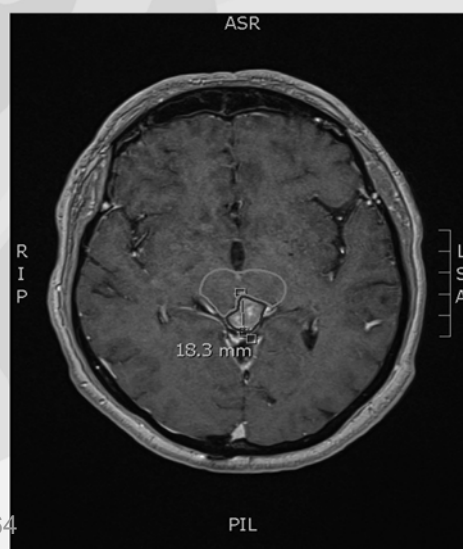
11.3.2015 MR sum na ponovitev melanoma v CŽS
nevrokirurg: spremembe niso operabilne



Primer 3

možgansko deblo v
neposredni bližini
tumorja

SRS omejitev
možgansko deblo:
<1ccm 12 Gy



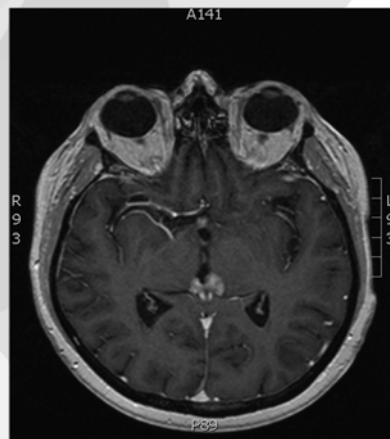
Primer 3

obsevanje ventrikularnega sistema

36 Gy # 12 frakcij po 3 Gy

CT 11. 11. 2015 regres

še stereotakticni boost

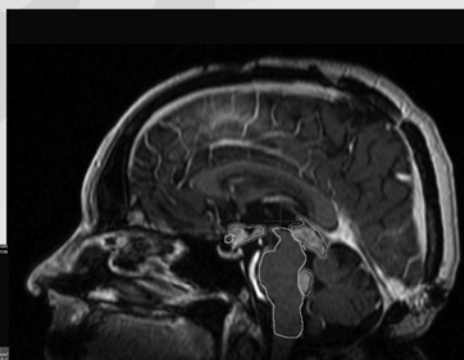


Primer 3

dodatek:

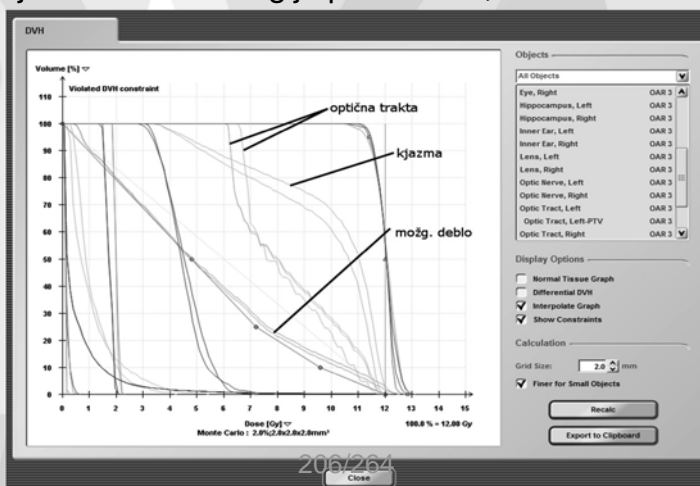
12 Gy # 3 frakcije

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

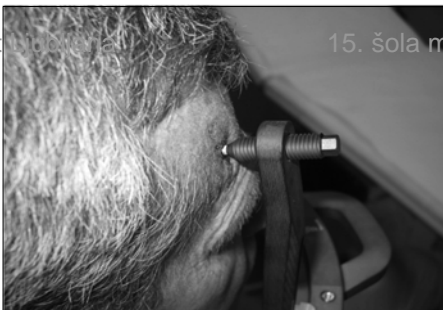
- SRS je lahko učinkovita kot reševalna terapija po operaciji
- SRS ne more odpraviti učinka mase, ki ga povzroca tumor
- SRS ne zmanjša edema
- Vecinoma so progresi izven obsevanega področja (lokalna terapija)
- Možno je frakcionirano obsevanje (npr. Možgansko deblo)
- Ob uporabi maske je udobje bolnika 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 povzroca 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 KLINICNE 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 živcevu
- stereotaktično zdravljenje zasevkov drugod po telesu (pljuca, hrbtenica)
- v pripravi tudi jetra



ZAKLJUČKI

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



POSEBNE MELANOMA

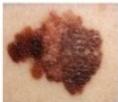
Asist.dr.Tanja Mesti, dr.med.
15.Šola melanoma
Onkološki inštitut Ljubljana, 15.marec 2019

Melanoma Subtypes



- Lentigo maligna melanoma
 - 10-15%
 - Chronically sun exposed areas
- Superficial spreading melanoma
 - 70%
 - Typically arises in pre-existing nevus
- Nodular melanoma
 - 15%
 - Most aggressive form due to rapid growth
- Acral Lentiginous Melanoma
 - Subungual melanoma
 - 2-8% in Caucasians, 35-60% in African Americans
 - Worse prognosis is related to delayed detection not aggressiveness of tumor
- Others:
 - Mucosal, Anal, Vulvovaginal




Different Types of Melanomas Have Different Mutations



**Cutaneous
w/o Chronic Sun
Damage (C.S.D)**

**Acral Melanoma
Mucosal Melanoma**



Uveal

45% BRAF Mutations 20% NRAS Mutations	Acral: 20% BRAF 10% NRAS Mucosal: 3% BRAF 5% NRAS	Virtually No BRAF/NRAS
--	--	-------------------------------

**20-30% mutations
in c-KIT**

**~80% mutations
in GNAQ/GNA11**



Sluznični melanom

Table 1: Anatomic locations commonly affected by mucosal melanoma

Systems affected	Most common location	Frequency n (%)	5 year cancer specific survival (%)	P value
Gastrointestinal, n=217	Anorectal	178 (82.03)	10	<i>0.000</i>
Mucous membranes of the head and neck (MMHD), n=289	Sinonasal	221 (76.5)	23	
	Oropharyngeal	68 (23.5)	30	
Genitourinary, n=342	Vulvovaginal	302 (88.3)	45	
Skin	Skin	72,052 (100)	89	

