



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

- KATEDRA ZA ONKOLOGIJO
- SEKCIJA ZA INTERNISTIČNO ONKOLOGIJO



16. ŠOLA MALIGNEGA MELANOMA

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
5.&6. MAREC 2020

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 2020

PROGRAM SREČANJA: ČETRTEK, 05.03.2020 – NEMELANOMSKI KOŽNI RAKI

12.30-13.00 **REGISTRACIJA UDELEŽENCEV**

13.00-13.30 **SATELITNO PREDAVANJE 1**

BCC IN SCC

Moderator: dr. Barbara Perić, dr.med., Aleksandra Dugonik, dr.med., izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.

- 13.30-14.00 *A Dugonik:* Obravnava bolnika s sumom na nemelanomsko obliko kožnega raka
14.00-14.30 *O. Blatnik:* Patohistološki izvid – kožni melanom, BCC, SCC, karcinom Merklovih celic
14.30-14.50 *M. Marovt:* Prepoznavanje benignih lezij
14.50-15.10 *B.Perić:* Kirurgija BCC in SCC
15.10-15.30 *P. Strojjan:* Radioterapija BCC in SCC
15.30-16.00 *J. Ocvirk:* Sistemsko onkološko zdravljenje BCC in SCC

K. Leskovšek, J. Ocvirk: Prikaz primera

RAZPRAVA

16.00-16.20 **ODMOR**

NEVROENDOKRINI KARCINOM KOŽE – KARCINOM MERKLOVIH CELIC

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

- 16.20-16.40 *M. Hočevar:* Kirurgija karcinoma Merklovih celic
16.40-17.00 *P. Strojjan:* Radioterapija karcinoma Merklovih celic
17.00-17.20 *J. Ocvirk:* Sistemsko onkološko zdravljenje karcinoma Merklovih celic

L. Bogdan, J. Ocvirk: Prikaz primera

RAZPRAVA

17.50-18.20 **SATELITNO PREDAVANJE 2**

PROGRAM SREČANJA: PETEK, 06.03.2020 – KOŽNI MELANOM

08.00-08.30 SATELITNO PREDAVANJE 3

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

08.30-08.45 *S. Tomšič, V. Zadnik*: Epidemiologija – klinični register- podatki registra za leto 2018

08.45-09.05 *B. Perić*: Genetika melanoma

09.05-09.20 *T. Mesti*: Vloga biomarkerjev v sistemskem zdravljenju melanoma

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

09.50-10.20 *N. Boc*: Slikovne preiskave pri bolnikih z melanomom

RAZPRAVA

10.30-10.40 ODMOR

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

10.40-11.10 *M. Hočevar*: Kirurško zdravljenje melanoma

11.10-11.40 *M. Reberšek*: Sistemsko dopolnilno zdravljenje kožnega melanoma – imunoterapija in tarčna terapija

J. Knez-Arbeiter, M. Reberšek: Prikaz primera

11.40-12.20 *D. Schadendorf, University Hospital Essen, Germany*

»Long follow-up results with dabrafenib and trametinib in adjuvant approach to treatment of patients with BRAF+ melanoma«

RAZPRAVA

12.30-13.30 ODMOR ZA KOSILO

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

13.30-13.45 *M. Boc*: Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma – tarčna terapija

R. Arko, M. Boc: Prikaz primera

13.45-14.30 *J. Ocvirk*: Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma - imunoterapija

N. Hribernik: Predstavitev retrospektivne analize – sistemsko zdravljenje bolnikov z metastatskim melanomom z imunoterapijo v 1. redu

14.30-15.00 *M. Ignjatović*: Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma - kemoterapija

15.00-15.35 SATELITNO PREDAVANJE 4

15.35-15.55 *P. Strojjan*: Mesto radioterapije v zdravljenju melanoma

15.55-16.15 *U. Smrdel*: Stereotaksija

RAZPRAVA

16.25-16.35 ODMOR

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

16.35-17.35 Predstavitev kliničnih primerov bolnikov z vidika dermatologa

K. Šmuc-Berger: Klinični primer 1

T. Bremec: Klinični primer 2

M. Janc: Klinični primer 3

G. Serša: Pomen elektrokemoterapije v zdravljenju kožnih rakov

17.35-18.05 *A. Benedičič*: Zaščita pred soncem

18.05-18.15 *M. Hočevar, J. Ocvirk*: Zaključki 16. šole malignega melanoma

VSEBINA 16. ŠOLE MALIGNEGA MELANOMA:

BCC IN SCC

Aleksandra Dugonik:

Obravnavanje bolnika s sumom na nemelanomsko obliko kožnega raka.....7

Olga Blatnik:

Patohistološki izvid – kožni melanom, BCC, SCC, karcinom Merklvih celic.....29

Maruška Marovt:

Prepoznavanje benignih lezij..... 59

Barbara Perić:

Kirurgija BCC in SCC..... 61

Primož Strojani:

Radioterapija BCC in SCC..... 71

Janja Ocvirk:

Sistemsko onkološko zdravljenje BCC in SCC.....82

Katja Leskovšek, Janja Ocvirk: Prikaz primera.....104

NEVROENDOKRINI KARCINOM KOŽE – KARCINOM MERKLOVIH CELIC

Marko Hočevar:

Kirurgija karcinoma Merklvih celic..... 110

Janja Ocvirk:

Sistemsko onkološko zdravljenje karcinoma Merklvih celic..... 128

Primož Strojani:

Radioterapija karcinoma Merklvih celic.....139

Lucija Bogdan, Janja Ocvirk:

Prikaz primera.....146

KOŽNI MELANOM

Sonja Tomšič, Vesna Zadnik:

Epidemiologija – klinični register- podatki registra za leto 2018.....149

Barbara Perić:

Genetika melanoma.....159

Tanja Mesti:

Vloga biomarkerjev v sistemskem zdravljenju melanoma.....169

Aleksandra Dugonik:

Obravnavanje bolnika s sumom na melanom.....172

<i>Nina Boc:</i> Slikovne preiskave pri bolnikih z melanomom.....	193
<i>Marko Hočevar:</i> Kirurško zdravljenje melanoma.....	206
<i>Martina Reberšek:</i> Sistemsko dopolnilno zdravljenje kožnega melanoma – imunoterapija in tarčna terapija.....	222
<i>Jasna Knez-Arbeiter, Martina Reberšek:</i> Prikaz primera.....	232
<i>Marko Boc:</i> Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma – tarčna terapija.....	135
<i>Rozala Arko, Marko Boc:</i> Prikaz primera.....	248
<i>Janja Ocvirk:</i> Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma – imunoterapija.....	252
<i>Nežka Hribernik:</i> Predstavitev retrospektivne analize – sistemsko zdravljenje bolnikov z metastatskim melanomom z imunoterapijo v 1. redu.....	271
<i>Marija Ignjatović:</i> Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma – kemoterapija.....	278
<i>Primož Strojani:</i> Mesto radioterapije v zdravljenju melanoma.....	282
<i>Uroš Smrdel:</i> Stereotaksija.....	291
<i>Katarina Šmuc-Berger:</i> Klinični primer 1.....	305
<i>Tomi Bremec:</i> Klinični primer 2.....	318
<i>Monika Janc:</i> Klinični primer 3.....	337
<i>Gregor Serša:</i> Pomen elektrokemoterapije v zdravljenju kožnih rakov.....	350
<i>Ana Benedičič:</i> Zaščita pred soncem.....	365

OBRAVNAVA BOLNIKA S SUMOM NA NEMELANOMSKO OBLIKO KOŽNEGA RAKA

ALEKSANDRA DUGONIK
DERMATOLOŠKI ODDELEK
UKC MARIBOR

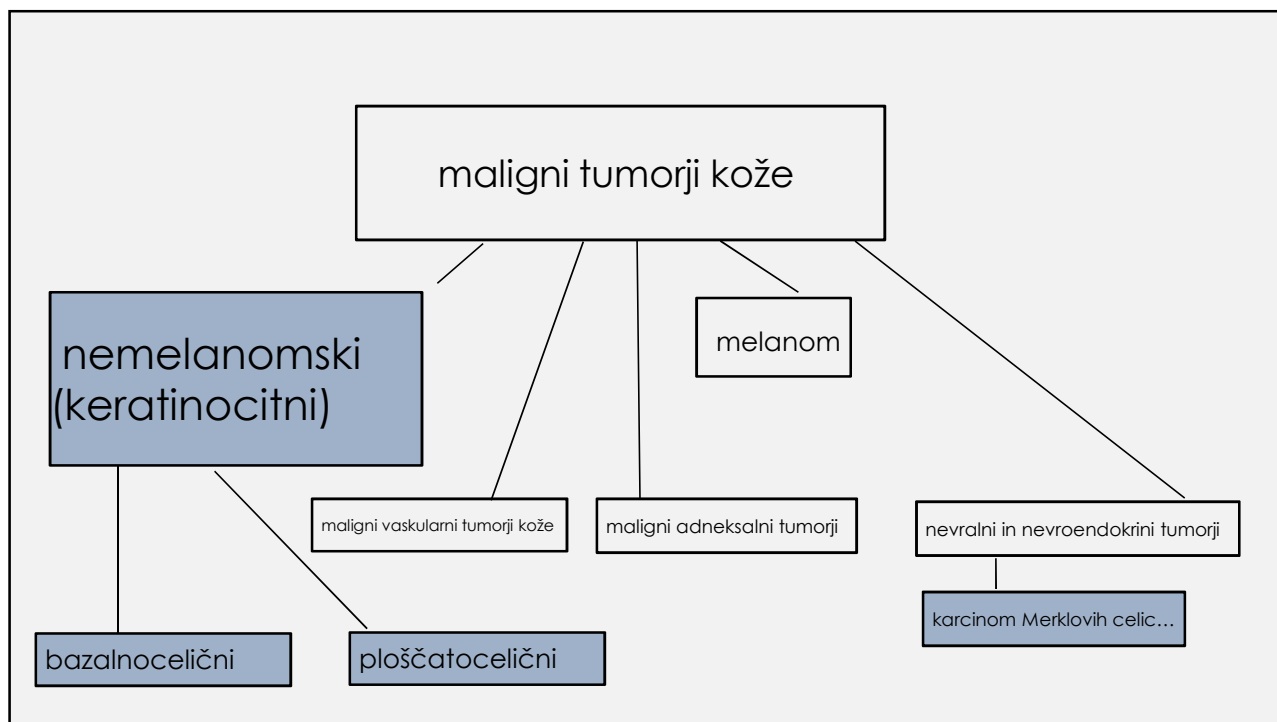


Tabela 1: Opazovana in ocenjena incidenca raka, Slovenija 2007–2016 in 2019.

Table 1: Observed and estimated cancer incidence, Slovenia 2007–2016 and 2019.

Šifra MKB ICD code	Primarna lokacija Primary site	Spol Sex	Povprečne letne opazovane vrednosti 2007–2011		Povprečne letne opazovane vrednosti 2012–2016		Ocena za 2019			
			Število	Incidenčna stopnja na 100.000	Število	Incidenčna stopnja na 100.000	Število (95 % napovedni interval)		Incidenčna stopnja na 100.000 (95 % napovedni interval)	
							Povprečne letne opazovane vrednosti 2007–2011		Average annual observed values 2012–2016	
			Number	Incidence rate per 100,000	Number	Incidence rate per 100,000	Number (95% prediction interval)		Incidence rate per 100,000 (95% prediction interval)	
C43	Malignni melanom kože Malignant melanoma of skin	M	227	22,5	286	28,0	350	302–399	34	29–38
		Ž	245	23,8	256	24,7	266	223–309	26	21–30
C44	Druge maligne neoplazme kože Skin, other malignomas	M	1014	100,7	1342	131,4	1701	1593–1809	164	153–174
		Ž	1067	103,5	1312	126,1	1548	1447–1650	149	139–158

FENOTIP KOŽE

1. Incidenca svetlopoltnih 230 na 100.000, temnopolti 3.4 '100.000
2. BCC: intermitentni tip sončenja, SCC: dolgotrajna povečana ekspozicija UV in sončne opekline

GENETSKA PREDISPOZICIJA

1. Xeroderma pigmentosum, okulokutani albinizem, verukoidna epidermodisplazija, distrofična bulozna epidermoliza, Gorlin sy

STAROST IN SPOL

1. Do starosti 40 let večja pojavnost pri ženskah nato 2-3x večja pri moških

KUMULATIVNA DOZA UV SEVANJA

1. Avstralija : M do 70 let v 70% vsaj en NMSC (Ž 58%)
2. Poklicna ekspozicija
3. Terapevtske UV ekspozicije (SCC: RR 8,6 med 100-337 obsevanj)

KEMIČNE SNOVI IN IONIZIRAJOČE SEVANJE

1. Pesticidi, asfalt, tar, policiklični aromatskihidrokarboni, arzen, mineralna olja, cigaretni dim
2. RR narašča z frakcionirano dozo sevanja (> 12-15 Gy), dolga latentna doba

HUMANI PAPILOMA VIRUS

1. Različni onkogeni sevi za sluznice kože
2. Anogenitalni SCC pri HIV in bolnikih s transplantiranimi organi, tudi v splošni populaciji

SUPRESIJA IMUSKEGA SISTEMA

1. Po trasplantaciji organov >RR za SCC 40-250, za BCC5-10, > metastaziranje, 5-27% umrljivost renalnih t zaradi SCC
2. Sistemski glukokortikoidi, tiopurini, biološka zdravila ?
3. BRAF inhibitorji 25 % razvije multiple SCC-keratoakantome
4. HIV

KRONIČNE RANE, BRAZGOTINE

PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM

AKTINIČNE KERATOZE

1. MULTIPLE
2. HIPERKERATOTIČNE
3. ATROFIČNE
4. PIGMENTIRANE
5. LIHENOIDNE
6. AKTINIČNI HELITIS

SCC IN SITU

1. LUŠČEČ(I) ROŽNAT PLAK
2. EROZIJA USTNICE, SLUZNICE, KI NE CELI
3. BOWENOIDNA PAPULOZA

INVAZIVNI SCC

1. PLAKI, NODULI FOTOEKSPONIRANIH REGIJ
2. KARATOAKANTOM
3. VERUKOZNI TUMORJI



AKTINIČNE KERATOZE

1. MULTIPLE
2. HIPERKERATOTIČNE
3. ATROFIČNE
4. PIGMENTIRANE
5. LIHENOIDNE
6. AKTINIČNI HELITIS

SCC IN SITU

1. LUŠČEČ(I) ROŽNAT PLAK
2. EROZIJA USTNICE, SLUZNICE, KI NE CELI
3. BOWENOIDNA PAPULOZA

INVAZIVNI SCC

1. PLAKI, NODULI FOTOEKSPONIRANIH REGIJ
2. KARATOAKANTOM
3. VERUKOZNI TUMORJI



AKTINIČNE KERATOZE

1. MULTIPLE
2. HIPERKERATOTIČNE
3. ATROFIČNE
4. LIHENOIDNE
5. PIGMENTIRANE
6. AKTINIČNI HELITIS

SCC IN SITU

1. LUŠČEČ(I) ROŽNAT PLAK
2. EROZIJA USTNICE, SLUZNICE, KI NE CELI
3. BOWENOIDNA PAPULOZA

INVAZIVNI SCC

1. PLAKI, NODULI FOTOEKSPONIRANIH REGIJ
2. KARATOAKANTOM
3. VERUKOZNI TUMORJI



AKTINIČNE KERATOZE

1. MULTIPLE
2. HIPERKERATOTIČNE
3. ATROFIČNE
4. PIGMENTIRANE
5. LIHENOIDNE
6. AKTINIČNI HELITIS

SCC IN SITU

1. LUŠČEČ(I) ROŽNAT PLAK
2. EROZIJA USTNICE, SLUZNICE, KI NE CELI
3. BOWENOIDNA PAPULOZA

INVAZIVNI SCC

1. PLAKI, NODULI FOTOEKSPONIRANIH REGIJ
2. KARATOAKANTOM
3. VERUKOZNI TUMORJI



AKTINIČNE KERATOZE

1. MULTIPLE
2. HIPERKERATOTIČNE
3. ATROFIČNE
4. LIHENOIDNE
5. AKTINIČNI HELITIS

SCC IN SITU

1. LUŠČEČ(I) ROŽNAT PLAK
2. EROZIJA USTNICE, SLUZNICE, KI NE CELI
3. BOWENOIDNA PAPULOZA

INVAZIVNI SCC

1. PLAKI, NODULI FOTOEKSPONIRANIH REGIJ
2. KARATOAKANTOM
3. VERUKOZNI TUMORJI



AKTINIČNE KERATOZE

1. MULTIPLE
2. HIPERKERATOTIČNE
3. ATROFIČNE
4. PIGMENTIRANE
5. LIHENOIDNE
6. AKTINIČNI HELITIS

SCC IN SITU

1. LUŠČEČ(I) ROŽNAT PLAK
2. EROZIJA USTNICE, SLUZNICE, KI NE CELI
3. BOWENOIDNA PAPULOZA

INVAZIVNI SCC

1. PLAKI, NODULI FOTOEKSPONIRANIH REGIJ
2. KARATOAKANTOM
3. VERUKOZNI TUMORJI



AKTINIČNE KERATOZE

1. MULTIPLE
2. HIPERKERATOTIČNE
3. ATROFIČNE
4. PIGMENTIRANE
5. LIHENOIDNE
6. AKTINIČNI HELITIS

SCC IN SITU

1. LUŠČEČ(I) ROŽNAT PLAK
2. EROZIJA USTNICE, SLUZNICE, KI NE CELI
3. BOWENOIDNA PAPULOZA

INVAZIVNI SCC

1. PLAKI, NODULI FOTOEKSPONIRANIH REGIJ
2. KARATOAKANTOM
3. VERUKOZNI TUMORJI



AKTINIČNE KERATOZE

1. MULTIPLE
2. HIPERKERATOTIČNE
3. ATROFIČNE
4. PIGMENTIRANE
5. LIHENOIDNE
6. AKTINIČNI HELITIS

SCC IN SITU

1. LUŠČEČ ROŽNAT PLAK
2. EROZIJA USTNICE, SLUZNICE, KI NE CELI
3. BOWENOIDNA PAPULOZA

INVAZIVNI SCC

1. PLAKI, NODULI FOTOEKSPONIRANIH REGIJ
2. KARATOAKANTOM
3. VERUKOZNI TUMORJI



AKTINIČNE KERATOZE

1. MULTIPLE
2. HIPERKERATOTIČNE
3. ATROFIČNE
4. PIGMENTIRANE
5. LIHENOIDNE
6. AKTINIČNI HELITIS

SCC IN SITU

1. LUŠČEČ ROŽNAT PLAK
2. EROZIJA USTNICE, SLUZNICE, KI NE CELI
3. BOWENOIDNA PAPULOZA

INVAZIVNI SCC

1. PLAKI, NODULI FOTOEKSPONIRANIH REGIJ
2. KARATOAKANTOM
3. VERUKOZNI TUMORJI



AKTINIČNE KERATOZE

1. MULTIPLE
2. HIPERKERATOTIČNE
3. ATROFIČNE
4. PIGMENTIRANE
5. LIHENOIDNE
6. AKTINIČNI HELITIS

SCC IN SITU

1. LUŠČEČ (I) ROŽNAT PLAK
2. EROZIJA USTNICE, SLUZNICE, KI NE CELI
3. BOWENOIDNA PAPULOZA

INVAZIVNI SCC

1. PLAKI, NODULI FOTOEKSPONIRANIH REGIJ
2. KARATOAKANTOM
3. VERUKOZNI TUMORJI



AKTINIČNE KERATOZE

1. MULTIPLE
2. HIPERKERATOTIČNE
3. ATROFIČNE
4. LIHENOIDNE
5. AKTINIČNI HELITIS

SCC IN SITU

1. LUŠČEČ(I) ROŽNAT PLAK
2. EROZIJA USTNICE, SLUZNICE, KI NE CELI
3. BOWENOIDNA PAPULOZA

INVAZIVNI SCC

1. PLAKI, NODULI FOTOEKSPONIRANIH REGIJ
2. KARATOAKANTOM
3. VERUKOZNI TUMORJI



AKTINIČNE KERATOZE

1. MULTIPLE
2. HIPERKERATOTIČNE
3. ATROFIČNE
4. PIGMENTIRANE
5. LIHENOIDNE
6. AKTINIČNI HELITIS

SCC IN SITU

1. LUŠČEČ(I) ROŽNAT PLAK
2. EROZIJA USTNICE, SLUZNICE, KI NE CELI
3. BOWENOIDNA PAPULOZA

INVAZIVNI SCC

1. PLAKI, NODULI FOTOEKSPONIRANIH REGIJ
2. KARATOAKANTOM
3. VERUKOZNI TUMORJI



AKTINIČNE KERATOZE

1. MULTIPLE
2. HIPERKERATOTIČNE
3. ATROFIČNE
4. PIGMENTIRANE
5. LIHENOIDNE
6. AKTINIČNI HELITIS

SCC IN SITU

1. LUŠČEČ(I) ROŽNAT PLAK
2. EROZIJA USTNICE, SLUZNICE, KI NE CELI
3. BOWENOIDNA PAPULOZA

INVAZIVNI SCC

1. PLAKI, NODULI FOTOEKSPONIRANIH REGIJ
2. KARATOAKANTOM
3. VERUKOZNI TUMORJI



AKTINIČNE KERATOZE

1. MULTIPLE
2. HIPERKERATOTIČNE
3. ATROFIČNE
4. PIGMENTIRANE
5. LIHENOIDNE
6. AKTINIČNI HELITIS

SCC IN SITU

1. LUŠČEČ(I) ROŽNAT PLAK
2. EROZIJA USTNICE, SLUZNICE, KI NE CELI
3. BOWENOIDNA PAPULOZA

INVAZIVNI SCC

1. PLAKI, NODULI FOTOEKSPONIRANIH REGIJ
2. KARATOAKANTOM
3. VERUKOZNI TUMORJI



AKTINIČNE KERATOZE

1. MULTIPLE
2. HIPERKERATOTIČNE
3. ATROFIČNE
4. PIGMENTIRANE
5. LIHENOIDNE
6. AKTINIČNI HELITIS

SCC IN SITU

1. LUŠČEČ(I) ROŽNAT PLAK
2. EROZIJA USTNICE, SLUZNICE, KI NE CELI
3. BOWENOIDNA PAPULOZA

INVAZIVNI SCC

1. PLAKI, NODULI FOTOEKSPONIRANIH REGIJ
2. KARATOAKANTOM
3. VERUKOZNI TUMORJI



AKTINIČNE KERATOZE

1. MULTIPLE
2. HIPERKERATOTIČNE
3. ATROFIČNE
4. PIGMENTIRANE
5. LIHENOIDNE
6. AKTINIČNI HELITIS

SCC IN SITU

1. LUŠČEČ(I) ROŽNAT PLAK
2. EROZIJA USTNICE, SLUZNICE, KI NE CELI
3. BOWENOIDNA PAPULOZA

INVAZIVNI SCC

1. PLAKI, NODULI FOTOEKSPONIRANIH REGIJ
2. KARATOAKANTOM
3. VERUKOZNI TUMORJI



AKTINIČNE KERATOZE

1. MULTIPLE
2. HIPERKERATOTIČNE
3. ATROFIČNE
4. LIHENOIDNE
5. AKTINIČNI HELITIS

SCC IN ŠITU

1. LUŠČEČ(I) ROŽNAT PLAK
2. EROZIJA USTNICE, SLUZNICE, KI NE CELI
3. BOWENOIDNA PAPULOZA

INVAZIVNI SCC

1. PLAKI, NODULI FOTOEKSPONIRANIH REGIJ
2. KARATOAKANTOM
3. VERUKOZNI TUMORJI



AKTINIČNE KERATOZE

1. MULTIPLE
2. HIPERKERATOTIČNE
3. ATROFIČNE
4. PIGMENTIRANE
5. LIHENOIDNE
6. AKTINIČNI HELITIS

SCC IN ŠITU

1. LUŠČEČ(I) ROŽNAT PLAK
2. EROZIJA USTNICE, SLUZNICE, KI NE CELI
3. BOWENOIDNA PAPULOZA

INVAZIVNI SCC

1. PLAKI, NODULI FOTOEKSPONIRANIH REGIJ
2. KARATOAKANTOM
3. VERUKOZNI TUMORJI



BAZALNOCELIČNI KARCINOM

SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

1. KLASIČNI
2. PIGMENTIRAN
3. ULCERATIVNI
4. DESTRUKTIVNI

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI, Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

1. KLASIČNI
2. PIGMENTIRAN
3. ULCERATIVNI
4. DESTRUKTIVNI

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI, Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

1. KLASIČNI
2. PIGMENTIRAN
3. ULCERATIVNI
4. DESTRUKTIVNI

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

1. KLASIČNI
2. PIGMENTIRAN
3. ULCERATIVNI
4. DESTRUKTIVNI

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

1. KLASIČNI
2. PIGMENTIRAN
3. ULCERATIVNI
4. DESTRUKTIVNI

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

1. KLASIČNI
2. PIGMENTIRAN
3. ULCERATIVNI
4. DESTRUKTIVNI

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

1. KLASIČNI
2. PIGMENTIRAN
3. ULCERATIVNI
4. DESTRUKTIVNI

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

1. KLASIČNI
2. PIGMENTIRAN
3. UL CERATIVNI
4. DESTRUKTIVNI

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

1. KLASIČNI
2. PIGMENTIRAN
3. UL CERATIVNI
4. DESTRUKTIVNI

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

1. KLASIČNI
2. PIGMENTIRAN
3. ULCERATIVNI
4. DESTRUKTIVNI

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

1. KLASIČNI
2. PIGMENTIRAN
3. ULCERATIVNI
4. DESTRUKTIVNI

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

1. KLASIČNI
2. PIGMENTIRAN
3. ULCERATIVNI
4. DESTRUKTIVNI

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



Priporočila za obravnavo bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom

Reccomendations for diagnosis, treatment and follow-up of patients with basal cell carcinoma

Ahčan Uroš¹, Bertenjev Igor², Benedičič Ana³, Bremec Tomi⁴, Dugonik Aleksandra⁵, Grošelj Aleš⁶, Grebenšek Nataša⁷, Hočevar Marko⁸, Jančar Boris⁹, Luzar Boštjan⁹, Mervic Lilijana¹⁰, Ocvirk Janja⁹, Pižem Jože⁹, Rogl Butina Mirjam⁹, Planinšek Ručigaj Tanja⁴, Serša Gregor⁹, Stojanović Larisa¹¹, Stopajnik Neža⁴, Strojjan Primož⁴, Tlaker Vesna¹², Žgavec Borut⁴

NAPOVEDNI DEJAVNIKI ZA RECIDIV BOLEZNI

	Majhno tveganje za ponovitve	Veliko tveganje za ponovitve
Velikost in lokacija	Tumor manjši od 2 cm na trupu in okončinah. Tumor manjši od 1 cm na licu, čelu, lasišču in vratu. Tumor manjši od 6 mm na centralnem delu obraza, periorbitalno, na nosu, perioralno, na uhljih, preaurikularno, postaurikularno in temporalno.	Tumor velik 2 cm ali več na trupu in okončinah. Tumor velik 1 cm ali več na licu, čelu, lasišču in vratu. Tumor velik 6 mm ali več na centralnem delu obraza, periorbitalno, na nosu, perioralno, na uhljih, preaurikularno, postaurikularno in temporalno.
Klinična omejenost in klinični tip	Dobra, nodularni in površinsko rastoči/ superficialni tip	Slaba; morfeiformni/sklerozirajoči tip
Histološki tip	Nodularni, površinsko rastoči/superficialni tip in Pinkusov fibroepitelom	Mikronodularni, infiltrativni (tudi morfeiformni/sklerozirajoči) in bazoskvamozni/metastipični tip
Perinevralna invazija	Ne	Da
Predhodno zdravljenje	Primarni	Recidivni
Imunska oslabilost	Ne	Da
Metoda zdravljenja	Kirurška (popolna ekscizija)	Nekirurška (lokalno in destruktivno zdravljenje) in nepopolna ekscizija

Tabela 2: Tveganje za ponovitve bolezni

KARCINOM MERKLOVIH CELIC



Standardizirani histopatološki izvidi pri kožnih rakih

Olga Blatnik
Oddelek za patologijo
Onkološki inštitut
Ljubljana

Pomen

- Prognoza in obravnava bolnika sta odvisni od dejavnikov primarnega tumorja in statusa varovalnih bezgavk
- V izvidu mora patolog korektno in razumljivo podati potrebne informacije
- S standardizacijo izvidov dosežemo, da ti vsebujejo vse potrebne podatke, so bolj pregledni in primerljivi
- Če se držimo standardiziranega izvida, je manj verjetno, da bomo kakšno informacijo pozabili podati
- Lažje retrospektivno iskanje podatkov iz izvidov
- Sinoptični izvidi?
- Ustrezna makroskopska obdelava in priprava preparatov v laboratoriju
- Točni podatki o pacientu

Melanom

1) Lokacija:

- glava in vrat
 - skalp
 - čelo
 - obraz
 - veka
 - nos
 - ustnica
 - brada
 - uhelj/sluhovod
 - vrat
- trup
 - rama
 - aksila
 - prsni koš
 - hrbet
 - dojka (brez areole)
 - areola/bradavica dojke
 - trebuh
 - popek
 - glutealno
- anogenitalna regija
 - anus
 - ženska spolovila
 - penis
 - glans
 - skrotum
- roka
 - nadlaket
 - komolec
 - podlaket
 - zapestje
 - dlan
 - prst na roki
- noga
 - stegno
 - koleno
 - golen
 - gleženj
 - stopalo
 - prst na nogi

Način odvzema

- ekscizija
- incizijska biopsija
- punch biopsija
- shaving
- drugo: _____ (navedi)

Popolna ekscizija lezije, da lahko ocenimo simetrijo, omejenost in debelino - ~~shave, punch biopsije~~

Delne biopsije melanocitnih lezij so povezane tudi z večjo verjetnostjo napačne diagnoze!!!

Izjeme: funkcionalne in/ali kozmetske posledice

Izogibanje intraoperativnim zaledenim rezom tako ekscizij kot varovalnih bezgavk! (artefakti, slabša morfologija tudi v definitivnih rezinah)

3) Tip:

- površinsko rastoči
- lentigo maligna
- nodularni
- akralni lentiginozni
- dezmoplastični (nevroidni)
- nevrotropni
- nevoidni
- spitzoidni
- podoben modremu nevusu
- hipermelanotični ('pigment synthesizing')
- drugo: _____ (navedl: balonastocelični, miksoidni, rabdoidni, drobnocelični...)

The recent WHO 2018 classification introduced multidimensional pathway classification of melanocytic tumors based on the extent of ultraviolet (UV) radiation damage, the cell of origin, and characteristic genomic findings (Table 1).

Table 1. Classification of melanoma

Extent of UV radiation damage	Subtypes
Melanomas found in skin with low cumulative sun damage (low-CSD)	Superficial spreading melanoma (low cumulative sun damage (CSD) melanoma)
Melanomas found in skin with high cumulative sun damage (high-CSD)	Lentigo maligna melanoma
	Desmoplastic melanoma
	Malignant Spitz tumor (Spitz melanoma)
	Acral melanoma
Melanomas on site with no sun exposure or without known etiological associations with sun exposure	Mucosal melanoma
	Melanoma arising in congenital nevus
	Melanoma arising in a blue nevus
	Uveal melanoma
Various sun exposure	Nodular melanoma
	Nevoid melanoma

References

1. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. eds. WHO Classification of Skin Tumors. World Health Organization of Tumors, 4th ed Volume 11. Lyon France; 2018, ISBN-13 978-92-832-2440-2.

Nivo invazije po Clarku

- II: papilarni dermis ni v celoti izpolnjen s tumorskimi celicami
- III: papilarni dermis je v celoti izpolnjen s tumorskimi celicami
- IV: tumor vrašča v retikularni dermis
- V: tumor vrašča v podkožno maščevje

- Manj reproducibilna ocena kot ocena debeline!

Globina invazije po Breslowu

globina invazije ____mm (v milimetrih, zadostuje natančnost na eno decimalko. Način zaokroževanja je naslednji: od 0 do 4 navzdol, od 5 do 9 navzgor. Debelino 0,44 mm zaokrožimo na 0,4 mm, debelino 1,25 mm na 1,3 mm).

- Merimo pravokotno na okolno kožo
- Od zgornjega roba granularnega sloja epidermisa ali baze ulceracije do najgloblje točke invazije
- Ne upoštevamo periadneksalne invazije (razen če je to edini fokus invazije), mikrosatelitov, nevrotropizma in limfovaskularne invazije
- Če je zaradi nepopolne ekscizije globoki rob infiltriran, lahko ocenimo, da tumor meri vsaj ...mm in dopišemo, da ocena debeline ni zanesljiva zaradi načina odvzema

Radialna rast

- Ne
- Prisotna:
 - površinsko rastočega tipa
 - tipa lentigo maligna
 - akralnega lentiginoznega tipa
 - neopredeljenega tipa
- Ni mogoče oceniti, zaradi _____ (*navedi*)

Vertikalna rast

- Ne
- Prisotna:
 - epiteloidnoceličnega tipa
 - vretenastoceličnega tipa
 - mešanoceličnega tipa
- Ni mogoče oceniti, zaradi _____ (navedi)

- Vertikalna rast - invazivni melanom
- Eno ali več gnezd melanomskih celic v dermisu
- >10 celic preko premera gnezda
- Prisotnost vsaj ene mitoze v dermalnem gnezdju (lahko ni mitoz!)
- Dermalno gnezdo, ki je večje od največjega intraepidermalnega gnezda

Ulceracija

- Ne
- Prisotna
- Ni mogoče oceniti, zaradi _____ (navedi)

- Defekt celotne debeline epidermisa (odsotnost poroženele plasti in bazalne membrane)
- Reaktivne spremembe: odlaganje fibrina, prisotnost nevtrofilcev
- Stanjšanje ali reaktivna hiperplazija okolnega epidermisa
- Upoštevam samo "tumorigeno" ulceracijo! - podatki o predhodnih posegih (npr. biopsija), poškodbi...!!!
- Če je ulceracija prisotna v predhodni biopsiji, za potrebe staginga štejemo tumor za ulceriran
- Ocena velikosti - natančnejša prognoza

Pigmentacija

- Odsotna
- Blaga do zmerna
- Močna

Limfocitna vnetna infiltracija v tumorju

- Odsotna
- Fokalna ali multifokalna v tumorju ('Non-brisk' = limfocitna infiltracija v tumorju – fokalno ali multifokalno)
- Difuzna v tumorju ('Brisk' = limfocitna infiltracija celotne baze tumorja ali difuzna infiltracija tumorja)

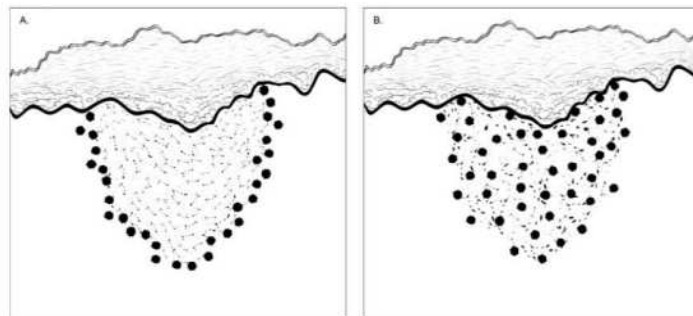


Figure 1. Brisk tumor-infiltrating lymphocytes. A. Lymphocytes diffusely infiltrate the entire base of the invasive tumor. B. Lymphocytes diffusely infiltrate the entire invasive component of the melanoma.

Regresija

- Ne
- Prisotna
- Prisotna, največje debeline _____ mm (*navedi, če debelina regresije presega globino invazije po Breslowu*)

- Nadomeščanje tumorskih celic z limfociti
- Stanjšanje epidermisa
- Nelaminarna dermalna fibroza z vnetnicami, melanofagocitozo in telangiektazijami

Število mitoz/1 mm² (le za melanome v vertikalni fazi rasti, ocenjujemo le mitoze v invazivni komponenti)

- Ni mitoz
- Na 1 mm² tumorja je mitoz (preštejemo v predelu, kjer jih je največ)
- Izrazimo s celim številom/mm²
- "Hot spot"
- Invazivni melanom <1mm²: poročamo dejansko število mitoz (npr. če v melanomu velikosti 0.5 mm² najdemo eno mitozo - 1/mm² in ne 2/mm²!)
- Niso potrebne dodatne globine, če ne najdemo mitoz
- Štetje na ustreznem številu vidnih polj za mikroskop!

Vaskularna invazija (limfne in krvne žile)

- Ne
- Prisotna tumorska limfangioza
- Prisotna je venska invazija
- Vaskularne invazije ni mogoče oceniti, zaradi _____ (navedi)

- Melanomske celice v lumnih limfnih in/ali krvnih žil
- IHK

Perinevralna invazija

- Ne
- Prisotna
- Nevrotropizem (intra- in/ali perinevralna invazija)
- Lahko korelira z večjo verjetnostjo ponovitve

Satelitski mikroinfiltrati

- Ne
- Prisotni
- Ni mogoče oceniti, zaradi _____ (navedi)
- Mikroskoske kožne metastaze ob primarnem tumorju, ločene od tumorja z normalnim dermisom (ne s fibrozo in/ali vnetjem: lahko regresija!)
- RCPATH: >0.05 mm v premeru, vsaj 0.3 mm in znotraj 20 mm od glavne tumorske lezije

Spremljajoči melanocitni nevus

- Ne
- Prisoten:
 - displastični
 - običajni
 - kongenitalni
 - drugo: _____ (navedi)

Stranski kirurški robovi

- Niso tumorsko infiltrirani
- oddaljenost od bližjega stranskega kirurškega roba _____ mm (v milimetrih na eno decimalno mesto)
- Tumor sega v stranski kirurški rob (invazivni, in situ melanom)
- Ni mogoče oceniti, zaradi _____ (navedi)
- Makroskopski pregled: barvanje robov

Globoki kirurški rob

- Ni tumorsko infiltriran
- oddaljenost od globokega kirurškega roba _____ mm
- Tumor sega v globoki kirurški rob
- Globokega kirurškega roba ni mogoče oceniti, zaradi _____ (navedi)

Koža zunaj tumorja

- Brez posebnosti
- V koži zunaj tumorja je:
- melanocitni nevus_____ (navedi vrsto)
- aktinična keratoza
- solarna elastoza
- drugo:_____ (navedi)

Stadij primarnega tumorja (pT)

- pT1 (globina invazije \leq 1mm, status ulceracije nepoznan)
- pT1a (globina invazije < 0,8 mm, brez ulceracije)
- pT1b (globina invazije < 0,8 mm, z ulceracijo)
- pT1b (globina invazije 0,8–1,0 mm, z/brez ulceracije)
- pT2 (globina invazije >1,0–2,0 mm, status ulceracije nepoznan)
- pT2a (globina invazije >1,0–2,0 mm, brez ulceracije)
- pT2b (globina invazije >1,0–2,0 mm, z ulceracijo)
- pT3 (globina invazije >2,0–4,0 mm, status ulceracije nepoznan)
- pT3a (globina invazije >2,0–4,0 mm, brez ulceracije)
- pT3b (globina invazije >2,0–4,0 mm, z ulceracijo)
- pT4 (globina invazije >4 mm, status ulceracije nepoznan)
- pT4a (globina invazije >4,0 mm, brez ulceracije)
- pT4b (globina invazije >4,0 mm, z ulceracijo)

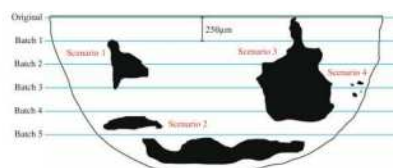
Biomarkerji

- BRAF
- NRAS
- KIT
- Drugo
- Rezultati testiranj (vrsta mutacije)
- Metoda testiranja

PROTOKOL PATOHISTOLOŠKEGA IZVIDA BIOPSIJE VAROVALNE BEZGAVKE PRI MELANOMU

- Standardiziran izvid za biopsijo varovalne bezgavke pri melanomu mora vsebovati podatke o številu, lokaciji (subkapsularna, parenhimska, multifokalna, kombinirana, ekstenzivna), velikosti in morebitnem ekstranodalnem širjenju zasevka
- Protokol spremenjen!
 - Bezgavko narežemo na 2 mm debele rezine
 - Iz vsake rezine 1xHE, 1xS100, 1xHMB45

FIG. 4 Possible scenarios to explain variability in tumor burden indices measured in sections from different regions of a lymph node. A bevalved lymph node is illustrated, with horizontal lines indicating the positions of the original and subsequent batches of sections.



PROTOKOL PATOHISTOLOŠKEGA IZVIDA DISEKCIJE BEZGAVK PRI MELANOMU

- Standardiziran patološki izvid za disekcijo bezgavk mora vsebovati podatke o številu metastatskih bezgavk, številu vseh izoliranih in mikroskopsko potrjenih bezgavk, velikosti največjega zasevka in morebitnem ekстранodalnem širjenju zasevka

Stadij bezgavk (pN)

Regional Lymph Nodes (pN) (applicable to invasive tumor only)

- ___ pNX: Regional lymph nodes not assessed (e.g., SLN biopsy not performed, regional nodes previously removed for another reason)
- ___ pN0: No regional lymph node metastasis detected
- ___ pN1: One tumor-involved node or in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with no tumor-involved nodes
- ___ pN1a: One clinically occult tumor-involved node (ie, detected by sentinel node biopsy) with no in-transit, satellite and/or microsatellite metastases
- ___ pN1b: One clinically detected tumor-involved node with no in-transit, satellite and/or microsatellite metastases[#]
- ___ pN1c: Presence of in-transit, satellite and/or microsatellite metastases with no regional lymph node disease
- ___ pN2: Metastasis in two to three regional nodes or in-transit, satellite, and/or microsatellite with one tumor-involved node
- ___ pN2a: Two to three clinically occult tumor-involved node (ie, detected by sentinel node biopsy) with no in-transit, satellite and/or microsatellite metastases
- ___ pN2b: Two to three tumor-involved nodes at least one of which was clinically detected with no in-transit, satellite and/or microsatellite metastases[#]
- ___ pN2c: One clinically occult or clinically apparent tumor-involved node with presence of in-transit, satellite and/or microsatellite metastases
- ___ pN3: Metastasis in four or more regional lymph nodes, or in-transit, satellite or microsatellite metastases with two or more tumor-involved nodes or any number of matted nodes without or with in-transit, satellite or microsatellite metastases
- ___ pN3a: Four or more clinically occult tumor-involved nodes (ie, detected by sentinel node biopsy) with no in-transit, satellite and/or microsatellite metastases
- ___ pN3b: Four or more tumor-involved nodes, at least one of which was clinically detected, with no in-transit, satellite and/or microsatellite metastases[#]
- ___ pN3c: Two or more clinically occult or clinically detected tumor-involved nodes with in-transit, satellite and/or microsatellite metastases and/or any number of matted nodes with in-transit, satellite and/or microsatellite metastases

[#] Note: pN1b, 2b, and 3b subcategories are dependent on clinical information that may be unavailable to the pathologist. If this information is not available, the parent category (pN1, pN2 or pN3) should be selected.

(p)TNM STADIJ

- Deskriptorji v posebnih situacijah:
- “y”: predhodna sistemska th/RT
- “r”: rekurentni tumor (rTNM ne spremeni prvotnega stadija)
- “a”: tumor prepoznani post mortem

Melanom in situ

- 1. Mesto in vrsta vzorca:
 - Koža, ekscizija
 - Koža, incizijska biopsija
 - Koža, punch biopsija
 - Koža, shaving
 - Koža, drugo (navedi)

- 2. Melanom in situ
 - Površinsko rastoči tip
 - Tipa lentigo maligna
 - Akralni lentiginozni tip
 - Drugo (navedi)

- 3. Regresija in njena debelina (podatek o regresiji navajamo samo, če je prisotna)
 - Prisotna je regresija, največje debeline ...mm.

- 4. Spremljajoči melanocitni nevus
 - Ni spremljajočega melanocitnega nevusa.
 - Prisoten je spremljajoči... (navedi vrsto: displastični, kongenitalni...) melanocitni nevus.

- 5. Stranski kirurški robovi
 - Stranski kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani, od bližjega stranskega kirurškega roba je melanom in situ oddaljen ...mm (v mm na eno decimalno številko).
 - Melanom in situ sega v stranski kirurški rob.

- 6. Globoki kirurški rob
 - Globoki kirurški rob ni tumorsko infiltriran.
 - Melanom in situ sega v globoki kirurški rob (intraepitelno širjenje po kožnih adneksih, predvsem pri lentigo maligna!)

Karcinom Merklvih celic

- Največji premer tumorja v milimetrih (makro- in mikroskopske meritve)
- Nivo invazije
 - Clark I-V
 - Navedi strukturo, v katero tumor vrašča
 - MCC izjemoma raste samo znotraj epidermisa (in-situ MCC, intraepidermalni MCC, Clark I).
- Debelina tumorja v mm (kot pri melanomu)

Število mitoz

- Število mitoz na mm² (kot pri melanomu; cave apoptoze!)
- Štetje na ustreznem številu vidnih polj za mikroskop!
- a. Proliferacijski indeks (MIB1): navedi odstotek pozitivnih tumorskih celic (opcijsko!)
- >50% ?slabša prognoza

Histološki tip rasti in histološki podtip tumorja

- 5. Histološki tip rasti
 - a. Nodularni
 - b. Infiltrativni
 - Podatki nakazujejo, da je nodularni tip rasti povezan z ugodnejšim biološkim potekom.
- 6. Histološki podtip tumorja
 - a. Intermediarni (difuzna rast relativno velikih tumorskih celic, ponavadi v tumorskih plažah)
 - b. Drobnocelični (majhne okrogle diskohezivne celice)
 - c. Trabekularni (plaže tumorskih celic so debele 2-3 celične sloje)
 - d. Kombinirani (navedi, katere kombinacije)
 - Čeprav napovedni pomen histoloških podtipov zaenkrat ni jasen, ima drobnocelični podtip najverjetneje ugodnejši biološki potek.

Limfocitni infiltrat in regresija

- Limfocitni infiltrat v tumorju (kot pri melanomu)
 - a. Odsoten
 - b. Brisk
 - c. Non-brisk
 - Prisotnost limfocitnega infiltrata znotraj tumorja je najverjetneje negativni napovedni dejavnik.
- Regresija (kot pri melanomu)
 - a. Odsotna
 - b. Prisotna

Limfovaskularna invazija

- a. Odsotna
- b. Prisotna, zunaj tumorja
- c. Prisotna, znotraj tumorja
- Zaenkrat je dokazana le napovedna vrednost limfovaskularne invazije zunaj tumorja.
- V izvidu navedemo tudi prisotnost oziroma odsotnost znotraj tumorske limfovaskularne invazije.

In-transit zasevki

- a. Odsotni
- b. Prisotni (navedi oddaljenost od kirurških robov v milimetrih)
- In-transit zasevek je definiran kot tumor, ki je ločen od primarnega tumorja z normalnimi tkivnimi strukturami.
- Zaradi dodatne mednarodne standardizacije je in-transit zasevek MCC dodatno definiran kot:

diskontinuiran tumorski otoček oziroma skupinica tumorskih celic, premera več kot 0,05 mm in jasno ločen od primarne tumorske mase (najmanj 1 mm) z normalnim dermisom.

Pridruženi tumor

- a. Ni prisoten
- b. Prisoten (navedi, kateri, postopaj po standardiziranem histopatološkem izvidu)
- MCC se pogosto pojavlja skupaj z drugimi malignimi tumorji na isti lokaciji (v več kot 30 %). Najpogostejši takšni tumorji so kronična limfocitna levkemija, ploščatocelični karcinom (in situ ali invazivni), melanom in adneksalni tumorji kože.
- Če je prisotna sekundarna malignost, v izvidu navedemo standardiziran izvid za ta tip malignoma.

Kirurški robovi, status bezgavk

- a. Navedi oddaljenost od bližjega stranskega kirurškega roba in kirurškega dna (v mm).
- Status bezgavk
 - a. Bezgavka/bezgavke niso tumorsko infiltrirane (ni zasevkov – nujna uporaba imunohistokemičnih označevalcev)
 - b. Prisotni so zasevki - navedi status bezgavk, izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgavk in številom vseh pregledanih bezgavk
 - i. Navedi premer največjega zasevka v milimetrih
 - ii. Navedi število in lokacijo (subkapsularna, parenhimska, multifokalna, kombinirana, ekstenzivna) zasevka/zasevkov
 - iii. Navedi morebitno ekstrakapsularno/ekstranodalno širjenje.

Varovalna bezgavka

Iz vsakega parafinskega bloka varovalnih bezgavk se zaporedno odrežeta po dve rezini, debeli po 1 μ m, ki se pobarvata po naslednjem protokolu:

1. rezina: hematoksilin in eozin
2. rezina: citokeratin 20 (CK20).

- Če z mikroskopskim pregledom v nevarovalni bezgavki najdemo jasen zasevek, ki morfološko ustreza primarnemu karcinomu, dodatna imunohistokemična barvanja niso potrebna. Na vseh bezgavkah, v katerih v preparatih, obarvanih s hematoksilinom in eozinom (H&E), ne najdemo zasevka, je treba opraviti vsaj imunohistokemično barvanje s CK20 in po potrebi še s katerim od drugih ustreznih protiteles, preden bezgavko razglasimo za negativno.
- Če je v imunohistokemičnem barvanju s širokospektralnim citokeratinom, zlasti CKAE1/AE3, pozitivna samo ena celica ali le posamezne izolirane celice, je nujna korelacija z morfologijo v preparatih H&E in v določenih primerih tudi dodatna imunohistokemična barvanja, saj lahko nekatere druge celice in strukture v bezgavki, npr. makrofagi, navzkrižno reagirajo s protitelesi proti citokeratinom.
- Izolirane tumorske celice v bezgavki klasificiramo kot mikrometastaze (pN1a).

Imunofenotipizacija tumorja

- Diagnozo MCC moramo dodatno potrditi z uporabo imunohistokemičnih označevalcev, s katerimi izključimo tudi ostale diferencialno diagnostične možnosti (npr. melanom, limfom, zasevke nevroendokrinega karcinoma v kožo, rabdomiosarkom...).
- Klasičen imunofenotip MCC je naslednji: CK20 +, CAM 5.2 +, CK-AE1/AE3 +, CD56+, kromogranin +, sinaptofizin +, nevrofilament + in nevronska specifična enolaza +. Vzorec pozitivnosti je ponavadi perinuklearen in pikčast, lahko je tudi citoplazmatski in membranski, oziroma kombinacija vseh treh.
- Zelo redko so primarni kožni MCC CK20 - in CK7 +, izjemoma tudi TTF1 +. V takšnih primerih je nujna ustrezna klinično-patološka korelacija za izključitev morebitnega zasevka drobnoceličnega karcinoma pljuč!
- Minimalni nabor imunohistokemičnih preiskav ob sumu na MCC mora vsebovati naslednje imunohistokemične označevalce: CK20, CK AE1/AE3 in/ali CAM 5.2, kromogranin in/ali sinaptofizin, TTF-1, CD45, S100 in MelanA.

TNM

Primary Tumor (pT)

Note: If clinical tumor size is unavailable, gross or microscopic tumor measurement should be used for determining the T category.