Table 2: Stage-by-stage survival comparison of mucosal and cutaneous melanomas

Stage summary	5 year survival	Mucosal melanoma	Cutaneous melanoma	P value
Local	Cancer specific (%)	44	95	<i>0.000</i>
	Overall (%)	38	88	<i>0.000</i>
Regional	Cancer specific (%)	23	60	<i>0.000</i>
	Overall (%)	20	52	<i>0.000</i>
Metastatic	Cancer specific (%)	10	15	<i>0.131</i>
	Overall (%)	8	12	<i>0.047</i>

INCIDENCA 1,5%

PRESENTATION AND OUTCOME OF MELANOMA ARISING FROM THE MUCOUS MEMBRANES OF HEAD AND NECK IN COMPARISON TO OTHER MUCOSAL MELANOMAS AND CUTANEOUS MELANOMA: A SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGY AND END RESULTS (SEER) DATABASE REVIEW; American Head & Neck Society Annual Meeting, April 10-11, 2013

BJC
British Journal of Cancer

www.nature.com/bjc

BRIEF COMMUNICATION
Clinical Study

Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006

Omid Hamid¹, Caroline Robert², Antoni Ribas³, F. Stephen Hodi⁴, Euan Walpole⁵, Adil Daud⁶, Ana S. Arance⁷, Ewan Brown⁸, Christoph Hoeller⁹, Laurent Mortier¹⁰, Jacob Schachter¹¹, Jianmin Long¹², Scot Ebbinghaus¹², Nageatte Ibrahim¹² and Marcus Butler¹³

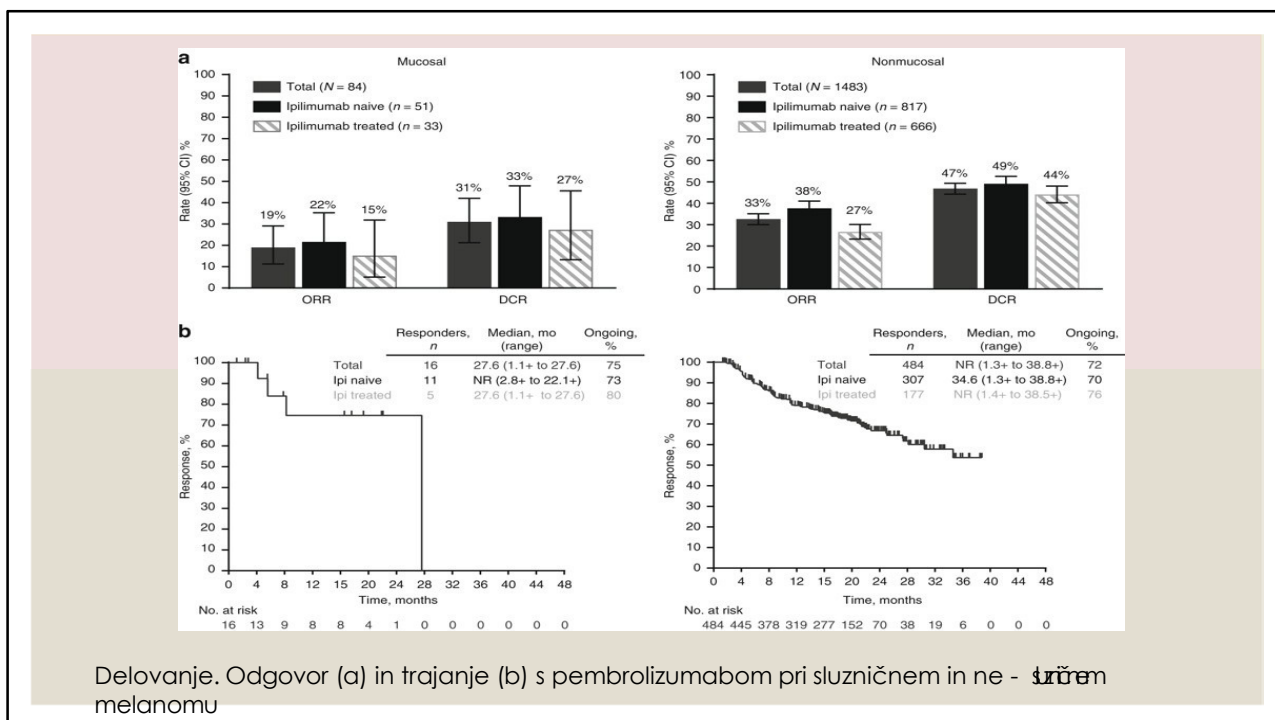
BACKGROUND: Mucosal melanoma is an aggressive melanoma with poor prognosis. We assessed efficacy of pembrolizumab in patients with advanced mucosal melanoma in KEYNOTE-001 (NCT01295827), -002 (NCT01704287), and -006 (NCT01866319).

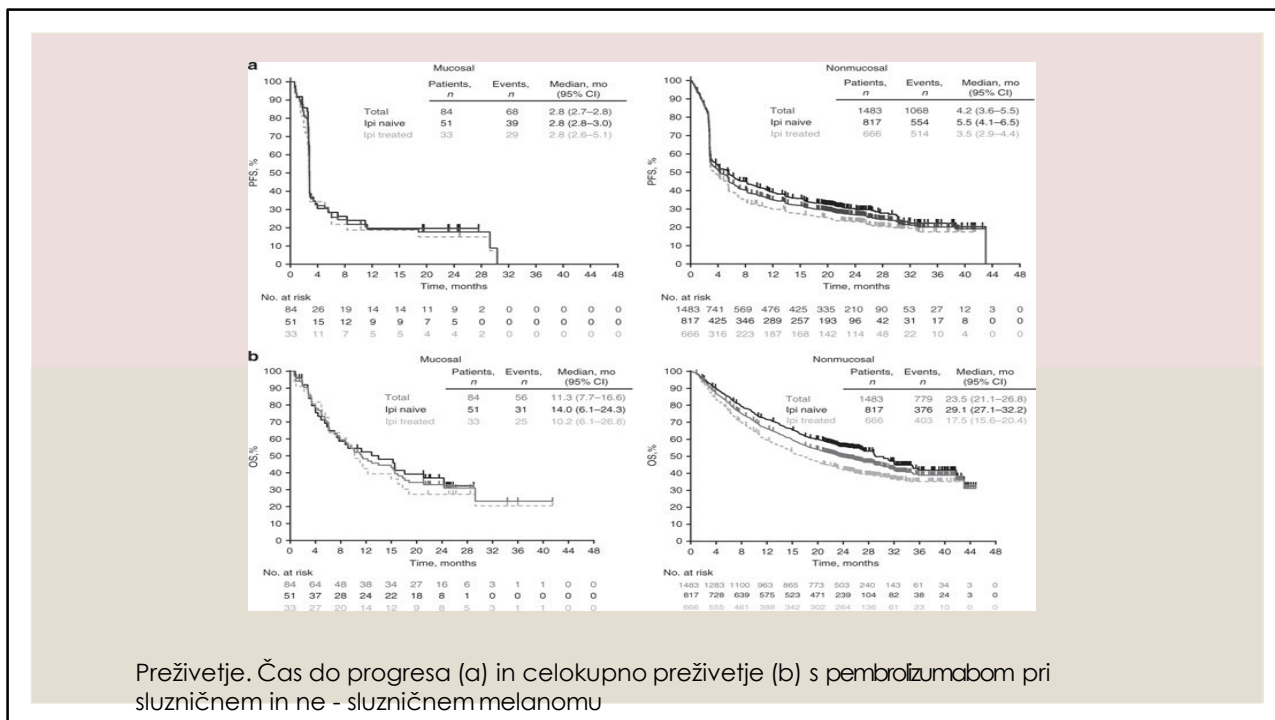
METHODS: Patients received pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks (Q3W) or 10 mg/kg Q2W or Q3W. Response was assessed by independent central review per RECIST v1.1.

RESULTS: 1567 patients were treated and 84 (5%) had mucosal melanoma. Fifty-one of 84 were ipilimumab-naïve. In patients with mucosal melanoma, the objective response rate (ORR) was 19% (95% CI 11–29%), with median duration of response (DOR) of 27.6 months (range 1.1+ to 27.6). Median progression-free survival (PFS) was 2.8 months (95% CI 2.7–2.8), with median overall survival (OS) of 11.3 months (7.7–16.6). ORR was 22% (95% CI 11–35%) and 15% (95% CI 5–32%) in ipilimumab-naïve and ipilimumab-treated patients.

CONCLUSION: Pembrolizumab provides durable antitumour activity in patients with advanced mucosal melanoma regardless of prior ipilimumab.

British Journal of Cancer (2018) 119:670–674; <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0207-6>



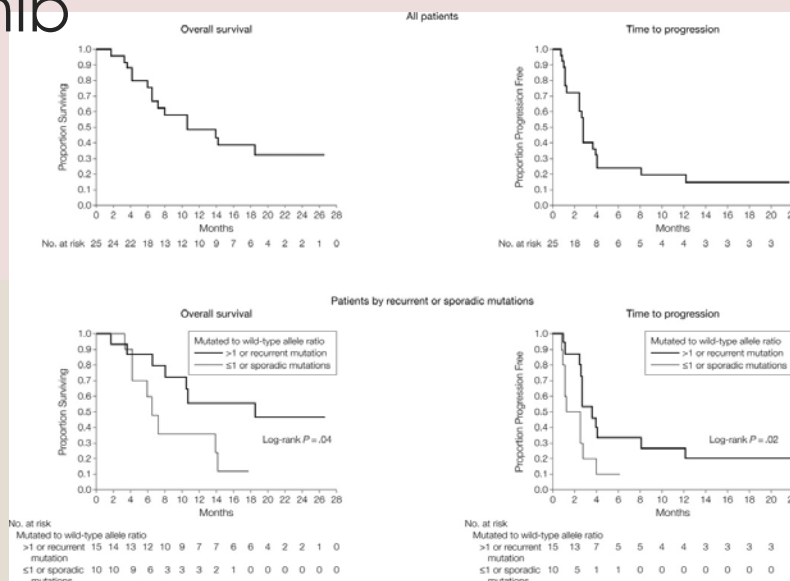


cKit

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

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

Imatinib

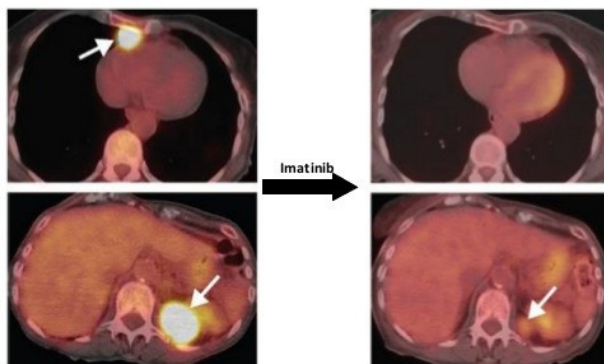


Carvajal RD et al. JAMA. 2011 Jun 8; 305(22):2327-2334.

Targeted Therapy for *KIT*-Mutant Melanoma

Imatinib

- 1% chance of response in unselected melanoma patients
- 30-50% chance of response with recurrent *KIT* mutations