- ___ pTX: Primary tumor cannot be assessed (eg, curetted)
- ___ pT0: No evidence of primary tumor
- ___ pTis: In situ primary tumor
- ___ pT1: Maximum clinical tumor diameter ≤2 cm
- ___ pT2: Maximum clinical tumor diameter >2 but ≤5 cm
- ___ pT3: Maximum clinical tumor diameter >5 cm
- ___ pT4: Primary tumor invades bone, muscle, fascia, or cartilage

Regional Lymph Nodes (pN)

- ___ pNX: Regional lymph nodes cannot be assessed (eg, previously removed for another reason or not removed for pathological evaluation)
- ___ pN0: No regional lymph node metastasis detected on pathological evaluation
- ___ pN1: Metastasis in regional lymph node(s)
- ___ pN1a(sn): Clinically occult regional lymph node metastasis identified only by sentinel lymph node biopsy
- ___ pN1a: Clinically occult regional lymph node metastasis following lymph node dissection
- ___ pN1b: Clinically and/or radiologically detected regional lymph node metastasis^a
- ___ pN2: In transit metastasis (discontinuous from primary tumor; located between primary tumor and draining regional nodal basin, or distal to the primary tumor) *without* lymph node metastasis
- ___ pN3: In transit metastasis (discontinuous from primary tumor; located between primary tumor and draining regional nodal basin, or distal to the primary tumor) *with* lymph node metastasis

^a *Note: The pN1b subcategory is dependent on clinical information that may be unavailable to the pathologist. If this information is not available, the parent category (pN1) should be selected.*

Distant Metastasis (pM) (required only if confirmed pathologically in this case)

- ___ pM1: Distant metastasis microscopically confirmed
- ___ pM1a: Metastasis to distant skin, distant subcutaneous tissue, or distant lymph node(s), microscopically confirmed
- ___ pM1b: Metastasis to lung, microscopically confirmed
- ___ pM1c: Metastasis to all other distant sites, microscopically confirmed

Invazivni ploščatocelični karcinom

- Mesto in vrsta vzorca
 - Koža, navedi lokacijo,
 - Ekscizija
 - Incizija (diagnostična biopsija)
 - Punch biopsija
 - Shave biopsija
 - Kiretaža
 - Ostalo (navedi)

- Histološki tip
 - Klasični/ni posebnega tipa
 - Vretenastocelični
 - Akantolitični (psevdoglandularni/adenoidni/psevdoangiomatozni)
 - Verukozni
 - Dezmoplastični
 - Bazaloidni
 - Svetlocelični
 - Ostalo

- Gradus tumorja
 - Dobro diferenciran
 - Zmerno diferenciran
 - Slabo diferenciran
 - Nediferenciran (anaplastični)
- Tumor vrašča v
 - Dermis (zg. polovica, sp. polovica)
 - Podkožno maščevje
 - Preko podkožnega maščevja (navedi strukture)

- Največja debelina tumorja je ...mm.
- Perinevralna invazija
 - Ni perinevralne invazije
 - Prisotna je perinevralna invazija
 - Perinevralne invazije ni mogoče zanesljivo oceniti (navedi zakaj)

- Limfovaskularna invazija
 - Ni limfo/vaskularne invazije
 - Prisotna je limfo/vaskularna invazija
 - Limfo/vaskularne invazije ni mogoče zanesljivo oceniti (navedi zakaj)

- Kirurški robovi
 - Tumor vrašča v stranski kirurški rob (navedi kateri, če je bil vzorec orientiran)
 - Tumor je oddaljen ...mm od stranskega kirurškega roba.
 - V stranskem kirurškem robu je aktinična keratoza.
 - V stranskem kirurškem robu je ploščatocelični karcinom in situ.
 - Tumor vrašča v ekscizijsko dno.
 - Tumor je oddaljen ...mm od ekscizijskega dna.

- Spremembe na koži izven tumorja
 - Na koži izven tumorja ni sprememb.
 - Na koži izven tumorja je aktinična keratoza.
 - Na koži izven tumorja je solarna elastoza.
 - Navedi ostale morebitne spremembe.

Bazalnocelični karcinom

- Mesto in vrsta vzorca
 - Koža, navedi lokacijo,
 - Ekscizija
 - Incizija (diagnostična biopsija)
 - Punch biopsija
 - Shave biopsija
 - Kiretaža
 - Ostalo

- Histološki tip (lahko prisoten več kot en)
 - Nodularni
 - Površinsko rastoči (superficialni)
 - Infiltrativni/morfea
 - Mikronodularni
 - Ostalo (navedi)

- Dodatna diferenciacija
 - Ploščatocelična komponenta s hudimi atipijami oz. ploščatocelični karcinom = bazeoskvamozni karcinom (navesti, če je prisotna)
 - Ostalo
 - S folikularno diferenciacijo (keratotični tip)
 - S sebacealno diferenciacijo
 - Z ekrino diferenciacijo
 - S pilomatriksno diferenciacijo

- Tumor raste v
 - Zg. polovici dermisa
 - Sp. polovici dermisa/prerašča celotno debelino dermisa
 - Vrašča v podkožno maščevje
 - Infiltrira (navedi strukturo)
- Največja debelina tumorja je ...mm (opcijsko).

- Perinevralna invazija (navesti le za infiltrativni in mikronodularni tip)
 - Ni perinevralne invazije
 - Prisotna je perinevralna invazija
 - Perinevralne invazije ni mogoče zanesljivo oceniti (navedi zakaj)

- Limfovaskularna invazija (navesti samo, če je prisotna)
 - Prisotna je limfo/vaskularna invazija
 - Limfo/vaskularne invazije ni mogoče zanesljivo oceniti (navedi zakaj)

- Kirurški robovi
 - Tumor vrašča v stranski kirurški rob (navedi kateri, če je bil vzorec orientiran)
 - Tumor je oddaljen ...mm od stranskega kirurškega roba
 - Tumor vrašča v ekscizijsko dno
 - Tumor je oddaljen ...mm od ekscizijskega dna

- Spremembe na koži izven tumorja
 - Na koži izven tumorja ni sprememb
 - Na koži izven tumorja je aktinična keratoza
 - Na koži izven tumorja je solarna elastoza
 - Navedi morebitne ostale spremembe

Viri

- <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
- <https://www.rcpath.org/profession/guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html>
- <https://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/priporocila-in-klinicne-poti/priporocila>
- Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, editors (2018). WHO classification of skin tumours. 4th ed. Lyon: IARC.
- Luzar B, Jurčić V, Pižem J, Calonje E, ur. (2009). Novosti v dermatopatologiji. XL. memorialni sestanek profesorja Janeza Plečnika z mednarodnim simpozijem. V Ljubljani: Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta.

Prepoznavanje benignih kožnih sprememb

doc. dr. Maruška Marovt, dr. med., specialistka dermatovenerologije

Posamezniki v svojem življenju opazijo številne različne kožne spremembe. Specialist družinske medicine bi naj znal razlikovati med morebitno malignimi in benignimi kožnimi spremembami. Večino jih lahko diagnosticiramo s pomočjo anamneze in kliničnega pregleda. Za malignom sumljive, spreminjajoče se, simptomne ali kozmetično moteče spremembe potrebujejo zdravljenje, preprost poseg, ali napotitev k specialistu.

Tabela 1. Primerjava pogostih benignih kožnih tumorjev (Higgins JC. *Am Fam Physician* 2015; 92 (7): 601-7)

<i>Sprememba</i>	<i>Značilnost</i>	<i>Diferencialna diagnoza</i>	<i>Zdravljenje</i>
Pecljat fibrom	Papula kožne do rjave barve na ozkem peclju	Starajoč se dermalni nevus	Kriokirurgija, elektrodesikacija, ekscizija
Senilni angiom	Kupolasta majhna svetlo rdeča do vijoličasta mehka iztisljiva papula	Piogeni granulom	Elektrodesikacija, laserska ablacija
Dermatofibrom	Čvrsta privzdignjena rjava do rdeče-rjava papula ali nodus; jamica ob lateralni kompresiji	Celični dermatofibrom, protuberantni dermatofibrosarkom	Punch ekscizija
Epidermalna inkluzijska cista	Čvrst, mobilni, podkožni nodus s centralnim izvodilom; neboleč (v kolikor ni vnet)	Lipom, absces	Ekscizija
Keratoakantom	Hitro rastoča kupolasta hiperkeratotična papula na od sonca okvarjeni koži	Ploščatocelični karcinom, virusna bradavica, hipertrofična aktinična keratoza	Ekscizija
Lipom	Mehak, premičen podkožni nodus	Epidermalna inkluzijska cista, liposarkom, globok hemangiom	Incizija ali punch ekscizija in ekspresija
Piogeni granulom	Hitro rastoč, rumen do vijoličast krhek nodus, pogosto obdan s kolaretnim luščenjem	Amelanotični melanom, Spitz nevus, bazalnocelični karcinom, ploščatocelični karcinom	Shave ekscizija z elektrodesikacijo baze
Sebacealna hiperplazija	Kupolasta papula s centralno umbilikacijo in enotnimi rumenimi lobuli	Bazalnocelični karcinom	Kemična kavterizacija, kriokirurgija, elektrodesikacija, laserska ablacija, oralni izotretinoin, fototerapija, shave ekscizija
Seboroična keratoza	Dobro omejena rumena do rjava "prilepljena" papula ali plak	Atipični nevus, melanom	Kriokirurgija, kiretaža, elektrodesikacija, laserska ablacija, shave ekscizija

Tabela 1. Primerjava pogostih benignih kožnih tumorjev (Higgins JC. Am Fam Physician. 2015; 92 (7): 601-7), nadaljevanje

<i>Sprememba</i>	<i>Opomba</i>	<i>Previdnost in kriteriji napotitev</i>
Pecljat fibrom	Ne pošiljati več vzorcev v eni posodi	Kriokirurgija previdno pri temnejši koži; napotitev pri spremembah na vekah
Senilni angiom	Številne spremembe in zgodnji pojav kažejo na Fabryjevo bolezen	Genetska obravnava pri sumu na Fabryjevo bolezen
Dermatofibrom	Hiter pojav številnih lahko pri osebah, okuženih z virusom HIV, ali tistih s sistemskim lupus eritematozusom	Napotitev bolnikov s celično različico in protuberantnim dermatofibrosarkomom
Epidermalna inkluzijska cista	Prisotnost izvodila pomaga razlikovati od lipoma; anamneza pomaga razlikovati od abscesa (akutno)	Bolj zapletena ekscizija vnetih in tistih s predhodno incizijo in drenažo; napotitev bolnikov s spremembami na obrazu
Keratoakantom	Histološko ni mogoče ločiti od ploščatoceličnega karcinoma	Napotitev ob ponovitvi po popolni eksciziji
Lipom	Ultrazvočna preiskava lahko pomaga pri razlikovanju od drugih globokih neoplazem	Previdnost pri spremembah na obrazu in ponavljajočih se po eksciziji
Piogeni granulom	Poslati na histološki pregled zaradi izključitve melanoma	Napotitev bolnikov s ponavljajočimi se ali spremembami na obrazu
Sebacealna hiperplazija	S tanko shave biopsijo lahko izključimo bazalnocelični karcinom	Bazalnocelični karcinom je navadno rdeč ali rožnat ter raste
Seboroična keratoza	Pri nenadnem pojavu številnih pomisliti na malignom	Kriokirurgija previdno pri temnejši koži

Barbara Perić
Odd. za kirurško
onkologijo

16. ŠOLA MELANOMA

KIRURGIJA BCC IN SCC

Epidemiologija NMRK

- Slovenija 56,53/100.000
(SSS incid., SLORA, julij 2019)
- 1. mesto med raki
- ocenjen delež letne spremembe SSS 2,99%
- prevalenca 28.098 oseb
- starostno standard. umrljivost 0,45/100.000
- 20-25% SCC



Dejavniki tevganja NMKR

- KRONIČNA UV izpostavljenost
- incidenca ↑ starostjo
- Fitzpatrick I in II
- delo zunaj
- RTG žarki
- arzen, policiklični ogljikovodiki
- kronična rana, brazgotina
- imunosupresija
- epidermolysis bullosa, xeroderma pigmentosum, albinizem, MC1R, Gorlinov sin.

TNM 8th AJCC

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor smaller than or equal to 2 cm in greatest dimension
T2	Tumor larger than 2 cm, but smaller than or equal to 4 cm in greatest dimension
T3	Tumor larger than 4 cm in maximum dimension or minor bone erosion or perineural invasion or deep invasion*
T4	Tumor with gross cortical bone/marrow, skull base invasion and/or skull base foramen invasion
T4a	Tumor with gross cortical bone/marrow invasion
T4b	Tumor with skull base invasion and/or skull base foramen invasion

N Category	N Criteria
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension or in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension
N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension
N2b	Metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension
N2c	Metastases in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension
N3	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension or metastasis in any node(s) and clinically overt ENE [ENE(+)]
N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension
N3b	Metastasis in any node(s) and ENE(+)

M Category	M Criteria
cM0	No distant metastasis
cM1	Distant metastasis
pM1	Distant metastasis, microscopically confirmed

G	Histologic Grade
GX	Grade cannot be assessed
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated
G4	Undifferentiated

Table 2. AJCC Prognostic Stage Groups

	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stage IV	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	Any T	N3	M0
	T4	Any N	M0
	Any T	Any N	M1

KIRURGIJA NMKR

- zlati standard
- patohistološka ocena celotnega tumorja
- ocena globokega in stranskih robov
- ↑ odstotek lokalnega nadzora

Namen kirurškega zdravljenja

- ozdravitev – negativen stranski in globoki rob, R0
- optimalen funkcijski in estetski rezultat





Načrtovanje krg zdravljenja

- klinični tip in histološke značilnosti
- anatomsko mesto tumorja
- velikost tumorja, kl.pregled

- kirurgi, dermatologi, otorinolaringo., oftalmologi, družinski zdravniki
- lokalno napredoval → **MDT**



Slikovna diagnostika

NE, RAZEN V PRIMERU...

- uho, ustnica
- kronična rana
- > 2cm
- globlje od podkožja
- slabo dif.
- imunosupresija
- Breslow >2 mm
- vretenastoceličen, dezmosplastičen,....
- hitra rast, ponovitev

- UZ regionalne bezgavčne lože
- MRI mehkih tkiv
- CT s kontrastom
(ocena prizadetosti kostnine)

Ekscizija SCC

- 5-letna ozdravitev 95%

A. Stratigos et al. / European Journal of Cancer 51 (2015) 1989–2007

1999

Table 6

Recommended excisional margins on the basis of vertical tumour thickness of cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC).

Level of risk	Tumour characteristics	Metastatic rates	Excisional margins, European Dermatology Forum (EDF)–European Association of Dermato-Oncology (EADO)–European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations
Minimal risk	Vertical tumour thickness ≤2 mm	0%	5 mm
Low risk*	Vertical tumour thickness 2.01–6 mm	4%	5 or 10 mm (depending on additional risk factors)
High risk	Vertical tumour thickness > 6 mm	16%	10 mm

* Should be managed as high risk tumours when combined with additional unfavourable prognostic factors, such as >2.0 cm in clinical diameter, high histological grade and localisation on ear or lip, perineural invasion, recurrence and immunosuppression.

SNB ?

SCC

- 5-letna ozdravitev 91%
- 4.6% ponovitev
- 3.7% lgl
(85% meta lgl, pljuča, jetra,...)
- 2.1% smrti
- 75% ponovitev **prvi 2 leti**

Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Eur J Cancer. 2015 Sep;51(14):1989–2007. Review.

Ekscizija BCC

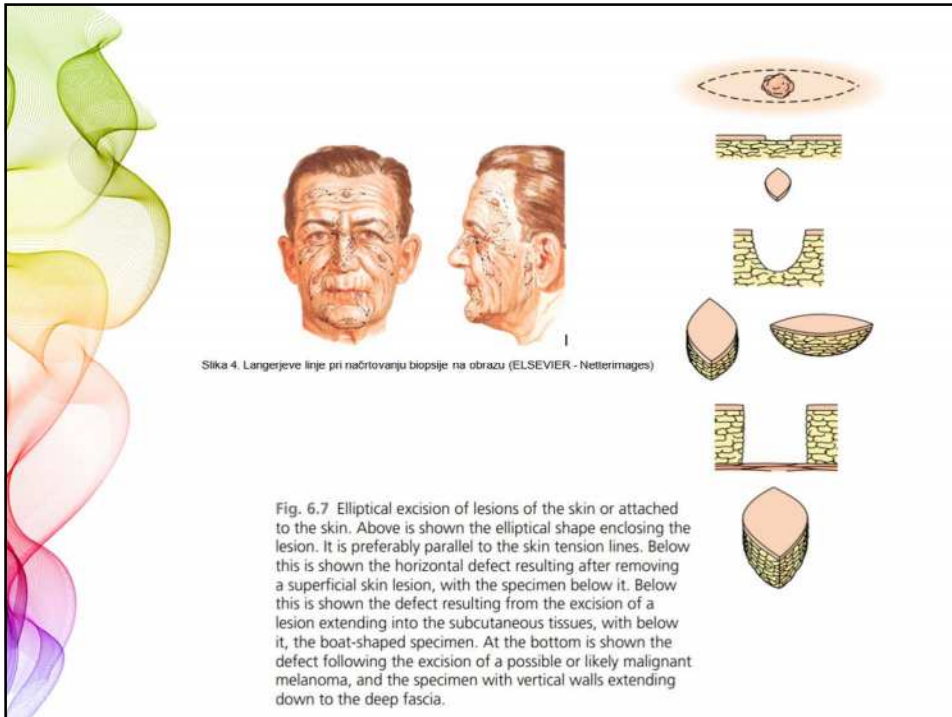
- 5-letna 92 – 98% uspešnost
- MAJHNO TVEGANJE → 2-3 mm
- VELIKO TVEGANJE → 3-4 mm

	Majhno tveganje za ponovitev	Veliko tveganje za ponovitev
Velikost in lokacija	Tumor manjši od 2 cm na trupu in okončinah. Tumor manjši od 1 cm na licih, čelu, lasišču in vratu. Tumor manjši od 6 mm na centralnem delu obraza, periorbitalno, na nosu, perioralno, na uhljih, preavrikularno, postavrikularno in temporalno.	Tumor velik 2 cm ali več na trupu in okončinah. Tumor velik 1 cm ali več na licih, čelu, lasišču in vratu. Tumor velik 6 mm ali več na centralnem delu obraza, periorbitalno, na nosu, perioralno, na uhljih, preavrikularno, postavrikularno in temporalno.
Klinična omejenost in klinični tip	Dobra; nodularni in površinsko rastoči/superficialni tip	Slaba; morfeiformni/sklerozirajoči tip
Histološki tip	Nodularni, površinsko rastoči/superficialni tip in Pinkusov fibroepiteliom	Mikronodularni, infiltrativni (tudi morfeiformni/sklerozirajoči) in bazoskvamozni/metatični tip
Perinevralna invazija	Ne	Da
Predhodno zdravljenje	Primarni	Recidivni
Imunska oslabelost	Ne	Da
Metoda zdravljenja	Kirurška (popolna ekscizija)	Nekirurška (lokalno in destruktivno zdravljenje) in nepopolna ekscizija

Priporočila za obravnavo.....Ahčan U, Bertenjev I, Benedičič A et.; Onkologija, Leto XXIII, št.1. Junij 2019.

Kirurška tehnika

- široka ekscizija z oceno robov
- Mohsova kirurgija
- SCC in SNB
- primarno zaprtje
- kritje defekta s presadkom delne debeline
- SCC celjenje per sec.
- SCC kožni reženj NE, če nujen le ob **NEGATIVNIH** robovih



The Mohs Surgery Process

ACMS American College of Mohs Surgery
Fellowship trained skin cancer and reconstructive surgeons

- Local anesthesia is injected to numb the area completely, and the visible portion of the tumor is removed.
- A first layer of tissue with a narrow margin around the tumor is surgically removed. The wound is bandaged temporarily while lab work begins.
- The surgeon cuts the tissue into sections, color-codes them with dyes and draws a map of the surgical site. In the lab, the divided tissue is frozen and very thin horizontal slices are cut, placed on microscope slides and stained for examination.
- The undersurface and edges of each tissue section are examined under a microscope by the surgeon for evidence of remaining cancer.
- If cancer cells are found under the microscope, the surgeon marks their location on the "map" and returns to the patient to remove another layer of skin—but only from precisely where the cancer cells remain. This process is repeated until there is no evidence of cancer remaining.
- The wound may be left open to heal or closed with stitches, depending on its size and location. In most cases, the surgeon will repair the wound immediately after obtaining clear margins. In some cases, a wound may need reconstruction with a skin flap, where neighboring tissue is moved into the wound, or possibly a skin graft. In some instances, your Mohs surgeon may coordinate repair with another specialist.

Clear margins

Pictogram of Standard Bread Loafing Histology

Pictogram of CCPDMA or Margin Controlled Histology

SCC sateliti ali in transit zasevki

↑ tveganje progresa
& ponovitve bolezni

HILP

- TNF- α , melfalan
- lokalna kontrola

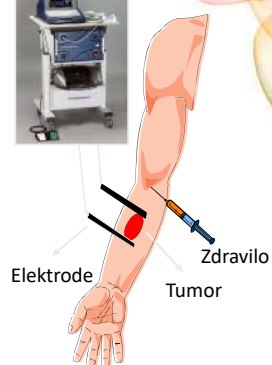


SCC sateliti ali in transit zasevki

EKT

- 20 – 70% lokalna kontrola
- bleomicin, cisplatin

Cliniporator™



Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Eur J Cancer. 2015 Sep;51(14):1989-2007. Review.

Sledenje BCC

Spremljanje	Majhno tveganje za lokalno ponovitev in nov primarni bazalnocelični karcinom.	Veliko tveganje za lokalno ponovitev in/ali nov primarni bazalnocelični karcinom.
	Kontrolni pregled pri dermatologu 3-6 mesecev po zdravljenju, nato spremljanje pri dermatologu ali na primarni ravni na 6-12 mesecev, individualno prilagojeno posameznemu bolniku.	Kontrolni pregled pri dermatologu 3-6 mesecev po zdravljenju, nato spremljanje pri dermatologu ali izbranem zdravniku na 6-12 mesecev 3-5 let, individualno prilagojeno posameznemu bolniku.
	Bolnika poučimo o zaščiti pred soncem, opozorimo o možnem nastanku novega bazalnoceličnega karcinoma, podamo navodila za samopregledovanje kože.	Ob imunski oslabelosti in dednih sindromih z bazalnoceličnim karcinomom spremljanje pri dermatologu ali izbranem zdravniku na 3-6 mesecev vse življenje, individualno prilagojeno posameznemu bolniku.
		Bolnika poučimo o zaščiti pred soncem, opozorimo o možni ponovitvi zdravljenega in nastanku novega bazalnoceličnega karcinoma, podamo navodila za samopregledovanje kože.

Tabela 3: Spremljanje bolnikov po zdravljenju bazalnoceličnega karcinoma.

Priloga za obravnavo.....; Ahčan U, Bertenjev I, Benedičič A et.; Onkologija, Leto XXIII, št.1. Junij 2019.

Sledenj SCC



NCCN Guidelines Version 1.2020
Squamous Cell Skin Cancer

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

FOLLOW-UP

Local disease:

- H&P^{bb,cc}
 - › Every 3-12 mo for 2 y, then every 6-12 mo for 3 y, then annually for life
- Patient education
 - › Sun protection
 - › Self examination of skin

Regional disease:

- H&P^{bb,cc,dd}
 - › Every 1-3 mo for 1 y, then every 2-4 mo for 1 y, then every 4-6 mo for 3 y, then every 6-12 mo for life
- Patient education
 - › Sun protection
 - › Self examination of skin and lymph nodes

Local → [See Primary Treatment for Local Disease \(SCC-1\)](#)

New regional disease → [See Primary Treatment for Regional Disease \(SCC-4\)](#)

Regional recurrence or distant metastases → Multidisciplinary consultation^{7,8}



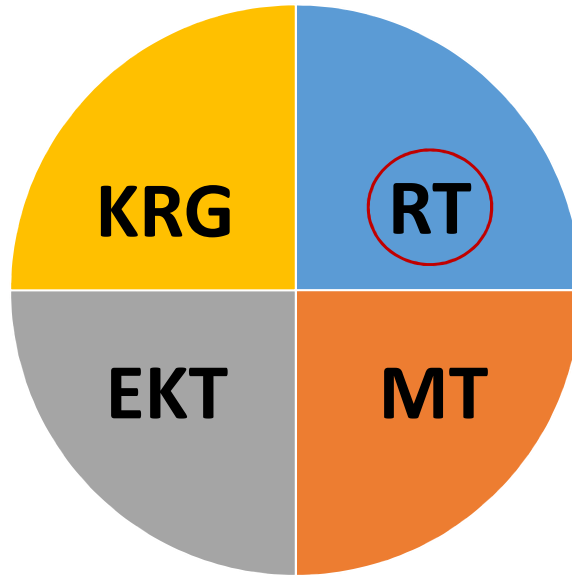
BAZALNOCELIČNI IN PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM: RADIOTERAPIJA

Primož Strojani
Onkološki inštitut Ljubljana
Ljubljana, 5.3.2020

RADIOTERAPIJA

- Primarni tumor
- Področni zasevki (PCK)
- Oddaljeni zasevki (PCK)

RADIOTERAPIJA



RADIOTERAPIJA



- Neinvazivna metoda
- Ni potrebna anestezija
- Ni potrebna odstranitev zdravega tkiva v okolici tumorja □ estetski učinek (bližina oči, nos, ušesa)
- Tudi ob antikoagulantnem zdravljenju



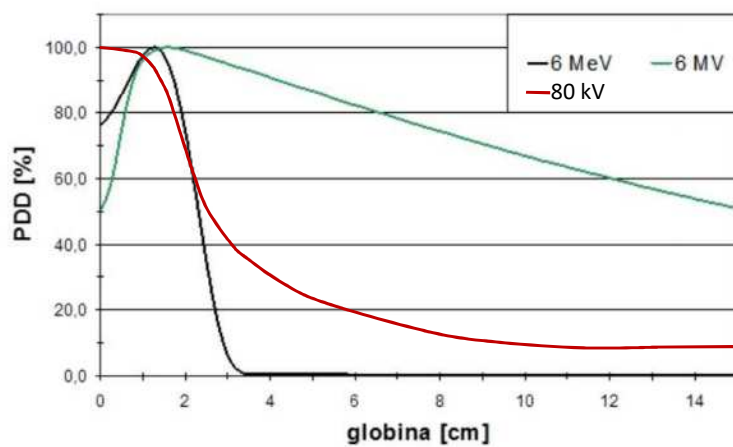
-
- Ni možnosti histopatološke kontrole robov □ "geografska napaka"
 - Trajanje zdravljenja (frakcionacija)
 - Možnost neželenih učinkov

koža: radiodermatitis, spremenjena pigmentacija, atrofija, teleangiektazije, fibroza nekroza

RADIOTERAPIJA

- Kontaktna in **površinska** RT (orto/kilovoltni snop)
- Megavoltna RT (linarni pospeševalnik)
 - **elektronski** snop
 - **fotonski** snop
- (Brahiterapija)

RADIOTERAPIJA



RADIOTERAPIJA

- Kontaktna in **površinska** RT (orto/kilovoltni snop)
tumorji do \square 6 cm & debeline 2.5 cm
na konkavnih površinah
- Megavoltna RT (linarni pospeševalnik)
 - **elektronski** snop
večji tumorji (>6 cm)
stran od oči ali zračnih votlin
na ploskih površinah
 - **fotonski** snop
majhni in veliki tumorji v globini telesa
- (Brahiterapija)

RADIOTERAPIJA

- Edino zdravljenje (definitivna)
 - Pooperativna
 - Paliativna
-
- Majhni tumorji \square majhna polja & višji dnevni odmerki
 - Varnostni rob 5-20 mm (elektronski snop: +5 mm)

RADIOTERAPIJA

- **Uspešnost zdravljenja:**

- velikost tumorja
- invazija v okolne strukture
- histološki (pod)tip (npr. sklerozirajoči tip BCC)
- recidivni tumorji
- tehnično neustrezno izvedena RT



RADIOTERAPIJA

- **Estetski rezultat**

[Plast Reconstr Surg.](#) 2000 Jun;105(7):2544-51.

Evaluation of cosmetic results of a randomized trial comparing surgery and radiotherapy in the treatment of basal cell carcinoma of the face.

[Petit JY¹](#), [Avril MF](#), [Margulis A](#), [Chassagne D](#), [Gerbaulet A](#), [Duvillard P](#), [Auperin A](#), [Rietjens M](#)

Inštitut Gustave-Roussy, Francija

KRG 174, RT 173

- ... The final **cosmetic results after 4 years** of follow-up were rated **significantly better with surgery than with radiotherapy (good in 87 percent versus 69 percent according to the patient, 79 percent versus 40 percent according to the dermatologist**, and respectively for each of the observers). Evolution of the ratings during the follow-up demonstrated an **improvement of the cosmesis after surgery and stable or deteriorated results after radiotherapy**. The same trend was observed regardless of the site of the tumor on the face, except for the nose, where the difference--still in favor of the surgery--was not significant. ...

RADIOTERAPIJA

• Indikacije za RT

• Starejši bolniki (>60 let)

Estetske spremembe

Indukcija novih TU

- TU na uhlju, nosu, ustnici, periorbitalno
- Multipli
- Večji & od okolice slabše omejeni TU
- Recidivni TU po operaciji

• *Pooperativno*: povečano tveganje za lokalno ponovitev

- ekscizija R1/R2 – dodatna operacija ni na mestu (kozmetični/funkcionalni razlogi)
- perinevralna invazija
- obsežni & infiltrativni TU (vraščanje v kost, hrustanec, mišico)

RADIOTERAPIJA

• KONTRA- indikacije za RT

- porfirija
- epidermodysplasia verruciformis
- recidivni TU po predhodnem obsevanju

• RT NI PRIPOROČJIVA:

Gorlinov sindrom
Skleroderma
Sistemski lupus eritematozus

Povečana z
RT-povezana
morbidityeta

RADIOTERAPIJA – primarni tumor

• BAZALNOCELIČNI KARCINOM

T1 □ 96.1%

T2 □ 95.6%

T3 □ 88.6%

Schulte et al. J Am Acad Dermatol 2005

• PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM

<1 cm □ 97.8%

1-3 cm □ 80-90%

>3 cm, recidivni TU □ 50-88%

Perineuralna invazija

naključna □ 80%

klinična □ 55%

Lokalno napredovali □ 55%

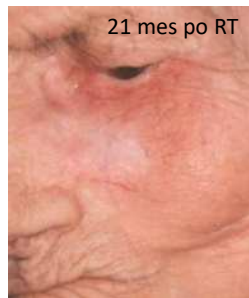
Parikh et al. F1000Prime Reports 2014
Mendenhall et al. Oral Oncol 2012

RADIOTERAPIJA (foto: Jančar B)

Ženska
91 let
BCK



21 mes po RT



Moški
70 let
PCK



9 mes po RT

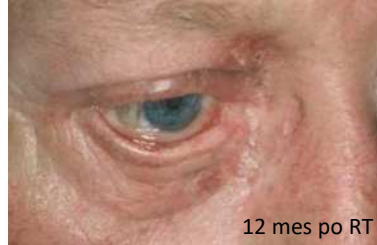


RADIOTERAPIJA

Moški
66 let
BCC



Foto: Jančar B



12 mes po RT

Moški
78 let
PCK



Ob koncu RT



Foto: Strojani P

RADIOTERAPIJA (foto: Jančar B)

Ženska
88 let
PCK



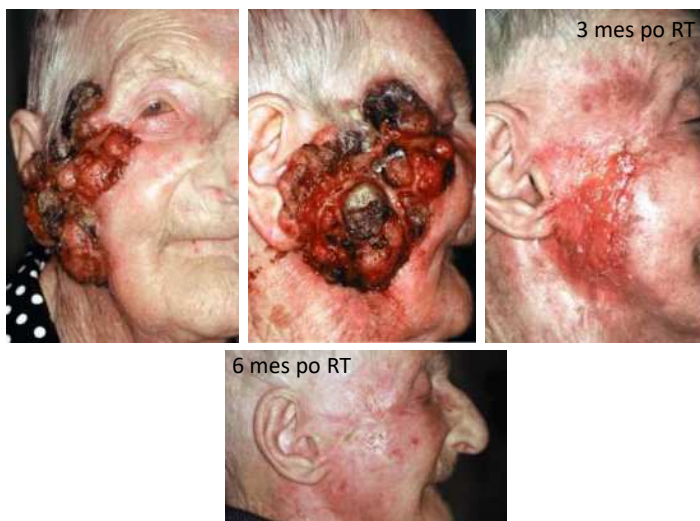
RADIOTERAPIJA (foto: Jančar B)

Ženska
64 let
PCK



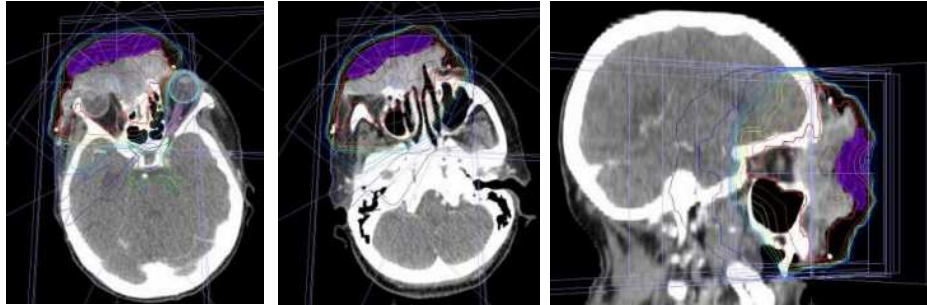
RADIOTERAPIJA (foto: Jančar B)

Ženska
97 let
PCK

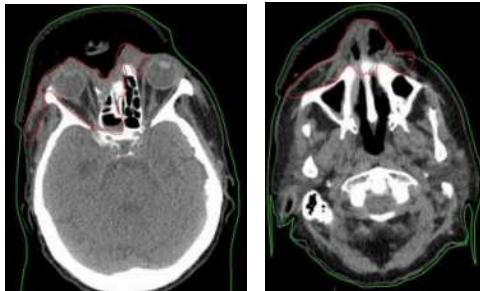


Ženska, 91 let,
BCK, cT4N0M0

RT1: 12 x 3 Gy v 21 dneh, IMRT



Ob koncu RT



PO koncu RT1:
dan 12 – enukleacija (D) & vstavitev proteze
dan 19 – RT2: 8 x 3 Gy v 14 dneh, IMRT
□ umrla 11 mes po Dg / 8 mes po RT2



Ob Dg



4 mes po RT



Foto: Strojan P

HVALA ZA POZORNOST!



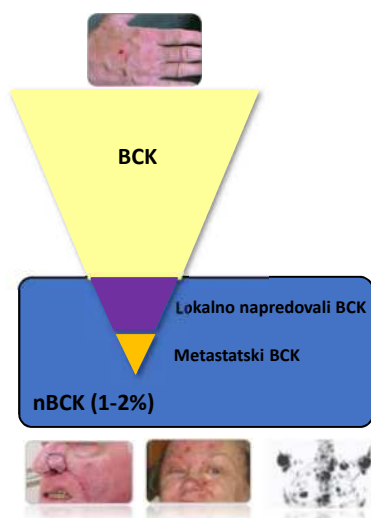
Sistemsko onkološko zdravljenje BCC

Janja Ocvirk



Ljubljana, 5.3.2020

Napređovali bazalnocelični karcinom



Lokalno napređovali BCC (lnBCC)

- Agresivna oblika bolezni s **poškodbo lokalnih tkiv**
- Pogoste **ponovitve** po operaciji
- Operacija bi povzročila **deformacijo**



Metastatski BCC (mBCC)

- **Redka, a resna** oblika BCC
- Vključuje prisotnost **metastaz** (npr. bezgavke, kosti, pljuča, jetra)¹
- **Slab izid** (mediana preživetja: 8–14 mesecev^{2,3}; 5-letna stopnja preživetja: 10%^{3,4})

1. Ting PF et al. J Cutan Med Surg 2005;9:10–15
2. von Domarus H, Stevens PJ. J Am Acad Dermatol 1984;10:1043–60
3. Lo JS et al. J Am Acad Dermatol 1991;24:715–19
4. Wong CSM et al. Br Med J 2003;327:794–8

Kriteriji za opredelitev napredovale oblike BCK

- Velikost lezije ≥ 10 mm
- Vrašćanje tumorja v okoljna tkiva in strukture
- Kirurško zdravljenje/obsevanje je kontraindicirano zaradi lege tumorja ali bi vodilo v znatno obolevnost/ deformacijo/izgubo funkcije
- Dve ali več ponovitev lezije na enakem mestu

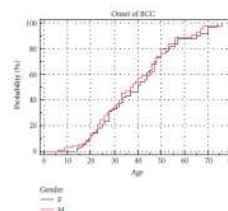


1. Basset-Seguín N. et al. Mol Cancer Ther 2015; 1-9

3

Sy. bazalnoceličnega nevusa (Gorlin Goltz)

- Redka AD dedna bolezen kože in drugih organov (1:19,000, M=Ž, mutacija PTCH gena)¹
- Od otroštva pojav:
BCK (lahko več tisoč)
palmoplantarne diskeratoze
pogostejši meduloblastom CŽS, ovarijski fibrosarkom
- Druge spremembe:
keratociste v čeljusti, spina bifida, kifoskolioza
- ŽIVČNI SISTEM alteracije v EKG-ju, kalcifikacija dure
- OČI povečan razmik med očmi, katarakta



1. Jones E.A et al. Journal of Skin Cancer Volume 2011, Article ID 217378

4

4

Tveganje za lokalno ponovitev

Tveganje za lokalno ponovitev	Majhno	Veliko
Trup, okončine	<20 mm	≥20mm
Lica, čelo, skalp, vrat	<10 mm	≥10mm
Centralni del obraza, veke, obrvi, periorbitalno, nos, ustnice, brada, mandibularno, uhlji in okrog uhljev, temporalno, spolovilo, roke, stopala	<6 mm	≥6mm
Klinična omejenost	Dobra	Slaba
Primarni vs. rekurentni	Primarni	Rekurentni
Predhodna radioterapija	Ne	Da
Imunosupresija	Ne	Da
Histološki podtip	Nodularni, superficialni	Mikronodularni, morfeiformni, infiltrativni
Perinevralna invazija	Ne	Da
Metoda zdravljenja	Kirurška (popolna ekscizija)	Lokalne destruktivne metode, nepopolna ekscizija

5

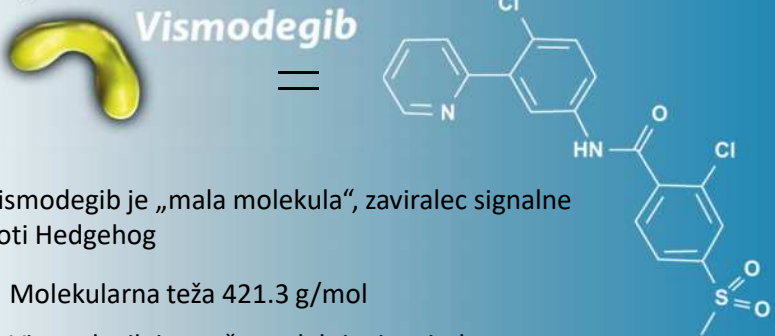
Kaj preostane bolniku, ko so vse lokalne možnosti zdravljenja izčrpane?



Puig S. Clin Transl Oncol DOI 10.1007/s12094-014-1272-9

6

Vismodegib je peroralni selektivni zaviralec signalne poti Hedgehog (HPI)

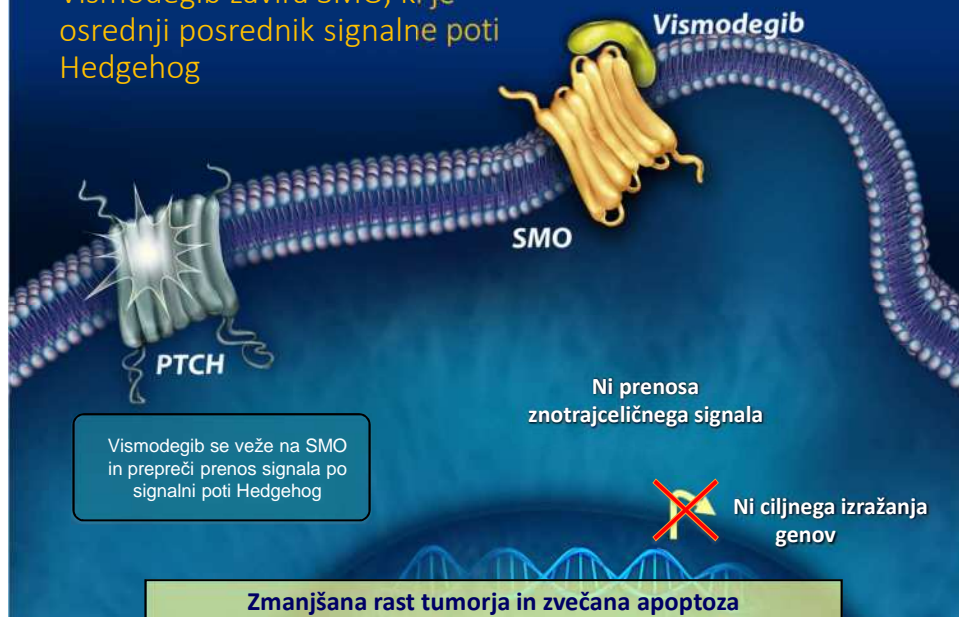


Vismodegib je „mala molekula“, zaviralec signalne poti Hedgehog

- Molekularna teža 421.3 g/mol
- Vismodegib je močan selektivni zaviralec receptorja SMO¹⁻⁴

1. Epstein EH. Nature Rev Cancer 2008;8:743-54
 2. Von Hoff DD et al. N Engl J Med 2009;361:1164-72
 3. Rudin CM et al. N Engl J Med 2009;361:1173-8
 4. Graham RA et al. J Clin Oncol 2010;28(suppl):Abst e13009

Vismodegib zavira SMO, ki je osrednji posrednik signalne poti Hedgehog



More than 2000 BCC patients treated with HPIs

Vismodegib

Trial	Design	Population
ERIVANCE BCC ¹	Single-arm, open-label pivotal phase 2 study	Advanced BCC (n=104)
US EAP ²	Single-arm, open-label, US-based expanded access study	Advanced BCC (n=119)
STEVE ³	Single-arm, open-label phase 2 study	Advanced BCC (n=1215)
RegiSONIC ⁴	Prospective, observational US-based disease registry	Advanced BCC and multiple (n=503)
Operable BCC ⁵	Non-randomised, open-label, 3-cohort phase 2 study	Operable BCC (n=74)
MIKIE ⁶	Randomised, double-blind, phase 2 study	Patients with multiple BCC (n=229)
VISMONEO ⁷	Open-label, non-comparative, neoadjuvant phase 2 study	BCC ≥3 cm in diameter in zones at intermediate risk of recurrence, or ≥2 cm in diameter in zones at higher risk of recurrence (n=55)

Sonidegib

Trial	Design	Population
BOLT ⁸	Randomised, double-blind, phase 2 study	Advanced BCC (n=230) 79 patients were treated with the approved dose

1. Sekulic A et al. N Engl J Med 2012;366:2171–2179; 2. Chang ALS et al. J Am Acad Dermatol 2014;70:60–69; 3. Basset-Séguin N et al. Eur J Cancer 2017;86:334–348; 4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01604252>; 5. Sofen H et al. J Am Acad Dermatol 2015;73:99–105; 6. Dréno B et al. Lancet Oncol 2017;18:404–12; 7. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02667574>; 8. Migden MR et al. Lancet Oncol 2015;16:716–28

STEVE: largest ever BCC study



✦ Primary objective: Safety

✦ Secondary objectives:

- ✦ Overall response
- ✦ Time to response
- ✦ Duration of response
- ✦ PFS and OS
- ✦ Quality of life

✦ Primary analysis

- ✦ Locally advanced BCC (n=1119), metastatic BCC (n=96)
- ✦ Median duration of treatment: 8.6 months
- ✦ 1068 patients (88%) discontinued treatment

OS, overall survival; PFS, progression-free survival
Basset-Séguin N et al. Eur J Cancer 2017;86:334–48

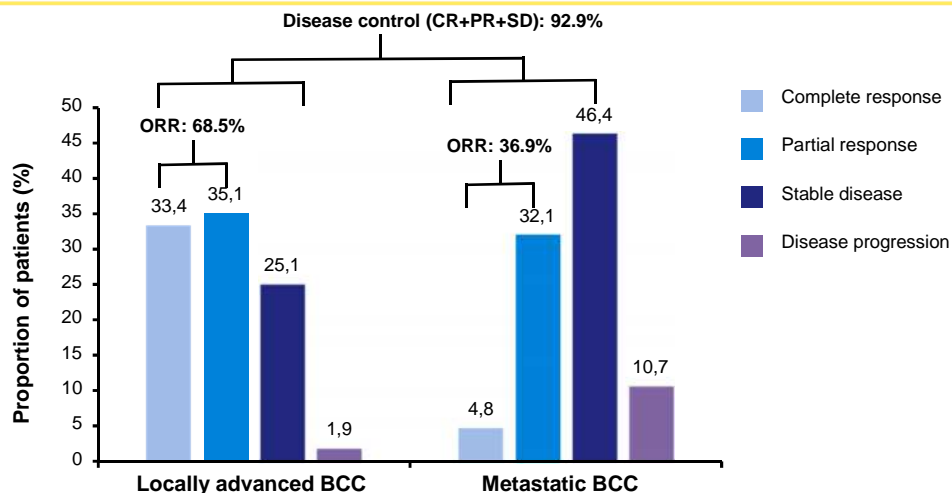
Most common TEAEs

TEAE	Grade					
	Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any TEAE	98	15	40	35	5	4
Muscle spasms	66	35	24	8	<1	0
Alopecia	62	36	24	1	<1	0
Dysgeusia	55	34	18	2	<1	0
Weight decreased	41	21	15	4	<1	0
Decreased appetite	25	16	8	2	0	0
Asthenia	24	15	8	2	<1	<1
Nausea	18	13	5	<1	0	0
Aguesia	18	10	7	1	<1	0
Fatigue	17	10	5	2	<1	0
Diarrhoea	16	11	4	1	0	0
Arthralgia	10	7	3	<1	0	0

✦ The majority of TEAEs were mild to moderate

TEAEs reported occurring in ≥10% patients. TEAEs defined as occurring between the first administration and 30 days after the last administration of study drug (inclusive)
 TEAE, treatment-emergent adverse event
 Basset-Séguin N et al. Eur J Cancer 2017;86:334–48

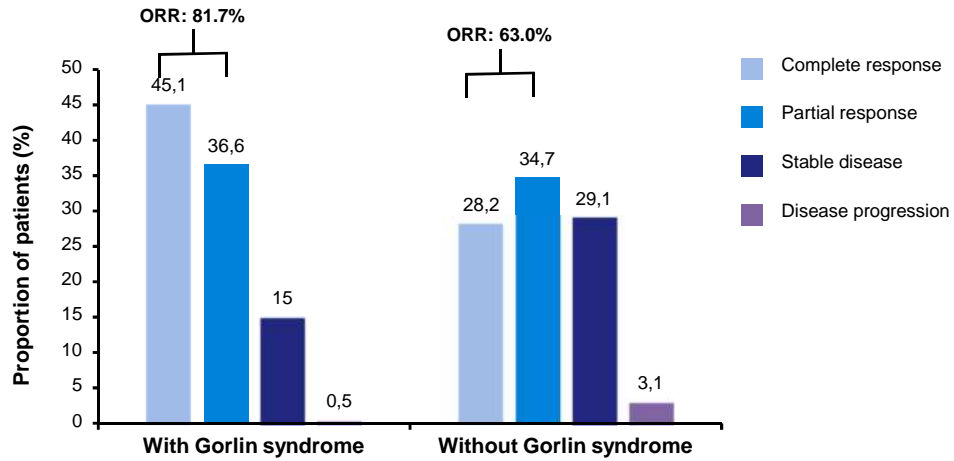
Response to treatment



- ✦ Median time to response: 3.7 months (95% CI 2.9–3.7) locally advanced BCC; NE (95% CI 5.5–NE) metastatic BCC
- ✦ Median DOR: 23.0 months (95% CI 20.4–26.7) locally advanced BCC; 13.9 months (95% CI 9.2–NE) metastatic BCC

Data based on patients with histologically confirmed measurable disease at baseline (n=1077 locally advanced BCC and n=84 metastatic BCC)
 CI, confidence interval; CR, complete response; DOR, duration of response; NE, not estimable; ORR overall response rate; PR, partial response; SD, standard deviation
 Basset-Séguin N et al. Eur J Cancer 2017;86:334–48

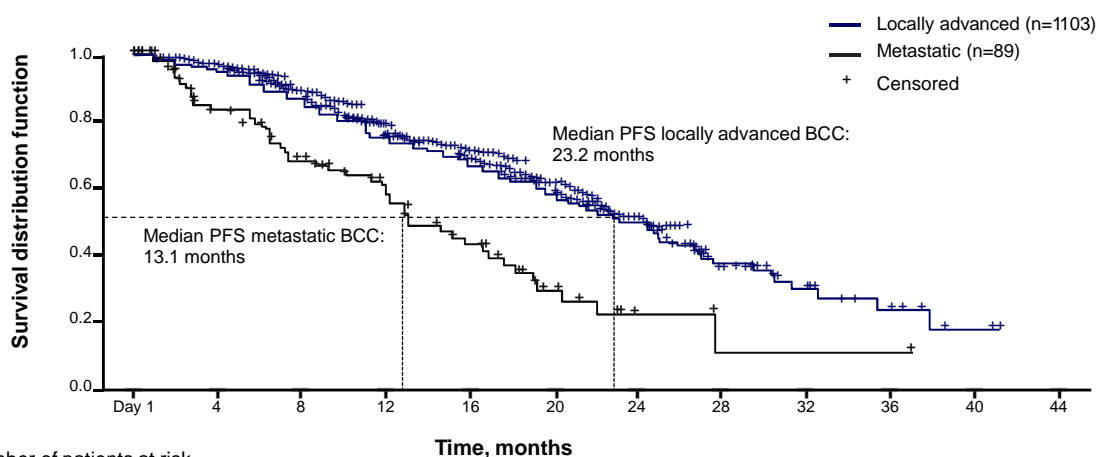
Response to treatment by Gorlin syndrome status



- ✦ Median DOR: 28.8 months (95% CI 24.8–NE) with Gorlin syndrome; 18.5 months (95% CI 16.4–20.8) without Gorlin syndrome
- ✦ Median time to response: 2.9 months (95% CI 2.8–3.7) with Gorlin syndrome; 3.7 months (95% CI 3.7–3.8) without Gorlin syndrome

Data based on patients with histologically confirmed measurable disease at baseline (n=218 with Gorlin syndrome and n=968 without Gorlin syndrome)
Basset-Séguin N et al. Eur J Cancer 2017;86:334–48

Progression-free survival



Number of patients at risk

	Day 1	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44
Locally advanced	1103	885	596	380	266	147	72	25	14	7	2	
Metastatic	89	68	51	36	23	10	3	1	1	1		

PFS, progression-free survival
Data based on patients with histologically confirmed BCC and available disease status at baseline (measurable/non-measurable) (n=1192)
Basset-Séguin N et al. Eur J Cancer 2017;86:334–48

STEVIE: primer z Onkološkega inštituta

23. 9. 2013



19. 12. 2013



31. 7. 2014



- Hitri odgovor na zdravljenje
- Neželeni učinki: alopecija gr. 2 po enem letu zdravljenja, zvišan CPK gr.1, mišični krči gr.1

15

STEVIE: primer z Onkološkega inštituta



8. 11. 2012

Bolnik z Gorlinovim sindromom (multipli BCK)



Neželeni učinki: alopecija gr.1 izguba teže gr.2 zvišan CPK gr.1-3



16. 10. 2014



16

Zdravljenje z vismodegibom v Sloveniji

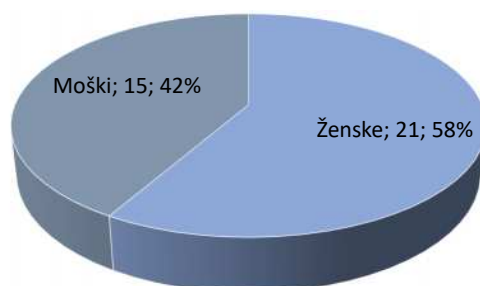
- Od leta 2015 v okviru klinične raziskave STEVIE
- Od leta 2017 v redni klinični praksi
- Število zdravljenih bolnikov 2017-2019 - 36:
 - 30 bolnikov z InBCK ali multipli BCK
 - 6 bolnikov z Goltz-Gorlin sindromom



InBCK = lokalno napredovali bazalnocelični karcinom

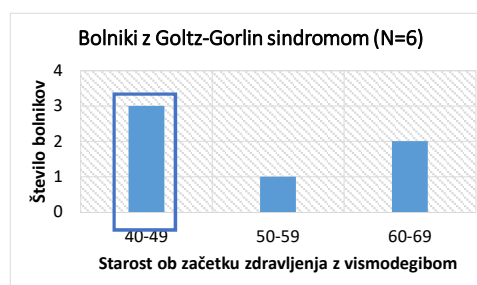
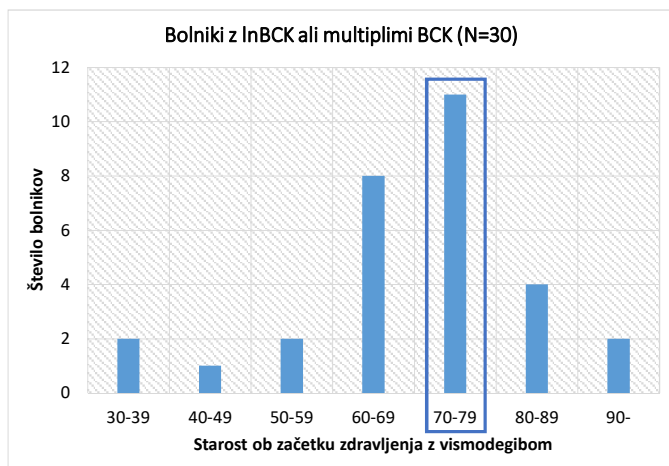
Karakteristike bolnikov: spol

BCK bolniki po spolu (N=36)



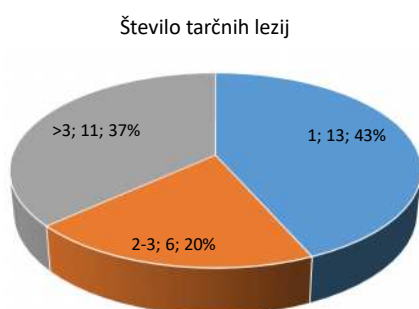
BCK = bazalnocelični karcinom

Karakteristike bolnikov: starost

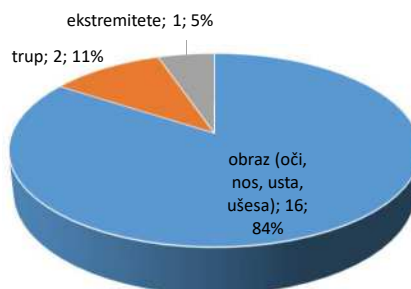


InBCK = lokalno napredovali bazalnocelični karcinom

Skupina bolnikov z InBCK ali multipli BCK (N=30)

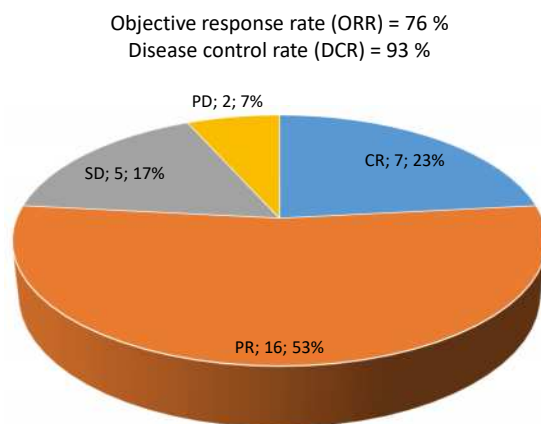


Lokalizacija tarčne lezije v primeru ene lezije (N=19)



InBCK = lokalno napredovali bazalnocelični karcinom

Izidi zdravljenja pri bolnikih z InBCK in multipli BCK



Varnost zdravljenja z vismodegibom

- Mediana trajanja zdravljenja (DoT) je bila **7,8 mesecev** (rang: 1,3-29,8) pri bolnikih z **InBCK + multipli BCK** in **27,1 mesecev** (rang: 4,8-86,4) pri bolnikih z **G-G sindromom**.
- Ob času analize je en bolnik v skupini InBCK + multipli BCK umrl (zaradi drugih vzrokov kot rak).
- Neželene dogodke katerekoli stopnje je imelo **97 %** bolnikov v skupini InBCK + multipli BCK in **83 %** bolnikov v skupini z G-G sindromom.
- Večina neželenih dogodkov v skupini **InBCK + multipli BCK** je bila stopnje 1 ali 2 (**96 %**), **4 %** je bilo neželenih dogodkov **stopnje 3: mišični krči** pri 3 bolnikih, **respiratorne infekcije, bruhanje in anemija** pri 1 bolniku vsak.
- Večina neželenih dogodkov v skupini z **G-G sindromom** je bila stopnje 1 ali 2 (**87 %**), **13 %** je bilo neželenih dogodkov **stopnje 3: mišični krči** pri 2 bolnikih, **izguba telesne teže** in **driska** pri 1 bolniku vsak.
- Neželenih dogodkov stopnje 4 ali 5 ni bilo.