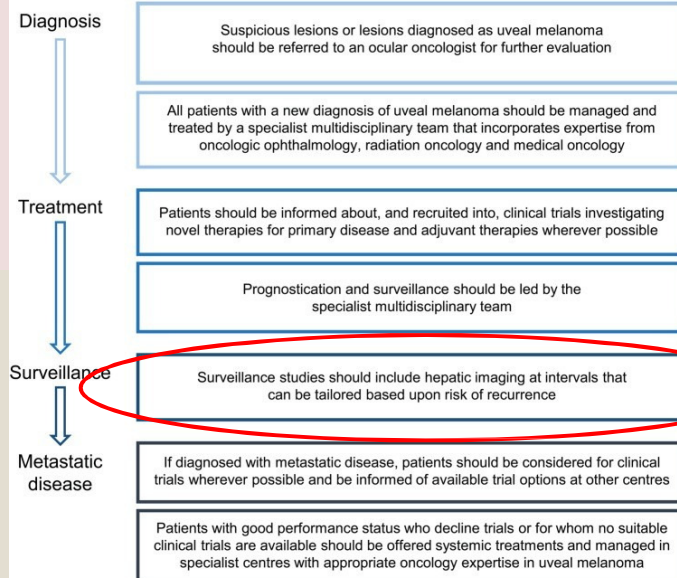
Hodi et al, JCO, 2008

Okularni Melanom

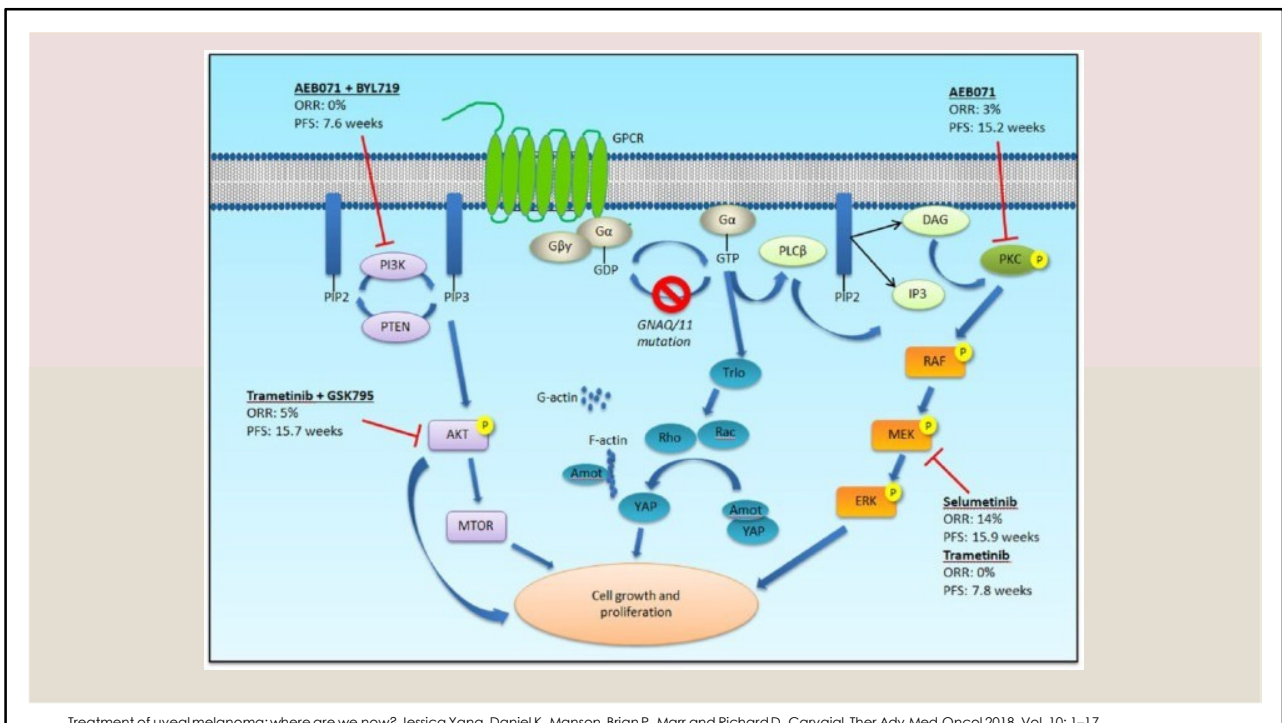
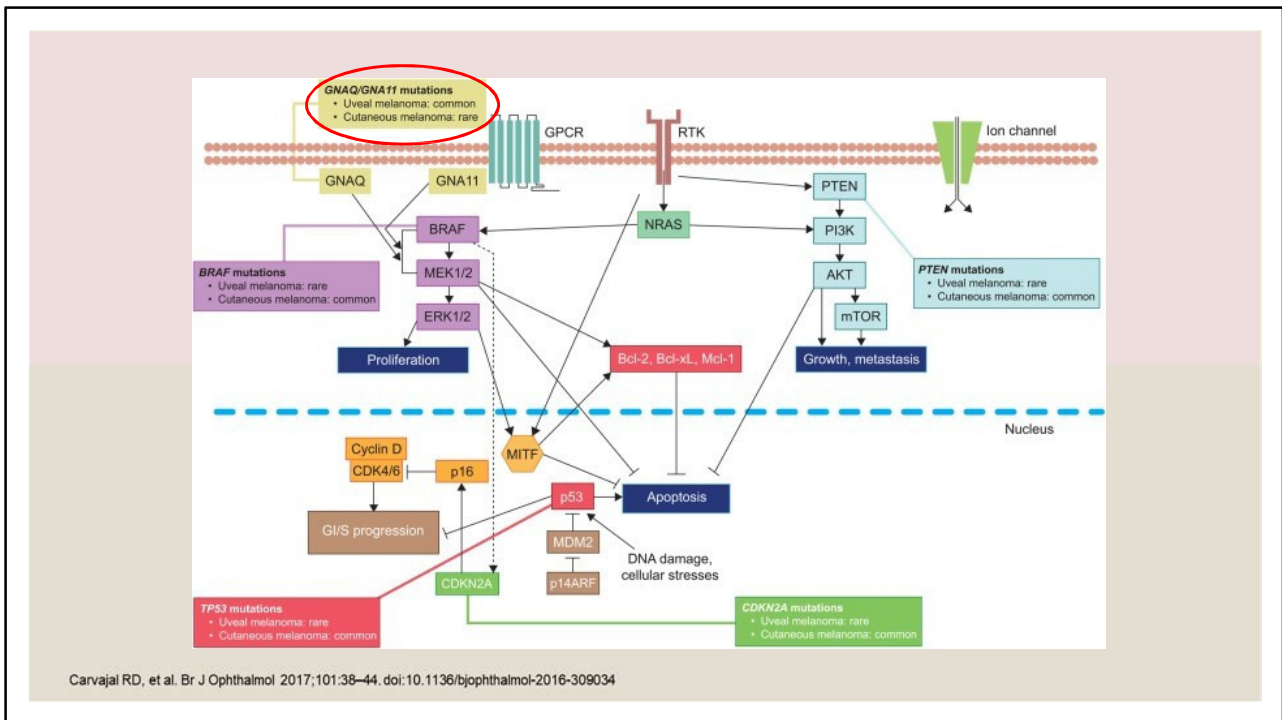


- Pri 50% bo prišlo do razsoja bolezni
- 90% razsoj v jetra
- Srednje preživetje od diagnoze okoli 6 mes
- 90% mutacije v GaQ genih – GNAQ in GNA11

Recommendations for the management of uveal melanoma



Carvajal RB, et al. Br J Ophthalmol 2017;101:30-44. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309034



Sistemsko zdravljenje metastatske ali neresektabilne bolezni - NCCN

- Imunoterapija:
 - anti – PD1 monoterapija: - pembrolizumab
- nivolumab
 - Nivolumab+ipilimumab
 - Ipilimumab
- KT
 - Dakarbazin
 - Temozolomid
 - Karboplatin+Paklitaksel
 - Paklitaksel
 - Nab-Paklitaksel
- Tarčna th:
 - Trametinib

MEK zaviralci

			ORR%	PR%	CR%	mPFS	mOS	1y OS	AE _≥ G3	
Trametinib										
Falchook 2012 NCT00687622	Open-label, multicenter, phase I trial	16	0.125 mg–4.0 mg trametinib p.o. once daily	0%	0%	0%	1.8 mo. (95% CI 1.8–3.7)	N.R.	N.R.	N.R.
Shoushtari 2016 NCT01979523	Open-label, phase II trial	40	Arm A: 2-mg trametinib daily (n = 18)	6%	6%	N.R.	15.6 wks.	N.R.	N.R.	AST/ALT elevation: 6%
			Arm B: 1.5-mg trametinib plus 50-mg uprosertib (AKT inhibitor) daily (n = 21)	5%	5%	N.R.	15.7 wks.	N.R.	N.R.	AST/ALT elevation, rash: 14%
			Crossover: n = 11 from arm A to arm B after tumour progression	N.R.	N.R.	N.R.	7.9 wks. (range 3.7–41 + wks.)	N.R.	N.R.	N.R.

Treatment of uveal melanoma: where are we now? Jessica Yang, Daniel K. Manson, Brian P. Marr and Richard D. Carvajal. Ther Adv Med Oncol 2018, Vol. 10: 1–17

Imunoterapija

Anti CTLA 4 Ab	N	Doza	ORR%	PR%	SD%	OS mes	
Ipilimumab	39	3 mg/kg	5,1 (0-5%)			9,6 (10)	retrospektivna
	13	10 mg/kg x4, vzdž 3 m		7,7	46,2	9,8	II
	53	3 mg/kg			21%	6,8	II
PD-1 zaviralci	58			3,6	8,9	7,6	
nivolumab	38						
pembrolizumab	16						
atezolizumab	2						

Treatment of uveal melanoma: where are we now? Jessica Yang, Daniel K. Manson, Brian P. Marr and Richard D. Carvajal. Ther Adv Med Oncol 2018, Vol. 10: 1–17

Aktualne študije

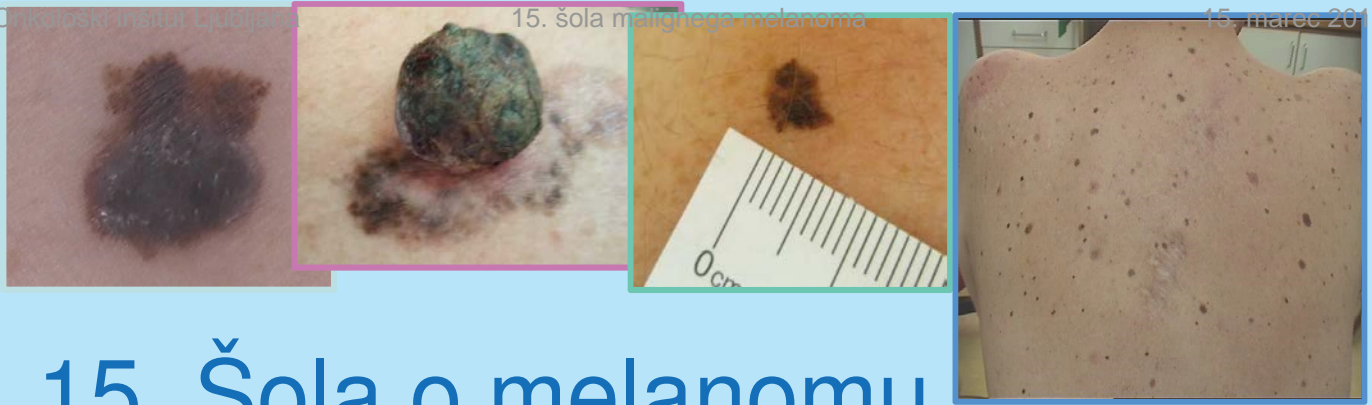
Tarčna terapija				
PKC/MEK	AEB071 + BYL719	I	NCT02273219	Accrual complete
	Intermittent selumetinib	I	NCT02768766	Recruiting
	Selumetinib +/- paclitaxel	II	ISRCTN29621851	Recruiting
Multikinase inhibition	Sorafenib (STREAM)	II	NCT01377025	Accrual complete
	Cabozantinib versus temozolomid e/dacarbazine	II	NCT01835145	Accrual complete
Imunoterapija				
	Pembrolizumab	II	NCT02359851	Accrual complete
	Ipilimumab + nivolumab	II	NCT01585194	Recruiting
	Ipilimumab + nivolumab	II	NCT02626962	Accrual complete

Carvajal RD, et al. Br J Ophthalmol 2017;101:38–44. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309034

Zaključki

- Redke oblike melanoma ~ 2%
- Adjuvantnega sistemskega zdravljenja po op ni (izključeni iz kliničnih faz III-
BRAF/MEK in imunoterapije)
- Metastatska bolezen se zdravi enako kot metastatski kožni melanom, vendar standardna Th je slabo učinkovita
- Slabša prognoza in krajša preživetja

HVALA ZA POZORNOST



15. 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

B.A. , 92 let

- 2-3 leta spremenjen 3. prst desne noge
- Pričelo kot modrica
- Kasneje širjenje žarišča in destrukcija nohta, vozlič na hrbtnišču stopala
- Redno hodila na preveze v diabetološko ambulanto



Obravnava

- Tipna za oreh velika bezgavka D ingvinalno
- Takoj opravimo biopsijo s prsta in vozliča
- Histopatološki pregled: melanom prsta stopala, zasevek melanoma na hrbtišču stopala
- Napotitev na Onkološki inštitut

POZOR pri spremembah na stopalih !!!