Zaključki

- V redni klinični praksi je zdravljenje z vismodegibom učinkovito:
 - Pri bolnikih z **lnBCK + multiplim BCK**: je **ORR = 76 %** in **DCR = 93 %**
 - Pri bolnikih z **G-G sindromom**: je **ORR = 83 %** in **DCR = 100 %**
- Neželeni učinki so pogosti, vendar večinoma stopnje 1 ali 2.
- Z dobrim poznavanjem in obvladovanjem neželenih sopojavov zdravljenja, dosežemo klinične dobrobiti pri bolnikih z lnBCK, multiplimi BCK, kot tudi pri bolnikih z G-G sindromom.



Hvala za pozornost

24

Sistemsko onkološko zdravljenje ploščatoceličnega karcinoma kože

Janja Ocvirk

Ljubljana, 5.6.2020

Commonly Used Agents in Advanced CSCC Therapeutics

Single or combination therapies when surgery or radiation may no longer be an option.

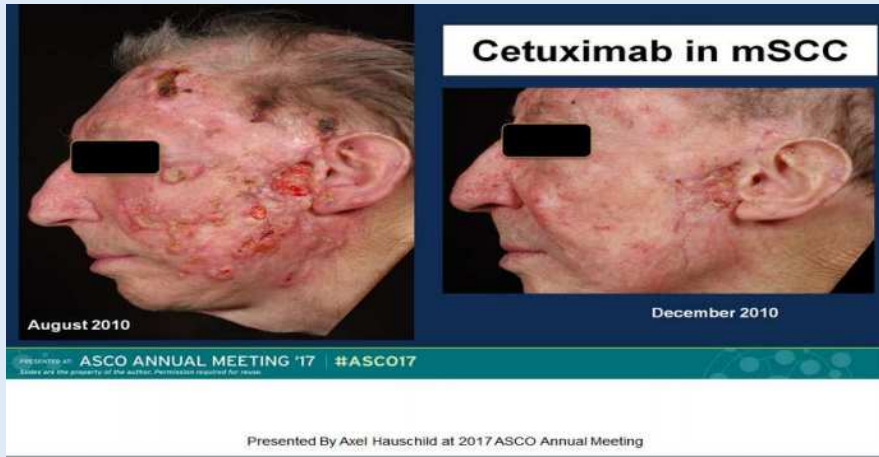
Chemotherapy

Platinum agents
Taxanes
5-FU
Capecitabine

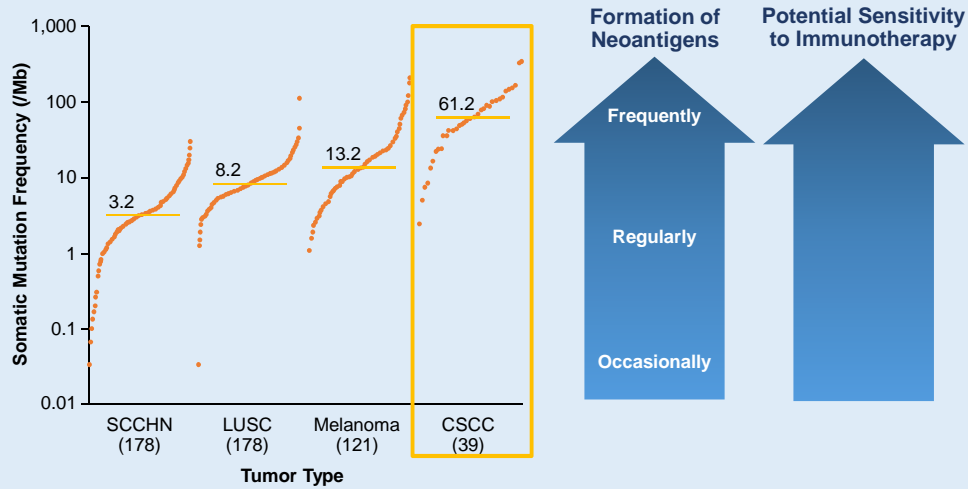
EGFR-Targeted Agents

Cetuximab
Erlotinib
Gefitinib
Panitumumab

NCCN Guidelines. V2.2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf. Accessed 29 Aug 2018.



Tumor Mutational Burden in CSCC



Red horizontal line and associated number in figure = median mutations per Mb.
 CSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; LUSC, lung squamous cell carcinoma; Mb, megabase of DNA; SCCHN, Squamous cell carcinoma of the head and neck.
 Pickering CR, et al. *Clin Cancer Res.* 2014;20:6582-6592.

Razlogi za imunoterapijo pri CSCC

- Velika obremenitev tumorskih mutacij (TMB) in imunogeni rak
 - Visoka TMB lahko prispeva k večji proizvodnji neoantigena, kar lahko poveča antigenost tumorja¹
- Imunosupresija je dobro opisan dejavnik tveganja za CSCC (zlasti pri bolnikih s presaditvijo organov)²
- PD-L1 ekspresijo so ugotovili pri napredovalem CSCC³

1. Pickering CR, et al. *Clin Cancer Res.* 2014;20:6582-92; 2. Euvrard E, et al. *N Engl J Med.* 2003;348:1681-1691.
3. Slater NA, et al. *J Cutan Pathol.* 2016;43:663-70.

Kandidati za immunoterapijo pri napredovalem CSCC

- Bolniki z napredovalim CSCC
 - Lokalno napredovala / metastatska bolezen
- Bolniki, s ponovitvami po predhodnih operacijah
- Bolniki, ki niso kirurški kandidati zaradi obolevnosti / potencialne izčrpanosti ali nizke stopnje zaupanja v jasne meje
- Bolniki, ki niso kandidati za radioterapijo



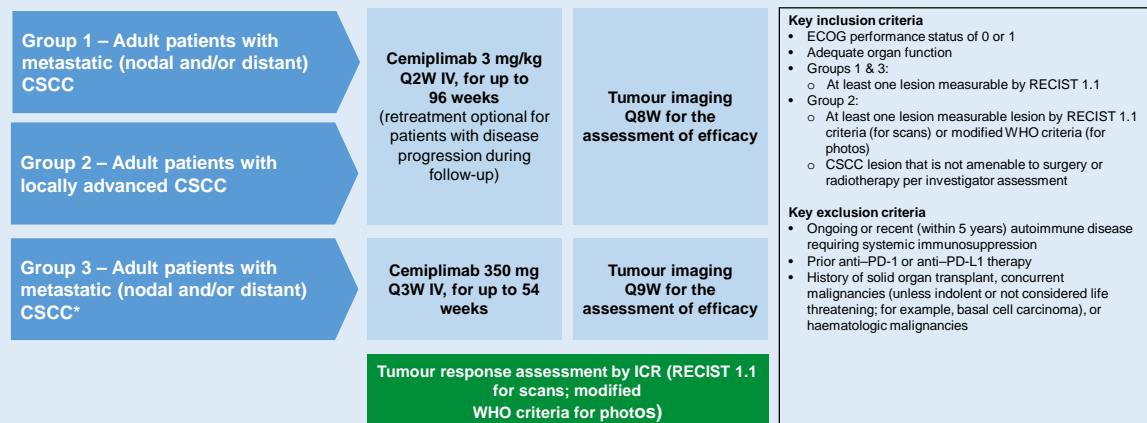
ORIGINAL ARTICLE

PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma

M.R. Migden, D. Rischin, C.D. Schmults, A. Guminski, A. Hauschild, K.D. Lewis, C.H. Chung, L. Hernandez-Aya, A.M. Lim, A.L.S. Chang, G. Rabinowits, A.A. Thai, L.A. Dunn, B.G.M. Hughes, N.I. Khushalani, B. Modi, D. Schadendorf, B. Gao, F. Seebach, S. Li, J. Li, M. Mathias, J. Booth, K. Mohan, E. Stankevich, H.M. Babiker, I. Brana, M. Gil-Martin, J. Homsí, M.L. Johnson, V. Moreno, J. Niu, T.K. Owonikoko, K.P. Papadopoulos, G.D. Yancopoulos, I. Lowy, and M.G. Fury

Migden MR, et al. *N Engl J Med.* 2018;379:341-351.

EMPOWER-CSCC-1 Study Design (NCT02760498)



*Data not yet available
CSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IV, intravenous; PD, programmed cell death; PD-L, PD-ligand; Q(n)W, every [n] weeks; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria In Solid Tumours version 1.1; WHO, World Health Organisation.

1. Guminski et al. *J Clin Oncol.* 2019;37 (suppl; abstr 9526) [poster presentation]. 2. Migden MR, et al. *J Clin Oncol.* 2019;37 (suppl; abstr 6015) [poster presentation].

Group 1: Data cut-off date: September 20, 2018
Group 2: Data cut-off date: October 10, 2018

Tumor Response Assessment by Independent Central Review in Patients with Advanced CSCC (Group 1 and 2)

	Metastatic CSCC (N=59) ¹	Locally Advanced CSCC (N=78) ²
Median duration of follow-up, months (range)	16.5 (1.1 – 26.6)	9.3 (0.8 – 27.9)
Best overall response, n (%)		
Complete Response (CR)	10 (16.9)	10 (12.8)
Partial Response	19 (32.2)	24 (30.8)
Stable Disease	9 (15.3)	28 (35.9)
Non-CR/non-PD [†]	4 (6.8)	0
Progressive Disease (PD)	10 (16.9)	9 (11.5)
Not evaluable [‡]	7 (11.9)	7 (9.0)
Objective response rate (ORR), % (95% CI)	49.2 (35.9–62.5)	43.6 (32.4–55.3)
ORR by INV % (95% CI)	49.2 (35.9–62.6)	52.6 (40.9–64.0)
Complete Response / Partial Response	4 (6.8) / 25 (42.3)	13 (16.7) / 28 (35.9)
Disease control rate, % (95% CI)	71.2 (57.9–82.2)	79.5 (68.8–87.8)
Durable disease control rate, % (95% CI) [§]	62.7 (49.1–75.0)	62.8 (51.1–73.5)
Median observed time to response, months (range) [¶]	1.9 (1.7–9.1)	1.9 (1.8–8.8)

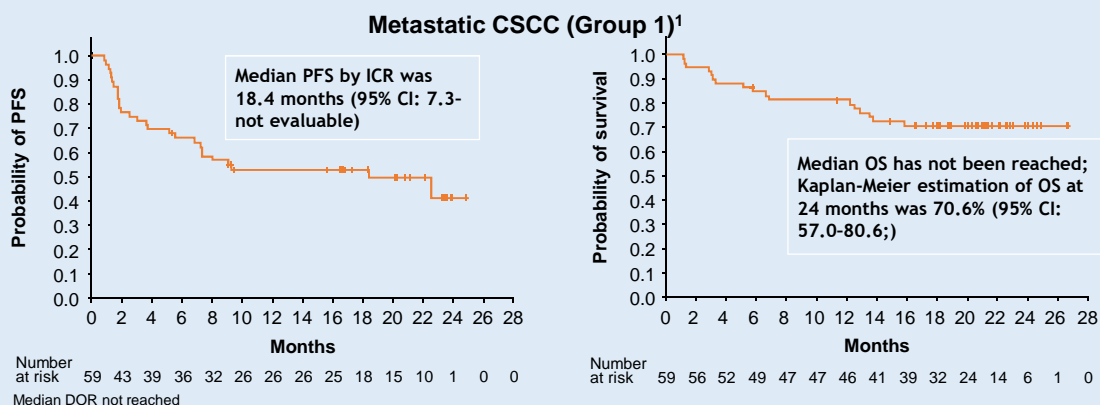
Data cut-off date: Sept 20, 2018 (Group 1); Oct 10, 2018 (Group 2)

[†]Patients with non-measurable disease on central review of baseline imaging. [‡]Include missing and unknown tumor response. [§]Defined as the proportion of patients without progressive disease for at least 105 days. [¶]Data shown are from patients with confirmed responses.

INV investigator assessment

1. Guminski et al. J Clin Oncol. 2019;37 (suppl; abstr 9526) [poster presentation]. 2. Migden MR, et al. J Clin Oncol. 2019;37 (suppl; abstr 6015) [poster presentation].

Kaplan–Meier Estimation Overall Survival, Progression-Free Survival, and Duration of Response in Advanced CSCC Patients



	Locally Advanced CSCC (Group 2) ²
Median PFS	NR
K-M Estimated PFS at 12 months	58.1% (95% CI: 43.7–70.0)
Median OS	NR
K-M Estimated OS at 12 months	93.2% (95% CI: 84.4–97.1)
Median DOR	NR

Group 1: Median duration of follow-up = 16.5 mos (range 1.1 – 26.6); Group 2: Median duration of follow-up = 9.3 mos (range 0.8 – 27.9)

Data cut-off date: Sept 20, 2018 (Group 1); Oct 10, 2018 (Group 2)

CI, confidence interval; CSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; ICR, independent central review; OS, overall survival; PFS, progression-free survival;

NR, not reached

1. Guminski et al. J Clin Oncol. 2019;37 (suppl; abstr 9526) [poster presentation]. 2. Migden MR, et al. J Clin Oncol. 2019;37 (suppl; abstr 6015) [poster presentation].

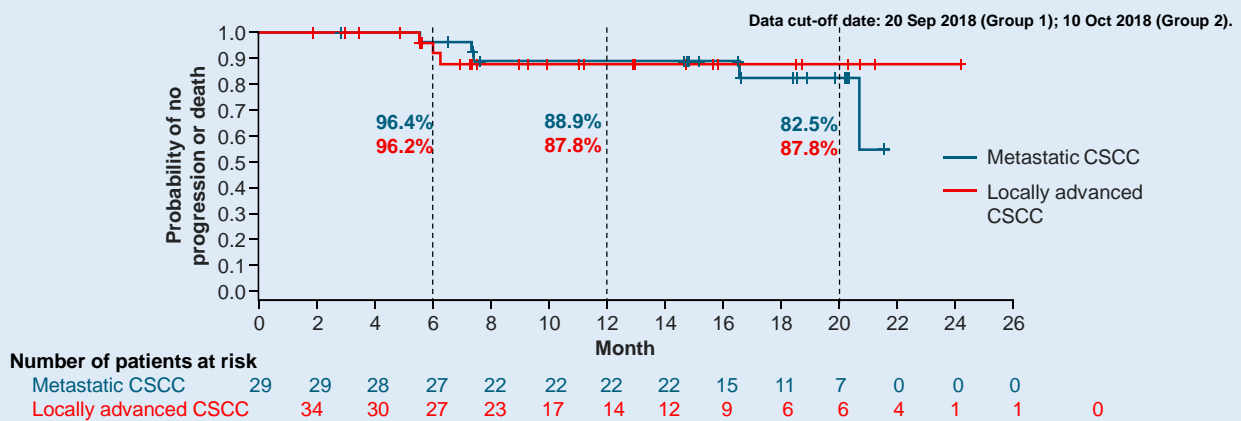
Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs), Regardless of Attribution, in Patients with Advanced CSCC

	Group 1 Metastatic CSCC (N=59) ¹		Group 2 Locally advanced CSCC (N=78) ²		Overall (N=137) ³	
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
Any	59 (100.0)	30 (50.8)	78 (100.0)	34 (43.6)	137 (100.0)	64 (46.7)
Serious	24 (40.7)	20 (33.9)	23 (29.5)	19 (24.4)	47 (34.3)	39 (28.5)
Led to discontinuation	6 (10.2)	4 (6.8)	6 (7.7)	5 (6.4)	12 (8.8)	9 (6.6)

Metastatic CSCC (Group 1) ¹	Locally advanced CSCC (Group 2) ²
Grade ≥3 TEAEs occurring in >1 patient > Cellulitis (n=4; 6.8%) > Pneumonitis (n=3; 5.1%) > Anemia, dyspnea, hypercalcemia, new primary CSCC, pleural effusion, and pneumonia (each n=2; 3.4%) Grade ≥3 TEAEs leading to treatment discontinuation > Pneumonitis (n=3; 5.1%) > Aseptic meningitis, confusional state, and neck pain (all in the same patient: n=1; 1.7%)	Grade ≥3 TEAEs occurring in >1 patient > Hypertension (n=6; 7.7%) > Pneumonia (n=4; 5.1%) > Hyperglycemia and cellulitis (each n=3; 3.8%) > Breast cancer, fall, hyponatremia, lymphopenia, muscular weakness, pneumonitis, sepsis, and urinary tract infection (each n=2; 2.6%) Grade ≥3 TEAEs leading to treatment discontinuation > Pneumonitis (n=2; 2.6%) > Encephalitis, hepatitis, increased aspartate aminotransferase, pneumonia, and proctitis (each n=1; 1.3%)

Data cut-off date: Sept 20, 2018 (Group 1); Oct 10, 2018 (Group 2)
 CSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; TEAE, treatment-emergent adverse event.
 1. Guminski et al. J Clin Oncol. 2019;37 (suppl; abstr 9526) [poster presentation]. 2. Migden MR, et al. J Clin Oncol. 2019;37 (suppl; abstr 6015) [poster presentation]. 3. Data on File, Regeneron Pharmaceuticals Inc.

EMPOWER-CSCC-1: Duration of response K-M estimated event-free probability by ICR in responding patients



Median duration of response has not been reached.

CSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; ICR, independent central review.

EMPOWER-CSCC-1: Progression-free and overall survival

	Group 1	Group 2	Group 3
	Metastatic CSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W N=59	Locally advanced CSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W N=78	Metastatic CSCC Cemiplimab 350 mg Q3W N=56
Progression-free survival*			
6 months	66.0% (52.0, 76.8)	71.5% (58.9, 80.9)	59.3% (45.0, 71.0)
12 months	53.1% (39.1, 65.2)	58.1% (43.7, 70.0)	44.6% (26.5, 61.3)
Overall survival*†			
12 months	81.3% (68.7, 89.2)	93.2% (84.4, 97.1)	76.1% (56.9, 87.6)

*Based on Kaplan Meier estimates, presented as % (95% confidence intervals). †Overall survival does not require central review
CSCC, cutaneous squamous-cell carcinoma; Q2W, every 2 weeks; Q3W, every 3 weeks
Cemiplimab SmPC, available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_hr.pdf; accessed January 2020

PD 1 antibodies in SCC

Beafore treatment

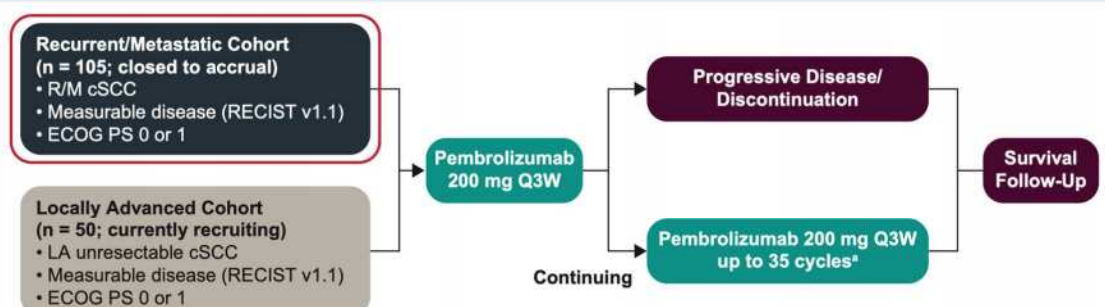


After treatment

Boradori et al. Br J Dermatol, 2016. 175: 1382-6

Pembrolizumab for Recurrent/Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Efficacy and Safety Results From Phase 2 KEYNOTE-629 Study

Studiendesign



Primary end point

- ORR

Secondary end points

- DOR • DCR • PFS • OS • Safety

CR, complete response; cSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; DCR, disease control rate; DOR, duration of response; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LA, locally advanced; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; Q3W, every 3 weeks; R/M recurrent and/or metastatic.

*Patients who discontinue treatment after achieving CR may be eligible to receive an additional 17 cycles of pembrolizumab if disease progression occurs.

J.-J. Grob et al., KEYNOTE-629 Efficacy and Safety of pembrolizumab in patients with R/M cSCC, Poster presented at ESMO 2019

Pembrolizumab for Recurrent/Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Efficacy and Safety Results From Phase 2 KEYNOTE-629 Study

Summary of Confirmed Responses in the R/M Cohort

	Total Total n = 105	First Line First Line n = 14	Second Line Second Line and Beyond n = 91
Objective response rate, % (95% CI)^a	34.3 (25-44)	50.0 (23-77)	31.9 (23-43)
Disease control rate, % (95% CI)^b	52.4 (42-62)	64.3 (35-87)	50.5 (40-61)
Best overall response, n (%)			
Complete response	4 (3.8)	2 (14.3)	2 (2.2)
Partial response	32 (30.5)	5 (35.7)	27 (29.7)
Stable disease	31 (29.5)	3 (21.4)	28 (30.8)
Stable disease ≥12 weeks	19 (18.1)	2 (14.3)	17 (18.7)
Progressive disease	28 (26.7)	4 (28.6)	24 (26.4)
Not evaluable ^c	2 (1.9)	0	2 (2.2)
Not assessed ^d	8 (7.6)	0	8 (8.8)

BICR, blinded independent central review; R/M, recurrent and/or metastatic. Tumor response was assessed by BICR using RECIST v1.1.

^aIncludes complete and partial responses. ^bIncludes stable disease ≥12 weeks, partial responses, and complete responses.

^cPostbaseline assessment available but not evaluable.

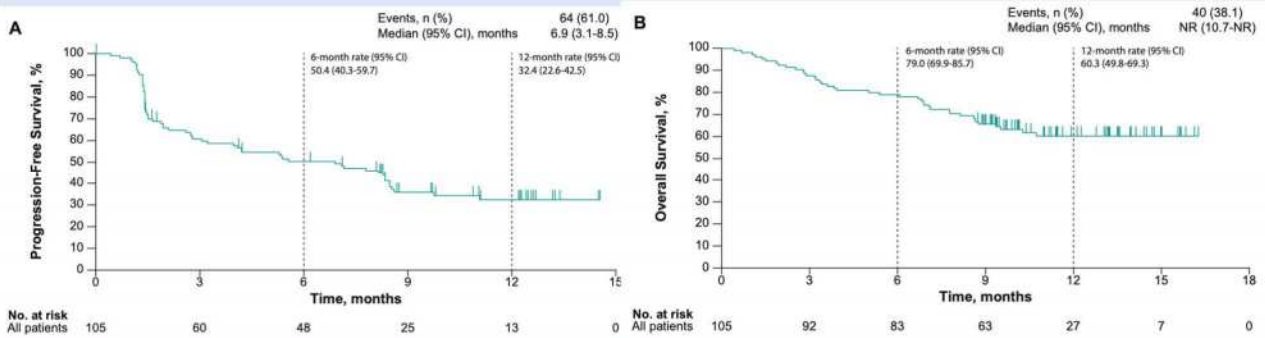
^dNo postbaseline assessment available for response evaluation.

J.-J. Grob et al., KEYNOTE-629 Efficacy and Safety of pembrolizumab in patients with R/M cSCC, Poster presented at ESMO 2019

Pembrolizumab for Recurrent/Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Efficacy and Safety Results From Phase 2 KEYNOTE-629 Study

PFS^a in the R/M Cohort

OS^a in the R/M Cohort



NR, not reached; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; R/M, recurrent and/or metastatic.
^aFrom product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

J.-J. Grob et al., KEYNOTE-629 Efficacy and Safety of pembrolizumab in patients with R/M cSCC, Poster presented at ESMO 2019

Pembrolizumab for Recurrent/Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Efficacy and Safety Results From Phase 2 KEYNOTE-629 Study

Effects of Pembrolizumab Monotherapy in 2 Patients With R/M cSCC



(A) 80-year-old male patient with cSCC at the temple who previously received surgery, at baseline, after 6 weeks of treatment, and at the most recent follow-up.

(B) 87-year-old female patient with cSCC at the jaw who previously received systemic therapy and radiation, at baseline, after 6 weeks of treatment, and at the most recent follow-up.

cSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; R/M, recurrent and/or metastatic.

J.-J. Grob et al., KEYNOTE-629 Efficacy and Safety of pembrolizumab in patients with R/M cSCC, Poster presented at ESMO 2019

Zaključki

- Incidenca narašča
- Številne mutacije pri UV-induciranem raku
- Kirurgija je standardna terapija za nezapletene primere
- Imunoterapija je novo standardno zdravljenje za napredovale SCC

SISTEMSKO ONKOLOŠKO ZDRAVLJENJE BCC – PRIKAZ PRIMERA

KATJA LESKOVŠEK, DR. MED.

IZR. PROF. DR. JANJA OCVRK, DR. MED.

GOSPA, 67 LET

- DA: negativna za kožne tumorje.
- Dosedanje bolezni:
 - hipotiroza,
 - stanje po prebolelem virusnem hepatitisu.
- Kadilka.
- Redna terapija:
 - Euthyrox.
- Brez alergij.

JUNIJ 2019

SB Murska Sobota
Infekcijski oddelek

- okužba oslabelost, anemija, hipotiroza
- **CT trebuha (03.06.2019):** tumorska formacija na koži levo spodaj, kavdalno prehaja v globlje strukture, ob simfizi levo sega v globino 2,5 cm, obojestransko ob simfizi drobne bezgavke

Urgentna
Dermatološka ambulanta

- 30 x 12 cm ulkus na trebuhu levo spodaj, dokaj globok, zg. rob privzdignjen nad nivo kože, vijolično-rdeče obarvan, krvava sekrecija
- 1 cm uleknjeno žarišče na čelu, v celoti prekrito z luskami; dermatoskopsko na zg. robu drobne razširjene žilice
- **punch biopsija** sprememb (05.06.2019)

Patohistološki izvid:
BAZALNOCELIČNI KARCINOM

I. PREGLED – 17.06.2019

- PS po WHO: 3-4.
- Dermatološki status:
 - 30 x 12 cm ulkus,
 - 1 cm uleknjena sprememba na sredini čela.
- laboratorij: Hb 116, ALT 0.57, CRP 17,8.
- Brez predhodnih lokalnih zdravljenj.
- **Lokalno napredovali BCC trebuha.**
- 2 tarčni leziji, 2 lokalizaciji.

Uvedba tarčnega zdravljenja – VISMODEGIB 150 mg/dan.

I. PREGLED – 17.06.2019



PO I. CIKLU VISMODEGIBA

- Še vedno hospitalizirana, PS po WHO: 3-4.
- Pljučnica z izlivom – antibiotična terapija.
- Dermatološki status:
 - trebuh: 25 x 12 cm, robno celjenje, brez dvignjenih robov, brez sekrecije,
 - čelo: 0,7 cm.

NU:
- slabši okus

PO 3. CIKLU

- DSO.
- Samostojno pokretna, PS po WHO: 2.
- Dermatološki status:
 - trebuh: 10 x 5 cm medialno in 7 x 3 cm lateralno, okolica rožnata,
 - čelo: 0,7 cm.
- Laboratorij: ALT, AST <1,5 x ULN.

NU:
- slabši okus
- izpadanje las

PO 5. CIKLU

- Dermatološki status:
 - trebuh: ulkus v večini preraščen, manjša razjeda, iz katere izteka,
 - čelo: komaj vidna sprememba.
- Laboratorij: SR 37, CRP 8,2 L12.

NU:
- slabši okus
- izpadanje las
- bolečina v ramenskih obročih
- jutranja okorelost sklepov rok
- krči v mišicah

PO 5. CIKLU



PO 6. CIKLU

- Izrazite bolečine v ramenskih obročih.
- Ostali NU enaki kot po 5. ciklu.
- Dermatološki status:
 - trebuh: ulkus zaceljen ingvinalno levo, en majhen predel pokrit z lusko, koža na zacelitvi pordela,
 - čelo: komaj vidna sprememba.
- Zelo dober klinični odgovor.

Ukinitev vismodegiba
za 2 meseca zaradi NU
ob
dobrem kliničnem regresu
bolezni.

PO 6. CIKLU



ZAKLJUČEK ZDRAVLJENJA - 03.02.2020

- Pokretna s hojico, brez bolečine v mišicah in kosteh, lasje izpadli.
- Dermatološki status:
 - trebuhu: del prekrit s krusto,
 - čelo: praktično brez vidne spremembe.
- Bolnica ne želi več nadaljevati zdravljenja zaradi NU.

**Zelo dober
klinični regres
bolezni.**

OB ZAKLJUČKU ZDRAVLJENJA



POVZETEK

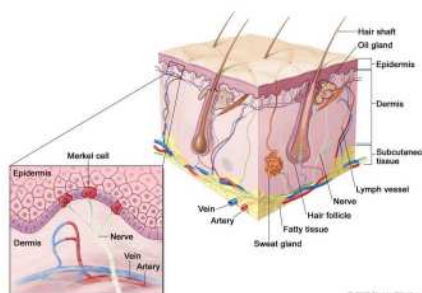
- Lokalno napredovali BCC.
- Dve tarčni leziji, dve lokalizaciji.
- Brez predhodnih lokalnih zdravljenj.
- Uvedba tarčnega zdravljenja: 17.06.2019.
- Skupno 6 ciklov vismodegiba.
- Zaključek tarčnega zdravljenja zaradi neželenih stranskih učinkov: 03.02.2020.
- NU: disgevizija, alopecija, artralgijska, mialgijska, krči v mišicah, zvišana ALT < 1,5 X ULN.
- Dosežen zelo dober klinični odgovor.

Priporočila za obravnavo bolnikov s karcinomom Merklovih celic

Marko Hočevar, Primož Strojan, Janja Ocvirk, Martina Reberšek, Marko
Boc, Barbara Perić, Boštjan Luzar, Jože Pižem, Olga Blatnik, Katarina
Karner, Tomi Bremec

Karcinom Merklovih celic

- redek, agresiven nevroendokrini karcinom kože
- starejši in svetlopolti ljudje
- 1972 Cyril Toker "trabekularni karcinom" kože
- Nastane iz
 - Merklovih celic – kožni mehanoreceptorji
 - Nezrela pluripotentna matična celica



Epidemiologija

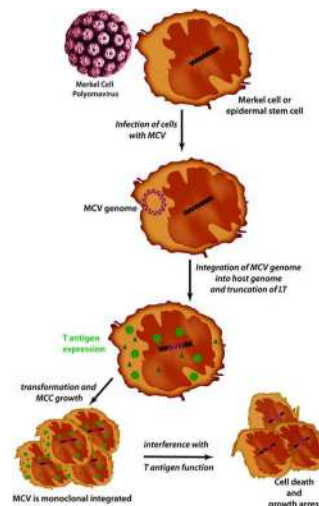
- Incidenca ↑ po celem svetu
 - Švedska
 - 1993 0,18/100 000
 - 2007 0,33/100 000
- Najvišja incidenca Avstralija in Nova Zelandija
 - Queensland 2006 - 2010 1,6/100 000
- Slovenija
 - 2005- 2014 64 bolnikov
 - 2 do 12/leto → 0,1 – 0,6/100 000

Etioopatogeneza

- okužba s poliomavirusom Merklovih celic (*Merkel cell polyomavirus* - MCPyV)
 - 80% vseh MCC
- UV sevanje
 - na soncu izpostavljenih delih kože pri svetlopoltih
 - na geografskih predelih z višjim ultravijoličnim B (UVB) solarnim indeksom
- Imunosuprimiranost
 - pospeši razmnoževanje MCPyV

Merkel cell polyomavirus - MCPyV

- 5400 bp dvojnovijačni DNA virus
- Veliki in mali T onkoprotein
- survivin → retinoblastoma protein



Klinična slika

- Neboleč, hitro rastoč, čvrst, sijoč, rdečkast ali modrikast nodus
- **AEIOU**
 - asimptomatski (*Asymptomatic*)
 - hitro rastoč (*Expanding rapidly*)
 - imunosuprimirani (*Immune suppression*)
 - starejših od 50 let (*Older than 50 years age*)
 - UV sevanju izpostavljeni predeli kože (*Ultraviolet- -exposed area/fair skin*)
- nima značilne dermoskopske slike



Diferencialna diagnoza

- bazalocelični karcinom
- ploščatocelični karcinom
- amelanotični melanom
- kožni limfom
- kožne metastaze
- piogeni granulom
- lipom
- adneksalni tumorji

Diagnoza

- citološka punkcija
- kirurška biopsija s 5 mm varnostnim robom

Patologija (standardiziran sinoptičen izvid)

- maksimalni premer tumorja
- nivo invazije/debelina tumorja
- število mitoz, (Ki67/MIB1)
- histološki tip rasti (nodularni, infiltrativni)
- histološki podtip tumorja (intermediarni, drobnocelični, trabekularni, kombinirani)
- limfocitna infiltracija tumorja
- regresija
- limfovaskularna invazija
- in-transit zasevki
- prisotnost pridruženega tumorja (KLL, ploščatocelični karcinom, melanom, adneksalni tumorji kože)
- kirurški robovi

Imunofenotipizacija tumorja

- imunohistokemični označevalci s katerimi izključimo tudi ostale diferencialno diagnostične možnosti (melanom, limfom, zasevki neuroendokrinega karcinoma v kožo, rabdomiosarkom...)
- klasičen imunofenotip MCC
 - CK20 +, CAM 5.2 +, CK-AE1/AE3 +, CD56+, kromogranin +, sinaptofizin +, neurofilament + in nevron specifična enolaza +.

Zamejitev

- palpacija regionalnih bezgavk
- slikovne zamejitvene preiskave
 - klinično prisotni regionalni zasevki
 - simptomi in znaki sistemskega razsoja
 - FDG PET-CT ali CT vratu/prsnega koša/trebuha/medenice s kontrastom in MRI glave
- opcijsko MCPyV onkoprotein protitelesa v serumu.
 - seronegativni večje tveganje ponovitve bolezni
 - seropozitivni – naraščajoč titer zgodnji pokazatelj ponovitve bolezni

Prognostični dejavniki

- velikost primarnega tumorja
- preraščanje v sosednje strukture (fascija, mišica, hrustanec ali kost)
- debelina Breslow
- kirurški robovi
- limfovaskularna invazija
- mitotski indeks
- tip rasti
- limfocitna infiltracija
- prisotnost sekundarnih rakov
- regionalni zasevki

TNM

TX	Primarnega tumorja ni mogoče oceniti
T0	Primarnega tumorja ni
Tis	In situ primarni tumor
T1	Klinično največji premer tumorja ≤ 2 cm
T2	Klinično največji premer tumorja > 2 cm a ≤ 5 cm
T3	Klinično največji premer tumorja > 5 cm
T4	Primarni tumor sega v fascijo, mišico, hrustanec ali kost

TNM

NX	Regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti (predhodno odstranjene, habitus)	pNX	Regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti (predhodno odstranjene, habitus)
N0	Klinični pregled in/ali slikovna diagnostika ne odkrijeta reg. zasevkov	pN0	Reg.zasevkov patohistološka analiza ne potrdi
N1	Zasevki v reg. bezgavkah	pN1	Zasevki v reg. bezgavkah
		pN1a(sn)	Klinično okultni zasevki v reg.bezgavkah odkriti z SNB
		pN1a	Klinično okultni zasevki v reg.bezgavkah odkriti po disekciji lože
		pN1b	Klinično in/ali s slikovno diagnostiko odkriti zasevki v reg.bezgavkah potrjeni mikroskopsko
N2	In transit zasevki v odsotnosti reg. zasevkov	pN2	In transit zasevki v odsotnosti reg. zasevkov
N3	In transit zasevki skupaj z reg. zasevki	pN3	In transit zasevki skupaj z reg. zasevki

TNM

M0	Klinični pregled ali slikovna diagnostika ne odkrijeta oddaljenih zasevkov	M0	Klinični pregled ali slikovna diagnostika ne odkrijeta oddaljenih zasevkov
M1	Oddaljeni zasevki odkriti s kliničnim pregledom in/ali slikovno diagnostiko	pM1	Oddaljeni zasevki potrjeni mikroskopsko
M1a	Odd. zasevki kože, podkožja ali bezgavk izven reg.lože	pM1a	Odd. zasevki kože, podkožja ali bezgavk izven reg.lože potrjeni mikroskopsko
M1b	Pljučni zasevki	pM1b	Pljučni zasevki potrjeni mikroskopsko
M1c	Zasevki drugih visceralnih organov	pM1c	Zasevki drugih visceralnih organov potrjeni mikroskopsko

TNM

Klinični stadij				Patološki STADIJ			
Tis	NO	M0	0	Tis	NO	M0	0
T1	NO	M0	I	T1	NO	M0	I
T2-3	NO	M0	IIA	T2-3	NO	M0	IIA
T4	NO	M0	IIB	T4	NO	M0	IIB
T0-4	N1-3	M0	III	T1-4	N1a(sn) ali N1a	M0	IIIA
				T0	N1b	M0	IIIA
				T1-4	N1b-3	M0	IIIB
T0-4	Katerikoli N	M1	IV	T0-4	Katerikoli N	M1	IV

Zdravljenje

multimodalno ↔ multidisciplinaren konzilij

- Kirurgija
- Radioterapija
- Sistemsko zdravljenje

Kirurgija

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

Primarna lezija

- Ekscizijska biopsija
 - Varnostni rob 5 mm
 - Orientacija v smeri limfnih poti



Primarna lezija - histologija

Adekvaten rob 5 mm

- Benigno
- bazalnocelični karcinom
- ploščatocelični karcinom
- kožni limfom
- kožne metastaze
- piogeni granulom
- lipom
- adneksalni tumorji

Neadekvatn rob 5 mm

- Karcinom Merklovih celic
- Amelanotični mlanom

Primarna lezija - radikalna ekscizija

- široka ekscizija z 1 – 2 cm lateralnega varnostnega roba
- do spodaj ležeče fascije
- obsežno podminiranje tkiva ali rekonstrukcija defekta odložena do potrditve negativnih kirurških robov !!
- defekta ni možno primarno zašiti → kritje s kožnimi presadki in ne lokalnimi režnji

Kirurgija

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

Regionalne metastaze

Klinično ugotovljene

- Radikalna limfadenektomija
 - En-block odstranitev celotne bezgavčne lože

Klinično okultne

- BVB (biopsija varovalne bezgavke)

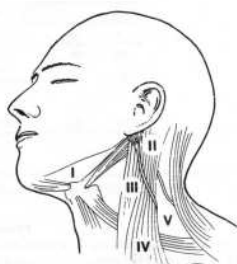
Radikalna limfadenektomija

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

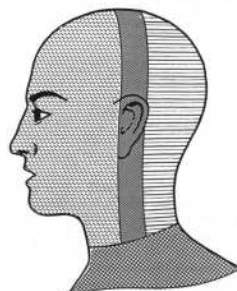
Vratna limfadenektomija

Kompletna

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



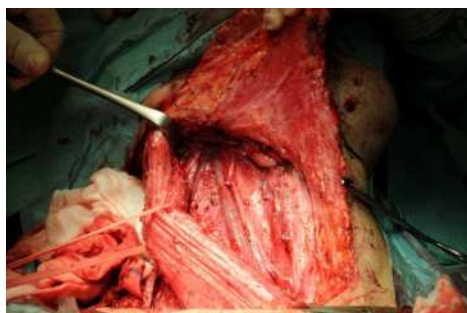
Selektivna



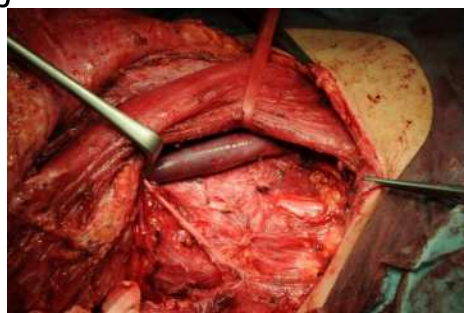
- SND I-IV or I-III plus parotidectomy
- SND II-V
- MRND plus parotidectomy
- SND III-V

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

Vratna limfadenektomija



- Nivoji I-III

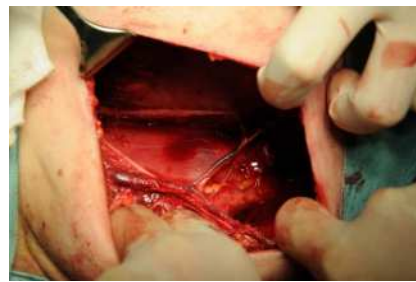


- Nivoja IV, V



Aksilarna limfadenektomija

- Kompletna
 - Nivoji I-III



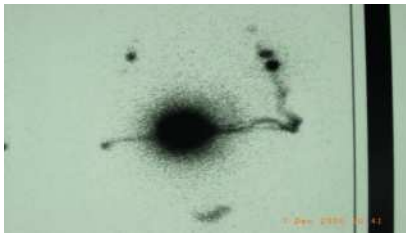
Ingvinalna limfadenektomija

- Superficialna (ingvinalna)
- Globoka (ingvinoiliakalna)



BVB

- Limfoscintigrafija
- Patnt Blue modriilo
- Sonda



Kirurgija

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

In transit metastaze

- Multifokalne kožne ali podkožne metastaze, ki se širijo po limfatičnem sistemu distalno in/ali proksimalno od mesta 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



Kirurgija

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

Metastazektomija (oligometastatska bolezen)

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

Radioterapija

Primarni tumor

- premer < 1 cm, široka ekscizija, z negativnimi prognozičnimi dejavniki (limfovaskularna invazija, imunosupresija) → pooperativna RT
- premer >1 cm, široka ekscizija → pooperativna RT
- neoperabilen tumor, bolnik zavrne/ni primeren za operativni poseg, operacija bi povzročila nesprejemljivo morbiditeto → definitivna RT

Regionalne bezgavke

- cN0, BVB ni bila narejena ali je bila izvedena neuspešno/tehnično neustrezno → RT drenažnega področja
- cN0, BVB negativna IN:
 - predhodno narejena ekscizija primarnega tumorja (možnost spremenjenih drenažnih poti) *ali*
 - imunohistokemija varovalne bezgavke ni/neustrezno narejena
 - področje glave in vratu (aberantna limfatična drenaža in pogosto multipli drenažni bazeni)
 - imunosupresija (npr. po transplantaciji organa)
- → možnost lažno negativnega izvida → RT drenažnega področja
- cN0, BVB pozitivna → pooperativna RT (po disekciji bezgavk drenažnega področja, samo pri *znatnem tumorskem bremenu*)
- cN+ → pooperativna RT (po disekciji bezgavk drenažnega področja, če so s karcinomom preraščene *multiple* bezgavke in/ali je prisotno *ekstrakapsularno širjenje*)
- cN0, BVB pozitivna ALI cN+: bolnik odkloni/ni sposoben za operativni poseg → definitivna RT

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY¹

Local Disease:

- Adjuvant chemotherapy not recommended

Regional Disease:

- Clinical trial (preferred)
- Adjuvant chemotherapy not routinely recommended as survival benefit has not been demonstrated in available retrospective studies, but could be used on a case-by-case basis if clinical judgement dictates
 - ▶ Cisplatin ± etoposide
 - ▶ Carboplatin ± etoposide

Disseminated Disease:

- Clinical trial (preferred)
- Avelumab²
- Pembrolizumab²
- Nivolumab²
- As clinical judgment dictates for patients with contraindications to checkpoint immunotherapy:
 - ▶ Cisplatin ± etoposide
 - ▶ Carboplatin ± etoposide
 - ▶ Topotecan
 - ▶ (CAV): Cyclophosphamide, doxorubicin (or epirubicin), and vincristine

¹When available and clinically appropriate, enrollment in a clinical trial is recommended. The literature is not directive regarding the specific chemotherapeutic agent(s) offering superior outcomes, but the literature does provide evidence that Merkel cell carcinoma is chemosensitive, although the responses are not durable, and the agents listed above have been used with some success.

²Preliminary data from non-randomized trials in patients with MCC demonstrate that rates of durable response are improved with PD-1/PD-L1 blockade compared with cytotoxic therapy. The safety profiles for checkpoint immunotherapies are significantly different from cytotoxic therapies. Consult prescribing information for recommendations on detection and management of immune-related adverse events associated with checkpoint immunotherapies. Clinician and patient education is critical for safe administration of checkpoint immunotherapies.

napredovali KMC

- Do leta 2017 ni standardov sistemskega zdravljenja:
 - kemoterapija 1. linije: ORR \approx približno 57% mediane PFS 3 mesece
 - 2. linija kemoterapije: ORR \approx 23% z omejeno trajnostjo (trajanje odziva \approx 4 mes; srednji PFS, 61 dni; 6-mesečni trajni odziv, 6,7%)

Za bolnike, ki so napredovali po sistemski kemoterapiji 1L ni bilo vzpostavljene 2L terapije

1Lebbe C, et al. Eur J Cancer 2015;51(16):2396-2403; 2. NCCN guidelines. MCC. 2016.v1.;3 Iyer JG, et al. J Clin Oncol 2014;32(Do not duplicate or distribute without Suppl):Abstract 9091 and unpublished data

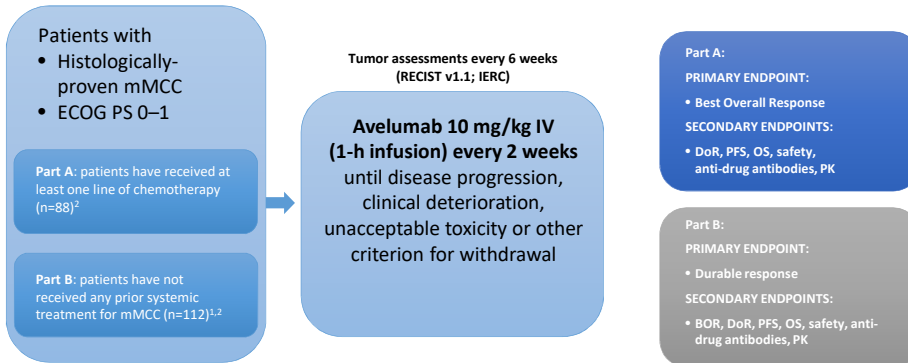
Razlog za uporabo imunoterapije pri mKMC

- PD-L1 se izraža v Merklvih tumorskih celicah in infiltratih sosednih imunskih celic¹
- Disfunkcija MCPyV-specifičnih T celic²
 - Nivoji CD8 T celic se zvišajo z večjim tumorskim bremenom
 - Exhausted fenotip (PD-1⁺, Tim-3⁺)
- MCPyV-negativni tumorji imajo večje breme mutacij in neoantigenov³

1. Lipson EJ, et al. *Cancer Immunol Res.* 2013;1(1):54-63;2. Afanasiev O, et al. *Clin Cancer Res.* 2014;19(19):5351-60;3. Goh G, et al. *Oncotarget.* 2016;7(3):3403-15.