Ni vsaka razjeda na stopalu žilne etiologije!

Z.S., 63 let

- 4.2.2019 napotnica z opisom: *znamenje spremenjeno od poletja, v 2 mesecih zraslo na 1.5 cm, rosi*
- 12.2. 2019 pregled in ekscizija



Obravnava

- Ni tipno povečanih bezgavk
- Histopatologija:
MM, površinsko rastoči tip, ClarkV, Breslow 6mm,
Ulceracija široka 15 mm, 9 mitoz/mm², tumor ni pigmentiran
Trije satelitski mikroinfiltrati
Ni spremljajočega nevusa

Napotitev na Onkološki inštitut

Amelanotični melanomi



Amelanotični melanom

- 1.8- 8.1% melanomov je amelanotičnih ali hipomelanotičnih (1)
- Pogosto odkriti pozno oz. ob razsoju (1)
- Klinično in dermatoskopsko problematični (2)
- Histopatološko dobro prepoznavni (2)
- 10% melanomov je brez dermoskopskih ali kliničnih značilnosti (3)

(1) Koch SE. Amelanotic melanoma: the great masquerader. *J Am Acad Dermatol.* 2000.

(2) Barnhill RL, Gupta K. Unusual variants of malignant melanoma. *Clin Dermatol.* 2009.

(3) Johr RH. Pink lesions. *Clin Dermatol.* 2002

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

Grdi rački



Sreča vs. Pamet ?



- Sept 2013
- Zavrne ekscizijo



- Junij 2018

Obravnava

- Ekscizija
- Histopatologija: in situ MM s prehodom v MM površinsko rastoči tip; Clark III, Breslow 0.6mm, Brez ulceracije, do 1 mitoza
- Reekscizija in spremljanje

- Bolnike spodbujajmo k samoopazovanju!
- Poglejmo kožo !

Zaključek-vprašanja

Katerega bolnika napotimo k dermatologu ?

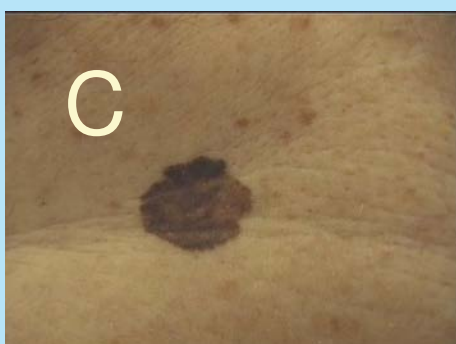
- | | |
|--|----|
| 1. S spremembo sumljivo za melanom | 0% |
| 2. Po odstranitvi melanoma | 0% |
| 3. S številnimi melanocitnimi pigmentnimi nevusi | 0% |
| 4. Vse zgoraj našteto | 0% |



Melanom?



B



C

Odgovori

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



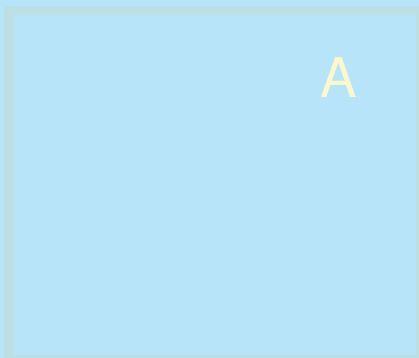
D

Melanom?

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



Melanom?



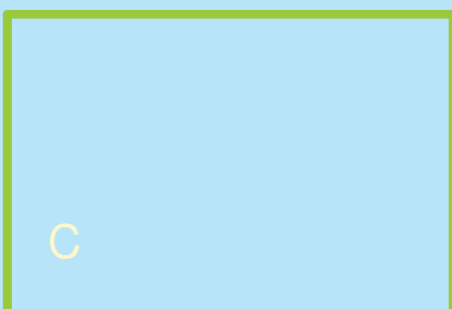
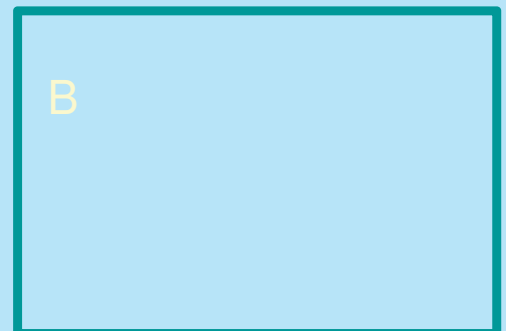
Odgovori :

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% |



Melanom?



Odgovori :

1: A

2: B

3: A+B

4: noben

Melanom?

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



Hvala za pozornost!

15. ŠOLA O MELANOMU

Predstavitev kliničnih primerov bolnikov z melanomom z vidika dermatologa

Tomi Bremec

Dermatovenerološka klinika, UKC Ljubljana

*PRIMER 1

Anamneza:

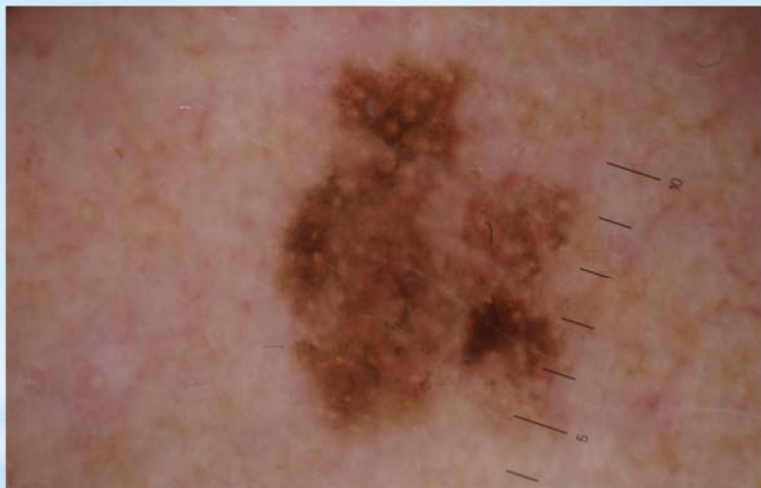
- 68-letna gospa B.E. prihaja na pregled pigmentnih znamenj
- opaža znamenje na levem licu, ki se povečuje
- družinska anamneza glede kožnega raka je negativna

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 nesuspektne
- regionalne bezgavke niso tipno povečane



Klinična slika

*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. Prisotna 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 in pooperativna RT
- v dermatološkem statusu klinično in dermatoskopsko ni bilo suspektnih lezij



*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



Klinična slika



Dermatoskopska slika

Terapija

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

Povzetek patohistološkega izvida

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

*PRIMER 5

Anamneza

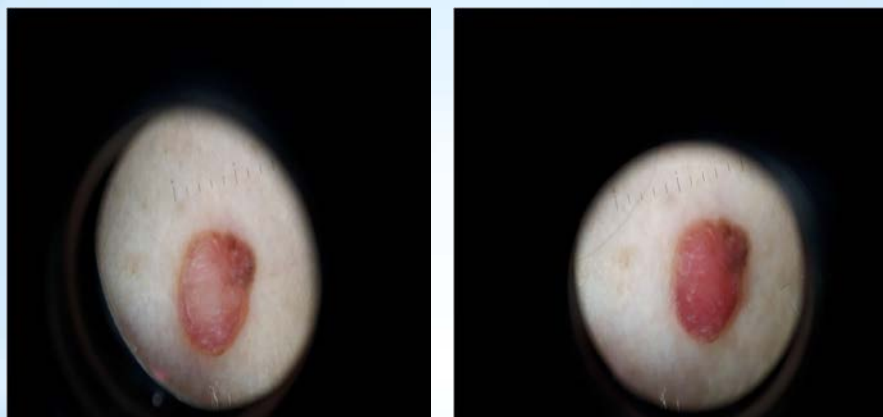
*-67-letna gospa Z. M. prihaja na kontrolni pregled po eksciziji melanoma *in situ* na desni nadlahti (2013). Na novo opaža spremembo na desnem stegnu.

Dermatološki status

- na desnem stegnu lezija suspektna za nodularni melanom
- drugje na koži brez suspektnih lezij
- regionalne bezgavke niso tipno povečane



* Klinična slika



* Dermatoskopski sliki

Terapija

- pri gospe opravimo nujno ekscizijo suspektne lezije

Povzetek patohistološkega izvida

- maligni melanom, nodularni tip
- globina invazije po Breslowu 2,4 mm
- brez ulceracije
- 2 mitози/mm²

- gospa je bila napotena na OI za reekscizijo in biopsijo varovalne bezgavke

*PRIMER 6

Anamneza

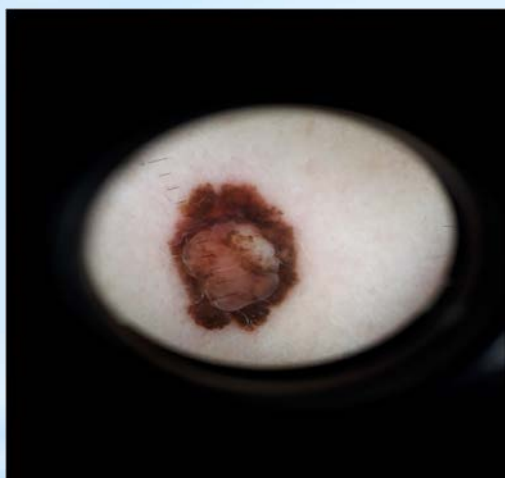
*-43-letni gospod N. U. prihaja na pregled z nujno napotnico zaradi lezije na levi nadlahti, ki jo opaža nekaj let in se povečuje. Je po eksciziji melanoma levo ledveno (1994).

*Dermatološki status

- na levi nadlahti lezija suspektna za melanom
- drugje na koži brez suspektnih lezij
- regionalne bezgavke niso tipno povečane



* Klinična slika



* Dermatoskopska slika

Terapija

- gospoda z nujno napatnico napotimo h kirurgu plastiku za ekscizijo suspektne lezije

Povzetek patohistološkega izvida

- maligni melanom
 - globina invazije po Breslowu 2,0 mm
 - brez ulceracije
 - 2 mitози/mm²
- gospod je bil napoten na OI za reekscizijo in biopsijo varovalne bezgavke, ki je bila negativna

*PRIMER 7

Anamneza

* -51-letna gospa P.A. prihaja na pregled zaradi lezije levo ledveno, ki jo opaža leto dni in se spreminja.

*Dermatološki status

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



* Klinična slika



* Dermatoskopska slika

Terapija

- gospo napotimo h kirurgu plastiku za ekscizijo suspektne lezije

Povzetek patohistološkega izvida

- maligni melanom *in situ* v preeksistentnem mešanem (*compound*) displastičnem nevusu
- pri gospe je bila opravljena reekscizija primarnega ležišča melanoma *in situ* s 5 mm varnostnim robom

*PRIMER 8

Anamneza

*-59-letni gospod J.I. leto dni opaža lezijo na trebuhu desno. Je po eksciziji dveh bazalnoceličnih karcinomov na desnem nosnem krilu (2017) in na levi nadlahti (2016).

*Dermatološki status

- na trebuhu desno lezija suspektna za melanom
- drugje na koži brez suspektnih lezij
- regionalne bezgavke niso tipno povečane



*Klinična slika



* Dermatoskopska slika

Terapija

- gospoda napotimo h kirurgu plastiku za ekscizijo suspektne lezije

Povzetek patohistološkega izvida

- maligni melanom
 - globina invazije po Breslowu 1,03 mm
 - brez ulceracije
 - 14 mitoz/mm²
-
- pri gospodu je bila na OI opravljena reekscizija primarnega ležišča melanoma in BVB, ki je bila negativna



Hvala za pozornost!