JAVELIN MERKEL 200

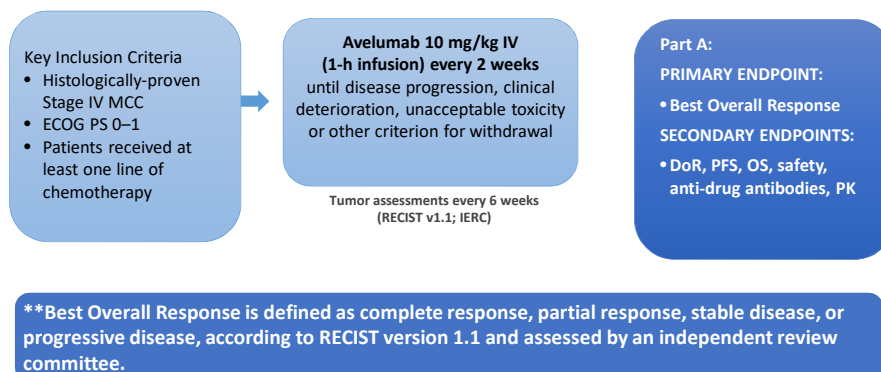
N=200 (estimated) A phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell carcinoma



1. [NCT02155647](#). Available at ClinicalTrials.gov (accessed Oct 2017). 2. Kaufman HL et al. Lancet Oncol 2016;17:1374–85.

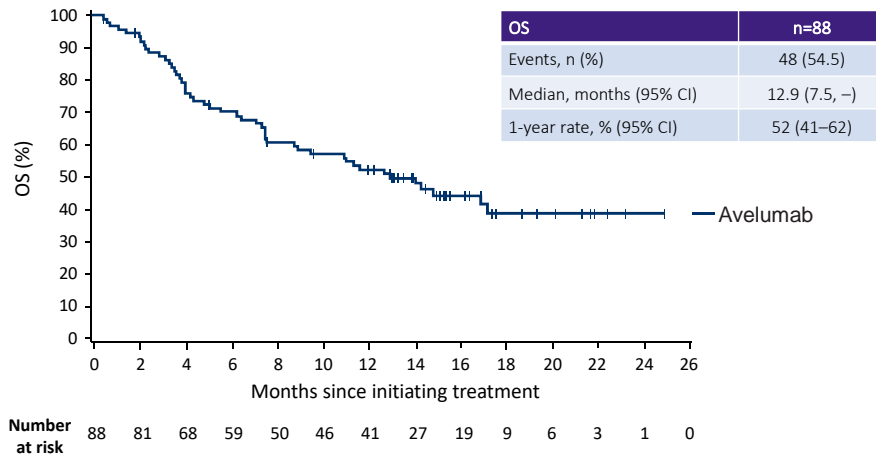
Part A cohort, mMCC 2L+: design¹

n=88 (estimated) A phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell carcinoma



1. [NCT02155647](#). Available at ClinicalTrials.gov (accessed Oct 2017).

In previously treated patients who received avelumab 52% are still alive at 1 year¹

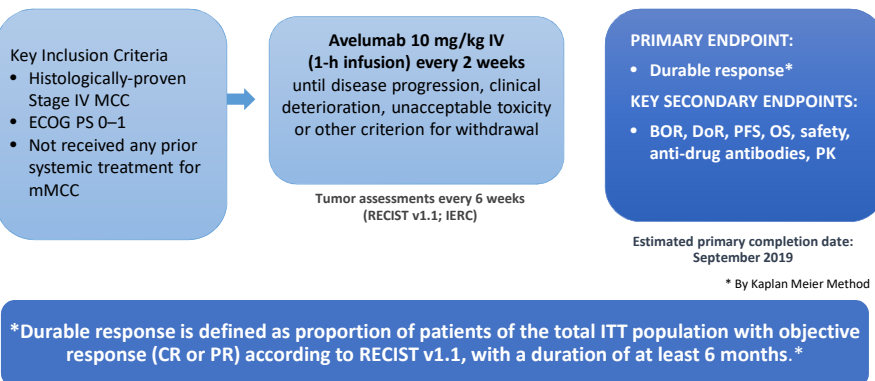


1. Kaufman HL et al. AACR 2017. Abstract CT079 (presentation). – ≥ 12 month follow-up

41

Part B cohort, mMCC –Treatment naïve - 1L: design¹

n=112^{1,2} (estimated) A phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell carcinoma



1. NCT02155647. Available at ClinicalTrials.gov (accessed Oct 2017). 2. Kaufman HL et al. Lancet Oncol 2016;17:1374-85.

42

Avelumab in 1L mMCC:

High ORR 62.1% and >80% on-going for at least 6 months CR in 4 patients

Preliminary Efficacy Data – Treatment naïve – 1L¹

Response	Confirmed response in patients with ≥3 months of follow-up (n=29)	Confirmed response in patients with ≥6 months of follow-up (n=14)
ORR (95% CI), %	62.1 (42.3–79.3)	71.4 (41.9–91.6)
BOR, n (%)		
Complete response	4 (13.8)	4 (28.6)
Partial response	14 (48.3)	6 (42.9)
Stable disease	3 (10.3)	1 (7.1)
Progressive disease	7 (24.1)	2 (14.3)
Non-evaluable*	1 (3.4)	1 (7.1)
Response durability		
	n=18	n=10
Median DOR (95% CI), months	NE (4.0–NE)	NE (4.0–NE)
Responses with ≥3 months' duration (95% CI), %	93 (61–99)	100 (NE–NE)
Responses with ≥6 months' duration (95% CI), %	83 (46–96)	89 (43–98)

1. D'Angelo SP, et al. Efficacy and Safety of First-Line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. JAMA Oncol 2018 Sep 1;4(9):e180077.

43

Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy

Paul Nghiem, MD, PhD¹; Shalender Bhatia, MD¹; Evan J. Lipson, MD²; William H. Sharfman, MD²; Ragini R. Kudchadkar, MD³; Andrew S. Brohl, MD⁴; Phillip A. Friedlander, MD⁵; Adil Daud, MD⁶; Harriet M. Kluger, MD⁷; Sunil A. Reddy, MD⁸; Brian C. Boulmay, MD⁹; Adam I. Riker, MD¹⁰; Melissa A. Burgess, MD¹¹; Brent A. Hanks, MD, PhD¹²; Thomas Olencki, DO¹³; Kim Margolin, MD¹⁴; Lisa M. Lundgren, MS¹⁵; Abha Soni, DO¹⁶; Nirasha Ramchurnen, PhD¹⁷; Candice Church, PhD¹⁸; Song Y. Park, MD¹⁹; Michi M. Shinohara, MD²⁰; Bob Salim, PhD²¹; Janis M. Taube, MD²²; Steven R. Bird, MS²³; Nagatle Ibrahim, MD²⁴; Steven P. Fling, PhD²⁵; Blanca Homet Moreno, MD, PhD²⁶; Elad Sharon, MD, MPH²⁷; Martin A. Cheever, MD²⁸; and Suzanne L. Topalian, MD²⁹

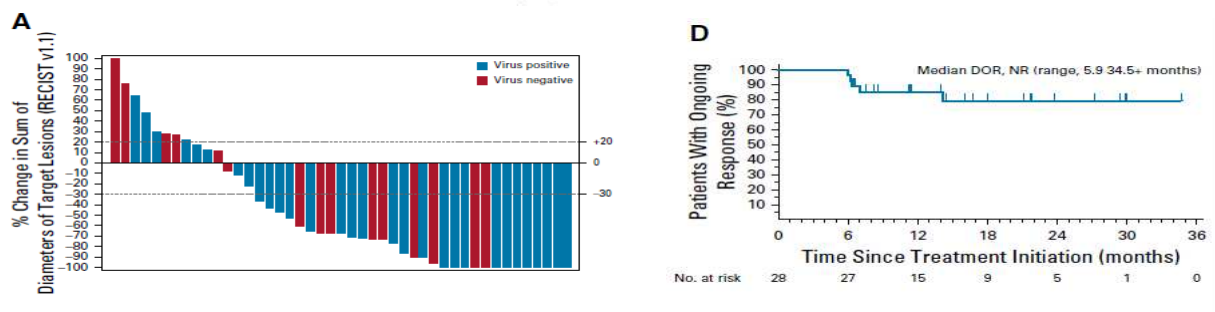
- V tem večcentričnem preskušanju faze II (Cancer Immunotherapy Trials Network-09 / Keynote-017) je 50 odraslih, ki predhodno še niso bili zdravijeni zaradi mMCC, do 2 leti prejelo pembrolizumab (2 mg / kg vsake 3 tedne). Radiografski odzivi so bili ocenjeni centralno po merilih za oceno odziva pri solidnih tumorjih (RECIST) v1.1.

- ORR na pembrolizumab je bil 56% (popoln odziv [24%] plus delni odziv [32%]; 95% IZ, 41,3% do 70,0%), ORR 59% pri virusu pozitivnih in 53% pri virusno negativnih tumorjih.
- Srednji čas spremljanja je bil 14,9 mesecev (razpon od 0,4 do 36,4+ mesecev).
- Med 28 bolniki z odgovorom na zdravljenje mediana trajanja odziva ni bila dosežena (razpon od 5,9 do 34,5+ mesecev).
- 24-mesečna stopnja PFS je bila 48,3%, srednji PFS pa 16,8 meseca (95% IZ, 4,6 meseca, ki ga ni mogoče oceniti).
- 24-mesečna stopnja OS je bila 68,7%, povprečni OS pa ni bil dosežen.
- Čeprav virusni status tumorja ni v korelaciji z ORR, PFS ali OS, je pri bolnikih s PDL-1-pozitivnimi tumorji prišlo do izboljšanja PFS in OS.
- Neželjeni učinki 3. stopnje ali več so se pojavili pri 14 (28%) od 50 bolnikov in pri sedmih (14%) od 50 bolnikov privedli do prekinitve zdravljenja, vključno z 1 smrtjo, povezano z zdravljenjem.

J Clin Oncol 37:693-702. 2019

Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy

Paul Nghiem, MD, PhD¹; Shalender Bhatia, MD¹; Evan J. Lipson, MD²; William H. Sharfman, MD²; Ragini R. Kudchadkar, MD³; Andrew S. Brohl, MD⁴; Phillip A. Friedlander, MD⁵; Adil Daud, MD⁶; Harriet M. Kluger, MD⁷; Sunil A. Reddy, MD⁸; Brian C. Boulay, MD⁹; Adam I. Riker, MD¹⁰; Melissa A. Burgess, MD¹¹; Brent A. Hanks, MD, PhD¹²; Thomas Olencki, DO¹³; Kim Margolin, MD¹⁴; Lisa M. Lundgren, MS¹⁵; Abha Soni, DO¹⁶; Nirasha Ramchuren, PhD¹⁷; Candice Church, PhD¹⁸; Song Y. Park, MD¹⁹; Michi M. Shinohara, MD²⁰; Bob Salim, PhD²¹; Janis M. Taube, MD²²; Steven R. Bird, MS²³; Nageette Ibrahim, MD²⁴; Steven P. Fling, PhD²⁵; Blanca Homet Moreno, MD, PhD²⁶; Elad Sharon, MD, MPH²⁷; Martin A. Cheever, MD²⁸; and Suzanne L. Topalian, MD⁹

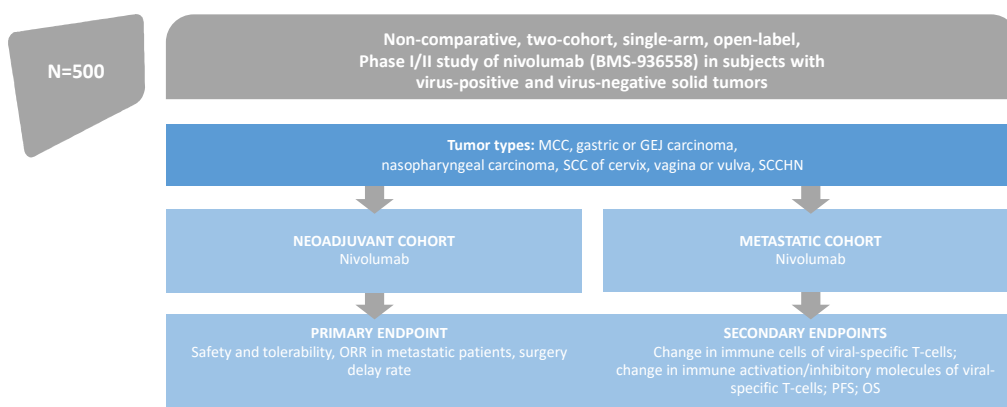


J Clin Oncol 37:693-702. 2019

Pri bolnikih z mKMC, ki so prejeli v prvi liniji Pembrolizumab, je le ta pokazal trajen nadzor bolezni, splošno obvladljiv varnostni profil in ugoden OS v primerjavi z zgodovinskimi podatki pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo v 1. liniji.

J Clin Oncol 37:693-702. 2019

Nivolumab - raziskava: CheckMate358 (NCT02488759)



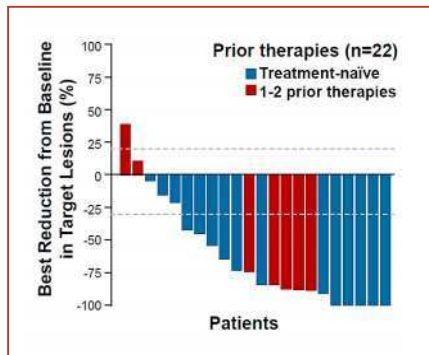
• [NCT02488759](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759). Available at: ClinicalTrials.gov (accessed December 2016).

48

Nivolumab v 1L napredovalega KMC - učinkovitost

RESPONSE*	(n=15)
ORR, % (95% CI)	73 (45–92)
CR, n (%)	7 (47)
PR, n (%)	4 (27)

*By RECIST v1.1, investigator assessed



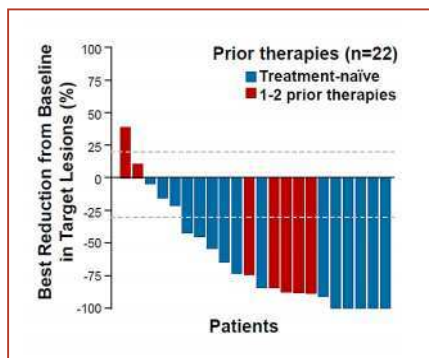
1. Topalian SL et al. AACR 2017. Abstract CT074 (presentation).

49

Nivolumab* v 2L+ - učinkovitost

RESPONSE*	(n=10)
ORR, % (95% CI)	50 (19–81)
CR, n (%)	10 (1)
PR, n (%)	40 (4)

*By RECIST v1.1, investigator assessed

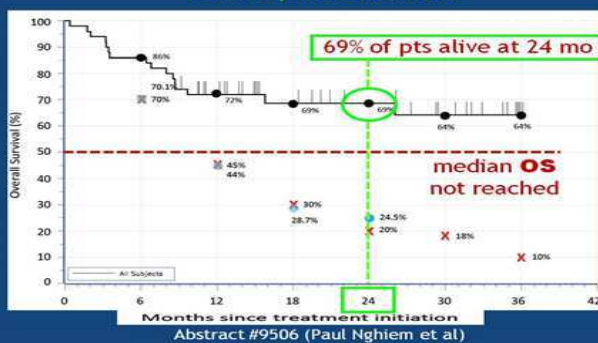


1. Topalian SL et al. AACR 2017. Abstract CT074 (presentation).

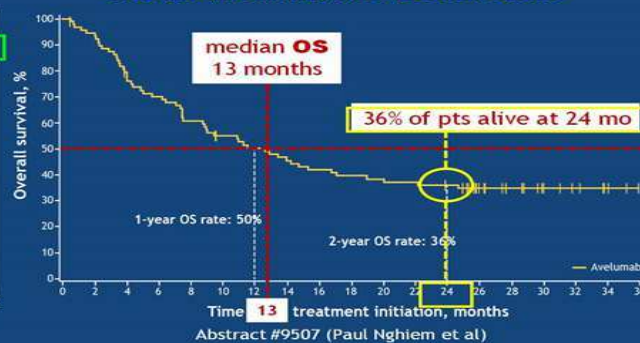
50

Anti-PD-1/PD-L1 in advanced MCC: first-line or second-line (chemo-naïve or chemo-pretreated) ?

1st line (pembrolizumab)



2nd line (avelumab) after previous chemo



Anti PD-1/PD-L1 pri napredovalem KMC

- **ORR** 1 linija 56-73%
2 linija 33-50%
- **PFS** 1 linija 17 mes (mediana)
2 linija 3 mes (mediana)
- **OS** 1 linija mediana ni bila dosežana
2 linija 13 mes (mediana)
- Prejšnja KT poslabša rezultate anti-PD-1 / PD-L1
- Kot zdravljenje prve linije je treba uporabiti anti-PD-1 / PD-L1
- KT je treba preložiti v 2. linijo

Sistemsko zdravljenje

- adjuvantno
 - ne
- regionalno napredovala nemetastatska bolezen
 - ne
- metastatska bolezen
 - Imunoterapija
 - anti- PD-L1 (avelumab)
 - anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab)
 - Kemoterapija
 - Cisplatin +/- etopozid
 - karboplatin +/- etopozid
 - topotekan
 - CAV- ciklofosamid, doksorubicin ali epirubicin, vinkristin
- Klinične študije!!!

Sledenje

- 1 - 2 leto po zaključku zdravljenja vsakih 3 – 6 mesecev
- 3 – 5 leto vsakih 6 – 12 mesecev
- anamneza, kliničen pregled celotne kože in bezgavčnih lož
- določanje prisotnost MCPyV onkoprotein protiteles v serumu
- Slikovna diagnostika (PET CT)
 - Simptomi in znaki
 - Imunosuprimirani bolniki 1x letno

Zaključki

- Zelo redek tumor
- Koncentracija na 1 center in „nekaj“ kirurgov
- Multidisciplinaren konzilij

KARCINOM MERKLOVIH CELIC: RADIOTERAPIJA

Primož Strojan
Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, 5.3.2020

RADIOTERAPIJA

- Primarni tumor
- Področni zasevki
- Oddaljeni zasevki

RADIOTERAPIJA – primarni tumor

- Premer tumorja < 1 cm:
 - široka ekscizija, z *negativnimi prognostičnimi dejavniki* (limfovaskularna invazija, imunosupresija) □ **pooperativna RT**
- Premer tumorja >1 cm:
 - široka ekscizija □ **pooperativna RT**
- Drugo:
 - neoperabilen tumor
 - bolnik zavrne/ni primeren za operativni poseg
 - operacija bi povzročila nesprejemljivo morbiditeto } □ **definitivna RT •**

RADIOTERAPIJA – primarni tumor



Furfova et al.
Cesk Slov Oftalmol 2018

Rojoa et al. J Surg Case Rep 2018

RADIOTERAPIJA – primarni tumor

- uporaba bolusa (za zagotavljanje ustrezno visoke kožne doze)
- **širok rob (5 cm) okoli primarnega tumorja (če je to možno)**
- predhodna operacija – adjuvantna RT (2 Gy/frakcijo):
 - R0, 50-56 Gy
 - R1, 56-60 Gy
 - R2 (dodatna resekcija ni možna), **60-66 Gy**
- brez predhodne operacije – definitivna RT: **60-66 Gy** (2 Gy/frakcijo)
- paliativna RT: krajši obsevalni režimi z višjimi dnevnimi frakcijami (npr. 30 Gy/10 frakcijah)

RADIOTERAPIJA – "robni" recidiv



OI Ljubljana, 2020



Lee et al.
Arch Plast Surg 2019

RADIOTERAPIJA – področni zasevki

- cNO & BVB ni narejena ali izvedena neuspešno/neustrezno
- cNO & BVB negativna in **možnost lažno negativnega izvida**:
 - predhodno narejena ekscizija primarnega tumorja (možnost spremenjenih drenažnih poti)
 - imunohistokemija varovalne bezgavke ni/neustrezno narejena
 - področje glave in vratu (aberantna limfatična drenaža in pogosto multipli drenažni bazeni)
 - imunosupresija (npr. po transplantaciji organa)
- cNO & BVB pozitivna
po disekciji bezgavk drenažnega področja, samo pri znatnem tumorskem bremenu
- cN+
po disekciji bezgavk drenažnega področja, če so s karcinomom preraščene multiple bezgavke in/ali je prisotno ekstrakapsularno širjenje
- bolnik odkloni/ni sposoben za operativni poseg
cNO & BVB pozitivna ALI cN+

RADIOTERAPIJA – področni zasevki

- če je primarni tumor *blizu drenažnega področja*, tudi RT in-transit limfangij (sicer ne – morbiditeta)
- *ni narejena BVB ali disekcija bezgavk drenažnega področja* (2 Gy/frakcijo):
 - klinično evidentna limfadenopatija, **60-66 Gy**
 - klinično ni tipnih/vidnih bezgavk, tveganje za subklinično bolezen, **46-50 Gy**
- *narejena BVB, brez disekcije bezgavk drenažnega področja*:
 - BVB negativna, *tveganje za lažno negativen izvid*, **50-56 Gy**
 - BVB pozitivna, znatno tumorsko breme, **50-56 Gy**
- *pN+*, z multiplimi prizadetimi bezgavkami in/ali ekstrakapsularnim širjenjem: **50-60 Gy**

RADIOTERAPIJA – učinkovitost

• **POOPERATIVNA RT**

Petrelli, Radiother Oncol 2019

- meta-analiza, 29 študij, 17.179 bolnikov
- RT vs. brez RT:
 - preživetje, HR=0.81
 - preživetje brez bolezni, HR=0.45
 - lokalno, HR=0.21
 - lokoregionalno, HR=0.30

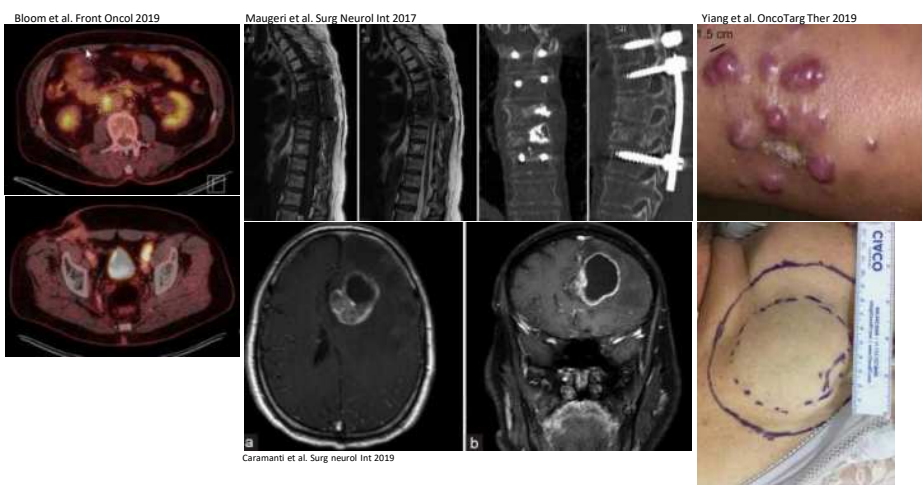
• **DEFINITIVNA RT**

- stadij I-III: brez lokalnega relapsa, po 5 letih = 90%
Harrington & Kwan, Ann Surg Oncol 2014
- stadij I-II: recidiv = 7.6%
stadij III: = 16.3%
Gunaratne et al. J Am Acad Dermatol 2017



RADIOTERAPIJA – oddaljeni zasevki

- po presoji multidisciplinarnega konzilija



RADIOTERAPIJA – oddaljeni zasevki

- velikost
- število
- mesto
- prisotnost bolezni lokalno/področno
- splošno stanje bolnika

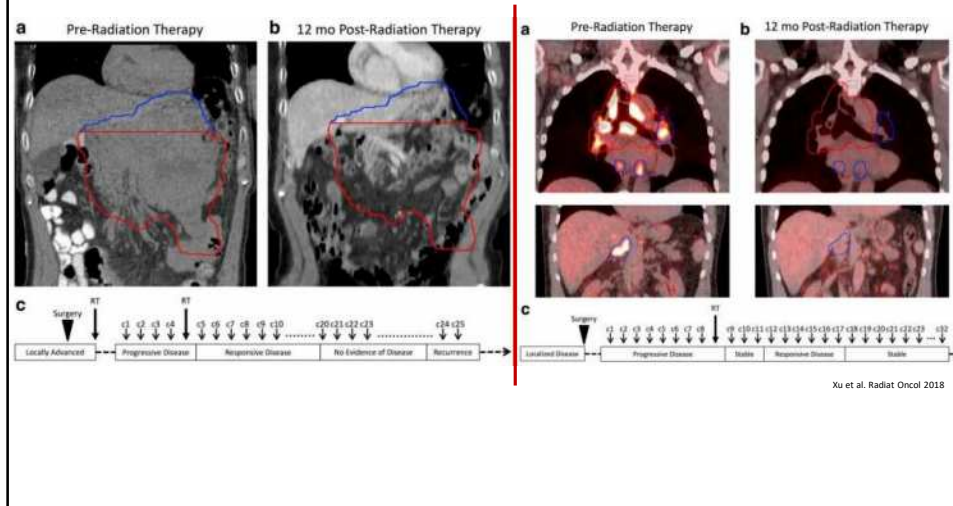
krajši ali daljši RT režimi
enostavne ali kompleksne RT tehnike
paliativna ali kurativna doza

RADIOTERAPIJA – sluznične lezije



Rossi et al. Am J Otolaryngol 2019

RADIOTERAPIJA – sinergistični učinek z imunoterapijo?



HVALA ZA POZORNOST!



SISTEMSKO ZDRAVLJENJE KARCINOMA MERKLOVIH CELIC



PRIKAZ PRIMERA

Lucija Bogdan, dr. med.
izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

Predstavitev bolnika



R. K., 63 let, ♂

◦ **Dosedanje in kronične bolezni:**

- Srčno popuščanje
- AH
- Mešana HLP
- Debelost (172 cm, 116 kg)
- Motena toleranca za glukozo
- KLB
- GERB
- *Brez znanih imunskih bolezni*

◦ **Kardiološke diagnostične preiskave:**

- **Obremenitveno testiranje:** VES bigeminija, polimorfne VES v salvah.
- **UZ srca:** blaga do zmerna aortna hiba, blago povečan LA, motena relaksacija LV, LVEF 61%.
- Koronarografija: bp.
- **Srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem, NYHA 3**

- **Redna terapija:** enalapril/hidroklortiazid 20mg zj., enalapril 20 mg zv., amlodipin 4 mg zj., bisoprolol 5 mg zj. **amiodaron** 100 mg zj., fenofibrat 250 mg zv., atorvastatin 20 mg zv., omeprazol 20 mg zj.



Sistemska zdravljenja

- Sklep konzilija ob progresu: obravnava pri internistu onkologu s sistemsko terapijo
 - **Pembrolizumab** 200 mg/3 tedne
- December 2019 - prvi pregled in uvedba zdravljenja
- 6.1.2020 - pregled pred 2. ciklom
 - Mialgije, atralgije nekaj dni po aplikaciji pembrolizumaba
 - **Nenamerno shujšal 6 kg v 1 mesecu**
 - Prejme pembrolizumab

TSH	0,382	0,35-5,50
T3	5,7	3,5-6,5
T4	27,9	11,5-22,7

- 30.1.2020 – pregled pred 3. ciklom
 - **Nadalje nenamerno shujšal, občasno tremor, sedaj tehta 107 kg**

TSH	0,03	0,35-5,50
T3	6,5	3,5-6,5
T4	33,9	11,5-22,7

Sistemsko zdravljenje

- Sum na **imunski tiroiditis kot neželen učinek zdravljenja z imunoterapijo**

- Pembrolizumab prejme
- Napotitev k **tirologu**

• **Klinično evtirotičen**, pulz 80/min, ščitnica ni tipno povečana, **laboratorijsko hipertirotičen**

• **UZ ščitnice:** difuzno povečana žleza, hipoehogena in nehomogena.

• Ščitnična Ab neg.

• Prejme **tirostatik** Athyrazol 2x1 tbl.
• Posvet s kardiologom glede možnosti menjave amiodarona z drugim antiaritmikom.



- 20.2.2020 – pregled pred 4. ciklom
 - **Utrujenost, občasno tremor**
 - Mialgije, atralgije (**imunska etiologija?**)

Sistemsko zdravljenje

TSH	<0,005	0,35-5,50
T3	8,9	3,5-6,5
T4	40,4	11,5-22,7

- Pembrolizumab prejme
- Ponovna kontrola pri tirologu

• **Klinično evtirotičen**, pulz 64/min, ščitnica ni tipno povečana, **laboratorijsko hipertirotičen**
• **Cordarona ne jemlje več**
• **↑ tirostatik** Athyrazol na 2x2 tbl.

- **Klinični odgovor na zdravljenje:** infiltrat na goleni izgini, zmanjšanje mase ingvinalno desno (2 cm x 1 cm)
- Naročili **CT** preiskave za **oceno učinka zdravljenja** ✓

Imunski tiroiditis



- V 5-10% pri zdravljenju z anti-PD-1 ali anti-PD-L1, 20% pri kombinaciji
- Kontrole ščitničnih hormonov ob uvedbi in 1x mesečno med zdravljenjem
- Znižan TSH v kombinaciji z znižanim T4 lahko kaže na hipopituitarizem → določi kortizol

Hipotiroidizem		
TSH	↑	>10
T4	↓	normalen

- Nadaljuj imunoterapijo
- Tiroksin** ob simptomih

Hipertiroidizem		
TSH	↓	normalen
T4	↑	↑

- Tirološke preiskave** (UZ, protitelesa, scintigram s Tc)
- Zdravljenje ob simptomih (**beta-bloker, tirostatik**, ob bolečem tiroiditisu **prednizolon**)
- Huda tirotoksikoza:** začasno prekiniti do kontrole simptomov

- Latentni hipertirozi lahko sledi hipotiroza

VIRI IN LITERATURA

- ESMO Supportive Care 2018 - Pocket guidelines

Hvala za pozornost!

Pregled bremena in obravnave bolnikov s
KOŽNIM MELANOMOM v Sloveniji
na podlagi podatkov nacionalnega registra kožnega melanoma
za incidenčna leta **2015 — 2018**

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

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

ŠESTNAJSTA ŠOLA O MELANOMU
6. marec 2020

KAZALNIKI BREMENA RAKA



Državni program obvladovanja raka



Državni program obvladovanja raka
2017-2021



Državni program obvladovanja raka
2017-2021

6.2.8. Spremljanje bolezenske raka

Onkološki kazalniki, ki spremljajo bolezenske raka v populaciji, so incidenca, umrljivost, prevailenca in preživetje. Vsi ti podatki so izredno pomembni za spremljanje uspešnosti onkološke oskrbe in za uveljavljanje preventivnih, diagnostičnih, zdravilnega, rehabilitacijske in paliativne oskrbe ter za raziskovanje etiologije in učinka. Ključno za obvladovanje raka bolnika na naši celoviti področjih. V podatkovni oskrbi, generaciji in proučevanju je prednostnega pomena Register raka Republike Slovenije (RRRS). RRRS ima središče na Onkološkem inštitutu Ljubljana do cel leta 1995. RRRS je mednarodna populacijska register raka v Evropi.

1. cilj: Do konca leta 2018 v RRRS vzpostaviti aktivno registracijo raka oziroma sistem zbiranja podatkov, ki omogoča pripravo splošnih, populacijskih in kakovostnih kazalnikov o bolezenski raka v državi (z izjemo otrok). Aktivna registracija raka je usklajena s sistemom inštituta. Nosilec: RRRS (OJL).

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, tako da omogočajo pripravo kazalnikov za vrednotenje kakovosti obravnave onkološkega bolnika. Nosilec: RRRS (OJL).

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)



RRMel

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

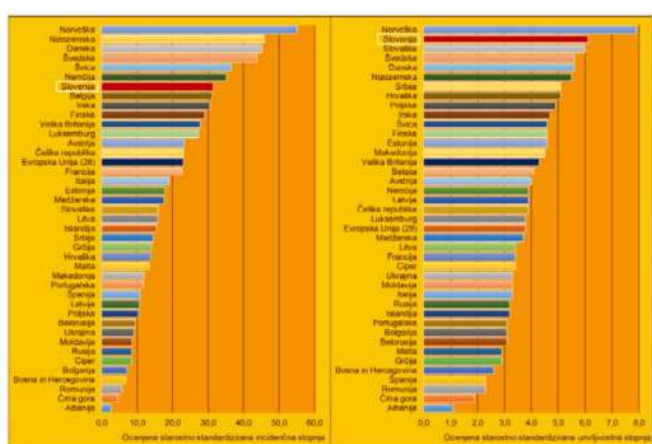


Izvajalec: ONKOLOGIJSKI INŠTITUT LJUBLJANA
INŠTITUT ZA ONKOLOGIJO
REPUBLICANEGA REPUBLIKE SLOVENIJE

Dr. prof. dr. Vesna Zadravčič, dr. med., specialista dermatologije
Dr. Tina Žigart, univ. dipl. ing., dr. med. univ.
Francilka Benc, univ. dipl. ing., dr. med. univ.
Katarina Likar, univ. dipl. ing.
Miran Matko, univ. dipl. ing. in št.
Ajda Čarman, univ. št. št.
Maja Čuhar, univ. št. št.
Lena Šušteršič, univ. št. št.
Branka Prizmičič, univ. št. št.
Bianka Čuhar, univ. št. št.

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

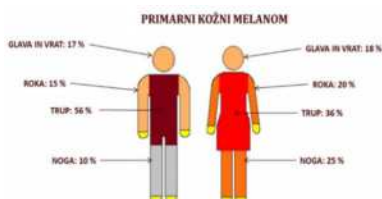
Breme kožnega melanoma v Sloveniji in svetu [1]



Očerenjena starostno standardizirana incidenčna in umrjivostna stopnja (novi evropski standard) kožnega melanoma za oba spola skupaj v Evropi 2016. ECIS.

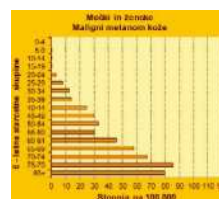
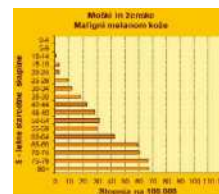
Breme kožnega melanoma v Sloveniji in svetu [2]

Osnovni epidemiološki podatki, svazovni kožni melanom (C43 po ICD10), Slovenija 2015–2018



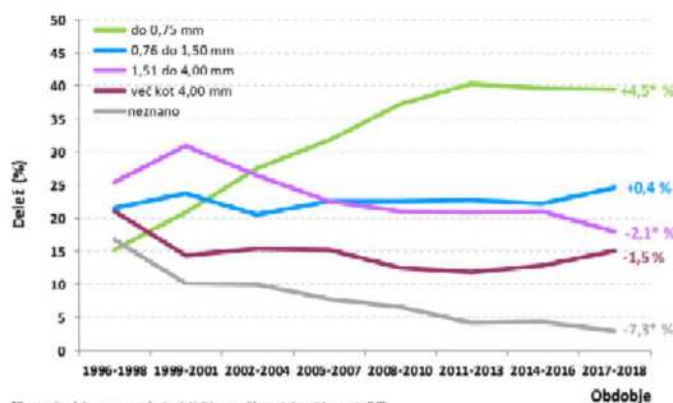
INCIDENCA	Moški	Ženske	Oba spolu
Število novih primerov v enem letu	304	271	576
Tveganje raka do 75. leta starosti (KT) (%)	1,4	1,2	1,3
Groba incidenčna stopnja na 100.000	29,7	26,1	27,9
Starostno standardizirana incidenčna stopnja (SSS) na 100.000 (W)	16,3	14,7	15,2
Ocenjeni delež letne spremembe grobe inc. stopnje zadnjih 10 let (%)	3,7*	1,4*	2,6*
Ocenjeni delež letne spremembe SSS zadnjih 10 let (%)	1,3	0,4	0,8
UMRLIVOST			
Število smrti v enem letu	72	53	125
Tveganje smrti za rakom do 75. leta starosti (KT) (%)	0,3	0,2	0,2
Groba umrljivostna stopnja na 100.000	7,0	5,1	6,1
Starostno standardizirana umrljivostna stopnja (SSS) na 100.000 (W)	3,4	2,0	2,6
Ocenjeni delež letne spremembe grobe umr. stopnje zadnjih 10 let (%)	1,3	-1,5	-0,04
Ocenjeni delež letne spremembe SSS zadnjih 10 let (%)	-1,6	-4,6*	-2,9*
PREVALENCA			
Število živelj oseb z diagnozo raka ob koncu leta 2018 (prevalenca)	3166	3841	7007
1-letna prevalenca	304	283	587
5-letna prevalenca	996	919	1915

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



Breme kožnega melanoma v Sloveniji in svetu [3]

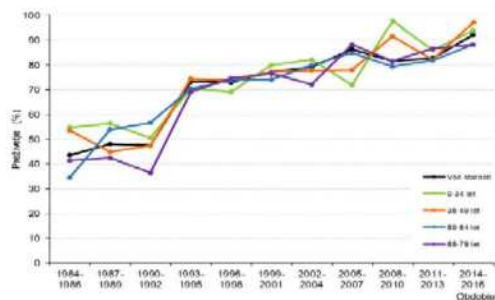
Slika 3a: Deleži debeline tumorja po Breslowu (mm) pri malignih melanomih kože (C43) s povprečno letno spremembo, Slovenija 1996–2018.



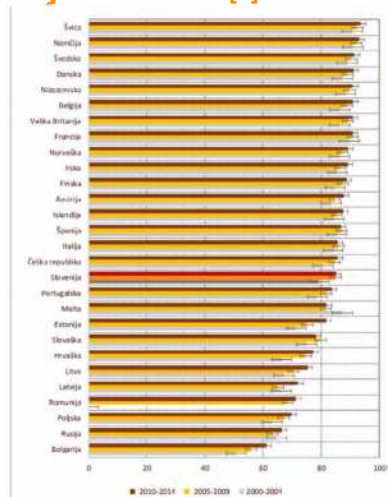
*Povprečna letna sprememba je statistično značilna pri stopnji tveganja 0,05.

Breme kožnega melanoma v Sloveniji in svetu [4]

Čisto petletno preživetje bolnikov z melanomom se povečuje; od 56,6 % pri zbolelih v letih 1984 do 1985 se je preživetje povečalo na 92,6 % pri zbolelih v letih 2014-2016.



Časovni trend pet-letnega čistega preživetja moških s primarnim invazivnim kožnim melanomom (C43, C51, C60, C63) po starostnih skupinah, Slovenija 1984–2016.



Preživetje bolnikov z melanomom - statistika uspešnosti pri bolnikih, ki so prejeli sistemsko zdravljenje po spolu in starostnih skupinah, Slovenija 2015-2018

Lastnosti bolnikov in bolezni

Tabela 23a: Prisotnost mutacij BRAF, NRAS in c-KIT ter vrednosti LDH pri bolnikih z invazivnim kožnim melanomom (C43, C51, C60, C63, C77-C80), ki so prejeli sistemsko zdravljenje po spolu in starostnih skupinah, Slovenija 2015-2018.

Skupni	Skupaj	Moški	Ženske	0-34	35-49	50-64	65+
	222	144	78	16	42	64	90
BRAF pozitiven: V600E	66	38	27	6	19	26	16
BRAF pozitiven: V600K	17	16	2	0	1	6	11
BRAF pozitiven: Drugo	2	1	1	0	1	0	1
BRAF negativen	59	37	22	9	4	23	20
BRAF neznan	79	53	26	8	17	31	23
NRAS pozitiven	8	3	3	0	0	5	1
NRAS negativen	21	10	11	1	3	9	8
NRAS neznan	198	131	64	15	36	70	71
c-KIT pozitiven	0	0	0	0	0	0	0
c-KIT negativen	20	12	14	1	3	13	9
c-KIT neznan	198	132	64	15	36	71	71
LDH ni določen	18	14	4	2	2	9	8
LDH določen	204	130	74	14	40	76	72
LDH povečan	4.3	4.3	4.3	3.7	5.0	4.3	4.6
LDH mediana	2.1	2.0	2.1	2.0	2.2	2.0	2.2
LDH minimum	1.7	2.0	1.7	1.7	1.7	2.0	2.0
LDH maksimum	42.8	42.8	20.0	6.3	42.8	21.0	16.0

Oddelek za molekularno diagnostiko OIL

Diagnostika ZAMEJITEV

Tabela 18: Število slikovnih preiskav za zamejitev bolezni pri kožnih melanomih (C43, C51, C60, C63, C77-C80, C83) glede na vrsto preiskave, Slovenija 2017-2018.

Leto	Skupna preiskava	Število melanomov	1-4/17-22	3-27	3-4/30	4-12	3-4/13
2017	Narejena ni nobena slikovna preiskava	0	0	0	0	0	0
	Narejena je bila samo slikovnih preiskav	189	9	4	3	8	147
	Narejeni sta 2 slikovni preiskavi	43	25	3	2	18	38
	Narejene so 3 slikovne preiskave	14	10	0	1	10	13
	Narejeni je 4 ali več slikovnih preiskav	0	0	0	0	0	0
	Skupaj	246	44	12	3	26	198
2018	Narejena ni nobena slikovna preiskava	0	0	0	0	0	0
	Narejena je bila samo slikovnih preiskav	180	7	2	3	19	152
	Narejeni sta 2 slikovni preiskavi	123	41	18	0	75	114
	Narejene so 3 slikovne preiskave	36	31	18	3	31	39
	Narejeni je 4 ali več slikovnih preiskav	3	3	2	2	2	3
	Skupaj	322	92	38	5	127	271
2017-2018	Narejena ni nobena slikovna preiskava	0	0	0	0	0	0
	Narejena je bila samo slikovnih preiskav	329	16	6	0	27	279
	Narejeni sta 2 slikovni preiskavi	186	66	19	2	93	152
	Narejene so 3 slikovne preiskave	50	44	20	4	41	41
	Narejeni je 4 ali več slikovnih preiskav	3	3	2	2	2	3
	Skupaj	568	128	47	8	163	473

Kirurgija

Tabela 16: Patohistološki laboratorij diagnostike odvzetih regionalnih bezgavk invazivnega kožnega melanoma (C43, C51, C60, C63, C77-C80) pri prvem zdravljenju, Slovenija 2017-2018.

Leto	Patohistološki laboratorij	Število vzorčnih bezgavk	Linfadenektomija	Skupaj	Delež (%)
2017	Oncološki inštitut Ljubljana	217	82	279	66,8
	Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta	0	1	1	0,4
	Univerzitetni klinični center Maribor	1	2	3	1,1
	Skupaj	218	85	283	100,0
2018	Oncološki inštitut Ljubljana	228	58	284	66,8
	Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta	0	0	0	0,0
	Univerzitetni klinični center Maribor	0	1	1	0,4
	Skupaj	228	59	285	100,0
2017-2018	Oncološki inštitut Ljubljana	445	130	553	66,1
	Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta	0	1	1	0,2
	Univerzitetni klinični center Maribor	1	3	4	0,7
	Skupaj	446	134	558	100,0

KIRURGIJA:
Vsebinska svetovalca: prof. dr. Marko HOČEVAR, doc. dr. Barbara PERIČ

Sistemsko zdravljenje

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

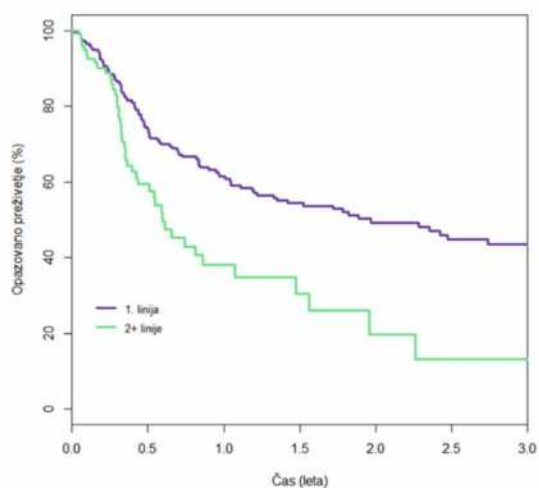
Linija	Število linij	Vrsta zdravljenja	Število zdravljenj (vrsta)	Skupna zdravil	Število zdravljenj (skupna zdravil)	Zdravilo	Število zdravljenj (zdravilo)	Celokupen odmerjek (povprečje)	Celokupen odmerjek (vrsta)	Število ciklov (vrsta)
1	141	Monoklomoterapija	2	Aktivirajoči agensi	2	Dakarbazin	1	15300	15000	9
						Temozolomid	1	7560	7560	2
		Citokini	53	Citokini	53	IFN- α 2b	53	2385	126360	1951
						Ipilimumab	1	180	180	2
		Anti CTLA-4	1	Anti CTLA-4	1	Pemtrokumab	48	1738	79960	513
						Nivolumab	4	3941	15765	51
		Anti PD-1	49	Anti PD-1	50*	Vemurafenib	2	26890	577920	15
						Dabrafenib	1	25200	25200	3
		BRAF inhibitorji	3	BRAF inhibitorji	3	Vemurafenib	10	393506	3935060	114
						Dabrafenib	23	61357	1411200	182
		BRAF in MEK inhibitorji	33	BRAF inhibitorji	33	Trametinib	23	419	9639	162
MEK inhibitorji	53					10	6204	62040	76	
2	43	Monoklomoterapija	10	Aktivirajoči agensi	10	Dakarbazin	6	14083	112660	65
						Temozolomid	2	6090	12180	3
		Anti PD-1	25	Anti PD-1	25	Pemtrokumab	25	1323	33074	188
						Vemurafenib	1	53780	53780	1
		BRAF inhibitorji	1	BRAF inhibitorji	1	Vemurafenib	3	220480	661440	14
						Dabrafenib	4	69300	277200	41
		BRAF in MEK inhibitorji	7	BRAF inhibitorji	7	Trametinib	4	574	2296	41
						MEK inhibitorji	6	2	3770	7540

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

Ponovitev bolezni

Tabela 26a: Prva ponovitev bolezni pri invazivnem klobnem melanomu (C43, C51, C86, C63, C77-C85) glede na lokacijo bolezni in vrsto poravnave, Slovenija 2015–2017.

Leta	Število bolnikov	Prva ponovitev bolezni	Vse poravnave	Vrsta poravnave (vrsta)				
				in lokalno	lokalno	regionalno	daljinsko	
2015	142	Prva ponovitev bolezni melanom	76	9	17	6	44	
				11	9	13	6	41
					9	7	2	2
2016	145	Prva ponovitev bolezni melanom	88	9		9	4	66
				14	9	2	4	40
					3	9	9	2
2017	140	Prva ponovitev bolezni melanom	91	3		2	4	81
				13	9	2	4	47
					4	9	2	2
2018	143	Prva ponovitev bolezni melanom	91	9		2	6	74
				17	9	9	9	21
					4	9	9	8
2019	145	Prva ponovitev bolezni melanom	140	19		14	12	115
				14	14	14	12	140
					14	1	2	2



Dejavniki tveganja

Dermatološki izvid		Dejavniki tveganja	
Datum pregleda	<input type="text"/>	Prostovoljna privolitev	<input type="checkbox"/>
Dermatolog	<input type="text"/>	Poklic na prostem	<input type="text"/>
Bolnica	<input type="text"/>	Fototip kože	<input type="text"/>
Oddelek	<input type="text"/>	Hude sončne opekline pred 18. letom	<input type="text"/>
Pododdelek	<input type="text"/>	Število tednov letno na počitnicah	<input type="text"/>
Število znamenj	<input type="text"/>	Pogostost dejavnosti na soncu	<input type="text"/>
Prisotnost aktiničnih keratoz	<input type="text"/>	Število obiskov solarija	<input type="text"/>
Število atipičnih znamenj	<input type="text"/>	Število let obiskovanja solarija	<input type="text"/>
Dermatoskopija	<input type="text"/>	Družinska anamneza melanoma	<input type="text"/>
Pregled kože	<input type="text"/>	Osebnostna anamneza kožnega raka	<input type="text"/>

RRRS-KRMel KLINIČNI REGISTER MELANOM Register raka Republike Slovenije

- Testni primer kliničnega registra
- Omogoča pripravo kazalnikov za vrednotenje kakovosti obravnave onkološkega bolnika
- Kazalniki obravnave na voljo 1 leto po diagnozi in naprej
- Podatki za leto 2017 in naprej

GENETIKA MELANOMA

16.ŠOLA O MELANOMU

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

Genetika melanoma

- zarodne mutacije
- penetranca
- gensko svetovanje, testiranje

- somatske
- vrste melanoma

Melanom



OKOLJE
UV žarki, solarij

GOSTITELJ
Fenotip,
imunopresija

GENSKA
PREDISPOZICIJA

Etiologija



< 90%

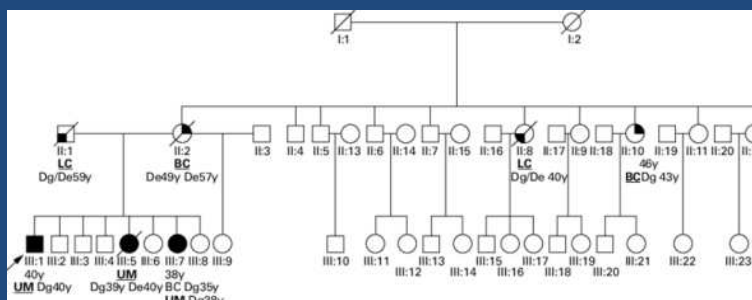
< 10%



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?
16 41

Q2. How many primary melanomas have you had?
1

Q3. How many other members of your family have been diagnosed with melanoma?
1 2

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

Update Clear

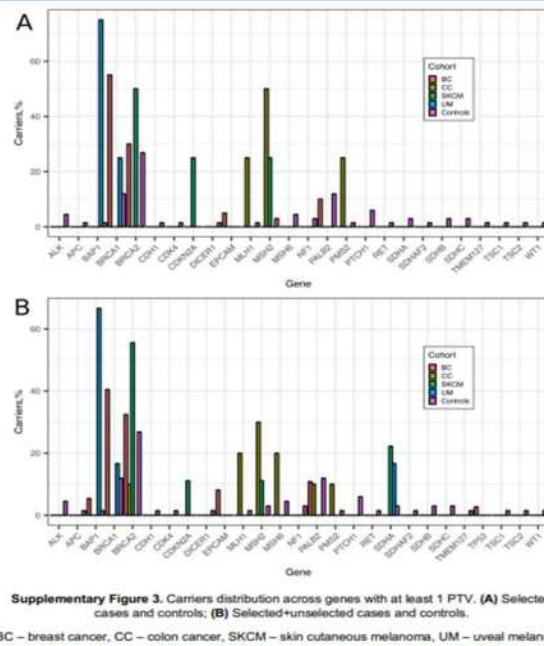
Based on the MELPREDICT model (Q1, Q2 & Q3), the most likely probability that you carry a mutation in *CDKN2A* is 3%. This estimate falls within a range of 2.3% to 3.9%.

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%.

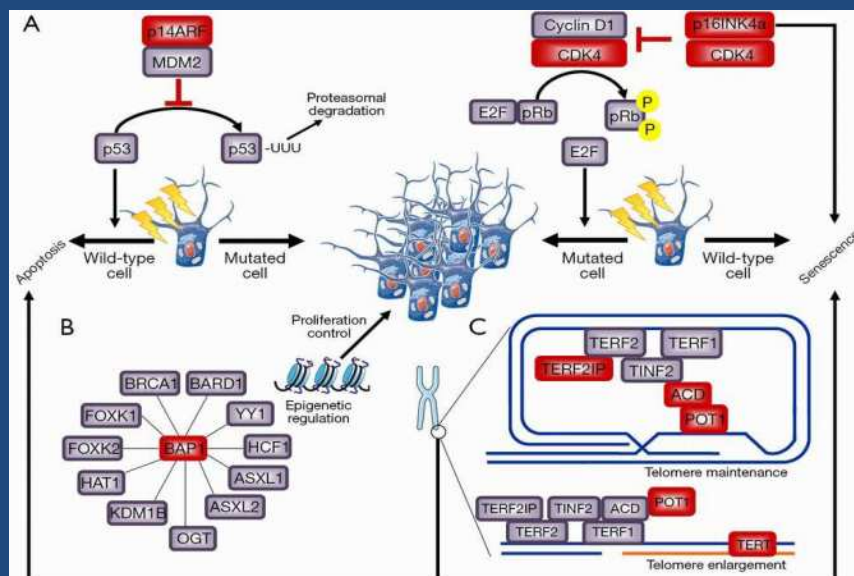
<https://genomel.moffitt.org/GenoMELPREDICT/>

MUTACIJE



Artomov M, Joseph V, Tiao G, Thomas T, et al. Eur J Hum Genet. 2019 Feb 4. doi: 10.1038/s41431-019-0346-0.

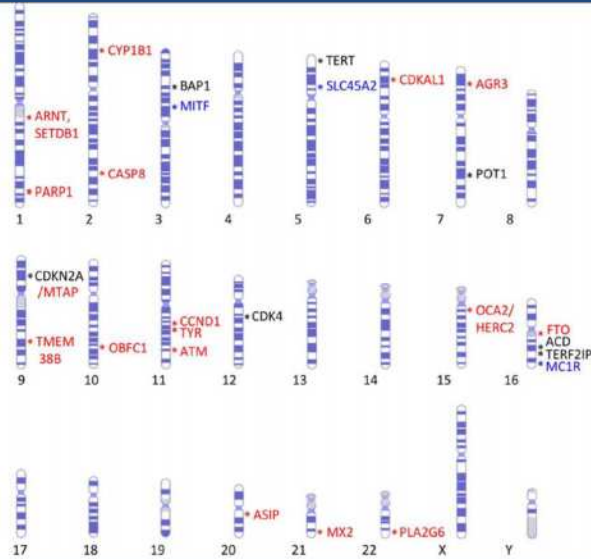
MELANOM



Potrony M, Badenas C, Aguilera P, Puig-Butille JA, Carrera C, Malvehy J, Puig S. Ann Transl Med. 2015 Sep;3(15)

Penetranca genov

Figure 4 High, medium and low penetrance genes and their chromosome band locations. Black text denotes high penetrance genes; blue text denotes medium penetrance genes; red text denotes low penetrance genes.



CDKN2A

Značilnosti:

- 20-40% družin
 - p16 in p14ARF
 - penetranca ↔ geografska lega
- multipli primarni
 - > 3 družinski člani,
 - pankreas
 - zgodnje obolevanje
 - Breslow > 0.4 mm

Gensko svetovanje in testiranje

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

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

Indikacija

SVETOVANJE

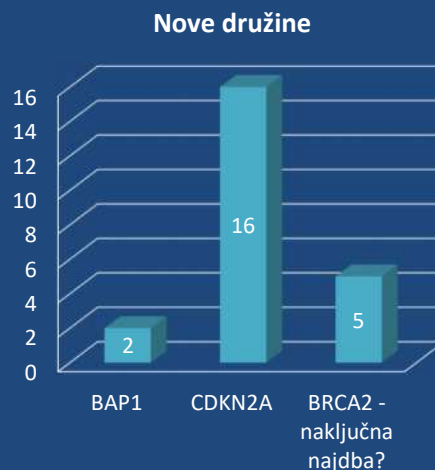
- **KM 2 sorodnika v prvem kolenu**
- **2 s KM v družini, če je eden od bolnikov zbolel z več primarnimi KM ali ima sindrom atipičnih nevusov**
- **družina s ≥ 3 sorodniki z KM**

ODVZEM KRVI

- posameznik 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
- 266 pts
- 33 pts 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)

Somatske mutacije

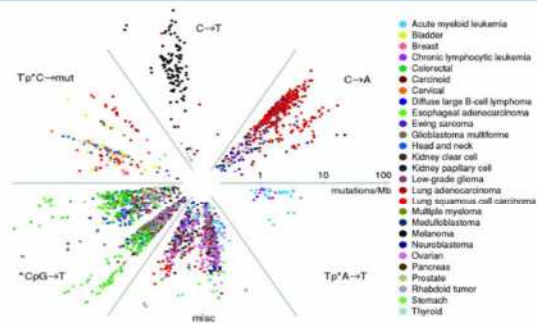
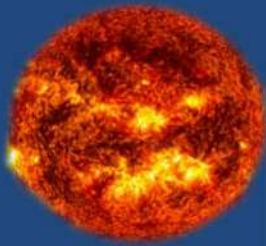


Figure 2. Radial spectrum plot of the 2,892 tumor samples having at least 10 coding mutations. The angular space is compartmentalized into the six different factors discovered by NMF (see Methods). The distance from the center represents the total mutation frequency. Different tumor types segregate into 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.)

Prekursor

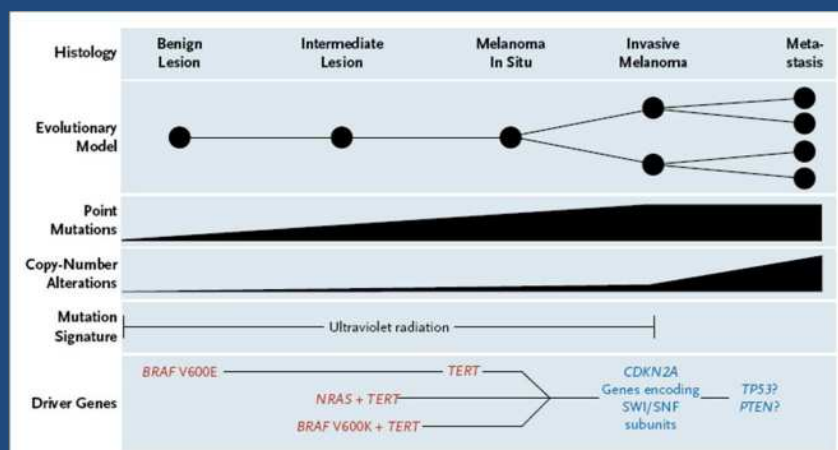
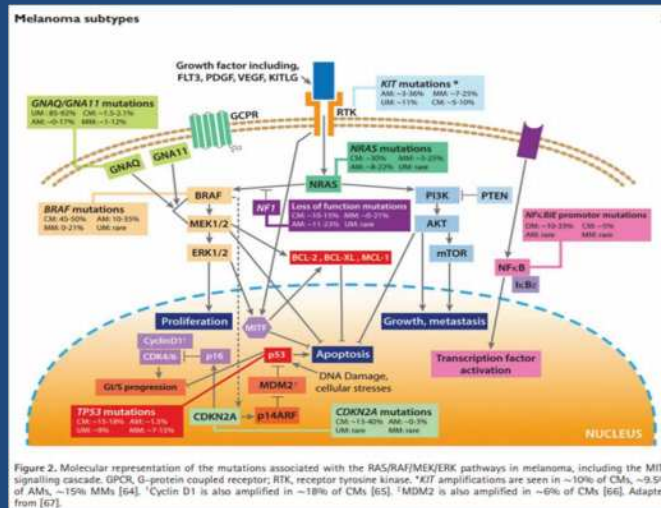


Figure 4. Proposed Models for Progression of Melanomas Developing on Sun-Exposed Sites.

The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. *N Engl J Med.* 2015 Nov 12

Vrste melanoma



Rabbie R, Ferguson P, Molina-Aguilar C, et al. Melanoma subtypes: Genomic profiles, prognostic molecular markers and therapeutic possibilities. J Pathol 2019; 247

- 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 većina AM, MM, UV

Korelacija

- *BRAF* mlajši, intermitentna, trup, SSM, manj 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,....
- Dezmoplastični MM – *NF1*, *CDKN2A*, *PTEN* progres, rezistenten,....

Histopatološke značilnosti

Zdravljenje

- tarčna terapija
- imunoterapija

Preživetje

HVALA !

VLOGA BIOMARKERJEV V SYSTEMSKEM ZDRAVLJENJU MALIGNEDA MELANOMA

ASIST.DR.TANJA MESTI, DR.MED.

16.ŠOLA MELANOMA

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA, 06.MAREC 2020

UGOTOVITVE TCGA ANALIZE

- 4 GLAVNI VODILNI TIPI MUTACIJ – BRAF, RAS, NF1 IN TROJNO DIVJI TIP
- DEREGLACIJA MAPK/ERK SIGNALNE POTI – NEKONTROLIRANO CELIČNO RAST
- BRAF MUTACIJA – 52%
- RAZLIČNI MOLEKULARNI PROFILI
- TROJNO DIVJI – MULTITIROZINKINAZNI ZAVIRALCI
- RAS IN NF1 – MEK ZAVIRALCE
- RAS, NF1 IN TROJNO DIVJI TIP – MEK IN PI3K/AKT/MTOR ZAVIRALCE (AKT3)
- IMUNSKI SISTEM – POMEMBNO VLOGO
- MALIGNI MELANOMI Z VEČJIM ŠTEVILOM IMUNIHIH CELIC, KI VRAŠČAJO V TUMOR IN OKREPLJENO T CELIČNO SIGNALIZACIJO – BOLJŠO PROGNOZO

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**

TIP BRAF MUTACIJE

Obdobje: april 2013 – december 2017 (197 BRAF+ bolnikov)

Tip mutacije (N=197)



Najbolj pogosta
je mutacija
BRAF V600E.

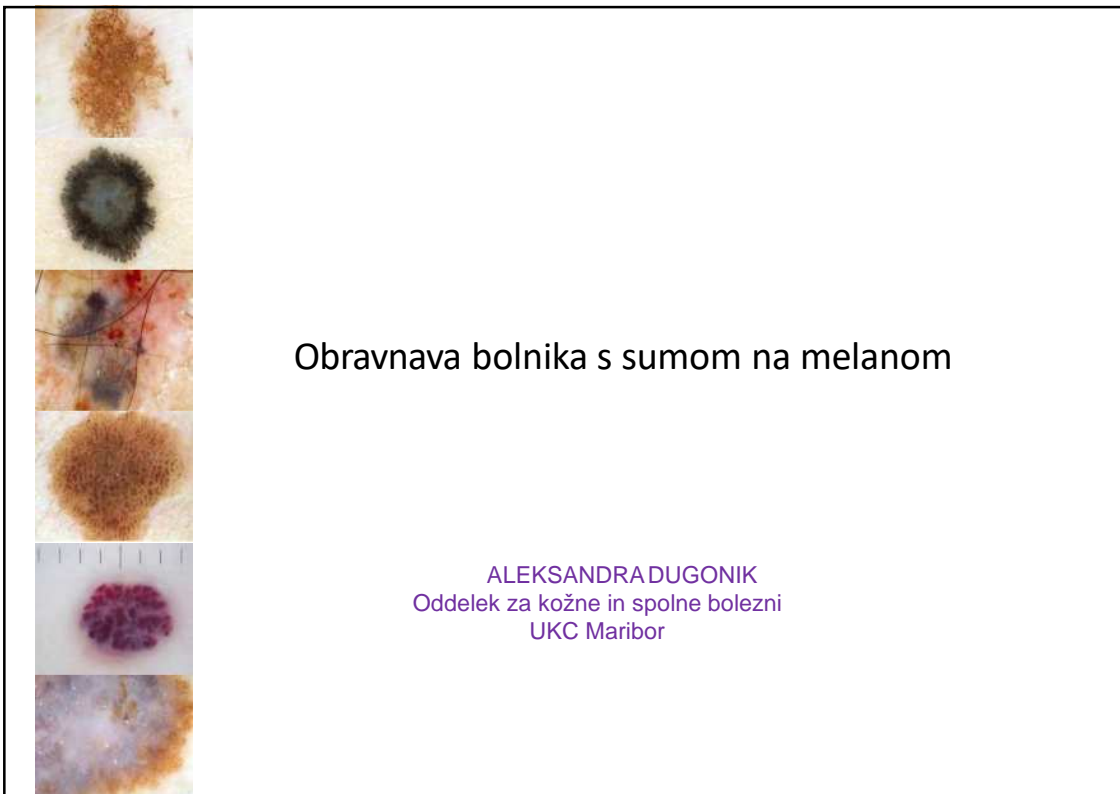
Izidi zdravljenja pri
mutaciji BRAF
V600K so nekoliko
boljši v primerjavi z
mutacijo V600E ?!

V600E: Val/Glu
V600K: Val/Liz
V600R: Val/Arg

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





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



številine 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: multiter case-control study of the central malignant melanoma Registry of German Dermatological Society. J Invest Dermatol 1994; 102(5): 695-9.

Tabela 1: Okvirna razvrstitev pogostejših ekstrinzičnih in intrinzičnih dejavnikov po stopnji tveganja za razvoj KM (8)

Stopnja tveganja	Intrinzični , ekstrinzični dejavniki
Zelo visoko (RR ¹ > 100)	50 MN ² ≥ 2 mm in ≥ 5 ³ atipičnih MN ter solarni lentigo, Xeroderma pigmentosum ⁴ , FAMM ⁵ MM ⁶
Visoko (RR = 10 - 20 ali > 10)	> 50 MN ≥ 2 mm in posamični atipični MN, > 50 MN ≥ 2 mm in solarni lentigo, veliki kongenitalni MN (premer ≥ 20cm ali ≥5 % površine telesa), ≥ trije družinski člani z melanomom ali rakom pankreasa, ≥ pet atipičnih MN v družini z melanomom pri ≥ dveh sorodnikih.
Zmerno visoko (RR = 3 - 6 oz. 3 - 8)	Posamični atipični MN, 11 - 50 MN in solarni lentigo ⁶ , > 50 MN velikosti ≥ 2 mm, en družinski član v prvem kolenu z melanomom, osebna anamneza melanoma, bolniki po transplantaciji organov, rdeča/svetla barva las.
Blago zvečano (RR = 2 - 3)	Povečana občutljivost kože za sonce (fototip 1 - 2), svetla barva kože, intenzivno izpostavljanje soncu, intermitentno izpostavljanje soncu, solarni lentigo, težje sončne opekline, imunosupresija.
Manjše od povprečnega	Otroci < 10 let, osebe temnejše polti (afriško, azijsko, indijansko poreklo).

1 RR: relativno tveganje (ang. "relative risk"), tveganje za razvoj bolezni ob izpostavljenosti oziroma razmerje verjetnosti razvoja bolezni pri izpostavljenih osebah v primerjavi z neizpostavljenimi, povprečni RR = 1).
2 MN: melanocitni nevus – običajni, brez atipičnih znakov klinično.
3 Atipični nevus: melanocitni nevus, ki je klinično ne izraža simetričnostisimetričnosti, je večbarven in ima premer > 6 mm.
4 Xeroderma pigmentosum: genodermatoza z neunčinkovitim reparacijskim mehanizmom DNK, ki se izkazuje s fotosenzitivnostjo kože in pojavom multiplih, različnih oblik kožnega raka.
5 FAMM: angl. Familiar familial atypical (multiple) mole melanoma syndrom ali Sindrom sindrom displastičnih (atipičnih) nevusov.
6 Solarni lentigo: pridobljena kožna lezija, makula navadno svetlih rjavkastih odtenkov, povečano število lentigo lezij na koži govori v prid kronične okvare kože v sledzaradi sonca.

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

Melanocitni nevusi



- 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

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: multinenter 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:

Atipični melanocitni nevusi



- 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

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.



SINDROM ATIPIČNIH NEVUSOV
> 100 nevusov
veliko atipičnih nevusov
veliko tveganje za pojav KM (> 100)

29/03/2011 10:51

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM :

Maligna transformacija melanocitnih nevusov (N + melanomi)



- **rederek 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.

nepotrebno



ekscizije MN in benignih lezij

napačno



laserska ali RF ablacija MN

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 korelira z velikostjo KMN
- KMN s ≥ 20 cm imajo tveganje za pojav KM > 100
- ni uporabnih raziskav, ki bi opredelile tveganje za pojav KM v srednje velikih KMN ($\approx 1,5$ do 20cm)
- tveganje za pojav KM v malih KMN ($\approx < 1,5$ 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
Carli P, Salvini C. Melanocytic nevi. In: Williams H, ed. Evidence-based dermatology. 2nded. Blackwell Publishing. Oxford 2008; 339



Congenital nevus, present from birth, note raised components

compound nevus within the congenital nevus.

Dermoscopy showing uniformly packed brown clods



Dejavnik tveganja za razvoj KM:

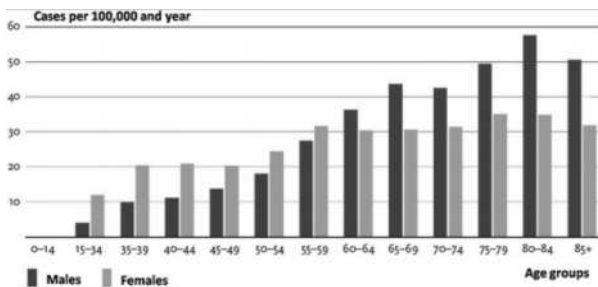
- več kot dva sorodnika s KM v prvem kolenu ali več oddaljenih sorodnikov
- sorodniki s KM, ki se razvil zgodaj v življenju
- sorodniki multiplimi nevusi in KM in/ali rakom trebušne slinavke (CDKN2A, CDK4 autosomal dominant type mutacije)
- sorodniki z multiplimi KM

Družinska obremenjenost s KM

Family history	Relative risk
Any	1.74 (1.41-2.14) ⁴⁶
Parent	2.40 (2.10-2.72) ⁴⁷
	3.2 (2.6-3.9) for North American males ⁴⁸
	4.4 (3.5-5.2) for North American females
Sibling	2.96 (2.54-3.47) ⁴⁷
	3.2 (2.6-3.9) for North American males ⁴⁸
	4.4 (3.5-5.2) for North American females ⁴⁸
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

Rak v Sloveniji 2016. Ljubljana. Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka republike Slovenije, 2019

Število novih primerov KM glede na starost in spol Slovenija, 2016

Starost, spol

Šifra MKB ICD code	Primarna lokacija Primary site	Spol Sex	Vse starosti All ages	Starost Age																
				0-	5-	10-	15-	20-	25-	30-	35-	40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-	75-	80+
D03	Melanom, in situ	M	139	0	0	0	0	1	1	6	4	5	8	8	10	21	17	22	16	20
	Melanoma, in situ	F	140	0	0	0	2	0	2	5	5	8	17	7	7	15	22	20	19	11
C43	Maligni melanom kože	M	304	0	0	0	1	1	6	15	9	9	19	29	23	42	38	37	36	39
	Malignant melanoma of skin	F	276	0	0	1	0	1	9	12	8	23	16	31	29	25	33	19	21	40

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



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



Dejavnik tveganja za razvoj KM:

KM in druge oblike kožnega raka



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

Personal history of skin cancer

Melanoma
Nonmelanoma skin cancer (including actinic damage)

1-8% of melanoma patients will be diagnosed with another melanoma²⁶
4.28 (2.80-6.55)²⁶

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



Nove, solitarne, rožnate lezije so lahko amelanotična oblika KM

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 SM		
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: multinational 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) ³⁴
	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: 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:

Specifične regije



Fenotip kot
napovedni
dejavnik
za razvoj KM:

Specifične
regije



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)

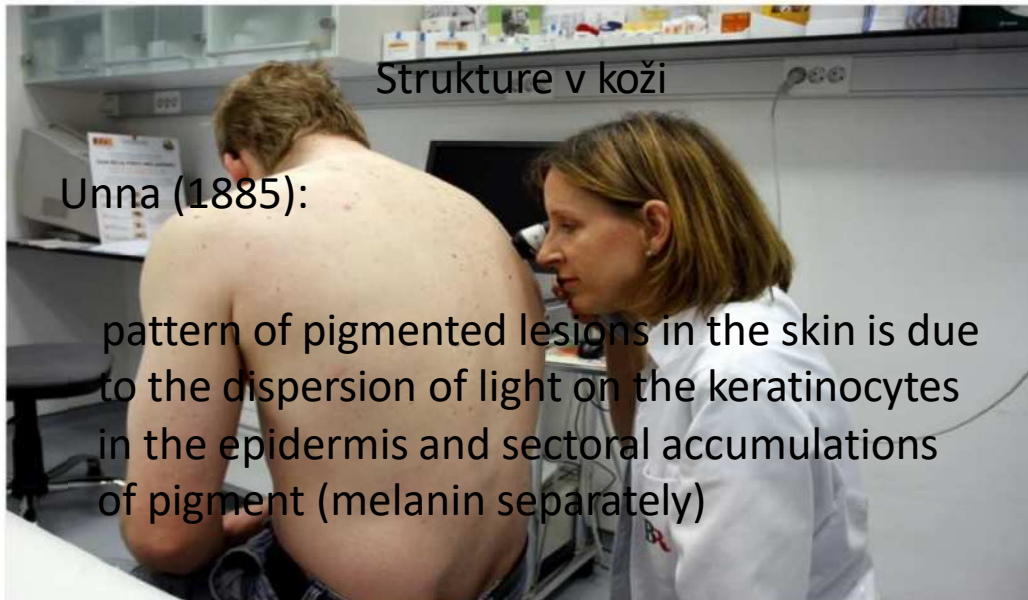


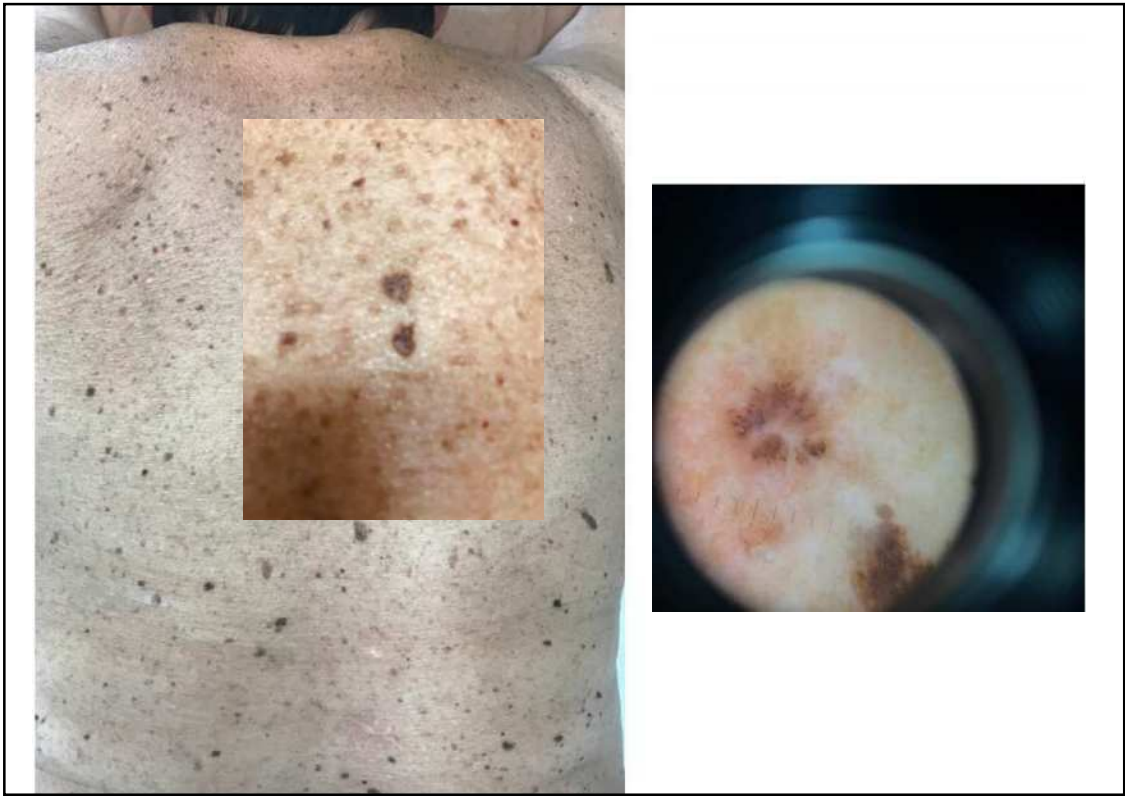
dermatoskopija




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 collage of approximately 15 small, square photographs showing various types of skin lesions, including red papules, brown macules, and larger pigmented areas, arranged in a grid-like pattern.

Primarna preventiva

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



"**Soproga** je bila tista, ki ga je opozorila na nevsakdanje znamenje, vendar se na njena prigovarjanja, naj obišče dermatologa, na začetku ni odzval. Ker je kot vsaka mlada mama pogosto preveč zaščitniška do svoje družine, jo je jemal nekoliko z rezervno. Pravo resnejše opozorilo so prinesle **fotografije malignih znamenj, ki si jih je ogledal v službi**"

Jan Uderman, 32-letni očka dveh deklic

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

Epidemiološka študija /Queensland /vzorec 3772 bolnikov s KM

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



simetrija	benigna	maligna
Melanomske (rakaste) lezije so tipično nepravilnih oblik (asimetrične). Benigne (rakovske) znamenja so običajno okrogle (simetrične).		
robovi		
Melanomske lezije imajo pogošča nepravilna robna (nepravilni ali nazobčani robovi), benigna znamenja imajo gladke, enakomerno robne.		
barva		
Melanomske lezije imajo pogosto mnoge odtenke rjave ali črne barve; benigna znamenja imajo običajno le en odtenek rjave barve.		
premera		
Melanomske lezije imajo pogosto premeri več kot 5 milimetrov (po velikosti nekoliko manjše kot reditka na zavihačku), benigna znamenja imajo običajno premer, manjši od 5 milimetrov.		
elevarcija in evulzija		
Melanomske lezije so pogosto dvigljave nad raven okolne kože in se spreminjajo.		



Figure 1. Three Examples of an Ugly Duckling

novi nastala lezija na koži



rast in spreminjanje nevusa



Sekundarna preventiva

- lastno izobraževanje
prepoznavanje suspektih lezij na koži s strani zdravnikov
učne delavnice **Prepoznavanje melanoma in drugih kožnih lezij, Šola o melanomu**
- hitra obravnava bolnika s **sumom na KM** s strani dermatologa
- spremljanje bolnikov z (**zelo**) visokim tveganjem za pojav KM s strani dermatologa
- sodobne smernice za obravnavo bolnika s KM

Sekundarna preventiva

- Starost bolnika
- število suspektih lezij (solitarna/multiple)
- časovna opredelitev nastanka/spreminjanja lezije
- Rak kože v preteklost
- Družinska obremenjenost z rakom kože /trebušne slinavke
- Imunosupresivno stanje

Klinični/dermatoskopski pregled lezije
Upoštevanje fenotipskih dejavnikov tveganja za pojav KM



Melanocitna /ne-melanocitna lezija



Lezija suspektna na melanom
STOPNJA NUJNOSTI OBRAVNAVE: ZELO HITRO
DIAGNOSTIČNA EKSCIZIJA: v 4.tednih
STANDARDIZIRAN HISTOPATOLOŠKI IZVID : v 3.tednih

Začetna oskrba

Hočevar M, Strojani P, Ocvirk J, Reberšek M et al. Priporočila za zdravljenje bolnikov s kožnim melanomom. Onkologija.2018; 2:32-48

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

11 - RDP

VANEC
ZAVE

šifra opis

fra opis

DERMATOVENEROLOGIJA
AVNIKA

A SLATINA 15.06.2016
DNE

VoMes

stavitve storitve

Sekundarna preventiva

Sum na melanom

1. **Novo nastala, solitarna lezija, ki ni podobna drugim**
2. Solitarna, rožnata, nodularna lezija
3. Vsaka nova lezija pri bolniku, ki je že imel kožnega raka
4. **Spreminjanje izgleda solitarne lezije, najpogosteje nevusa**
5. Akralna lezija /razjeda, ki krvavi ali ne celi

Hawryluk EB, Fisher DE. Melanoma epidemiology, risk factors and clinical phenotypes. *Advances in Malignant Melanoma – Clinical and Research Perspectives*. 2010. DOI: 10.5772/23293

SLIKOVNE PREISKAVE PRI BOLNIKIHZ MELANOMOM

Nina Boc, dr.med.

VLOGA RADIOLOGIJE

- Ocena razširjenosti bolezni
 - Detekcija – lokalno, sistemsko
 - Karakterizacija
- Ocena učinka terapije
- Sledenje

Priporočila za obravnavo bolnikov s kožnim melanomom

Recommendations for the treatment of patients with cutaneous melanoma

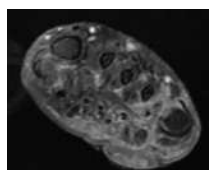
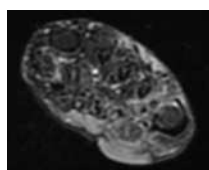
¹Marko Hočevar, ²Primož Štrajn, ³Jana Cvink, ⁴Martina Reberšek,
⁵Marko Boc, ⁶Barbara Perle, ⁷Boltjan Luzar, ⁸Jože Pibern, ⁹Olga Blatnik,
¹⁰Katrina Kamen, ¹¹Toni Brenec, ¹²Tanja Rušgaj Planinšek

DETEKCIJA LOKALNO

Suspektna pigmentna lezija
↓
v 4 tednih

Diagnostična ekscizija (2–5mm)
(dermatolog, splošni kirurg, plastični kirurg, kirurg onkolog)
↓
v 3 tednih

★ Standardiziran patološki izvid



Pomen ultrazvočne (UZ) preiskave za zamejitve malignega melanoma

Maja Musič, Marko Hočevar, Maja Podkrajšek, Maksimilijan Kadivec

Onkologija (Ljubljana)
2003
letnik 7, številka 2

★ Priporočila za obravnavo bolnikov s kožnim melanomom
Recommendations for the treatment of patients with cutaneous melanoma

ZAMEJITVENE PREISKAVE

- Pri bolnikih stadija 0 in IA ni treba opraviti dodatnih zamejitvenih preiskav.
- Pri bolnikih stadija IB in II: Zamejitvene preiskave: UZ bezgavčne lože, citološka punkcija po presoji kirurga onkologa, PET-CT, CT prsnega koša/abdomna le ob simptomih in znakih.
- Pri bolnikih stadija IIIA razmislimo o PET-CT (CT prsnega koša/abdomna). Pri tem upoštevamo prognozo bolezni in načrtovano dodatno zdravljenje
- Pri bolnikih stadija IIIB in IIIC opravimo PET-CT brez/z MR možganov s kontrastom. Namesto PET-CT lahko opravimo CT prsnega koša, abdomna in medenice s kontrastom.
- Pri asimptomatskih bolnikih stadija IIID in IV poleg PET-CT (CT prsnega koša/abdomna) razmislimo tudi o MR možganov s kontrastom. Dodatno slikovne preiskave opravimo ob simptomih in znakih bolezni (UZ, rtg...).

Priporočila za obravnavo bolnikov s kožnim melanomom
Recommendations for the treatment of patients with cutaneous melanoma

Marko Hočevar, Primož Strgan, Urja Ocvirk, Martina Reberšek, Marko Boc, Barbara Peric, Bogdan Luzar, Uroš Pibern, Olga Blazek, Katarina Kamen, Tomi Breznec, Tanja Ručigaj Planinšek

SLIKOVNO-DIAGNOSTIČNA OCENA RAZŠIRJENOSTI BOLEZNI

- Lokoreginalno: UZ bezgavčne lože bolj senzitivno kot CT + možnost ABTI
- Slikovno-diagnostična detekcija in karakterizacija:
 - Maligno/benigno
 - Verjetnost vrste lezije v jetrih (FNH, HCC..), ledvici (RCC), pankreasu (IPMN), pljuča (epidermoidni), nadledvičnica (adenom)
- Slikovno-diagnostične metode:
 - UZ (hemangiom hiperehogen) → CEUS
 - CT s KS → faze slikanja
 - MR s KS + DWI
 - PET-CT (metabolna aktivnost)



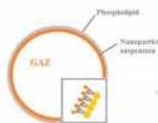
- Resnica je na konici igle! → standardiziran patološki izvid

SLIKOVNO-DIAGNOSTIČNA OCENA RAZŠIRJENOSTI BOLEZNI - ULTRAZVOK

- Poceni,
- Ni sevanja – ultrazvočni valovi



- Odlična metoda za oceno bezgavk in možnost ABTI
- Možna detekcija in/ali karakterizacija z uporabo ultrazvočnega KS
- Sonovue - sulphur hexafluoride microbubbles



- KI: nestabilna angina pectoris, AMI, tipična AP v mirovanju v zadnjih 7 dneh, signifikantno poslabšanje srčne funkcije v zadnjih 7 dneh, nedavna koronarografija s stentiranjem, znana alergija.....

SLIKOVNO-DIAGNOSTIČNA OCENA RAZŠIRJENOSTI BOLEZNI - CT

- Sevanje – doza → ALARA
- Faze slikanja – klinično vprašanje:
 - nativna faza – pri bolnikih z MM ni diagnostična
 - arterijska faza – krvavitve, ishemija, hipervaskularni tumorji, pred kirurgijo
 - venska faza – parenhimsko faza za detekcijo
 - pozna, nefrografska, ekskretorna faza, faza po 15 min za nadledvičnice, po 2 min za ČŽS
- Peroralni KS: gastromiro, sorbitol, voda, zrak
- Intravenski KS: vsa KS jedna → ESUR guidelines on contrast media

Radiation Dose to Adults From Common Imaging Examinations

Procedure	Approximate effective dose (mSv)	Comparable to natural background radiation for
ABDOMINAL REGION		
Computed Tomography (CT) — Abdomen and Pelvis	10 mSv	3 years
Computed Tomography (CT) — Abdomen and Pelvis, repeated with and without contrast material	20 mSv	7 years
Computed Tomography (CT) — Colonography	8 mSv	2 years
Intensities: Pyelogram (IV)	3 mSv	1 year
Barium Enema (Lower GI & rect)	8 mSv	3 years
Upper GI Study With Barium	6 mSv	2 years
BONE		
Spine X-ray	1.5 mSv	6 months
Extremity (Hand, Foot, etc.) X-ray	0.007 mSv	3 hours
CENTRAL NERVOUS SYSTEM		
Computed Tomography (CT) — Head	2 mSv	8 months
Computed Tomography (CT) — Head, repeated with and without contrast material	4 mSv	16 months
Computed Tomography (CT) — Spine	6 mSv	2 years
CHEST		
Computed Tomography (CT) — Chest	7 mSv	2 years
Computed Tomography (CT) — Lung Cancer Screening	1.5 mSv	6 months
Chest X-ray	0.1 mSv	10 days
DENTAL		
Dental X-ray	0.005 mSv	1 day
HEART		
Coronary Computed Tomography Angiography (CTA)	12 mSv	4 years
Cardiac CT for Calcium Scoring	3 mSv	1 year
MRSA SCREENING		
Bone Densitometry (DEXA)	0.001 mSv	3 hours
NUCLEAR MEDICAL		
Positron Emission Tomography — Computed Tomography (PET/CT)	25 mSv	8 years
WOMEN'S HEALTH		
Bone Densitometry (DEXA)	0.001 mSv	3 hours
Mammography	0.4 mSv	7 weeks

Note: This chart simplifies a highly complex topic for patients' informational use. The effective dose is a typical value for an average-sized adult. The actual dose can vary substantially, depending on a patient's size as well as on differences in imaging practices. It is also important to note that doses given to pediatric patients will vary significantly from those given to adults, since children vary in size. Patients with radiation dose questions should consult with their medical physicist and/or radiologist as part of a larger discussion on the benefits and risks of radiologic care.

RadiologyInfo.org [RSNA](http://RSNA.org) [ACR](http://ACR.org)
For the most current information, visit radiologyinfo.org.

SLIKOVNO-DIAGNOSTIČNA OCENA RAZŠIRJENOSTI BOLEZNI - 5CT

- Sevanje – doza → ALARA
- Radiofarmaki: 18F-FDG, 18F-holin, C11-metionin, 18F-FET, PSMA..
- Metabolna aktivnost – za metabolno aktivne tumorje

Radiation Dose to Adults From Common Imaging Examinations

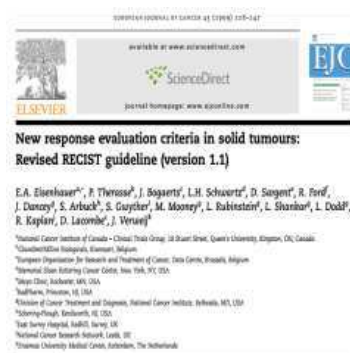
Procedure	Approximate effective dose (mSv)	Comparable to natural background radiation for
ABDOMINAL REGION		
Computed Tomography (CT) — Abdomen and Pelvis	10 mSv	3 years
Computed Tomography (CT) — Abdomen and Pelvis, repeated with and without contrast material	20 mSv	7 years
Computed Tomography (CT) — Colonography	8 mSv	2 years
Intensities: Pyelogram (IV)	3 mSv	1 year
Barium Enema (Lower GI & rect)	8 mSv	3 years
Upper GI Study With Barium	6 mSv	2 years
BONE		
Spine X-ray	1.5 mSv	6 months
Extremity (Hand, Foot, etc.) X-ray	0.007 mSv	3 hours
CENTRAL NERVOUS SYSTEM		
Computed Tomography (CT) — Head	2 mSv	8 months
Computed Tomography (CT) — Head, repeated with and without contrast material	4 mSv	16 months
Computed Tomography (CT) — Spine	6 mSv	2 years
CHEST		
Computed Tomography (CT) — Chest	7 mSv	2 years
Computed Tomography (CT) — Lung Cancer Screening	1.5 mSv	6 months
Chest X-ray	0.1 mSv	10 days
DENTAL		
Dental X-ray	0.005 mSv	1 day
HEART		
Coronary Computed Tomography Angiography (CTA)	12 mSv	4 years
Cardiac CT for Calcium Scoring	3 mSv	1 year
MRSA SCREENING		
Bone Densitometry (DEXA)	0.001 mSv	3 hours
NUCLEAR MEDICAL		
Positron Emission Tomography — Computed Tomography (PET/CT)	25 mSv	8 years
WOMEN'S HEALTH		
Bone Densitometry (DEXA)	0.001 mSv	3 hours
Mammography	0.4 mSv	7 weeks

Note: This chart simplifies a highly complex topic for patients' informational use. The effective dose is a typical value for an average-sized adult. The actual dose can vary substantially, depending on a patient's size as well as on differences in imaging practices. It is also important to note that doses given to pediatric patients will vary significantly from those given to adults, since children vary in size. Patients with radiation dose questions should consult with their medical physicist and/or radiologist as part of a larger discussion on the benefits and risks of radiologic care.

RadiologyInfo.org [RSNA](http://RSNA.org) [ACR](http://ACR.org)
For the most current information, visit radiologyinfo.org.

OCENA UČINKA TERAPIJE – RECIST 1.1

- **Response Evaluation Criteria In Solid Tumors**
- Standardizirana ocena učinka terapije za solidne tumorje
- RECIST je kombinacija kvalitativne in kvantitativne ocene
- Temelji na konceptu tarčnih in netarčnih lezij
 - Tarčne lezije so **kvantitativna** ocena
 - Netarčne lezije so **kvalitativna** ocena



Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). [Guidelines \(version 1.1\)](#)

OCENA PREISKAV

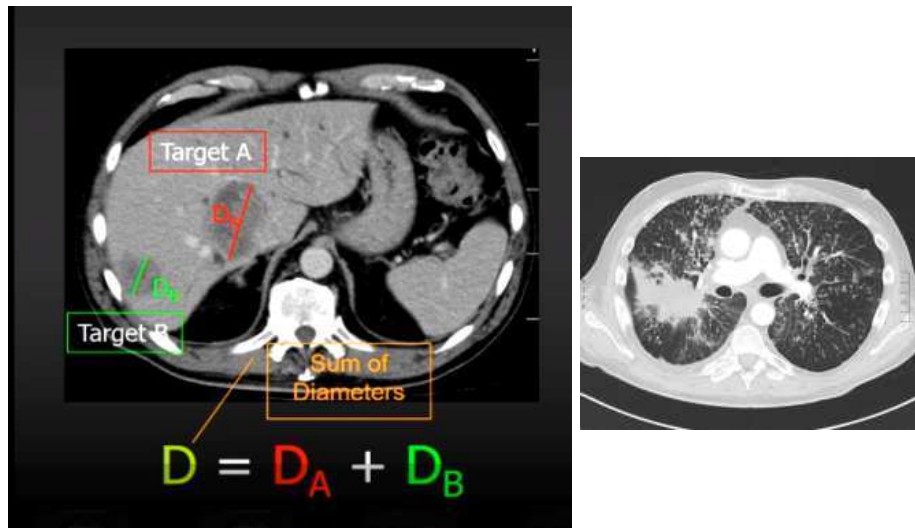
- **TARČNE LEZIJE**
 - merljive lezije ≥ 10 mm (spiralni CT 5 mm)
 - 5 lezij, max. 2 na organ
 - Bezgavke >15 mm
- **NETARČNE LEZIJE**
 - Nemerljive lezije in ostale (sledimo kvalitativno)
 - Lezije <20 mm na Rtg pc, lezije <10 mm na CT
 - LN 10-14 mm
 - Lezije v skeletu
 - Predhodno obsevane lezije
 - Ascites, plevralni izliv, cistične lezije, vnetni karcinom dojke, karcinoma mening
- **NOVE LEZIJE**

Target Lesions	Non-Target Lesions and New Lesions
<ul style="list-style-type: none"> • Recommended <ul style="list-style-type: none"> ➢ CT (preferred) ➢ MRI • Accepted <ul style="list-style-type: none"> ➢ Clinical Examination ➢ Chest X Ray ➢ Mammogram ➢ Ultrasound 	<ul style="list-style-type: none"> • Recommended <ul style="list-style-type: none"> ➢ CT (preferred) ➢ MRI • Accepted <ul style="list-style-type: none"> ➢ Clinical Examination ➢ X Ray ➢ Ultrasound ➢ Endoscopy

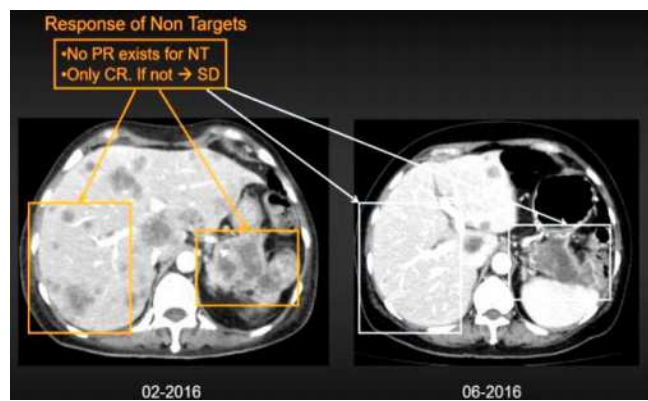
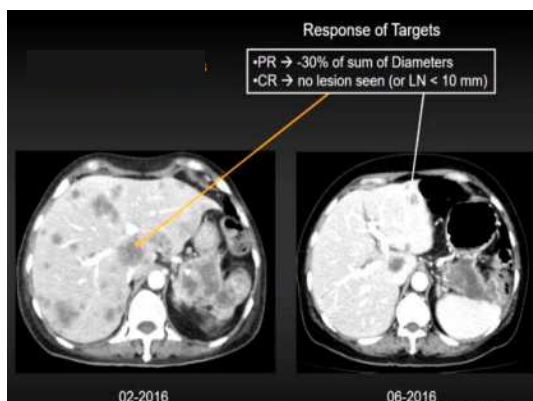
- Za oceno učinka terapije – enaka preiskava kot predhodna
- Scintigrafija skeleta, PET, angiografija, tumorski markerji, citologija/histologija niso del RECIST

- **Baseline – prva preiskava**
 - Tarče – vsota najdaljših premerov
 - Opis netarčnih lezij in ostalih sprememb
- **Evaluacija**
 - Tarče – vsota najdaljših premerov in primerjava s prvo preiskavo pred zdravljenjem ali nadir
 - Netarčne lezije
 - Ocena ev. novo nastalih sprememb

Recist 1.1



ODGOVOR (tarčnih/netarčnih lezij)



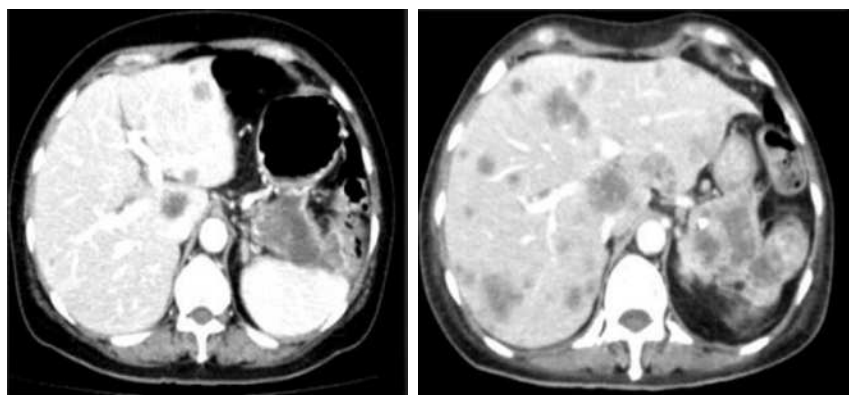
ODGOVOR NA TERAPIJO

Target Lesions	Non-target Lesions	New Lesions	Overall Response
CR	CR	No	CR
CR	SD(Non-CR/non-PD)	No	PR
PR	CR or SD	No	PR
SD	CR or SD	No	SD
PD	Any	Yes or No	PD
Any	PD	Yes or No	PD
Any	Any	Yes (PD)	PD

CR – complete response – popoln odgovor
PR – partial response – delni odgovor
SD – stable disease – stabilna bolezen
PD – progressive disease – progres bolezn

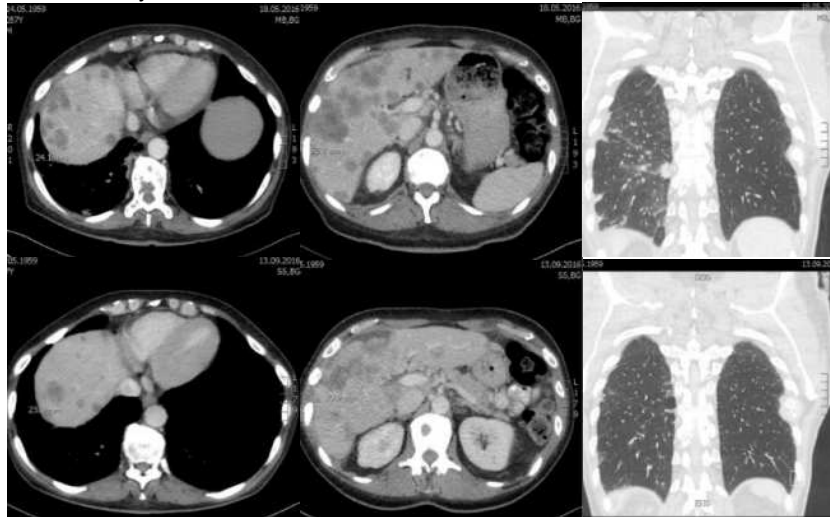
PROGRES BOLEZNI

Povečanje seštevka premerov tarčnih lezij za >20%
Vsaka novo nastala lezija



DELNI REGRES BOLEZNI

Zmanjšanje seštevka premerov tarčnih lezij za >30%
 Netačne lezije, ki so nespremenjene ali so se zmanjšale
 Ni novih lezij



NOVI KRITERIJI - IMMUNE RESPONSE CRITERIA

	Original irRC	irRECIST	iRECIST
BL: Definition of TL	WHO+ 5 cutaneous target	RECIST 1.1 criteria	RECIST 1.1 criteria
BL: Definition of NTL	Non specified	RECIST 1.1 criteria	RECIST 1.1 criteria
BL: Definition of LN	Not specified	RECIST 1.1 criteria	RECIST 1.1 criteria
FU: TL and measurable NL	Sum of TL and NL (≥5×5 mm; up to 5 /organ 5 new cutaneous and 10 visceral lesions)	Sum of TL and NL (>10mm for non nodal, >15mm for nodal lesions, 2/organ up to 5)	irCR, irSD, irPR uPD separately for TL, NTL and NL
FU: NTL	Only to define irCR	irCR and Non-irCR/Non-irPD	irCR, Non-irCR/Non-uPD, uPD
FU: Non measurable NL	Prevent for irCR	PD if unequivocal PD Prevent for irCR	
irRC	4 weeks confirmation	4 weeks confirmation after the first PD	4-8 weeks after the first PD

Seymour L on behalf of the RECIST working group Lancet oncol 2017;18:e143-52

iRECIST

- Temelji na kriterijih RECIST 1.1
- Ima prefix 'i'
- Glavna razlika = progres bolezni
 1. radiološko ugotovljeni progres bolezni → iUPD (unconfirmed progression disease)

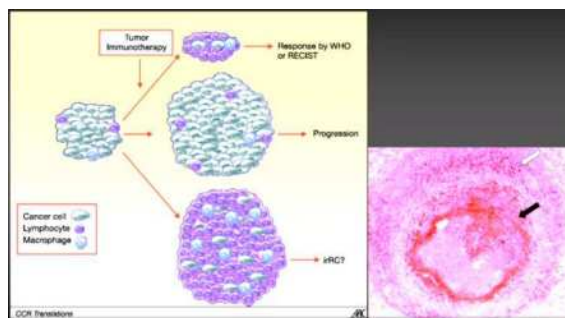


opravimo kontrolno preiskavo čez 4-8 tednov



v kolikor potrdimo, da je bolezni več kot na prvi preiskavi → confirmed progression disease (iCPD)

- Vsak naslednji prvi progres pomeni iUPD in ponovimo preiskavo čez 4-8 tednov

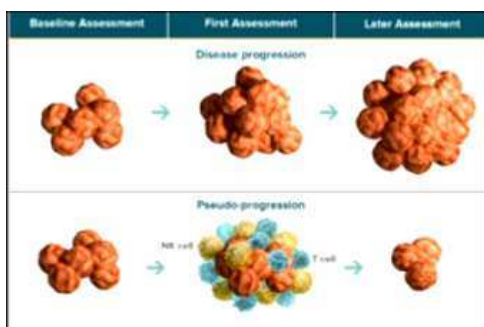


PSEVDO-PROGRES

Najprej povečanje patoloških sprememb ali nastanek novih patoloških sprememb → nato zmanjšanje kot odgovor na terapijo

Mehanizem:

- infiltracija tumorja z imunskimi celicami
- nadaljnja rast tumorja dokler imunski sistem ne postane močnejši



PSEVDO-PROGRES

- Pri cca 7% bolnikov
- Mlajši bolniki – bolj odziven imunski sistem
- Lahko povezan s kliničnim poslabšanjem
- Najpogosteje okrog 12 tedna

POTRDITEV PROGRESA

- 4-8 tednov
- Nishino et al 103 bolniki z melanomom – 4% pseudoprogresov
 - Srednji čas od prve preiskave do zmanjšanja tumorskega bremena 6,8 mes (3,4-6,9mes)
- RANO working group (neuro-oncology) priporoča 3 mesečni zamik za potrditev progressa bolezni

Herbst RS et al. Nature. 2014 Nov 27;515(7528):563-7, Nishino M et al Clin Cancer res Hodi F J Clin Oncol 2016; 34: 1510-1517; Nishino M Clin Oncol 2017

HIPERPROGRES (HPD)

- Pri cca 6-10% bolnikov
- Potencialni prediktivni faktorji za HPD: ↑ LDH, > 2 metastatska mesta ali jetrne metastaze,

Table 1

Definitions of hyperprogressive disease (HPD)

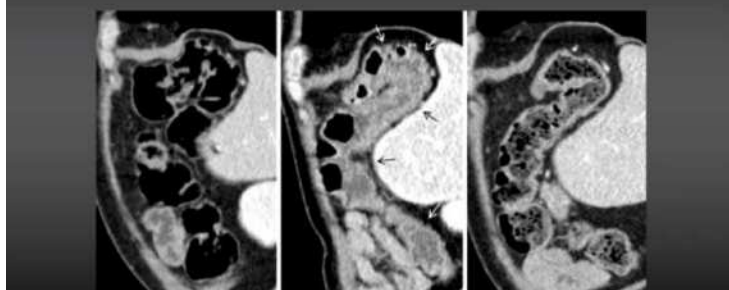
Publication	Unit and calculation	HPD definition
Champrat <i>et al.</i> (3)	TGR = Δ tumor volume/ Δ time (months)	RECIST-defined PD and TGR _{post} ≥ 2 TGR _{pre}
Sanda-Bouzid <i>et al.</i> (2)	TGK = Δ sum of tumor diameters/ Δ time (months)	TGK _{post} /TGK _{pre} ≥ 2
Ferrara <i>et al.</i> (4)	TGR = Δ tumor volume/ Δ time (months)	RECIST-defined PD and TGR _{post} \geq TGR _{pre} +50%
Karo <i>et al.</i> (5)	TGR = Δ tumor volume/ Δ time (months)	Time to treatment failure <2 months and >50% increase in tumor burden and TGR _{post} ≥ 2 TGR _{pre}

HPD, hyperprogressive disease; PD, progressive disease; RECIST, response evaluation criteria in solid tumors; TGK, tumor growth kinetics; TGR, tumor growth rate.

Jong Yeob Kim et. Al., Hyperprogressive Disease during Anti-PD-1 (PDCD1) / PD-L1 (CD274) Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis, Cancers (Basel). 2019 Nov;11(11):1699

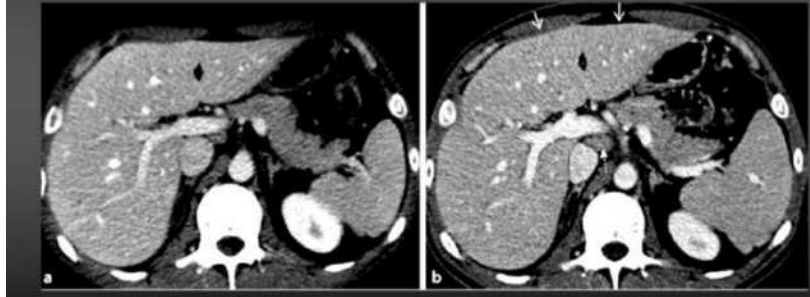
KOLITIS

- 5-10 weeks
- 36-38%



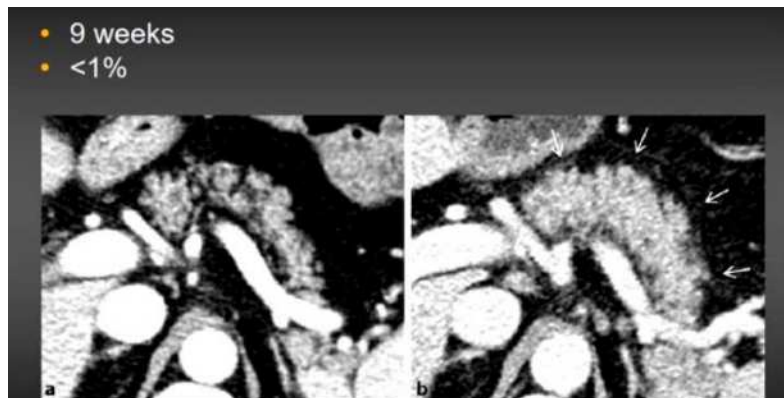
HEPATITIS

- 12-16 weeks
- 10-30%



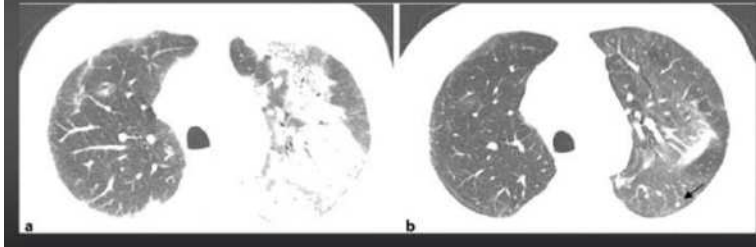
PANKREATITIS

- 9 weeks
- <1%



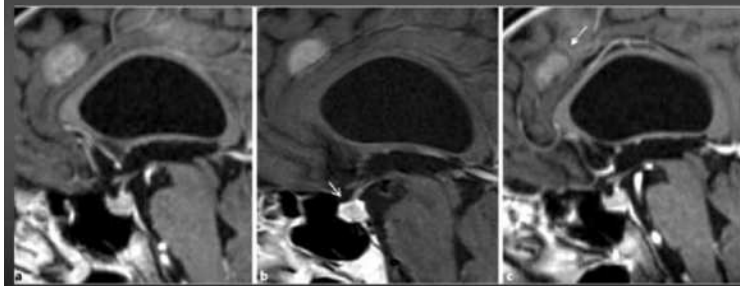
PNEUMONITIS

- 8-14 weeks
- 3-5%



HYPOPHYSITIS

- 9 weeks
- 2-4%



SLEDENJE

- Namen kliničnih pregledov pri bolnikih z melanom po primarnem zdravljenju je odkriti morebitno ponovitev bolezni. V ta namen lahko poleg inspekcije in palpacije mesta ekscizije in regionalnih bezgavk uporabljamo tudi določitev tumorskega markerja S-100 v serumu. Slikovne preiskave (CT, MR, PET-CT) opravljamo vedno ob simptomih in znakih, pri stadijih IIB-IV pa po presoji onkologa tudi periodično na 3–12 mesecev prva 3 leta.
- UZ+ABTI → le v 1/5 bolnikov pravilna diagnoza
- PET-CT bolj zanesljivo identificira bolnike z metastatsko boleznijo ali ponovitvijo

Dinnes J et. Al., How good are ultrasound, CT, MRI, and PET-CT for identifying spread of disease in the body among people with melanoma?, Cochrane Library

Priloga za obravnavo bolnikov s kožnim melanomom
Recommendations for the treatment of patients with cutaneous melanoma

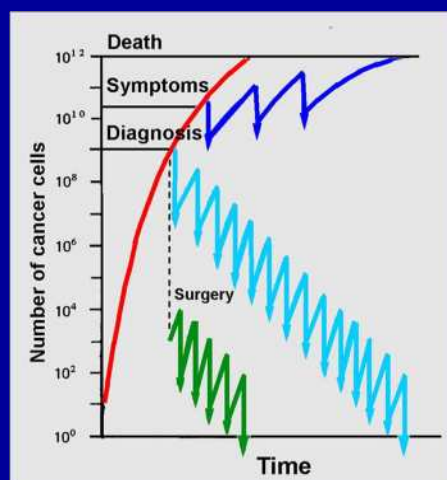
Take home message

- Novo zdravljenje → novi vzorci radiološkega odgovora na terapijo → Novi kriteriji za ocenjevanje učinka terapije → iRECIST
 - Kasnejše zmanjšanje tumorskega bremena
 - Časovno daljše trajanje odgovora
 - PSEUDO-PROGRES – najprej povečanje sprememb, nato zmanjšanje
- Novi spektri stranskih učinkov
- Pomen slikovne diagnostike = ocena sprememb glede na vzorce in značilnosti → ne delamo pa z mikroskopom!

Malignni 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 suspektnege 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 PI](#) Can J Surg. 2003 Dec; 46(6): 419-26.
- [Zitelli JA](#) J Am Acad Dermatol. 1997 ;37(3):422-9.
 - Večina <1,5 mm
 - 6 mm (83%)
 - 9 mm (95%)
 - 12 mm (97%)

Primarna lezija - radikalna ekscizija

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

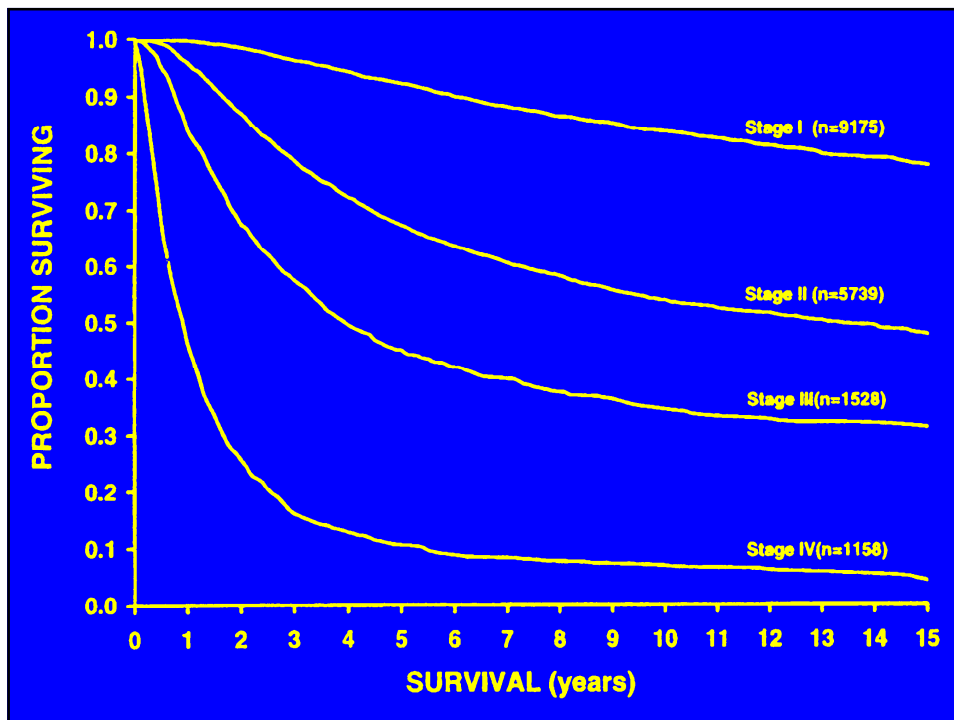
Melanom - kirurgija

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

Melanom – regionalne metastaze

- Najpomembnejši prognostični dejavnik
- 65% bolnikov → sistemski razsoj

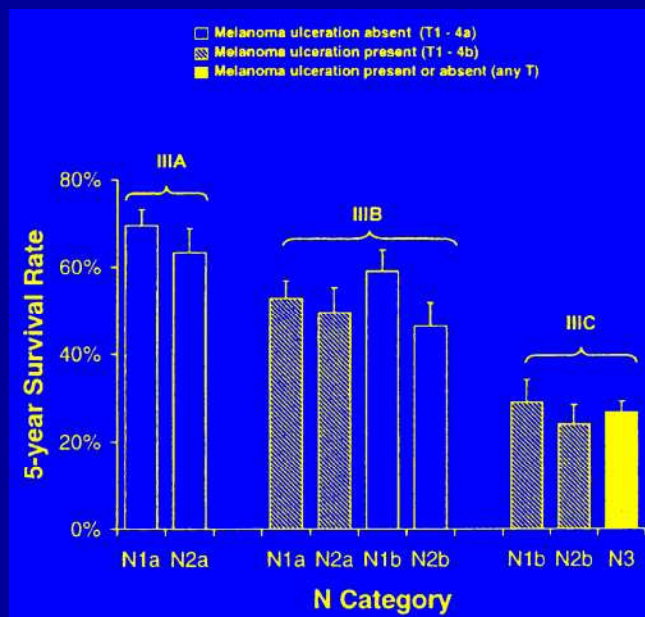
Shaw HM. Pathology 1985; 17: 271-274



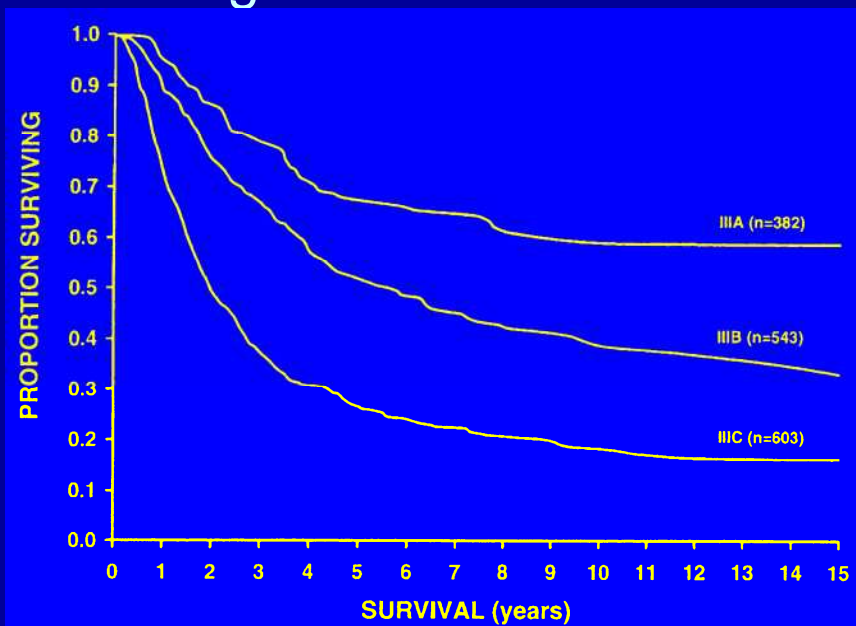
Melanoma TNM Classification

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

Regionalne metastaze



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)

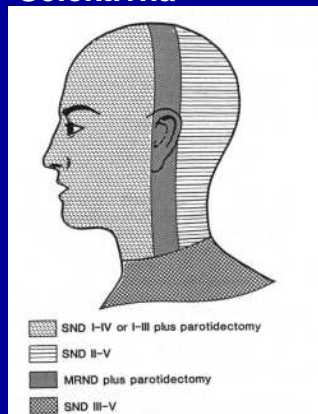
Vratna limfadenektomija

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

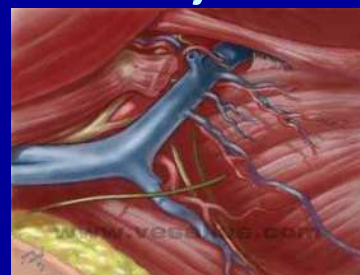


- Nivoja IV, V



Aksilarna limfadenektomija

- Kompletna
– Nivoji I-III



Ingvinalna limfadenektomija

- Superficialna (ingvinalna)
- Globoka (ingvinoiliakalna)



Biopsija sentinel bezgavke

- Nuklearna medicina
- Kirurgija
- Patologija
- Bolnik

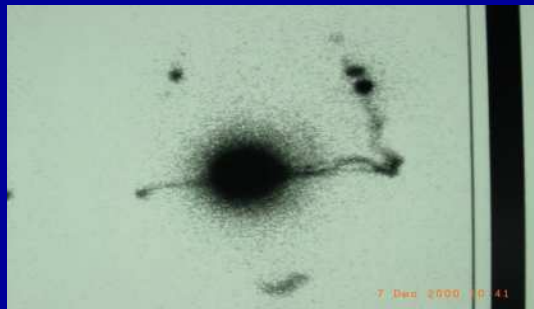


Biopsija sentinel bezgavke

Nuklearna medicina

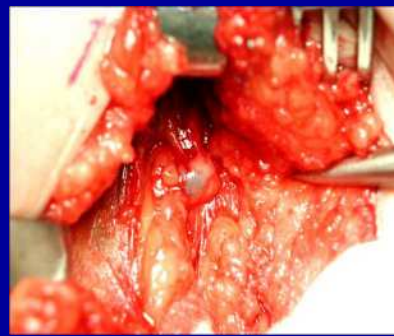


limfoscintigrafija



Biopsija sentinel bezgavke

kirurgija



Biopsija sentinel bezgavke

patologija

serijsko rezanje
imunohistokemija
RT-PCR

Biopsija sentinel bezgavke

Bolnik



individualni pristop
minimalno invaziven
↑ histopatologška občutljivost

Biopsija sentinel bezgavke

- Breslow > 1mm (0,8 mm)
- Breslow < 1 mm (0,8 mm)
 - Ulceracija

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 actinomicin
 - Interventni radiolog
 - Ni transfuzije



Melanom - kirurgija

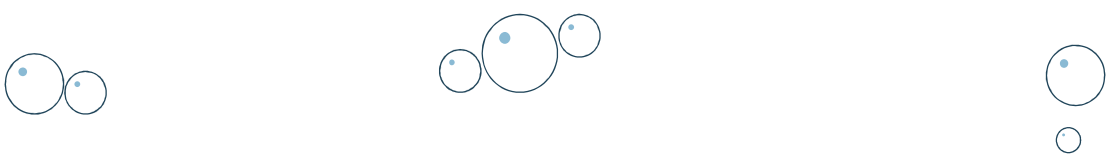
- Primarna lezija
- Regionalne bezgavke
- In transit metastaze
- Oddaljene metastaze

Metastazektomija

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

Zaključki

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




Adjuvantno sistemsko zdravljenje kožnega melanoma

Šola melanoma in nemelanomskih kožnih rakov
5. in 6.marca 2020



Doc.dr.Martina Reberšek, dr.med.
Sektor internistične onkologije
Onkološki inštitut Ljubljana



Adjuvant systemic treatment of cutaneous melanoma-2020

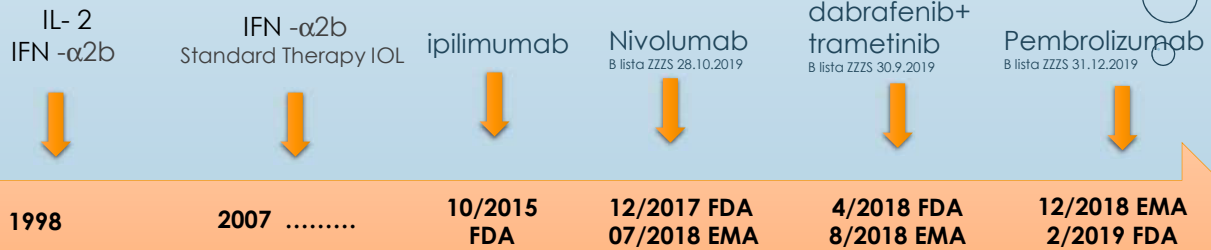
Immunotherapy:

- Anti- PD-1 (nivolumab, pembrolizumab)

Targeted therapy in *mtBRAF V600* patients:

- BRAF/MEK: dabrafenib+ trametinib
- 

Adjuvant systemic therapy of cutaneous melanoma



Neoadjuvant immunotherapy or targeted BRAF+MEK...

TNM classification- AJCC v.8

NCCN Guidelines Version 1.2020 Cutaneous Melanoma

Table 2. AJCC Prognostic Stage Groups Clinical Staging (cTNM)**

Stage	T	N	M
Stage 0	Tis	NO	M0
Stage IA	T1a	NO	M0
Stage IB	T1b	NO	M0
Stage IIA	T2a	NO	M0
Stage IIB	T2b	NO	M0
Stage IIC	T3a, T3b, T3c, T4a, T4b	NO	M0
Stage III	Any T, Tis	\geq N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Pathological Staging (pTNM)**

Stage	T	N	M
Stage 0 [†]	Tis	NO	M0
Stage IA	T1a	NO	M0
Stage IB	T1b	NO	M0
Stage IIA	T2a	NO	M0
Stage IIB	T2b	NO	M0
Stage IIC	T3a, T3b, T3c, T4a, T4b	NO	M0
Stage IIIA	T1a/b, T2a	N1a, N2a	M0
Stage IIIB	T0, T1a/b, T2a	N1b, N1c, N1b/c, N2a/b	M0
Stage IIIC	T0, T1a/b, T2a/b, T3a, T3b, T4a	N2c, N3a/b/c, Any N \geq N1	M0
Stage IIID	T4b	N1a/b/c, N2a/b/c, 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.

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:

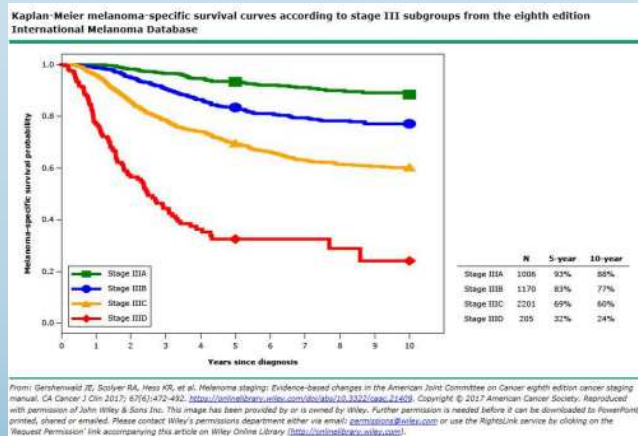
- Select patient's N category at left of chart
- Select patient's T category at top of chart
- Note letter at the intersection of T and N on grid
- Determine patient's AJCC stage using the key to the right

Key:

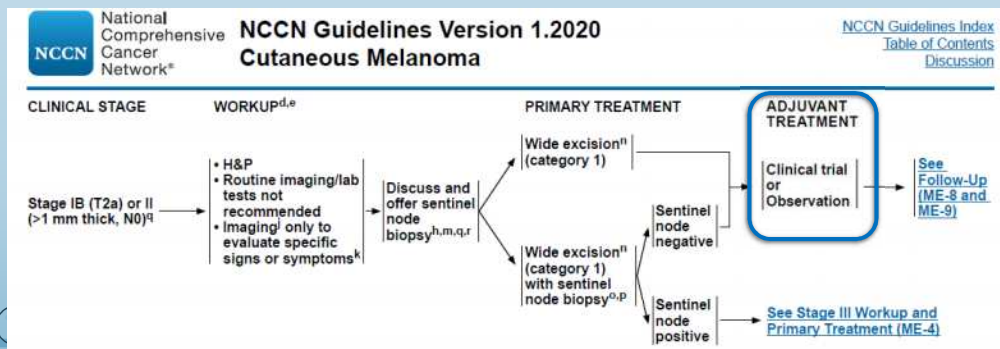
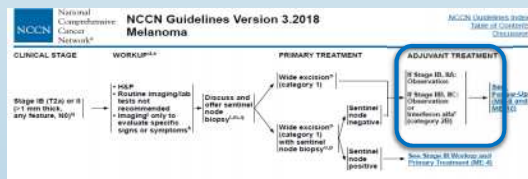
N/A	Not assigned
A	Stage IIIA
B	Stage IIIB
C	Stage IIIC
D	Stage IIID

AJCC: American Joint Committee on Cancer.
 From: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess 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(5):472-492.

Survival according to stage III subgroups- AJCC v.8



Adjuvant systemic treatment of melanoma NCCN- **STAGE II:2018 vs 2020**



Adjuvant systemic treatment of melanoma NCCN- **STAGE III: 2018 vs 2020 (1)**

NCCN National Comprehensive Cancer Network® **NCCN Guidelines Version 1.2020 Cutaneous Melanoma** [NCCN Guidelines Index](#) [Table of Contents](#) [Discussion](#)

CLINICAL/ PATHOLOGIC STAGE	WORKUP	PRIMARY TREATMENT	ADJUVANT TREATMENT
Stage IIIA (sentinel node positive)	<ul style="list-style-type: none"> Consider imaging^l for baseline staging Imaging^l to evaluate specific signs or symptoms Consider <i>BRAF</i> mutation testing⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> Nodal basin ultrasound (US) surveillance^{ll} (preferred) or Completion lymph node dissection (CLND) 	<ul style="list-style-type: none"> Options^v Systemic therapy Preferred regimens <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab^{w,x,y,z,aa} Pembrolizumab^{w,x,y,z,aa} Dabrafenib/trametinib^{w,y,aa,bb,cc} for patients with <i>BRAF</i> V600-activating mutation Observation^w
Stage IIIB/C/D (sentinel node positive)	<ul style="list-style-type: none"> Imaging^l for baseline staging and to evaluate specific signs or symptoms <i>BRAF</i> mutation testing⁵ 		
Stage III (clinically positive node[s])	See ME-5		

See Follow-up (ME-9)

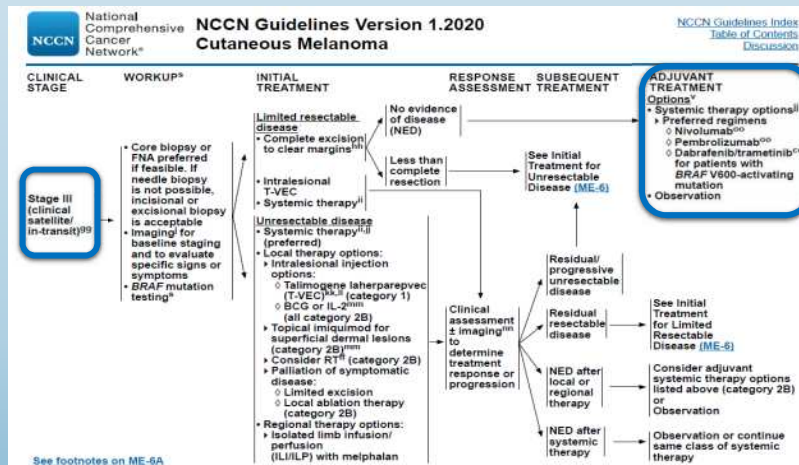
Adjuvant systemic treatment of melanoma NCCN- **STAGE III: 2018 vs 2020 (2)**

NCCN National Comprehensive Cancer Network® **NCCN Guidelines Version 1.2020 Cutaneous Melanoma** [NCCN Guidelines Index](#) [Table of Contents](#) [Discussion](#)

CLINICAL/ PATHOLOGIC STAGE	WORKUP	PRIMARY TREATMENT	ADJUVANT TREATMENT
Stage III (clinically positive node[s])	<ul style="list-style-type: none"> Core biopsy or FNA preferred if feasible. If needle biopsy is not possible, incisional or excisional biopsy is acceptable Imaging^l for baseline staging and to evaluate specific signs or symptoms <i>BRAF</i> mutation testing⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> Wide excision of primary tumor³ (category 1) + therapeutic lymph node dissection (TLND)^{dd} 	<ul style="list-style-type: none"> Systemic therapy options:^v Preferred regimens <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab^x (category 1) Pembrolizumab^x (category 1) Dabrafenib/trametinib^{cc} for patients with <i>BRAF</i> V600-activating mutation (category 1) and/or Locoregional therapy option: <ul style="list-style-type: none"> Consider RT to nodal basin in selected high-risk patients based on location, size, and number of involved nodes, gross and/or histologic extracapsular extension^{ee,ff} (category 2B) or Observation^v

See Follow-up (ME-9)

Adjuvant systemic treatment of melanoma NCCN- **STAGE III: 2018 vs 2020 (3)**



NCCN- v.1.2020

Table 5. Immune Checkpoint Inhibitor and Targeted Therapy: Randomized Trial Data for Adjuvant Treatment

Trial Name and Reference	Phase Design	Stages Included ^a	Treatment Arms	Median Follow-up	Efficacy Analysis ^b			AEs ^c Any grade Grade 3-4 Grade 5
					RFS or DFS	DMFS	OS	
Immune Checkpoint Inhibitors								
EORTC 18071 NCT00636168 Eggermont 2016 ¹²⁴	III DB RCT	IIIA >1 mm, IIIB/C no IT	HD-Ipi (n = 475) Pbo (n = 476)	5.3 y	5-y: 41% vs. 30% HR = 0.76 [0.64-0.89] P = .001	5-y: 48 vs. 39% HR = 0.76 [0.64-0.92] P = .002	5-y: 65% vs. 54% HR = 0.72 [0.58-0.88] P = .001	90% vs. 91% 54% vs. 26% 1.5 vs. 1.3%
CheckMate 238 NCT02388906 Weber 2017 ¹²⁵	III DB RCT	IIIB/C ^e IV	Nivo + Pbo (n = 453) HD-Ipi + Pbo (n = 453)	1.6 y	1-y: 71% vs. 61% ^d HR = 0.65 [0.51-0.83] P < .001	1-y: 80 vs. 73% HR = 0.73 [0.55-0.96]	NR	97% vs. 99% 25% vs. 55% 0 vs. 0.4%
KEYNOTE-054 NCT02362594 Eggermont 2018 ¹²⁶	III DB RCT	IIIA >1 mm, IIIB/C no IT ^f	Pembro (n = 514) Pbo (n = 505)	1.2 y	1-y: 75% vs. 61% HR = 0.57 [0.43-0.74] P < .001	NR ^g	NR	93% vs. 90% 32% vs. 19% 0.2% vs. 0
BRAF-Targeted Therapy								
COMBI-AD NCT01682083 Long 2017 ¹²⁷	III DB RCT	IIIA >1 mm, IIIB/C ^e	Dab + Tram (n = 438) Pbo (n = 432)	2.8 y	3-y: 58% vs. 39% HR = 0.47 [0.39-0.58] P < .001	NR ^h HR = 0.51 [0.40-0.65] Nominal P < .001	3-y: 86% vs. 77% HR = 0.57 [0.42-0.79] P = .0006 ⁱ	97% vs. 88% 41% vs. 14% 0.2% vs. 0
BRIM8 NCT01667419 Maio 2018 ¹²⁸	III DB RCT	IIC, IIIA >1 mm, IIIB/C no IT ^f	Vem (n = 250) Pbo (n = 248)	2.5 y, 2.8 y	2-y: 62% vs. 53% HR = 0.65 [0.50-0.85] P = .0013	2-y: 72% vs. 65% HR = 0.70 [0.52-0.96] P = .027	2-y: 90% vs. 86% HR = 0.76 [0.49-1.18] P = .2165	NR 57% vs. 15% 0.4% vs. 0

Adjuvant- NCCN recommendations AJCC v.7 vs. AJCC v.8

NCCN National Comprehensive Cancer Network* **NCCN Guidelines Version 1.2020** **Cutaneous Melanoma** [NCCN Guidelines Index](#) [Table of Contents](#) [Discussion](#)

Table 7. NCCN Recommended Adjuvant Systemic Therapies

Algorithm Page(s)	Clinical/Pathologic Stage ^a	Primary Treatment	Recommended Options, ^b Category of Evidence and Consensus				
			Obs	Ipi	Nivo	Pembro	Dab/Tram ^c
ME-4	Stage III (SLN+)	WLE and SLNB, followed by CLND or nodal ultrasound surveillance	2A	NR	1/2A*	1/2A*	1/2A*
ME-5	Stage III (CN+)	WLE and CLND	2A	NR	1	1	1
ME-6/7	Stage III (clinical or microscopic satellite ^d in-transit)	Complete surgical excision to clear margins	2A	NR	2A	2A	2A
ME-8/16	Stage IV resectable	Completely resected	2A	NR/2A ^e	1	2A	NR
ME-12/13	Local satellite/in-transit recurrence	Complete surgical excision to clear margins	2A	NR	2A	2A	2A
ME-14/15	Nodal recurrence	Excise nodal metastasis and CLND (if appropriate/10 year CLND)	2A	NR/1 ^f	1	1	1

NR, not recommended; CN+, clinically positive nodes (in-transit or satellite metastases); CLND, complete lymph node dissection; dab/tram, combination dabrafenib/trametinib; Ipi, high-dose ipilimumab (10 mg/kg); nivo, nivolumab; NR, not recommended; Obs, observation; pembro, pembrolizumab; SLN+, regional disease is limited to clinically occult nodal metastases; SLNB, sentinel lymph node biopsy; WLE, wide local excision of primary lesion.

^aClinical/Pathologic Stage as described in the NCCN Guideline algorithm. Stages are defined according to AJCC 8th Edition Staging definitions. All nodal metastases must be pathologically confirmed. Initial presentation with stage IV disease or clinical recurrence should be confirmed pathologically whenever possible or if clinically indicated.

^bTreatment within the context of a clinical trial is always a recommended option.

^cDabrafenib/trametinib is recommended only in patients with a BRAF V600-activating mutation.

^dCategory 1 for patients with AJCC 7th Edition stage IIIB/C disease.

^eCategory 1 for patients with AJCC 7th Edition stage IIIA with SLN metastasis of ≥ 1 mm or stage IIIB/C disease.

^fIpilimumab recommended only if patient has prior exposure to anti-PD-1 therapy.

NCCN National Comprehensive Cancer Network* **NCCN Guidelines Version 1.2020** **Cutaneous Melanoma** [NCCN Guidelines Index](#) [Table of Contents](#) [Discussion](#)

NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1 Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2A Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2B Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 3 Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference

Preferred intervention Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.

Other recommended intervention Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data, or significantly less affordable for similar outcomes.

Useful in certain circumstances Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

ESMO guidelines - published September 30th 2019

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

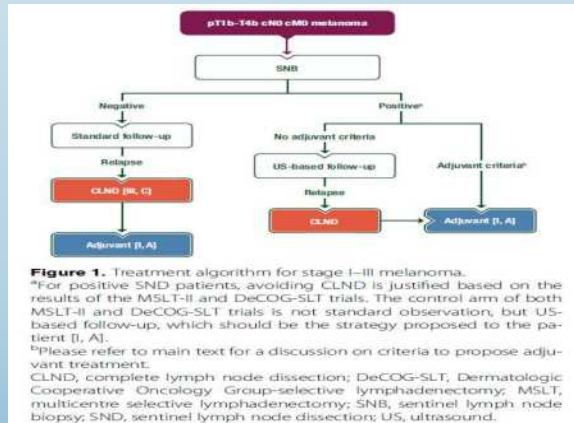
Annals of Oncology 30: 1884–1901, 2019
doi:10.1093/annonc/mdz411
Published online 30 September 2019

SPECIAL ARTICLE

Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

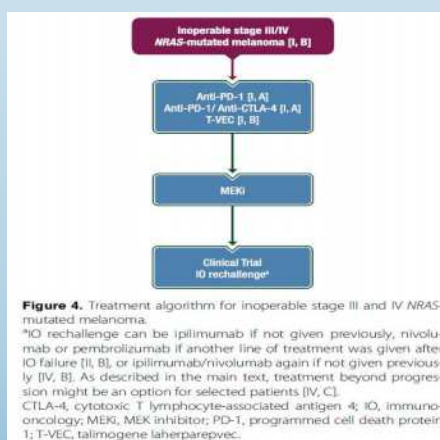
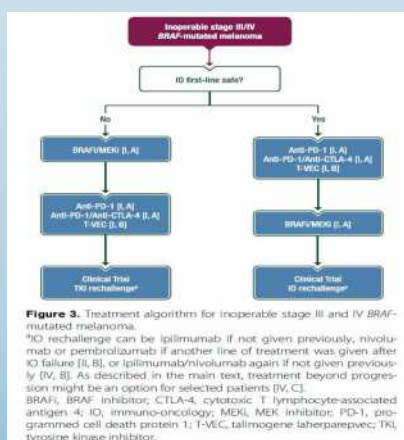
O. Michielin¹, A. C. J. van Akkooi², P. A. Ascierto³, R. Dummer⁴ & U. Keilholz⁵, on behalf of the ESMO Guidelines Committee[†]

ESMO- stage II and III



Annals of Oncology 30: 1884–1901, 2019. Published online 30 September 2019

ESMO- BRAFmt and NRASmt inoperable stage III



Annals of Oncology 30: 1884–1901, 2019. Published online 30 September 2019

ESMO-9/2019

Annals of Oncology

Special article

Table 4. Summary of stage subgroup eligibility criteria and RFS efficacy data for adjuvant trials

Study	Design	Stage—AJCC seventh edition (all patients NED)				
		IIC	IIIA	IIIB	IIIC	IV
EORTC 18071 [53]	Ipilimumab 10 mg/kg versus placebo		SN >1 mm HR 0.98	HR 0.75	HR 1.00, 1–3 LNs HR 0.48, ≥4 LNs	
EORTC 1325 [57]	Pembrolizumab versus placebo		SN >1 mm HR 0.38	HR 0.58	HR 0.58	
CheckMate 238 [55, 56]	Ipilimumab 10 mg/kg versus nivolumab			HR 0.68	HR 0.68	HR 0.66 M1a, b HR 0.78 M1c
BRIM8 [71]	Vemurafenib versus placebo	HR 0.0 NE	SN >1 mm HR 0.52	HR 0.63	HR 0.8	
COMBI-AD [62]	Dabrafenib/trametinib versus placebo		SN >1 mm HR 0.44	HR 0.50	HR 0.45	

Note: All trials including stage IIIA patients requested a minimum SN diameter of 1 mm. All stage III patients included in these trials had radical LN dissection.
AJCC, American Joint Committee on Cancer; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR, hazard ratio; LN, lymph node; NE, not established; NED, no evidence of disease; RFS, recurrence-free survival; SN, sentinel node.

Annals of Oncology 30: 1884–1901, 2019. Published online 30 September 2019

ESMO-9/2019

Management of locoregional disease

Treatment of localised disease

- Wide local excision of primary tumours with safety margins of 0.5 cm for *in situ* melanomas, 1 cm for tumours with a tumour thickness up to 2 mm and 2 cm for thicker tumours is recommended [II, B]

Treatment of locoregional disease

- SNB is recommended for all patients with pT1b or higher according to AJCC 8th edition [II, B]
- CLND is not recommended for SN-positive patients [I, A]. In the case of isolated locoregional clinically detectable (macroscopic, non-SN) LN metastases, CLND is indicated [III, C]; removal of the tumour-bearing LN alone is insufficient
- Patients with resected stage III melanomas should be evaluated for adjuvant therapy [II, B]
- Adjuvant RT for local tumour control can be considered in cases of inadequate resection margins of LMM, in R1 resections or after resection of bulky disease [III, B]. Adjuvant RT is not recommended in the adjuvant setting [III, B]

18

Annals of Oncology

- Anti-PD1 adjuvant therapy or dabrafenib/trametinib are the preferred treatment options [I, A]

Table 7. Levels of evidence and grades of recommendation (adapted from the Infectious Diseases Society of America–United States Public Health Service Grading System*)

Levels of evidence	
I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, experts' opinions

Grades of recommendation	
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

*By permission of the Infectious Diseases Society of America [103]

Annals of Oncology 30: 1884–1901, 2019. Published online 30 September 2019

ESMO-9/2019

Dabrafenib in combination	Adjuvant treatment of	COMBI-AD: A phase III	Placebo	RFS gain: 27.9 months	RFS HR: 0.47 (0.39-	A (Form 1)
			9			
with trametinib	melanoma after surgical resection with BRAF V600 mutation	randomised double-blind study of dabrafenib in COMBination with trametinib versus tivo placebos in the adjuvant treatment of high-risk BRAF V600 Mutation-positive Melanoma after surgical resection [59, 97] Phase III NCT01862093	RFS: 16.6 months 3-year RFS: 39%	3-year RFS gain: 19%	0.58)	
Pembrolizumab	Adjuvant treatment of adults with stage III melanoma and lymph node involvement after complete resection	A randomised, double-blind phase 3 trial: adjuvant immunotherapy with Anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma [57] Phase III NCT02362594	Placebo RFS at 1 year: 61%	RFS gain at 1 year: 14.40%	RFS HR: 0.57 (0.43-0.74)	A (Form 1)
Nivolumab	Adult patients with complete resection of stage III/IV melanoma	a phase 3, randomised, double-blind study of adjuvant immunotherapy with nivolumab versus ipilimumab after complete resection of stage III/IV or stage IV melanoma in subjects who are at high risk for recurrence	Ipilimumab 10 mg/kg RFS at 1 year: 60.8%	RFS gain at 1 year: 9.7%	RFS HR: 0.66 (0.53-0.81)	Fewer treatment-related grade 3 or 4 adverse events 14.4% versus 45.9% A (Form 1)

Grades of recommendation

A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended

Annals of Oncology 30: 1884-1901, 2019. Published online 30 September 2019

ESMO- stage II high risk?

"Considering the most recent developments in adjuvant therapy (see below), adjuvant IFNa can no longer be routinely proposed in the adjuvant setting. Its use might be confined to particular settings like patients with an ulcerated stage IIc primary [52] and where the approved new drugs are not accessible."

Annals of Oncology 30: 1884-1901, 2019. Published online 30 September 2019

ADJUVANT SYSTEMIC TREATMENT OF CUTANEOUS MELANOMA- NATIONAL GUIDELINES- INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA- Update2020

Treatment is scheduled to begin within 8 weeks of the last surgery.

- **stage IA, IB and IIA:** follow- up
- **stage IIB and IIC:** follow- up or clinical trial
- **stage III:**
 - Pembrolizumab for stage III 1 year
 - Nivolumab for stage III B,C,D- 1 year, resected stage IV- 1 year
 - Dabrafenib+trametinib for stage III in mtBRAF patients 1 year



Adjuvantna terapija pri kožnem melanomu

Tarčna terapija-klinični primer

Jasna Knez Arbeiter, dr. med.

Doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.

Šola malignega melanoma 2020

Sektor za internistično onkologijo, OI Ljubljana

9/2018

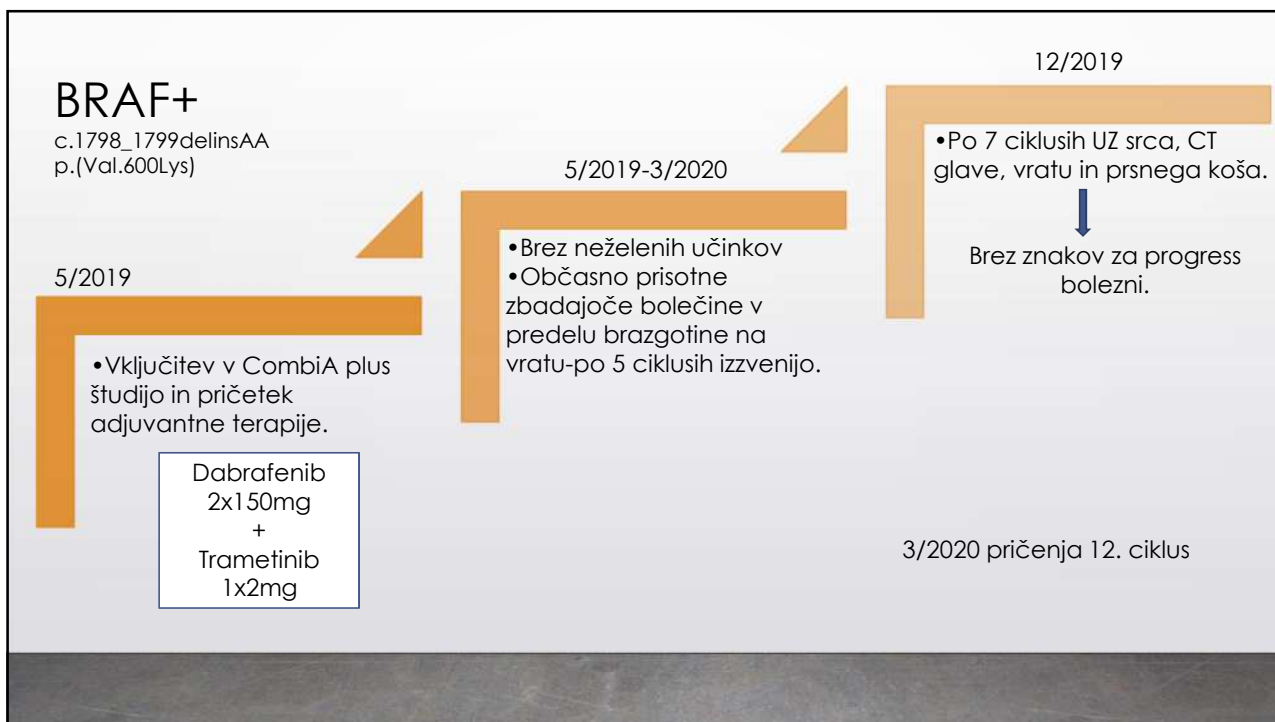
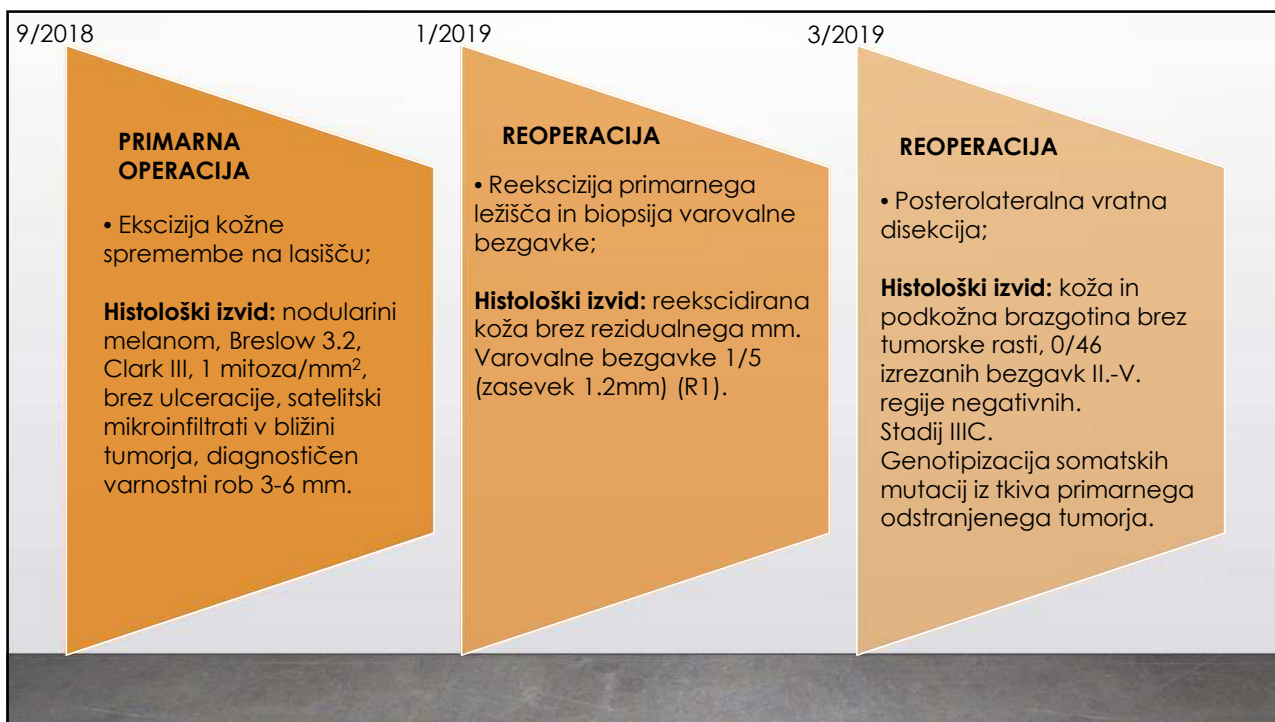


55 let

- Babica je imela raka na rodilih

- Do sedaj zdrav, brez redne medikamentozne terapije.

- 20 let 3 cigarete/dan



HVALA ZA POZORNOST.

Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma – tarčna terapija

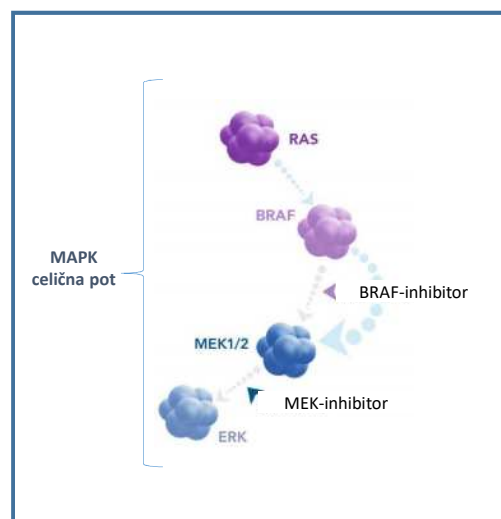
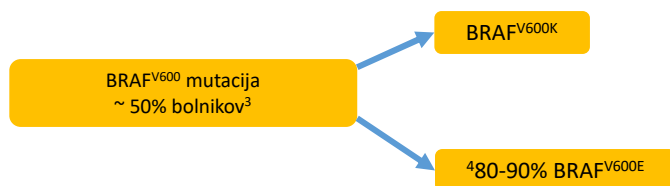
Marko Boc, dr.med.

Ljubljana, 5.&6. marec 2020

MAPK celična pot pri melanomu

➤ Mitogen-aktivirajoča protein kinazna (MAPK) signalna pot igra pomembno vlogo pri malignem melanomu¹

1. udeležena je pri genski ekspresiji, celični rasti in preživetju celic¹
2. Mutacije v BRAF genu lahko vodijo v abnormno signaliziranje preko MAPK poti¹
3. Abnormalno signaliziranje preko MAPK poti vodi v povečano oz. nenadzorovano celično proliferacijo, rezistenco na apoptozo celic in rezistenco na terapijo¹



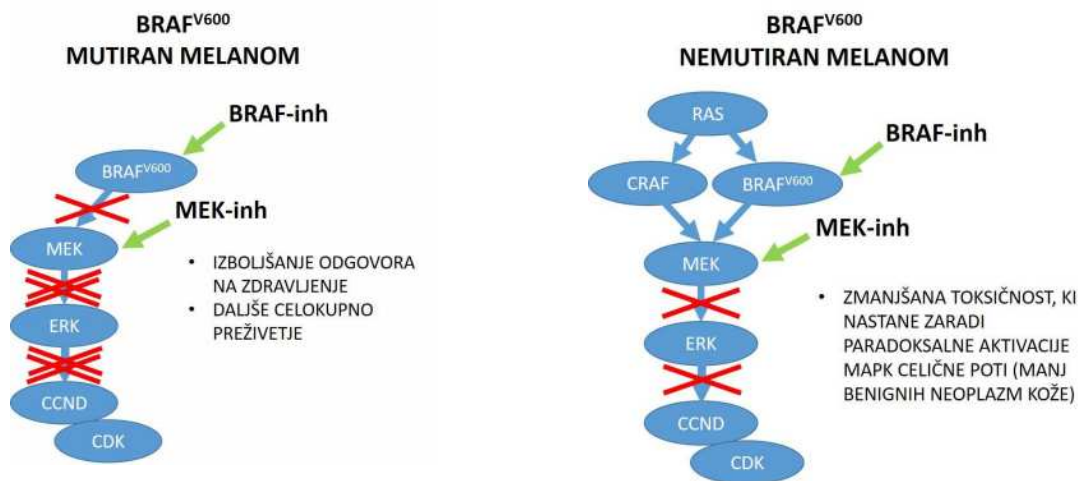
1. Vultur A, et al. *Clin Cancer Res.* 2011;17(7):1658-1663.
2. Greger JG, et al. *Mol Cancer Ther.* 2012;11(4):909-920.
3. Jakob JA, et al. *Cancer* 2012;118:4014-4023.
4. Lovly et al. *PLoS One.* 2012; 7(4): e35309.

➤ **Blokada MEK kot dodatek BRAF blokadi^{1,2}:**

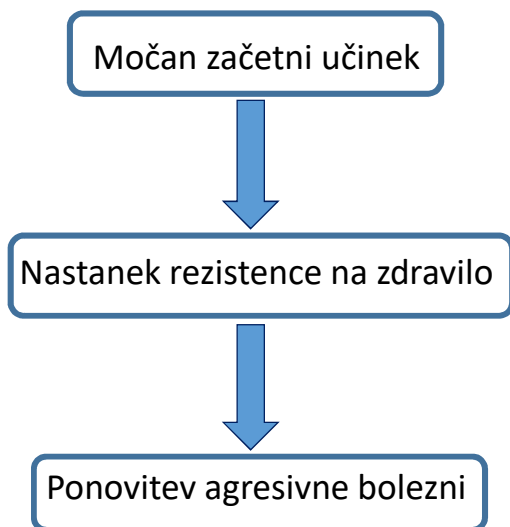
1. Zmanjša možnost rezistence na BRAF inhibitor²
2. Zaduši "downstream" signalizacijo, ki lahko zmanjša ekspresijo ERK vodenih genov in celično proliferacijo, lokalno invazijo in preživetje¹

Dvojna inhibicija MAPK celične poti

1. Vultur A, et al. *Clin Cancer Res.* 2011;17(7):1658-1663.
2. Greger JG, et al. *Mol Cancer Ther.* 2012;11(4):909-920.



BRAF inhibitorji v monoterapiji VEMURAFENIB, DABRAFENIB



mPFS: 6-7 mesecev HR 0,37-0,38
mOS: 13.6 mesecev HR 0,70-0,76
ORR: 51-51%

Čas do odgovora na zdravljenje:
krajši kot pri KT in IT → 6-7 tednov

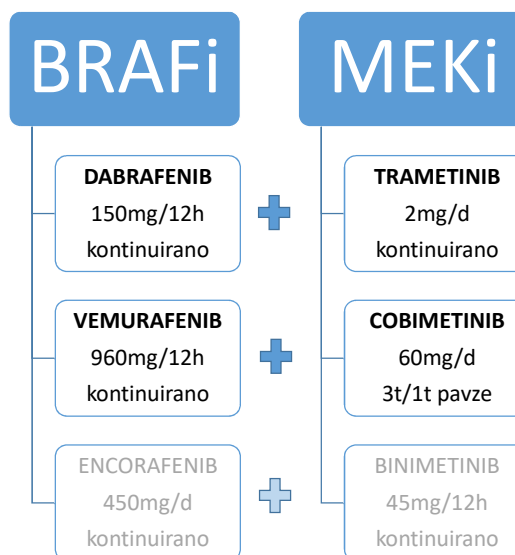
mDoR ≈ 5-10 mesecev

mPFS – srednje preživetje brez progressa
mOS – srednje celokupno preživetje
ORR – objektivni odgovor na zdravljenje (CR+PR)
mDoR – sredni čas trajanja odgovora

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

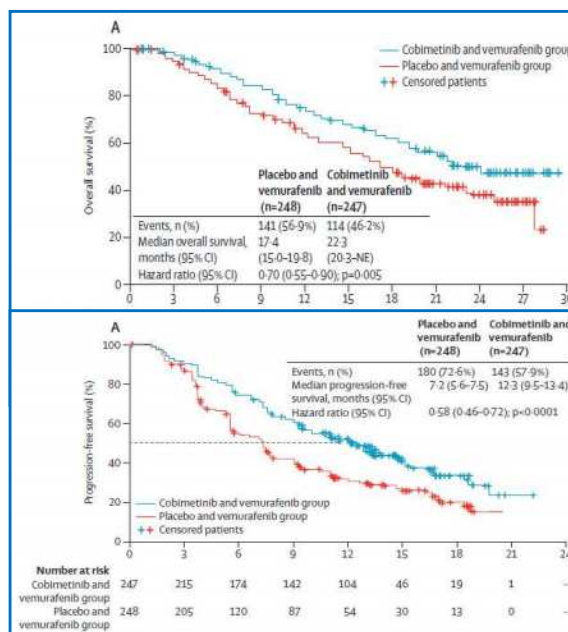
Kombinacije BRAF in MEK inhibitorjev

- ▶ peroralno zdravljenje
- ▶ zdravljenje traja do progressa oz. do nesprejemljive toksičnosti
- ▶ pred pričetkom zdravljenja EKG in UZ srca (QT doba >500ms in LVEF <50%)



VEMURAFENIB + KOBIMETINIB (co-BRIM)

- mFU: 14,2 meseca
- 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%



mPFS – srednje preživetje brez progressa
 mOS – srednje celokupno preživetje
 ORR – objektivni odgovor na zdravljenje (CR+PR)
 mDoR – sredni čas trajanja odgovora

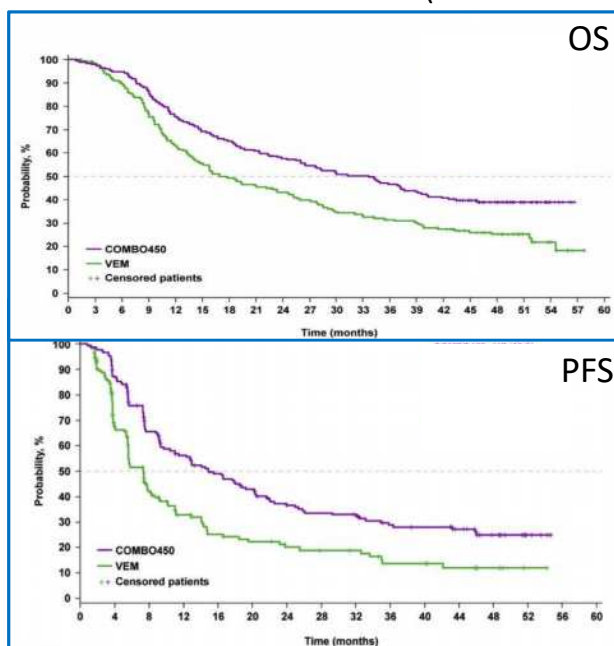
Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1248-1260. Epub 2016 Jul 30.

ENCORAFENIB + BINIMETINIB (COLUMBUS)

- mFU: 48,8 meseca
- mOS: 33,6 meseca
- tveganje za smrt manjše za 39% (HR 0.61)
 - OS_{3L} 47%
- mPFS: 14,9 meseca
- tveganje za progres manjše za 49% (HR 0.51)
- objektivni odgovor na zdravljenje: 63%
- kontrola bolezn: 92%

mPFS – srednje preživetje brez progressa
 mOS – srednje celokupno preživetje
 ORR – objektivni odgovor na zdravljenje (CR+PR)
 mDoR – sredni čas trajanja odgovora

P.A. Ascierto et al. / European Journal of Cancer 126 (2020) 33e44-41



DABRAFENIB+TRAMETINIB (COMBI-d, COMBI-v)

- 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 bolezn: preko 90%

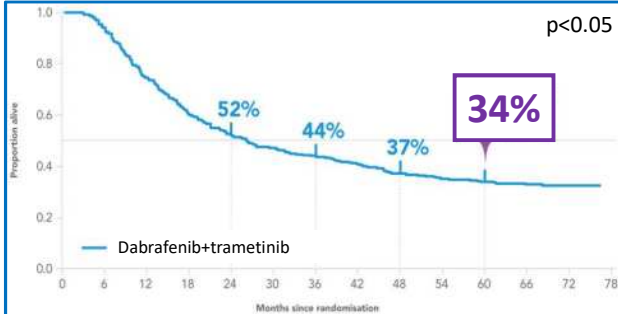
mPFS – srednje preživetje brez progressa
 mOS – srednje celokupno preživetje
 ORR – objektivni odgovor na zdravljenje (CR+PR)
 mDoR – sredni čas trajanja odgovora



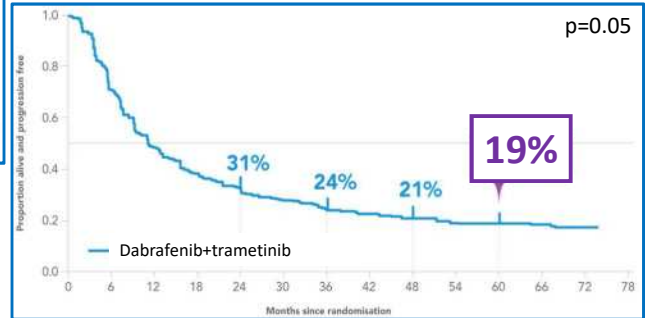
Robert C, et al. *Ann Oncol.* 2015;26(suppl 6) [abstract 3301].
 Long GV, et al. *Lancet.* 2015;386(9992):444-451.

5-letno celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja COMBI-d + COMBI-v

Celokupno preživetje



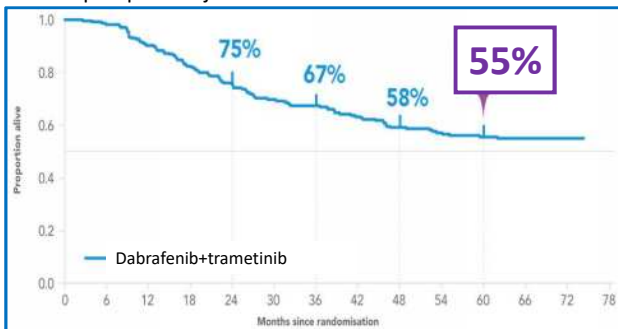
Preživetje brez napredovanja bolezni



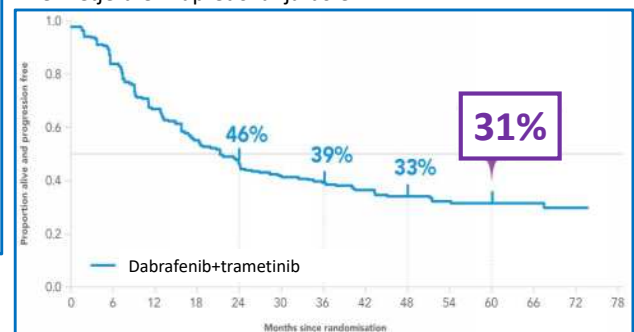
Robert C, et al. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626-636.

5-letno celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja COMBI-d + COMBI-v BOLNIKI Z NIZKIM BREMENOM BOLEZNI*

Celokupno preživetje



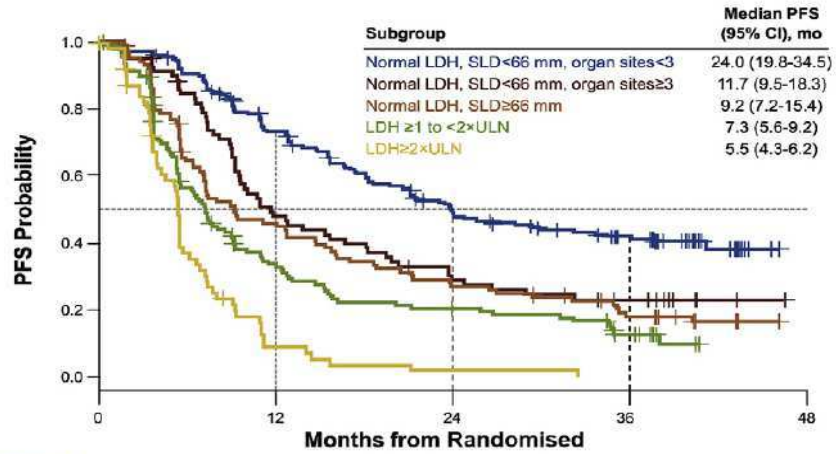
Preživetje brez napredovanja bolezni



*Normalna vrednost LDH in < 3 metastatske lokalizacije

Robert C, et al. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626-636.

**PREŽIVETJE V RAZLIČNIH PROGNOŠTIČNIH SKUPINAH
(COMBI-d, dabrafenib+trametinib)**

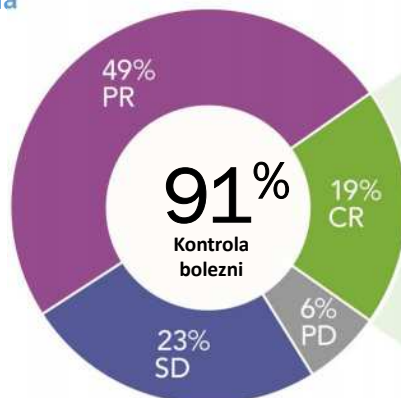


No. at risk	0	12	24	36	48
Normal LDH, SLD < 66 mm, organ sites < 3	183	124	79	55	0
Normal LDH, SLD < 66 mm, organ sites ≥ 3	81	35	20	12	0
Normal LDH, SLD ≥ 66 mm	102	44	26	16	0
LDH ≥ 1 to < 2xULN	132	38	22	11	0
LDH ≥ 2xULN	65	5	1	0	0

Schadendorf D et al. Eur J Cancer 2017.

**Odgovor na zdravljenje in 5L preživetje
COMBI-d + COMBI-v**

Najboljši odgovor na zdravljenje (n=561)



Bolniki s kompletno remisijo bolezni

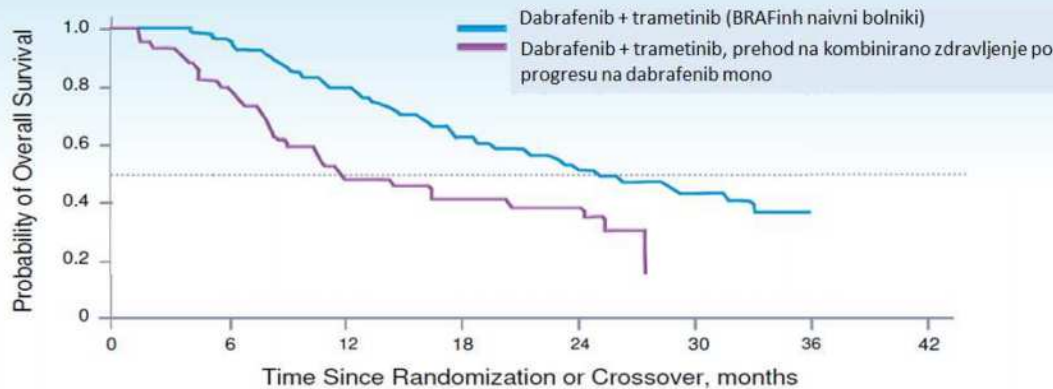
- ▶ OS_{5L} = 71%
- ▶ PFS_{5L} = 49%

PR – parcialna remisija
 CR – kompletna remisija
 SD – stabilna bolezen
 PD – progres bolezni
 Kontrola bolezni = PR+CR+SD
 Objektivni odgovor na zdravljenje = PR+CR
 PFS – preživetje brez napredovanja bolezni
 OS – celokupno preživetje

Robert C, et al. N Engl J Med. 2019;381(7):626-636.

Raziskava 220: monoterapija ali kombinirano zdravljenje v prvem redu?

Dabrafenib + trametinib po progresu na monoterapijo z dabrafenibom → slabši izid zdravljenja v primerjavi z pričetkom zdravljenja z kombinacijo dabrafeniba in trametiniba



Flaherty K, et al. *J Clin Oncol*. 2014;32(5 suppl) [abstract 9010[^]]

Možganski zasevki malignega melanoma

- Stadij III → **10-13%** bolnikov že ima možganske zasevke
- Stadij IV → **18-46%**
- Na obdukciji → **55-75%**

- Pogosto mesto progressa pri bolnikih z ekstrakranialnim regresom bolezni

- Celokupno preživetje po postavitvi diagnoze CŽS zasevkov → 4 mesece

Fife KM. *J Clin Oncol* 2004.
Sawaya RE, *Brain Tumors*. Philadelphia 2001.
Barnholtz-Sloan JS, 2004.
Harrison BE, *Am J Clin Oncol* 2003.

Survival of patients with melanoma brain metastasis treated with stereotactic radiosurgery and active systemic drug therapies

Method: A total of 108 patients treated with SRS from 2010 to 2015 were included. Systemic treatment use within 6 weeks of SRS was noted. OS was defined as time from SRS to death or last follow-up, and BC was defined as absence of any active intracranial disease during follow-up. Univariate and multivariate Cox proportional hazard analyses were performed on clinicopathological prognostic features associated with OS and BC.

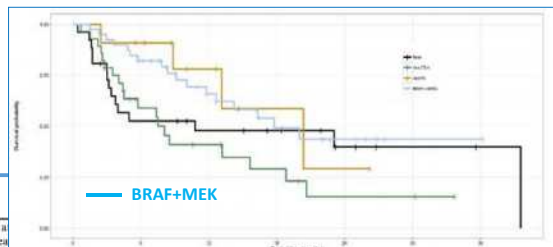


Table 5
Trials and retrospective series of systemic drug therapies in patients with active brain metastases.

Systemic therapy	Study	Year	No. of patients	Patients received SRS	Systemic therapy	Median OS	OS at 6 months	OS at 1 year	OS at 2 years
Anti-CTLA4	Choong <i>et al.</i>		28	Y	Ipilimumab	7.5	59%	41%	16%
	Kiehl [26]	2014	46	Y	Ipilimumab	12.4	N/A	40–65%	N/A
	Kniesly [14]	2012	27	Y	Ipilimumab	21.3	N/A	N/A	47.2%
	Mathew [34]	2013	25	Y	Ipilimumab	5.9	56%	N/A	N/A
	Margin [15]	2012	72	N	Ipilimumab				
			51			7.0	55%	31%	26%
			21	Asymptomatic (cohort A)					
				Symptomatic (cohort B)		3.7	38%	19%	10%
Anti-PD1	Choong <i>et al.</i>		11	Y	Anti-PD1	20.4	91%	78%	29%
	Ahmed [27]	2016	19	Y	Nivolumab	11.8	78%	55%	N/A
BRAFi ± MEKi	Choong <i>et al.</i>		39	Y	BRAFi ± MEKi	15.6	82%	66%	44%
	Ly D [30]	2015	52	Y	BRAFi	11.2	N/A	N/A	N/A
	Wolf [31]	2015	31	Y	BRAFi – (23% MEKi)	11.2	54%	41%	N/A
	Ahmed [29]	2015	24	Y	BRAFi	7.2	N/A	N/A	N/A
	Patel [36]	2016	6	Y	BRAFi + MEKi	20.0	N/A	100%	N/A
	Long [21]	2012	172	N	BRAFi				
			89	No prior local therapy (cohort A)		8.3	61%	N/A	N/A
			83	Progressed after local therapy (cohort B)		7.9	61%	N/A	N/A

OS, overall survival; N/A, not reported.

Only trials or series with reported relevant endpoints included.

European Journal of Cancer: 75 (2017);169-178.

Neželjeni učinki

- Specifični za skupino zdravil
 - **Tarčna terapija:** vpliv zdravila na “tarčo” v bolnih celicah in vpliv zdravila na celično pot v zdravih celicah
 - **Inhibitorji nadzornih točk:** avtoimuni neželjeni učinki in neželjeni učinki povezani z samo aplikacijo zdravila
- Specifični za zdravilo
 - Vemurafenib: fotosenzitivnost
 - Dabrafenib: pireksija
- Tumor specifični
 - Različna frekvenca neželjenih učinkov istega zdravila pri različnih vrstah tumorjev

Neželjeni učinki BRAF/MEK inhibitorjev vse stopnje % (stopnja 3-4 %)

	Vemurafenib	Dabrafenib	Vemurafenib Cobimetinib	Dabrafenib Trametinib
Izpuščaj	68 (16)	30 (0)	73 (17)	27 (0)
SCC	21 (21)	10 (4)	6 (5)	7 (5)
Driska	33 (1)	8 (0.4)	33.3 (7)	36 (2)
Bolečina v sklepih	56 (6)	19 (<1)	38 (3)	24 (0)
Utrujenost	33 (3)	18 (1)	37 (5)	53 (4)
Slabost	37.3 (1)	13 (0.4)	41.3	36(0.4)
Bruhanje	14 (1)	7 (<1)	24.3	30.3 (0.4)
Kardialni	10 (2)	3 (2)	17 (3)	9 (0)
Ofthalmični	9 (4)	2 (0)	27 (3)	2 (2)
Jetni testi	36 (11)	26 (2)	26 (11)	27(2)
Fotosenzitivnost	41.4(4)	3 (0)	28 (2)	4 (0)
Povišana telesna temperatura	22.8 (<1)	32(4)	26 (2)	52 (7)

Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1248-1260. Epub 2016 Jul 30.
Robert C, et al. *Ann Oncol.* 2015;26(suppl 6) [abstract 3301].
Long GV, et al. *Lancet.* 2015;386(9992):444-451.

Splošni principi obvladovanja neželenih učinkov tarčne terapije

- **Stopnja 1:**
 - Nadaljuj z tarčno terapijo, simptomatska terapija, če je potrebno dodatna diagnostika

- **Stopnja 2:**
 - Prekinitev zdravljenja, počakaj na znižanje stopnjo 1, nadaljuj z znižanim odmerkom
 - Če se ponovi, zopet prekini zdravljenje, počakaj na znižanje na stopnjo 1 in nadaljuj z dodatno znižanim odmerkom
 - Dodatna diagnostika, če je potrebno
 - Simptomatska terapija

- **Stopnja 3&4**
 - Prekinitev zdravljenja, počakaj na znižanje stopnjo 1, nadaljuj z znižanim odmerkom
 - Dodatna diagnostika, če je potrebno
 - Simptomatska terapija
 - Razmišljaj o zamenjavi BRAFi+MEKi

Nižanje odmerkov tarčnih zdravil

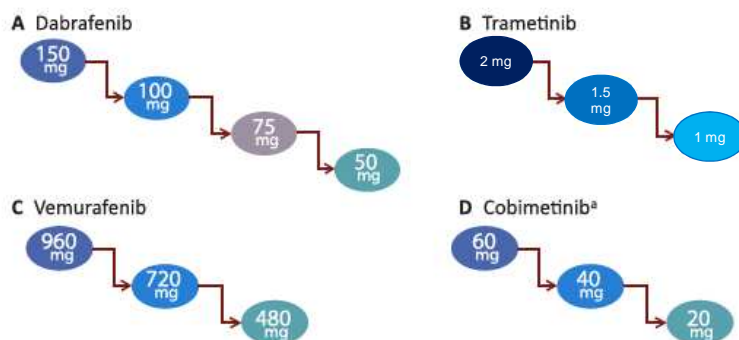


Figure 1. Recommended dose adjustments and modifications for dabrafenib (A), trametinib (B), vemurafenib (C), and cobimetinib (D).



SCC

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



FOLIKULARNI ERITEMATOZNI IZPUŠČAJ



MAKULO-PAPULARNI ERITEM. IZPUŠČAJ



NODOSUM-LIKE PODKOŽNI NODULI





FOTOSENZITIVNOST

ŽE V **PRVEM TEDNU** ZDRAVLJENJA OB IZPOSTAVLJENOSTI SONCU

K O Ž N A T O K S I Č N O S T V E M U R A F E N I B

DABRAFENIB + TRAMETINIB

- Večina pireksije se pojavi v prvih 4 tednih zdravljenja in je kasneje manj pogosta^{4,6}
- Najbolj pogost NU (57-59%), večina pireksije je nizkih stopenj, stopnje 4 v raziskavah ni bilo (stopnja 3 v 5-7%)^{4,5}
- Pireksija redko vodi v prenehanje zdravljenja (2-5%) in nima vpliva na kvaliteto življenja^{6,7}



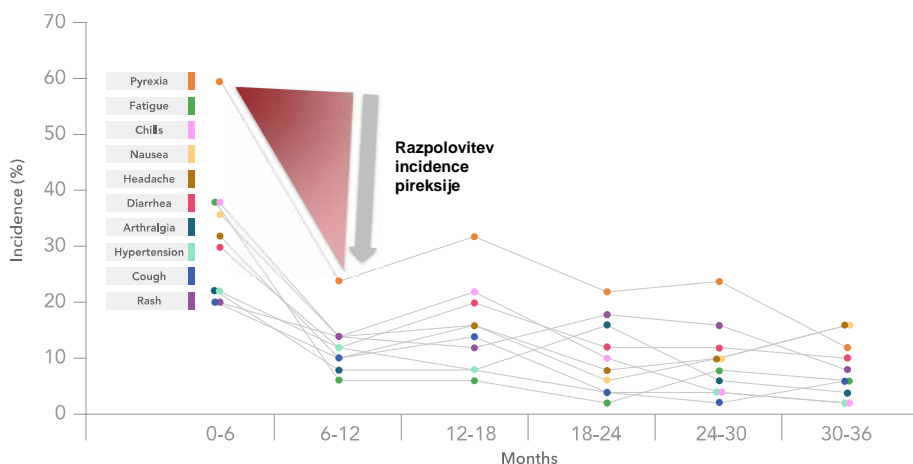
➤ pri 97% bolnikov se pireksija ne ponovi po prvi redukciji doze⁸



1. Broman KK, et al. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(5):381-392.
2. Heinzerling L, *ESMO Open.* 2019;4(3):e000491.
3. Yu Q, et al. *Cancer Med.* 2019;8(12):5414-5424.
4. Data on file. Clinical study report. MEK116513. Novartis Pharmaceuticals Corp; 2015.
5. Data on file. Clinical study report. MEK115306. Novartis Pharmaceuticals Corp; 2016.
6. Grob JJ, et al. Poster presented at the Society for Melanoma Research; November 6-9, 2016; Boston, MA.
7. Schadendorf D, et al. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):701-710.
8. Long GV, et al. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1877-1888.

Incidenca NU pada z dolžino zdravljenja

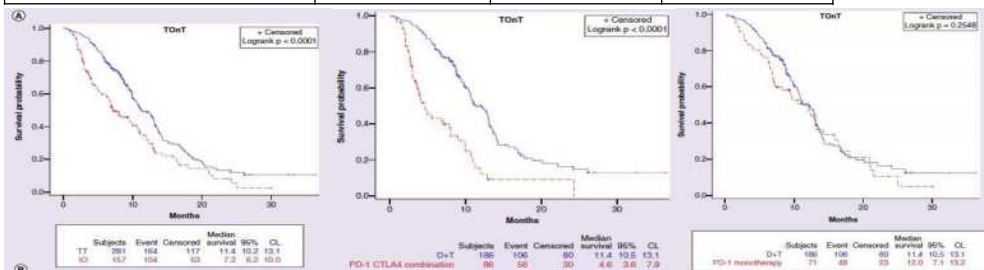
➤ Incidenca NU ($\geq 15\%$) tekom zdravljenja z dabrafenibom in trametinibom pri bolnikih, pri katerih je zdravljenje trajalo ≥ 36 mesecev (n=50)



1. Grob JJ, et al. Poster presented at the Society for Melanoma Research; November 6-9, 2016; Boston, MA.

Tarčna terapija ali imunoterapija v I. liniji pri BRAF mutiranih bolnikih z mMM

	3-letno Preživetje (%)	4-letno Preživetje (%)	5-letno Preživetje (%)
Dabrafenib + trametinib	45	37	34
Encorafenib + binimetinib	47	-	-
Pembrolizumab	51	45	40
Nivolumab	51	45	-
Nivolumab + ipilimumab	58	52	-



Prognostično slabi bolniki:

- BRAF+
- 46.3% zasevki v jetrih
- 61.1% z povišanim LDH

- 440 bolnikov
- Brez statistično značilne razlike v preživetju med kohortami ($p = 0.664$), ampak....
- bolniki zdravljeni z imunoterapijo z RECIST-ugotovljenim odgovorom na zdravljenje **45.9% vs. 60.1%** pri bolnikih zdravljenih z tarčno terapijo (**čas zdravljenja 7.2m vs. 11.4m**)

Luke JJ et al. Future Oncol. Februar 2019.

ZAKLJUČKI 1/3

- Za zdravljenje z BRAF in MEK inhibitorji 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 še daljše ob kombiniranem zdravljenju z BRAF in MEK inhibitorjem
- Z kombinacijo BRAF in MEK inhibitorja dosežemo objektivne odgovore na zdravljenje v cca. 70% in kontrolo bolezni v > 90% bolnikov
- V primerjavi z imunoterapijo je srednji čas do odgovora na zdravljenje in izboljšanja simptomov krajši → simptomatski bolniki, kjer ciljamo na hitro izboljšanje simptomov in kvalitete življenja

ZAKLJUČKI 2/3

- Možganski zasevki niso kontraindikacija za zdravljenje z kombinacijo BRAF in MEK inhibitorja, odgovor na zdravljenje v CŽS sovpada 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 boljši izid zdravljenja (daljše celokupno preživetje, daljši čas do progresa)

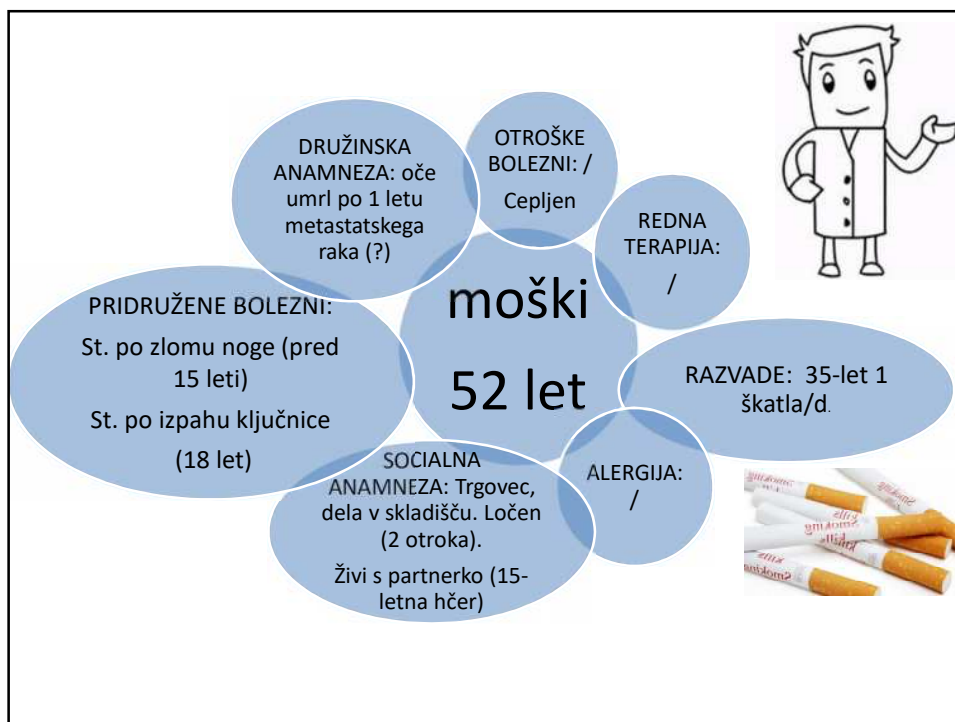
ZAKLJUČKI 3/3

- Sledenje dolgoročnega preživetja pokaže podobne rezultate celokupnega preživetja pri tarčni terapiji in imunoterapiji (več objektivnih odgovorov na zdravljenje pri tarčni terapiji)
- Sekvenca zdravljenja z tarčno terapijo in imunoterapijo pri BRAF mutiranih bolnikih?
 - raziskava SECOMBIT (nivo+ipi → dab+tra vs. dab+tra → nivo+ipi)
 - ImmunoCombiVem (vem+cob → atezo vs. atezo → vem+cob)
 - NCT02224781 (enco+bini → ipi+nivo vs. ipi+nivo → enco+bini vs. enco+bini/ipi+nivo → enco+bini)
 - EORTC 1216 (nivo+ipi → invest.choice vs. enco+bini/ipi+nivo → enco+bini)
- Kombinirano zdravljenje z tarčno terapijo in imunoterapijo?
 - dabrafenib+trametinib+durvalumab
 - dabrafenib+trametinib+pembrolizumab (KEYNOTE-022)
 - vemurafenib+cobimetinib+atezolizumab (NCT01656642, NCT01656642)

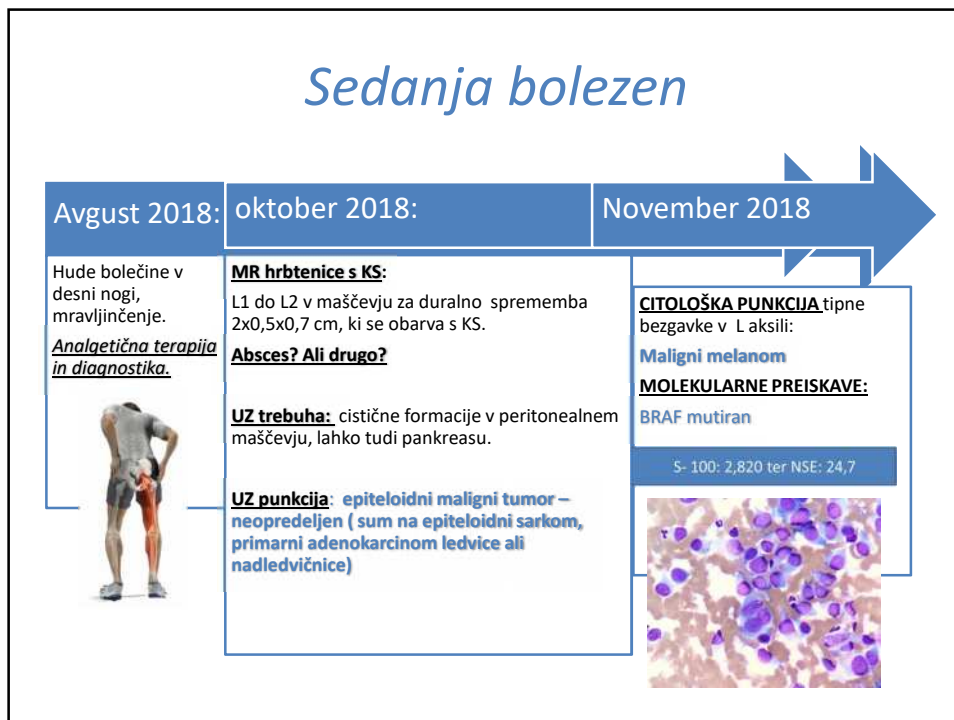
Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma – tarčno zdravljenje

KLINIČNI PRIMER

Marko Boc dr. med. spec. int. onko., Rozala Arko dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana,
marec 2020



Sedanja bolezen



Zamejitvene preiskave:

- CT trebuha
- CT toraksa
- CT glave: b.p.

Številni depoziti v mediastinumu, obojstransko aksilarno, ob subklavijskem žilju obojstransko, perikardialno, mezenterialno, retroperitonealno, v področju torakalne stene ter med glutealnimi mišicami obojstransko, Tumorski depoziti v obeh nadledvičnicah.

Prvi pregled pri onkologu pred tarčnim zdravljenjem 30. 11. 2018

- Bolečine v hrbtu, pod DRL ter epigastriju.
- Shujšal 4 kg, slabši apetit.
- Brez povišane temperature ter drugih simptomov akutne okužbe.
- Status: PS po WHO 0. Kradiorespiratorno kompenziran. Brez nevroloških izpadov. Srce, prsni koš, trebuh, sp. okončine: b.p.
- Patološki 2 bezgavki levo aksilarno.

	Ref.	30.11.2018
Hb (g/L)	130-160	114
Ht	0.390-0,5	0,367
MCV (fL)	82-98	77.3
Nevtrofilci (10E9/L)	1,5-7,40	8.08
Trombociti (10E9/L)	140-340	484
LDH (ukat/L)	Pod 4,13	7.55
CRP (mg/L)	Pod 5	180
S-100 (ug/L)	Pod 0,105	2,740

Metastatski maligni melanom neznanega origa z zasevki v mehkih tkivih, nadledvičnicah, BRAF mutiran

- **EKG:** brez posebnosti. **UZ srca:** dobra srčna funkcija.
- Uveden **DABRAFENIB** v odmerku 150 mg/12 ur ter **TRAMETINIB** 2 mg/d
- Kontrola čez 4 tedne.



- 1. PET CT (maj 2019):

Izboljšanje na vseh lokalizacijah, zmanjšani infiltrati, povsod manjša metabolna aktivnost.

- 2. PET CT (oktober 2019):

Popoln metaboličen regres ostalih lokalizacij malignih infiltratov.

- 3. PET CT (april 2020):

????????

	Ref.	30.11.2018	27.12.2018	6.2.2020
Hb (g/L)	130-160	114	149	N
Ht	0.390-0,5	0,367	0,459	N
MCV (fL)	82-98	77.3	75	N
Nevtrofilci (10E9/L)	1,5-7,40	8.08	5,79	N
Trombociti (10E9/L)	140-340	484	273	N
LDH (ukat/L)	Pod 4,13	7.55	2,64	4,19
CRP (mg/L)	Pod 5	180	15	8,5
S-100 (ug/L)	Pod 0,105	2,740	0,035	N

December 2018
1. cikel

Brez težav. Dobra psihofizična kondicija.
Brez stranskih učinkov zdravljenja .

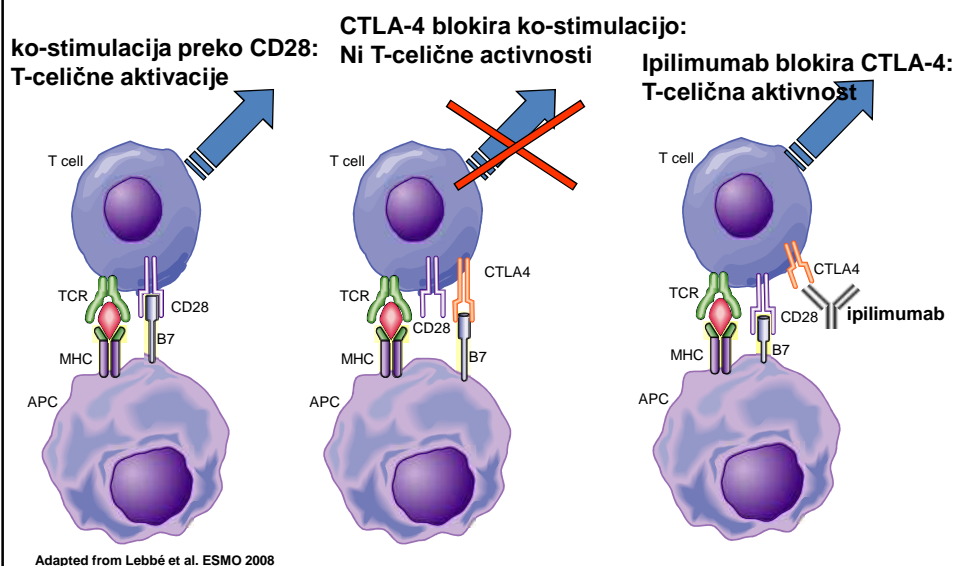
Marec 2020
16. Cikel

Nadaljujemo z zdravljenjem z BRAF in MEK zaviralci.
PFS: 16 mesecev + ?

Imunoterapija v zdravljenju napredovalega melanoma

Prof.dr. Janja Ocvirk, dr.med.

Ipilimumab blokira negativni signal CTLA4



Ipilimumab

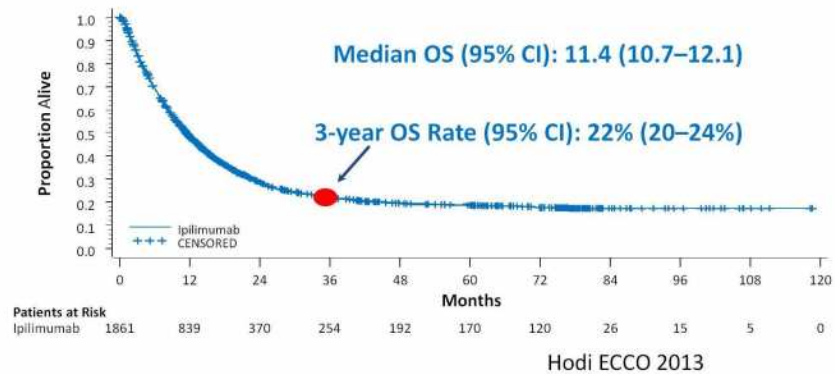
- Protitelo proti CTLA- 4
- Klinična raziskava faze III:
- Ipilimumab+ gp 100 vs. Ipilimumab vs. Gp 100
- Dobrobit na preživetje (44% vs 46% vs 25%)., odgovor na zdravljenje, kontrolo bolezni (20,1% vs. 28,5% vs. 11%)

Neželeni učinki ipilimumaba

Večinoma nastajajo zaradi imunskega odgovora:

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

Primary Analysis of Pooled OS Data: 1861 Patients



Hodi ECCO 2013

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., Claus Garbe, M.D., Celeste Lebbe, M.D., Ph.D., Jean-François Bourain, 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., Pierre Gascon, M.D., Ph.D., Michel Lohrer, M.D., Kaan Harmanlaya, M.D., Rany Ibrahim, M.D., Stephen Francis, M.Sc., Tai-Tsang Chen, Ph.D., Rachel Humphrey, M.D., Axel Hoos, M.D., Ph.D., and Jedd D. 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

10.1056/NEJM.2013.04.15.1211131

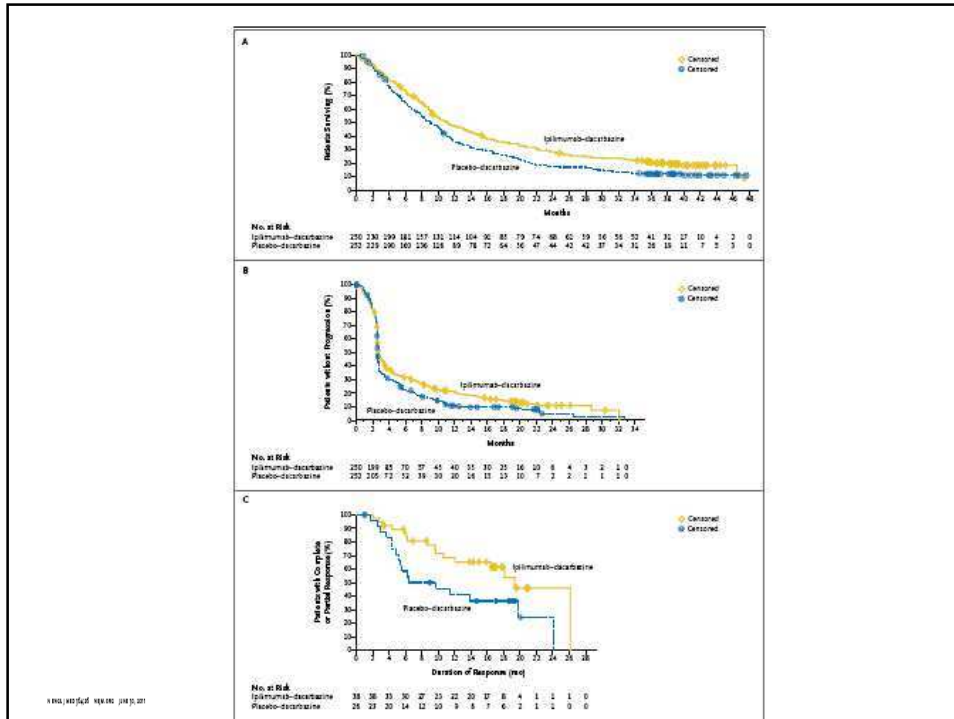


Table 3. Adverse Events and Immune-Related Adverse Events.*

Adverse Event	Ipilimumab plus Dacarbazine (N= 247)			Placebo plus Dacarbazine (N= 251)		
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
All adverse events, regardless of cause†						
Any event	244 (98.8)	99 (40.1)	40 (16.2)	236 (94.0)	45 (17.9)	24 (9.6)
Gastrointestinal diarrhea	92 (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

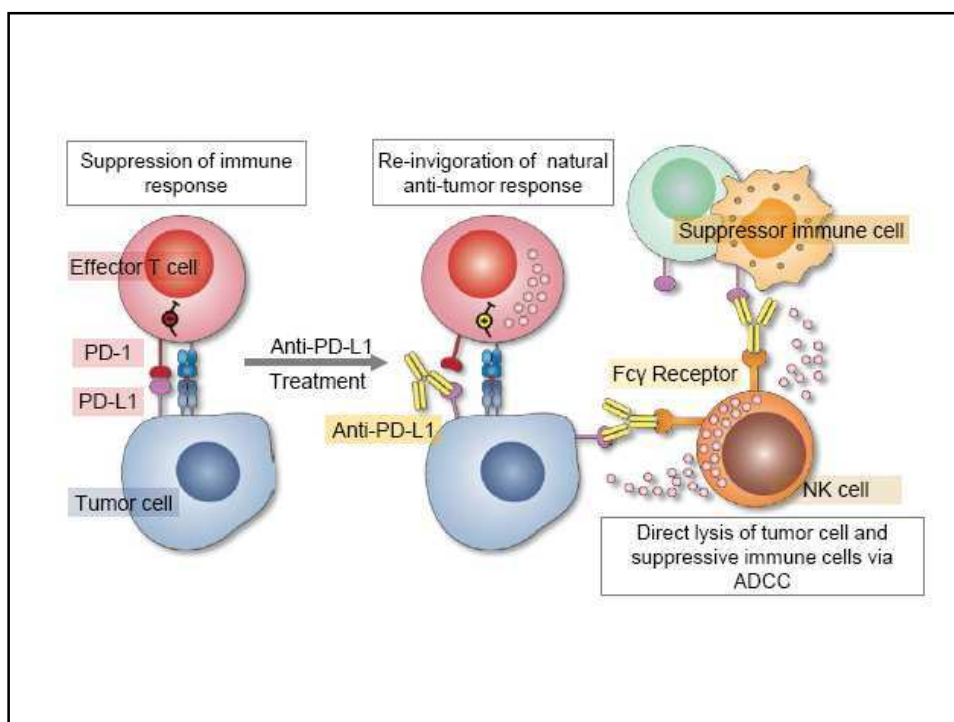
* The safety analysis included all patients who underwent randomization and received at least one dose of study drug (498 patients). A diverse events and immune-related adverse events were prospectively defined: the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 3.0, was used for the reporting of adverse events, and a list of events pre-specified 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.

© 2015 by ASCO

- 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

Carolina Robert, M.D., Ph.D., Georgia Y. Long, M.D., Ph.D., Benjamin Brada, M.D., Caroline Durrain, M.D., Michela Hodi, M.D., Laurent Mortier, M.D., Jiska C. Hassel, M.D., Piotr Rutkowski, M.D., Ph.D., Carlos Matheis, M.D., Ph.D., Ewa Łobodzińska, M.D., Ph.D., Jerry J. Sznycer, M.D., Michael M. Hwang, M.D., Ph.D., Cécilia LeBlond, M.D., Ph.D., Jilka Chakraborty, M.D., Ph.D., Corbin Mikolajczyk, M.D., Vanessa Chianese-Davies, M.D., Corinna M. Mader, M.D., Ph.D., Francesco Cognigni, M.D., Ana Arzoo, M.D., Ph.D., Henrik Schmidt, M.D., D.M.Sc., Dirk Schadendorf, M.D., Helen Gogas, M.D., Lotta Lundgren-Ekesson, M.D., Christine Horak, Ph.D., Brian Sharkey, Ph.D., Ian M. Warren, M.D., Victoria Atkinson, M.D., and Paolo A. Ascierto, M.D.

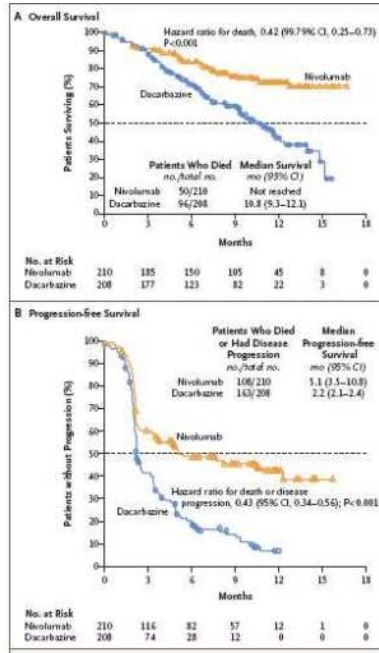


Table 2. Response to Treatment.*

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

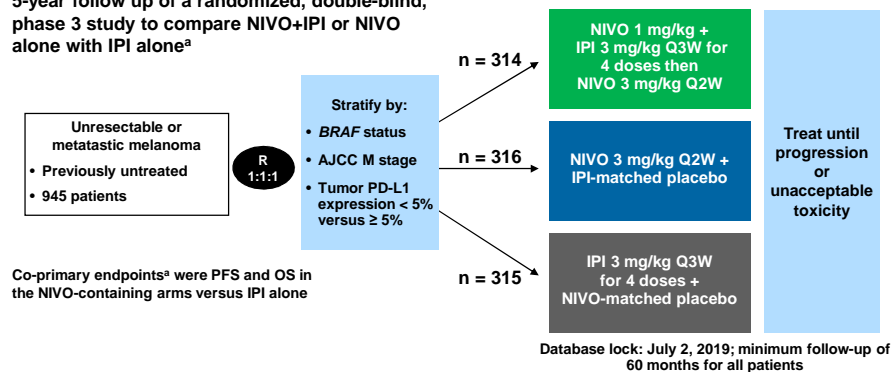
Event	Nivolumab (N=206)		Dacarbazine (N=205)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	no. of patients with event (%)			
Any adverse event	192 (93.2)	70 (34.0)	194 (94.6)	78 (38.0)
Treatment-related adverse event [†]	153 (74.3)	24 (11.7)	155 (75.6)	36 (17.6)
Fatigue	43 (20.9)	0	30 (14.6)	2 (1.0)
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.

CheckMate 067: Study Design

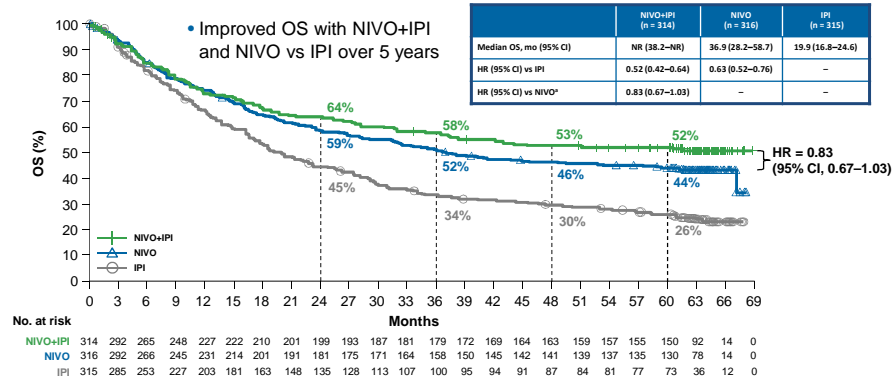
5-year follow up of a randomized, double-blind, phase 3 study to compare NIVO+IPI or NIVO alone with IPI alone^a



NCT01844505

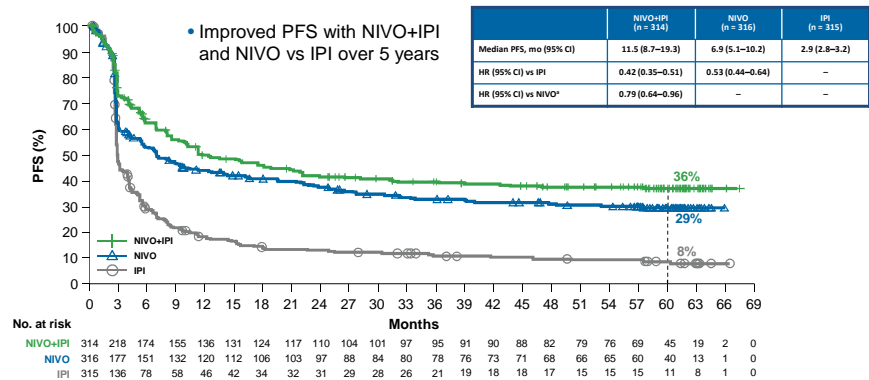
^aThe study was not powered for a comparison between NIVO+IPI and NIVO+AJCC, American Joint Committee on Cancer.

Overall Survival



*Descriptive analysis. 1. Larkin J, et al. Oral presentation at the AACR Annual Meeting; April 1–5, 2017; Washington DC, USA. Abstract CT075; 2. Wolchok JD, et al. *N Engl J Med* 2017;377:1345–1356; 3. Hodi FS, et al. *Lancet Oncol* 2018;19:1480–1492.

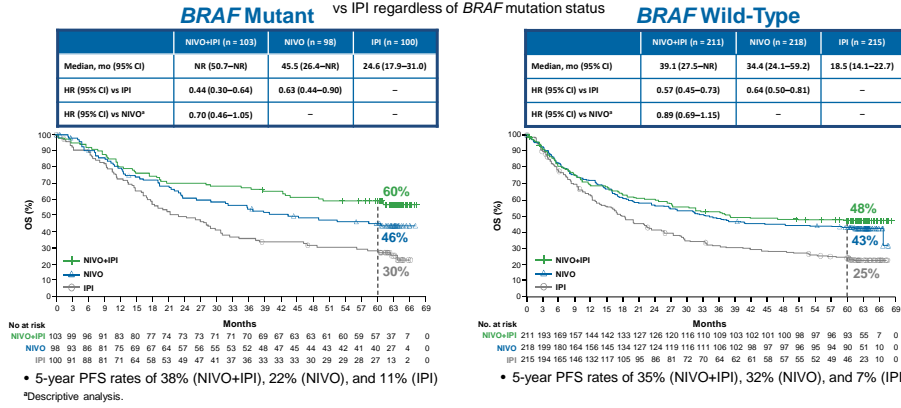
Progression-Free Survival



*Descriptive analysis.

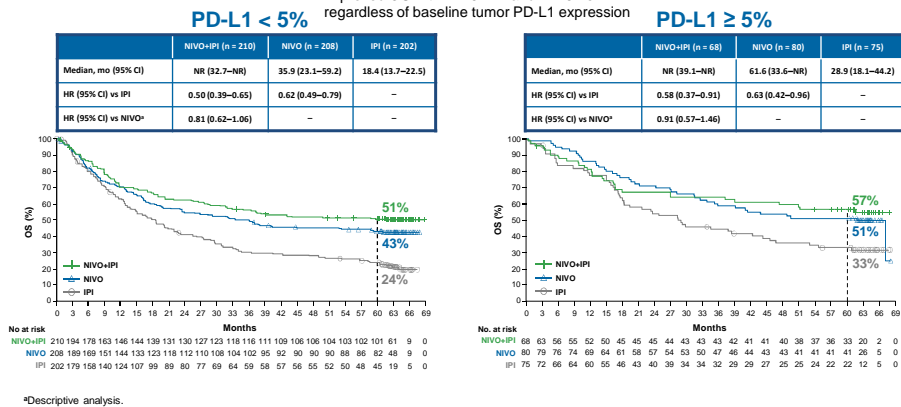
OS in Patients With *BRAF*-Mutant and Wild-Type Tumors

• Improved OS and PFS with NIVO+IPI and NIVO vs IPI regardless of *BRAF* mutation status



OS by Tumor PD-L1 Expression, 5% Cutoff

• Improved OS with NIVO+IPI and NIVO vs IPI regardless of baseline tumor PD-L1 expression



Response to Treatment

	NIVO+IPI (n = 314)	NIVO (n = 316)	IPI (n = 315)
ORR, % (95% CI)	58 (53–64)	45 (39–50)	19 (15–24)
Best overall response, %			
Complete response	22	19	6
Partial response	36	26	13
Stable disease	12	9	22
Progressive disease	24	38	50
Unknown	6	8	9
ITT median duration of response, months (95% CI)	NR^a	NR (50.4–NR)	14.4 (8.3–53.6)
Continued response, n/N (%)	113/183 (62)	86/141 (61)	24/60 (40)

- While ORR has remained stable, rates of CR have increased over the 3-, 4-, and 5-year analyses^{1,2}
 - 19%, 21%, and 22% for NIVO+IPI
 - 16%, 18%, and 19% for NIVO
 - 5%, 5%, and 6% for IPI

^aAlthough a median was reported at the previous analysis, that estimate was immature and greater than the minimum study follow-up. ITT, intention to treat.
 1. Wolchok JD, et al. *N Engl J Med* 2017;377:1345–1356; 2. Hodi FS, et al. *Lancet Oncol* 2018;19:1480–1492.

KEYNOTE-001: 655 Patients With Melanoma

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

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

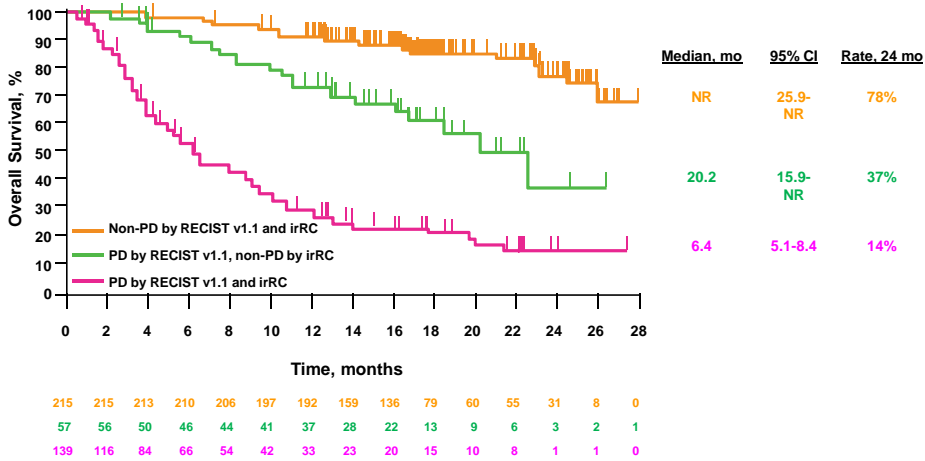
Randomized
Ipi Treated
2 Q3W vs 10 Q3W
N = 173

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

Randomized
Ipi Naive
2 Q3W vs 10 Q3W
N = 103

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

Kaplan-Meier Estimates of OS Based on Response per RECIST v1.1 and irRC^a



^aAssessed per central review.
 Analysis cut-off date: April 18, 2014.
 Hodi FS et al. Presented at: SITC 23th Annual Meeting & Associated Programs; November 6-9, 2014; National Harbor, MD, USA.

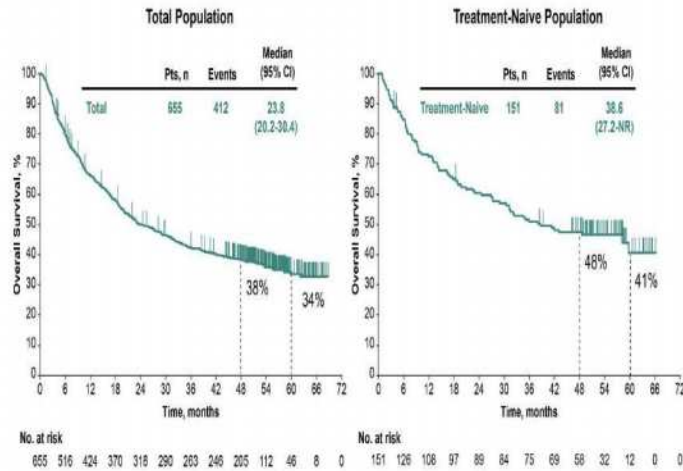
Long term outcomes from Pembrolizumab Keynote 001: 3 year survival

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

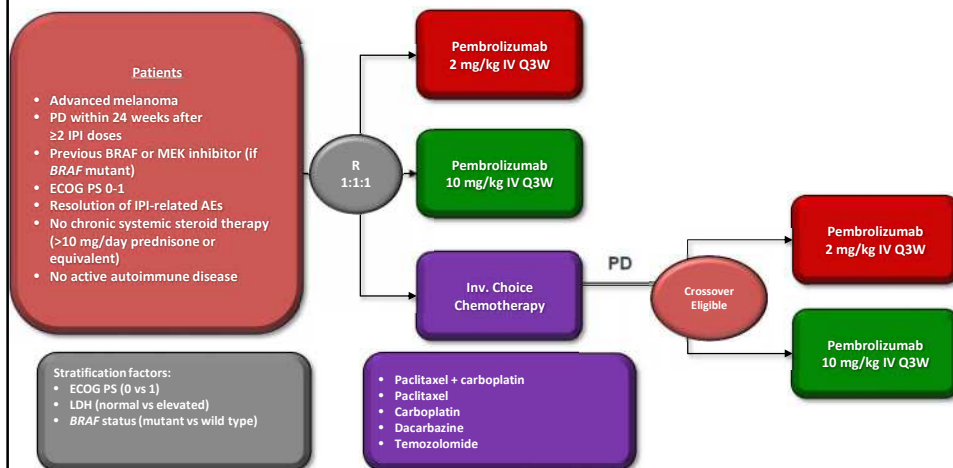
C Robert ASCO 2016

5-y-Overall Survival Pembro (KN-001 trial)

5-year survival:
Untreated pts 41%
Pre-treated and naive: 34%

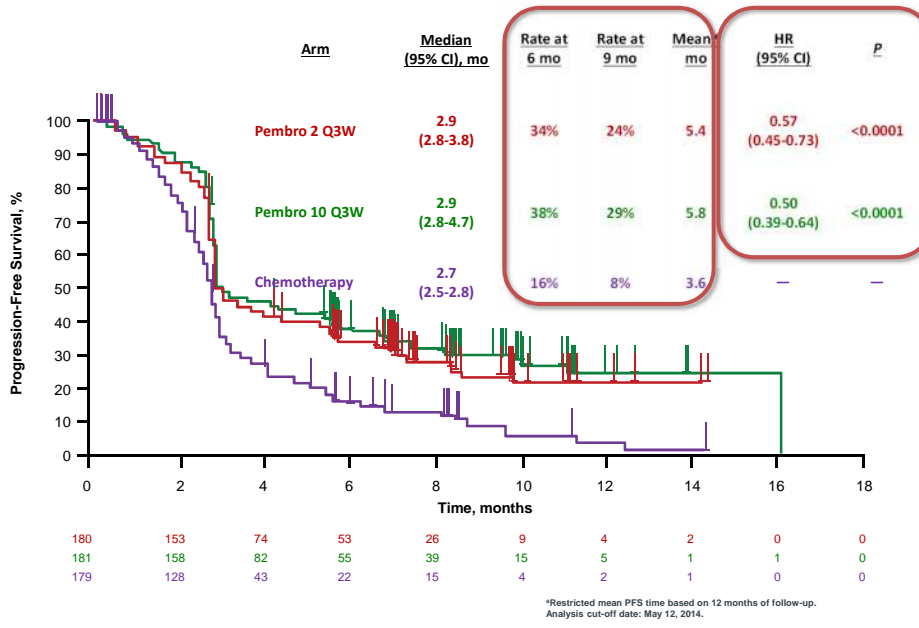


KEYNOTE-002 (NCT01704287): International, Randomized, Pivotal Study



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

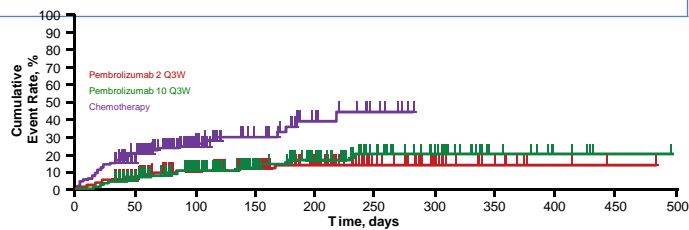
Primary End Point: PFS (RECIST v1.1, Central Review)



Summary of Exposure and Treatment-Related AEs

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

Time to First Treatment-Related Grade 3-5 AE



Analysis cut-off date: May 12, 2014.

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma

Carolina Robert, M.D., Ph.D., Jacob Schachtel, M.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Ana Aranca, M.D., Ph.D., Jean Jacques Grob, M.D., Ph.D., Laurent Morlier, M.D., Ph.D., Adil Daud, M.D., Matteo S. Carlino, M.B., B.S., Catherine McNeil, M.D., Ph.D., Michal Lotan, M.D., James Larkin, M.D., Ph.D., Paul Lorigan, M.D., Bart Hayns, M.D., Ph.D., Christian U. Blank, M.D., Ph.D., Omid Hamid, M.D., Christine Mateus, M.D., Ronnie Shapira-Frommer, M.D., Michela Stroh, B.S.N., Honghong Zhou, Ph.D., Nagata Ibrahim, M.D., Scott Ebbinghaus, M.D., and Antoni Ribas, M.D., Ph.D., for the KEYNOTE-006 investigators*

Keynote 006



Trial End Points^{1,2}

- Primary: OS and PFS as assessed by IRO review using RECIST version 1.1
 - PFS was assessed at first interim analysis. All patients were followed for at least 6 months³
 - OS was assessed at second interim analysis. All patients were followed for at least 9 months or when the minimum follow-up duration was 12 months, whichever occurred first⁴
 - Assessment of OS and PFS at updated data cutoff at December 3, 2018 was done from pooled data of the 2 KEYTRUDA arms using the Kaplan-Meier method and stratified log-rank test for treatment differences for survival⁴
- Selected Secondary: ORR and response duration
- ³Data cutoff 3 September 2014. ⁴Data cutoff 3 March 2015.
- ⁴Updated data cut of 3 December 2018⁴

The recommended dose of KEYTRUDA as monotherapy is either 200 mg every 3 weeks or 400 mg every 6 weeks administered as an intravenous infusion over 30 minutes.¹
 CR = complete response; SD = stable disease; IRO = Integrated Radiology and Oncology Assessment; IV = intravenous; KN = KEYNOTE; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; R = randomization; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TRAEs = treatment-related adverse events.
 1. Keytruda EU SmPC.
 2. Robert C et al., for the KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521–2532.
 3. Robert C et al., for the KEYNOTE-006 investigators. Supplementary Appendix to Robert C et al. (*N Engl J Med*. 2015;372(26):2521–2532).
 4. Robert C et al., 5-year Survival and Other Long-Term Outcome from KEYNOTE-006 Study of Pembrolizumab for Ipilimumab-Naïve Advanced Melanoma, poster presented at AACR Annual Meeting 2019; Atlanta Georgia, USA.

Keynote 006

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma

Carolina Robert, M.D., Ph.D., Jacob Schachtel, M.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Ana Aranca, M.D., Ph.D., Jean Jacques Grob, M.D., Ph.D., Laurent Morlier, M.D., Ph.D., Adil Daud, M.D., Matteo S. Carlino, M.B., B.S., Catherine McNeil, M.D., Ph.D., Michal Lotan, M.D., James Larkin, M.D., Ph.D., Paul Lorigan, M.D., Bart Hayns, M.D., Ph.D., Christian U. Blank, M.D., Ph.D., Omid Hamid, M.D., Christine Mateus, M.D., Ronnie Shapira-Frommer, M.D., Michela Stroh, B.S.N., Honghong Zhou, Ph.D., Nagata Ibrahim, M.D., Scott Ebbinghaus, M.D., and Antoni Ribas, M.D., Ph.D., for the KEYNOTE-006 investigators*

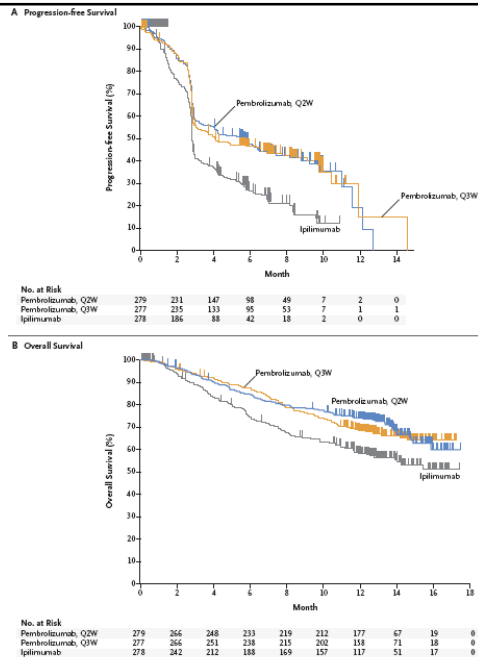


Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of Progression-free and Overall Survival. Shown are rates of progression-free survival as of September 3, 2014 (Panel A), and overall survival as of March 3, 2015 (Panel B), in the intention-to-treat population among patients receiving pembrolizumab every 2 weeks (Q2W) or every 3 weeks (Q3W) or ipilimumab.

Keynote 006

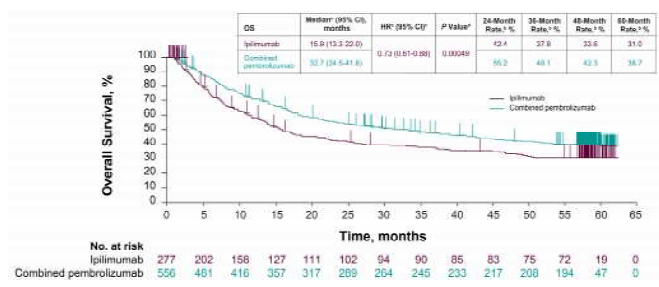
Table 2. Adverse Events in the As-Treated Populations.*

Adverse Event	Pembrolizumab Every 2 Wk (N=278)		Pembrolizumab Every 3 Wk (N=277)		Ipilimumab (N=256)	
	Any Grade	Grade 3-5	Any Grade	Grade 3-5	Any Grade	Grade 3-5
Related to treatment†						
Any	221 (79.5)	37 (13.3)	202 (72.9)	28 (10.1)	187 (73.0)	50 (19.6)
Occurring in ≥10% of patients in any study group						
Fatigue	58 (20.9)	0	53 (19.1)	1 (0.4)	30 (11.7)	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.

Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival in the Total Study Population^a

- Median OS was 32.7 months (95% CI, 24.5-41.6) in the combined pembrolizumab arm (n = 556) and 15.9 months (95% CI, 13.3-22.0) in the ipilimumab arm (n = 278) (hazard ratio [HR], 0.73; P = 0.00049)
 - 5-year OS rates were 38.7% in the combined pembrolizumab arm and 31.0% in the ipilimumab arm

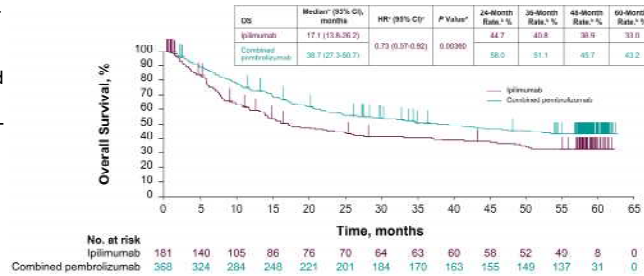


ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PD-L1, programmed death ligand 1.
^aPatients excluded from the total population in the combined pembrolizumab and the ipilimumab arms had experienced progression with prior BRAF/MEK inhibitor (n = 95 [17.1%], n = 56 [20.1%]), prior chemotherapy (n = 77 [13.8%], n = 29 [10.4%]), or prior immunotherapy (n = 15 [2.7%], n = 12 [4.3%]).
^bFrom product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
^cBased on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by line of therapy (first vs second), PD-L1 status (positive vs negative), and ECOG PS (0 vs 1). If no patients are in 1 of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, that stratum is excluded from the treatment comparison.
^d1-sided P value based on log-rank test.

1. Robert C et al., 5-year Survival and Other Long-Term Outcome from KEYNOTE-006 Study of Pembrolizumab for Ipilimumab-Naive Advanced Melanoma, poster presented at AACR Annual Meeting 2019, Atlanta Georgia, USA.

Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival in Patients Receiving First-Line Treatment^a

- For patients receiving first-line treatment, median OS was 38.7 months (95% CI, 27.3-50.7) in the combined pembrolizumab arm and 17.1 months (95% CI, 13.8-26.2) in the ipilimumab arm (HR, 0.73)
 - 5-year OS rates were 43.2% in the combined pembrolizumab arm and 33.0% in the ipilimumab arm

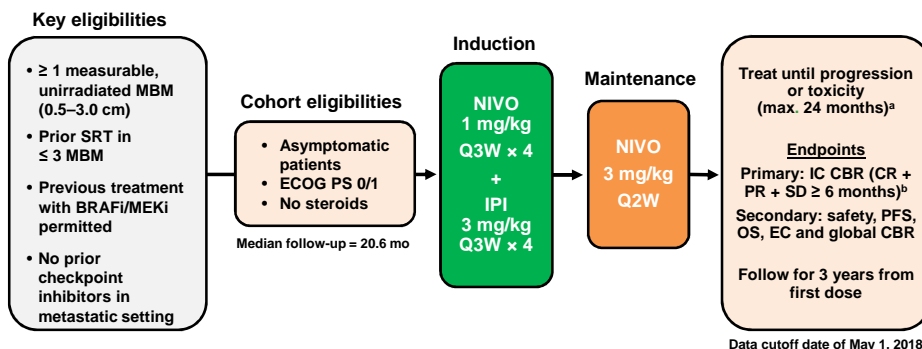


ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PD-L1, programmed death ligand 1.
^aPatients excluded from the total population in the combined pembrolizumab and the ipilimumab arms had experienced progression with prior BRAF/MEK inhibitor (n = 95 [17.1%], n = 56 [20.1%]), prior chemotherapy (n = 77 [13.8%], n = 29 [10.4%]), or prior immunotherapy (n = 15 [2.7%], n = 12 [4.3%]).
^bFrom product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
^cBased on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by line of therapy (first vs second), PD-L1 status (positive vs negative), and ECOG PS (0 vs 1). If no patients are in 1 of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, that stratum is excluded from the treatment comparison.
^d1-sided P value based on log-rank test.

1. Robert C et al., 5-year Survival and Other Long-Term Outcome from KEYNOTE-006 Study of Pembrolizumab for Ipilimumab-Naive Advanced Melanoma, poster presented at AACR Annual Meeting 2019; Atlanta Georgia, USA.

CheckMate 204

CheckMate 204 Study Design



CBR, clinical benefit rate; CR, complete response; EC, extracranial; IC, intracranial; MBM, melanoma brain metastases; PR, partial disease; SD, stable disease; SRT, stereotactic radiosurgery.
^aPatients with grade 3–4 adverse events (AEs) during NIVO+IPI induction could resume NIVO when toxicity resolved and all patients who discontinued proceeded to follow-up.
^bUsing modified RECIST v1.1.

32

Study Overview

- Clinically meaningful intracranial efficacy has been reported for NIVO+IPI¹
 - 94 patients with asymptomatic brain metastases not requiring steroid therapy
 - Intracranial clinical benefit rate (CBR) of 57%
 - Median PFS not reached at median 14 months' follow-up
- Here, we report updated efficacy and safety results for the full data set of 101 asymptomatic patients, with a median follow-up of 20.6 months

1. Tawbi HA, et al. *N Engl J Med*. 2018;379:722–730.

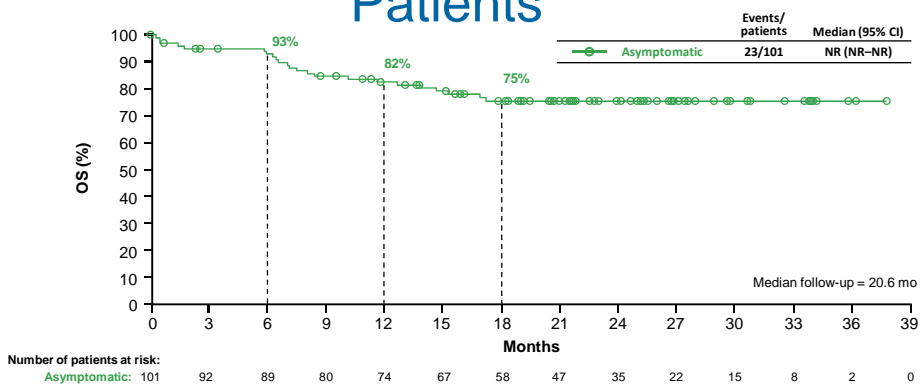
Response to Treatment – Asymptomatic Patients

	Patients (n = 101)		
	Intracranial	Extracranial	Global
Best overall response, n (%)			
Complete response	29 (29)	11 (11)	11 (11)
Partial response	26 (26)	38 (38)	40 (40)
Stable disease ≥ 6 months	4 (4)	6 (6)	4 (4)
Progressive disease	27 (27)	16 (16)	28 (28)
Not evaluable	15 (15)	30 (30) ^a	18 (18)
Death prior to first on-study assessment	3 (3)	3 (3)	2 (2)
Early discontinuation due to toxicity	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Stable disease < 6 months	8 (8)	15 (15)	10 (10)
Other	4 (4)	11 (11)	5 (5)
ORR, n/N (%) (95% CI)	55/101 (54) (44–64)	49/101 (49) (38–59)	51/101 (51) (40–61)
CBR^b, n/N % (95% CI)	59/101 (58) (48–68)	55/101 (54) (44–64)	55/101 (54) (44–64)

^aSeven of these patients did not have extracranial disease at baseline; ^bClinical benefit rate = complete response + partial response + stable disease ≥ 6 months.

Overall Survival – Asymptomatic Patients

CheckMate 204



10

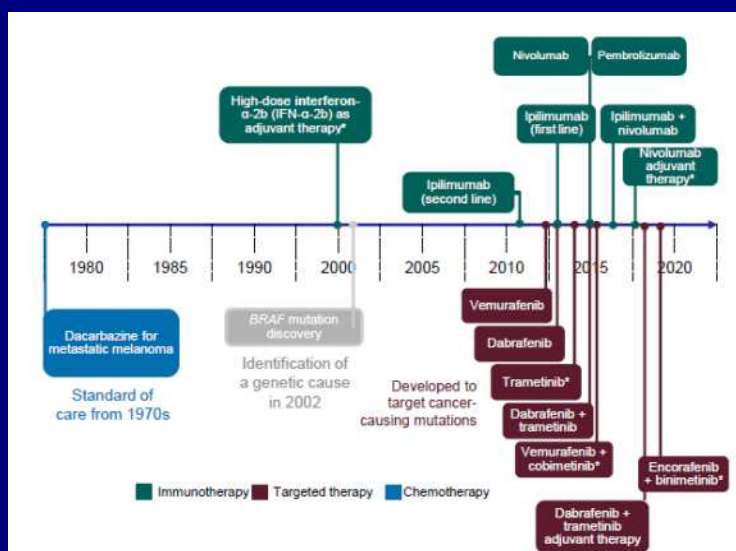
- Anti-CTLA- 4 terapija je bolj učinkovita kot KT
- Anti-PD-1 terapija ja bolj učinkovita kot KT
- Anti-PD-1 terapija je bolj učinkovita kot anti-CTLA-4 terapija

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

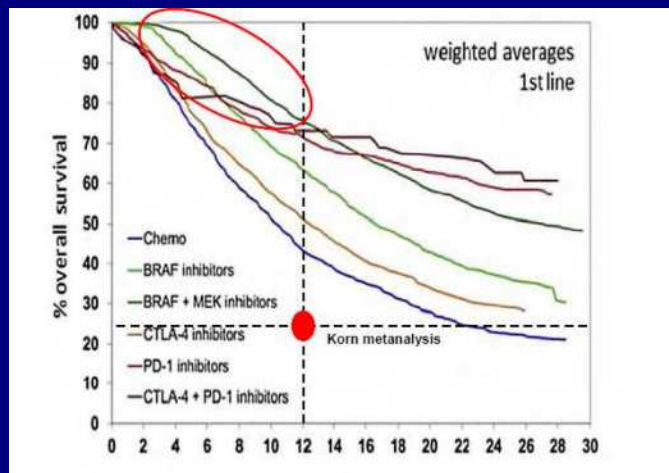
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z METASTATSKIM MELANOMOM Z IMUNOTERAPIJO V 1. REDU ZDRAVLJENJA – RETROSPEKTIVNA ANALIZA

Nežka Hribernik, dr. med.
16. ŠOLA O MELANOMU
6.3.2020, Ljubljana

HITER RAZVOJ SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA NA PODROČJU MELANOMA



1. RED SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA METASTATSKEGA MELANOMA (RCT)



Urugel S et al. Eur J Oncol 2017

RETROSPEKTIVNA ANALIZA NAŠEGA DELA

NAMEN:

**PREVERITI, ALI SE REZULTATI
RANDOMINIZIRANIH KLINIČNIH RAZISKAV
ZDRAVLJENJA S PEMBROLIZUMABOM
PRENESEJO TUDI V VSAKODNEVNO KLINIČNO
PRAKSO**

#1 UČINKOVITOST

#2 TOKSIČNOST

METODE

- Retrospektivna kohortna analiza
- 138 bolnikov z metastatskim melanomom, ki so prejeli PD-1 zaviralec pembrolizumab (1/2016 - 12/2018) v prvem redu sistemskega zdravljenja
- Raziskava je bila odobrena s strani KSOPKR in Etične komisije OIL (ERIDEK-0084/2019)
- Analiza podatkov je bila narejena s SPSS programom, preživetja so bila izračuna s Kaplan-Meier metodo in primerjana z log-rank testom

REZULTATI: ZNAČILNOSTI BOLNIKOV

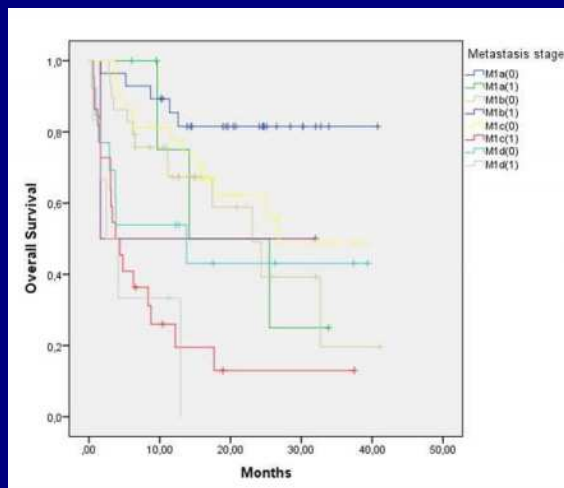
Mediana starosti (razpon) – leta	65.4 (25-87)
Starejši od 70 let – št (%)	47 (48.9)
Moški – št (%)	84 (60.9)
ECOG stanje zmogljivosti – št (%)	
0	53 (38.4)
1	71 (51.4)
2*	12 (8.7)
3*	2 (1.4)
Lokacija primarnega tumorja	
Kožni	116 (84.1)
Okularni*	8 (5.8)
Sluznični*	7 (5.1)
Neznan	7 (5.1)
Aktivirajoče mutacije – št (%)	
“Divji tip”	94 (68.1)
BRAF V600E	22 (15.9)
BRAF V600K/M	3 (2.2)
NRAS	3 (2.2)
Ni podatka	16 (11.6)
Zvišan izhodiščni LDH – št (%)	36 (26.1)
Zvišan izhodiščni S100 – št (%)	72 (52.2)

- Vsi M1 bolezen*
- 13.8% bolnikov M1d (tudi simptomatski)*

*drugače napram KN-006

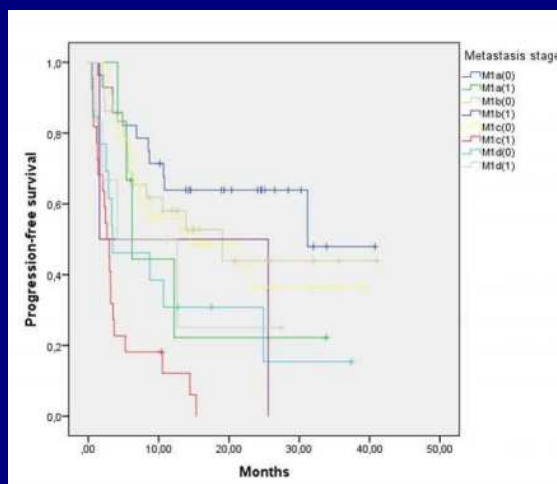
CELOKUPNO PREŽIVETJE GLEDE NA M STADIJ

- **mOS = 25.1 mo**
(95% CI, 14,6-35,6)
- KN-006
mOS = 38.7 mo
(95% CI, 27.3-50.7)

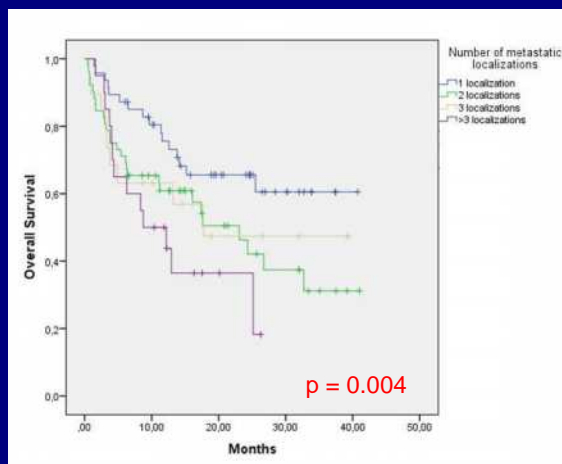


PREŽIVETJE BREZ NAPREDOVANJA BOLEZNI GLEDE NA M STADIJ

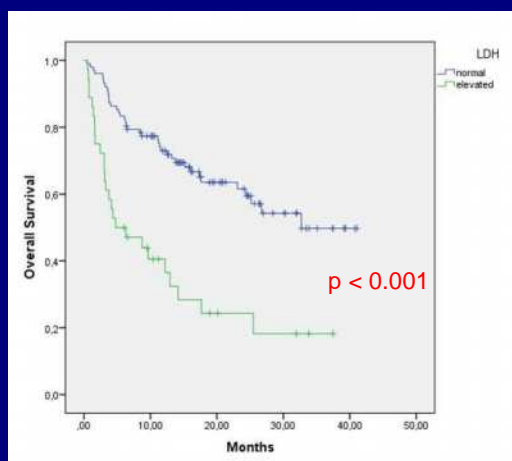
- **mPFS = 10.7 mo**
(95% CI, 5,9-15,4)
- KN-006
mPFS = 11.6 mo
(95% CI, 8,2-16,4)



CELOKUPNO PREŽIVETJE GLEDE NA ŠTEVILO METASTATSKIH LOKALIZACIJ



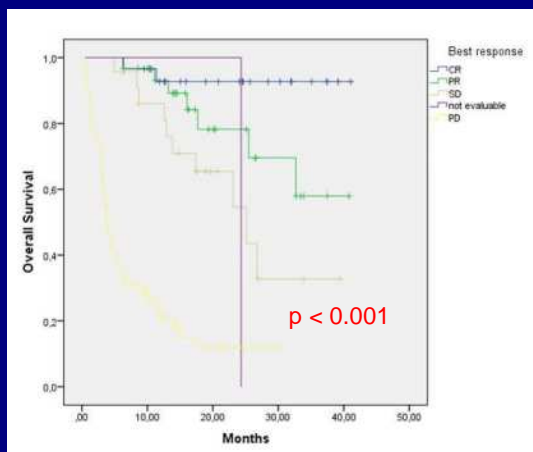
CELOKUPNO PREŽIVETJE GLEDE NA IZHODIŠČNO VREDNOST LDH



LDH = izjemno pomemben prognostični faktor !!

ODGOVORI NA ZDRAVLJENJE

Odgovor	št (%)
ORR	60 (43.5)
DCR	83 (60.2)
Najboljši odgovor	
CR	29 (21.0)
PR	31 (22.5)
SD	23 (16.7)
PD	54 (39.1)
Brez ocene	1 (0.7)



IMUNSKO POGOJENI NEŽELENI UČINKI

Imunsko pogojen neželen učinek	Vse stopnje – št. (%)	Stopnja 3-4 – št. (%)
Vsi	88 (63.8)	12 (8.7)
Zvišan AST, ALT	35 (25.4)	3 (2.2)
Hipotirodizem	33 (23.9)	0
Srbež	28 (20.3)	0
Kožni izpuščaj	25 (18.1)	1 (0.7)
Artralgija	14 (10)	2 (1.4)
Diareja	13 (9.4)	1 (0.7)
Utrudljivost	8 (5.8)	0
Pnevmonitis	7 (5.1)	2 (1.4)
Vitiligo	7 (5.1)	0
Drugi	12 (8.7)	4 (2.9)

Brez smrtnega ipNU

11.6% bolnikov zaradi ipNU prekinilo zdravljenje

KN-006
17% ipNU st. 3-4

ZAKLJUČKI

- Naši podatki kažejo slabše srednje celokupno preživetje in primerljivo srednje preživetje brez napredovanja bolezni pri bolnikih z razsejanim malignim melanomom, zdravljenim s pembrolizumabom v prvi liniji, v primerjavi s podatki ostalih objavljenih kliničnih raziskav.
- Bolniki z normalnimi vrednostmi LDH v serumu in bolniki z manjšim številom metastatskih lokalizacij so imeli primerljivo srednje celokupno preživetje.
- Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pembrolizumaba pri naših bolnikih je bila primerljiva.

Najlepša hvala za pozornost!

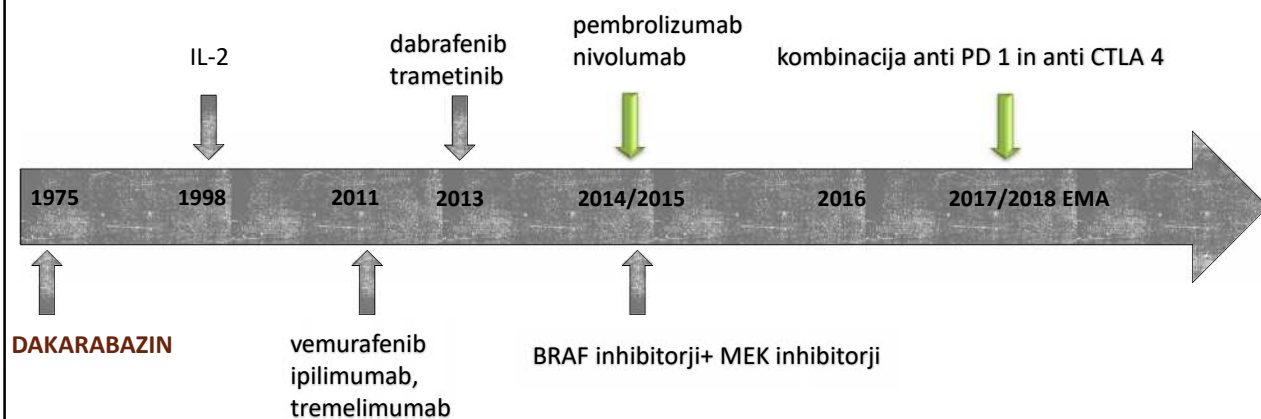
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA MELANOMA - KEMOTERAPIJA

16. šola melanoma, 4. in 5. marec 2020



Marija Ignjatović, dr. med.

RAZVOJ SISTEMSKE TERAPIJE METASTATSKEGA MELANOMA



MONOKEMOTERAPIJA

DACARABAZINE (DTIC)

- DOLGOLETNO EDINI ODOBREN CITOSTATIK ZA ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA MELANOMA
- Objektivni odgovor na zdravljenje v 8 – 20%, popolni odgovor le v 5%
- Srednje trajanje odgovorov 4 – 6 mesecev, le < 2% preživi 6 let
- Brez pomembnega podaljšanja preživetja glede na BSC

TEMOZOLAMID

- Analog dakarabazina v obliki tablet
- PREHAJA SKOZI KRVNO – MOŽGANSKO BARIERO, manj ponovitve bolezni z napredovanjem v CŽS
- Podobno učinkovit kot dakarabazin



POLIKEMOTERAPIJA/BIOKEMOTERAPIJA

- Boljši objektivni odgovor
- Brez razlike v celokupnem preživetju
- Več stranskih učinkov

	ODGOVOR	5 – LETNO PREŽIVETJE
KEMOTERAPIJA	Do 20%	2%
TARČNA TERAPIJA	Do 70%	35%
IMUNOTERAPIJA	Do 40% (60%)	40% (50%)

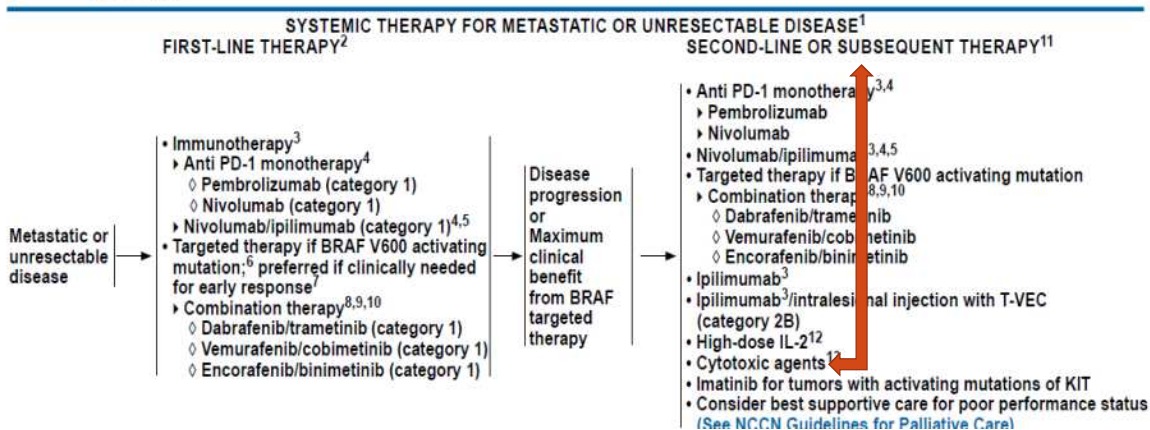


Printed by martina rebersek on 1/30/2019 5:09:35 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2019 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

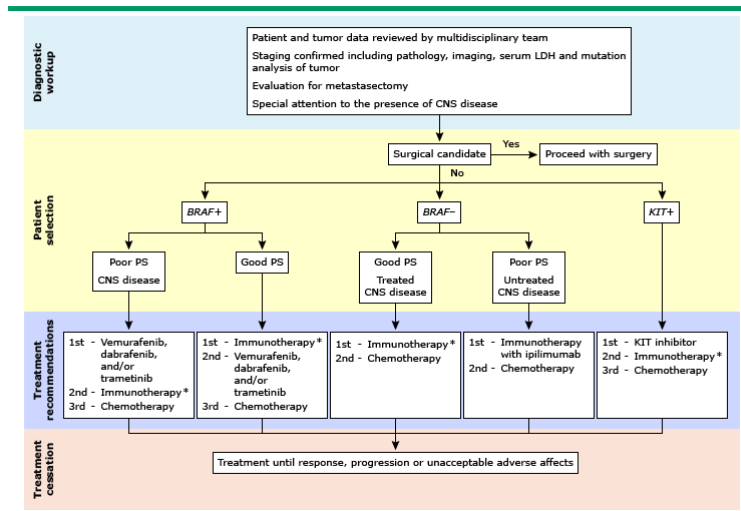


NCCN Guidelines Version 1.2019 Cutaneous Melanoma

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



Treatment algorithm for patients with metastatic melanoma



PALIATIVNO
 SISTEMSKO
 ZDRAVLENJE
 V 2. ALI 3. REDU





ZDRAVLJENJE MELANOMA Z OBSEVANJEM

Primož Stroj

Sektor radioterapije
Onkološki inštitut Ljubljana

6.3.2020

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 Ples, Janez Burtnak, Aleksandar Anđić, Božica Leskova, Vojko Odarovič and Hrenko Tomaz

INDIKACIJE ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

Po operaciji področnih zasevkov v bezgavkah

- neradikalna operacija
 - ekstrakapsularno širjenje Tu
 - premer prizadete bezgavke $\leq 3 \leq 4$ cm -
 - multiple prizadete bezgavke $\leq 1 \leq 3$
 - (recidiv po predhodni operaciji)
- } RR $\leq 60\%$

Surgery			Surgery plus radiotherapy		
Author, year ^{Ref}	No. of pts.	Nodal basin recurrence (%)	Author, year ^{Ref}	No. of pts.	Nodal basin recurrence (%)
<i>Parotid & neck</i>			<i>Parotid & neck</i>		
Bayers, 1986 ⁵⁴	28	50	Ang et al., 1994 ⁵²	95	8
Calabro et al., 1989 ⁴⁵	287	15	O'Brian et al., 1997 ⁴⁷	45	7
O'Brian et al., 1997 ⁴⁷	107	19	Shen et al., 2000 ⁵¹	21	14
Shen et al., 2000 ⁵¹	196	14	Ballo et al., 2002 ⁶³	160	8
Pidhorecky et al., 2001 ⁵²	44	43	Strojan et al., 2010 ²²	45	18
Strojan et al., 2010 ²²	42	40	Total	366	10
Total	704	20			
<i>Axilla</i>			<i>Axilla</i>		
Bowsher et al., 1986 ⁵³	22	14	Ballo et al., 2002 ⁶⁴	89	10
Calabro et al., 1989 ⁴⁵	438	15	Beadle et al., 2009 ⁶⁵	200	10
Pidhorecky et al., 2001 ⁵²	116	30	Total	289	10
Kretschmer et al., 2001 ⁵⁵	63	10			
Total	639	17			
<i>Groin</i>			<i>Groin</i>		
Bowsher et al., 1986 ⁵³	36	8	Ballo et al., 2004 ⁶⁶	40	23
Kissin et al., 1987 ⁵⁶	44	34	Gojković-Horvat et al., 2012	36	14
Calabro et al., 1989 ⁴⁵	276	17			
Hughes et al., 2000 ⁵⁷	132	19			
Pidhorecky et al., 2001 ⁵²	93	19			
Kretschmer et al., 2001 ⁵⁸	104	34			
Allan et al., 2008 ⁵⁹	72	8			
Total	757	20			
<i>All sites</i>			<i>All sites</i>		
Bowsher et al., 1986 ⁵³	66	15	Burmeister et al., 1995 ⁶⁷	26	12
Calabro et al., 1989 ⁴⁵	1001	16	Corry et al., 1999 ²³	42	21
Miller et al., 1992 ⁴⁹	55	18	Stevens et al., 2000 ⁵⁸	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 ³	54	12
Henderson et al., 2009 ⁴⁴	108	31	Burmeister et al., 2006 ²⁴	234	7
Agrawal et al., 2009 ²¹	106	41	Ballo et al., 2006 ⁷⁰	466	9
Total	1777	23	Henderson et al., 2009 ⁴⁴	123	18
			Agrawal et al., 2009 ²¹	509	10
			Total	1726	11

Strojan P, Radiol Oncol 2010.

INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

2

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

Stadij III,
Visoko tveganje za RR

KRG

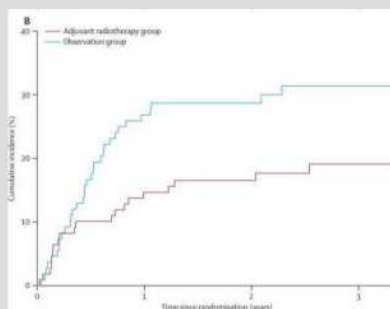
Št. N+:
- parotis 1
- vrat/aksila 2
- dimlje 3
PBK+
Naj. premer:
- vrat/aksila 3 cm
- dimlje 4 cm

OBS

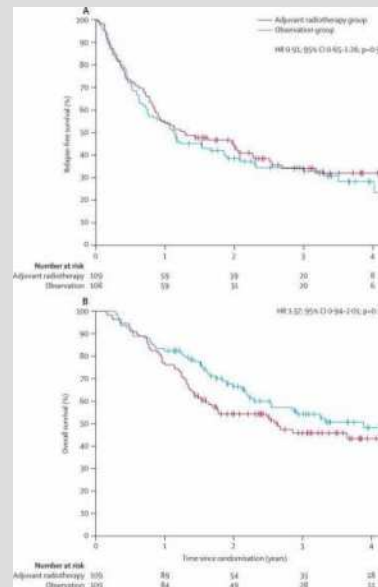
RT

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

2



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

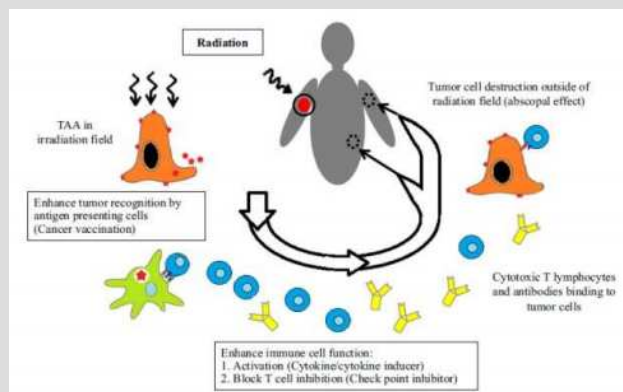
➤ MOŽGANSKI ZASEVKI (40-60% M+ bolnikov; avtopsija – 80%)

- 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.
 - podaljšanje srednjega preživetja za 1-2 mes (3.4:2.1 mes)
 - merljivo □ stanja zmogljivosti pri 60-70% bolnikih
- 1-4 zasevki, 2r ≤3 cm: stereotaktična RT + RT možgan
 - lokalna kontrola □80%
 - glavni vzrok smrti: zasevki izven CŽS
 - sporadčni primeri daljšega preživetja Gaudy-Marqueste C et al. IJROBP 2006;65:809-16.

NOVI TRENDI RT + IMUNOTERAPIJA

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



Ishihara et al., Cancer Immunol Immunother 2016

ZAKLJUČKI

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

**NEPOGREŠLJIV DEL
MULTIDISCIPLINARNE OBRAVNAVE
BOLNIKOV Z MELANOMOM**



STEREOTAKTICNA RADIOKIRURGIJA PRI MELANOMU

Uroš Smrdel
6.3.2020

STEREOTAKTICNA RADIOKIRURGIJA (SRS)

- Stereotaksija - pomeni prostorska dispozicija
- Radiokirurgija – obsevanje z enim samim visokim odmerkom
- Lars Leksell 1951, 1962 Gamma knife, 1982 linearni pospeševalnik
- Prostorsko nacrtovanje 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



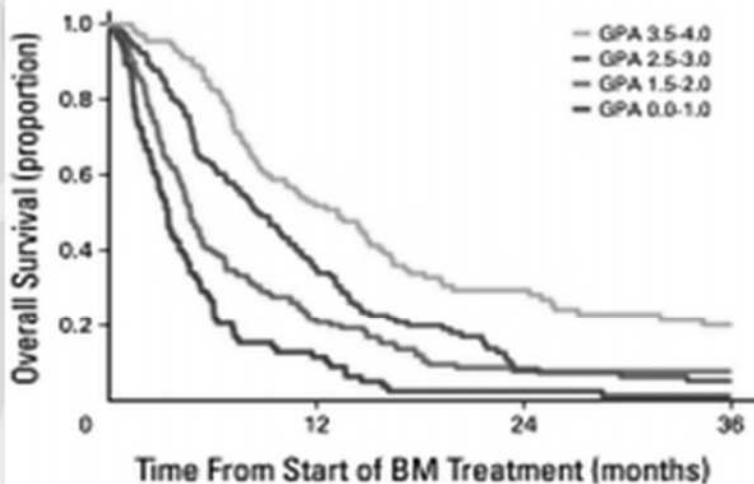
KOGA ZDRAVITI S SRS

- 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



Melanoma

GRADED PROGNOSTIC ASSESSMENT

Sperduto et al. J Clin Oncol. 2012

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