PRIMER ZDRAVLJENJA Z ELEKTROKEMOTERAPIJO

N. Glumac, M. Snoj, G. Serša

15. šola melanoma

Ljubljana, 15.3.2019

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



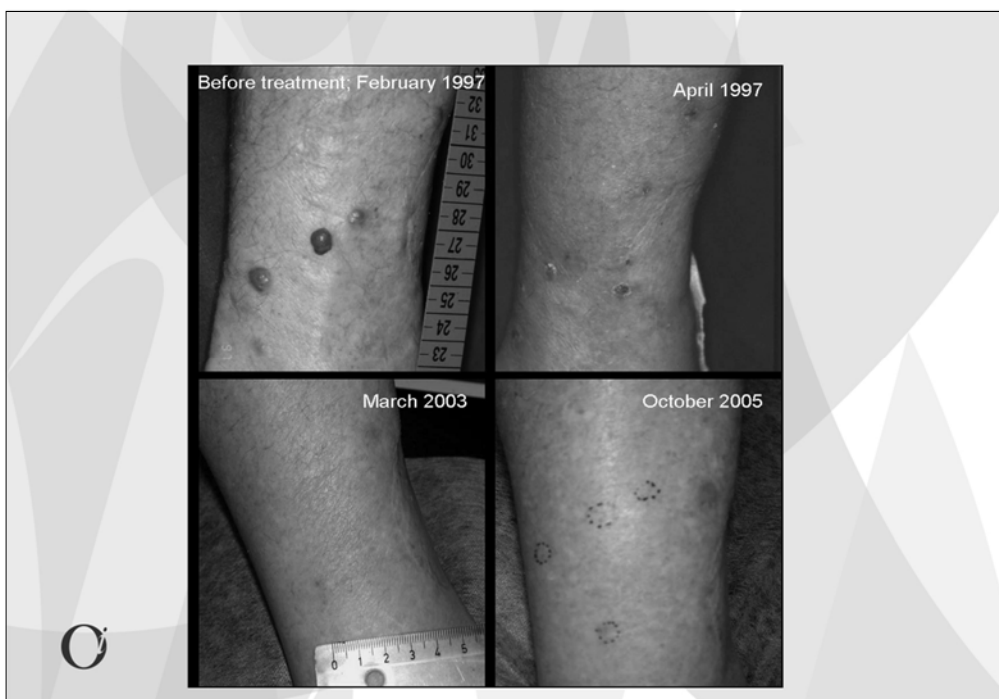
ELEKTROKEMOTERAPIJA

- 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
- Vozlici 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 casom 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 vozlici (16) na desnioleni, 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 povecal 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 intralimfaticnim 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

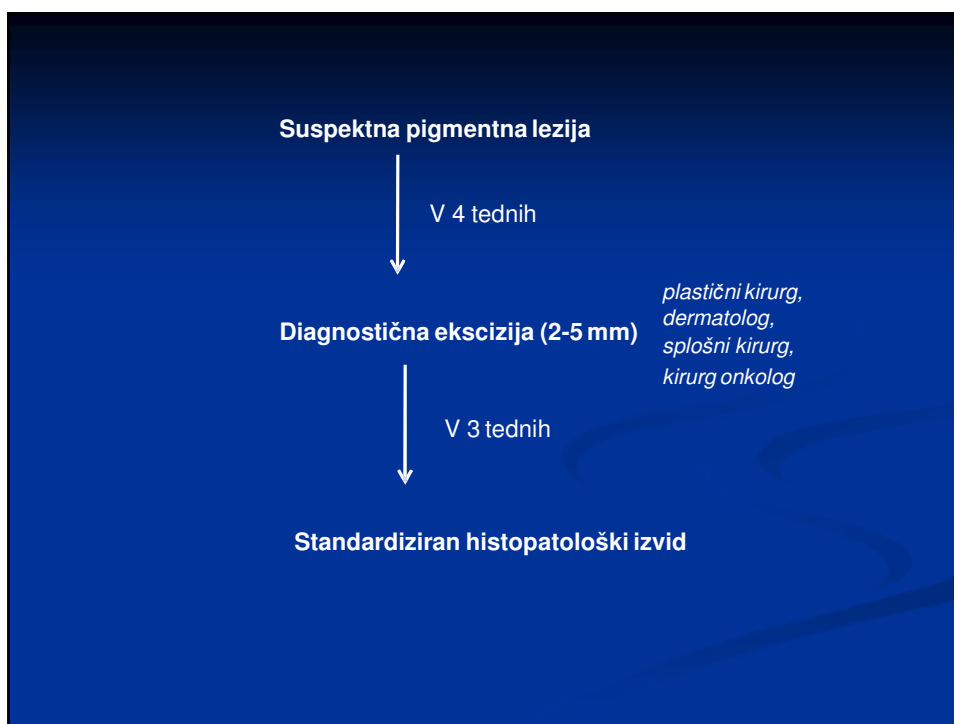


Melanom klinična pot

Marko Hočevar, Janja Ocvirk, Boštjan
Tomi Brebec, Tanja Ručigaj, Barbara Perić,
Boštjan Luzar, Martina Reberšek, Marko
Boc, Jože Pižem, Katarina Karner 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</i> (ob prvi kontroli)	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 <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
IA	T1a < 0,8 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog</i> (ob prvi kontroli) 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> (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 (1-2 cm) SLNB v 3 mescih 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> (prvo leto) 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
I IA	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
I IB	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 limfadenektomija 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 [xh1](#)

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 (primernege tumorja)	Radikalna limfadenektomija ali ILP ali radikalna ekscizija <i>Kirurg onkolog</i> <i>Obsevanje</i> <i>Radioterapevt</i> <i>Sistemsko zdravljenje</i> <i>Internist</i> <i>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> ↑dozni <i>Ipilimumab 3 leta*</i> <i>Nivolumab 1 leto v 2</i> *mesecih <i>internist</i>	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto <i>kirurg onkolog (5 let)</i> <i>Ostala koža 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 limfadenektomija ali ILP ali radikalna ekscizija <i>Kirurg onkolog</i> <i>Obsevanje</i> <i>Radioterapevt</i> <i>Sistemsko zdravljenje</i> <i>Internist</i> <i>onkolog</i>	<i>BRAF mutirani</i> <i>BRAF+MEK inhibitor*</i> <i>BRAF nemutirani</i> ↑dozni <i>Ipilimumab*</i> <i>3 leta</i> <i>Nivolumab</i> ali <i>pembrolizumab</i> v 2 mesecih <i>internist</i> <i>onkolog</i>	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto <i>kirurg onkolog (5 let)</i> <i>Ostala koža 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 (primernege tumorja)				

* Po razvrstitvi na listo [zhi](#)

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)	Sistemske zdravljenje Kemoterapija Imunoterapija (pembrolizuma ali nivolumab ali ipilimumab) Tarčno zdravljenje (BRAF + MEK inh) Obsevanje Kirurgija ali Simptomatsko zdravljenje	Ob simptomih in znakih	<5 %

15. ŠOLO MELANOMA SO PODPRLE NASLEDNJE DRUŽBE:

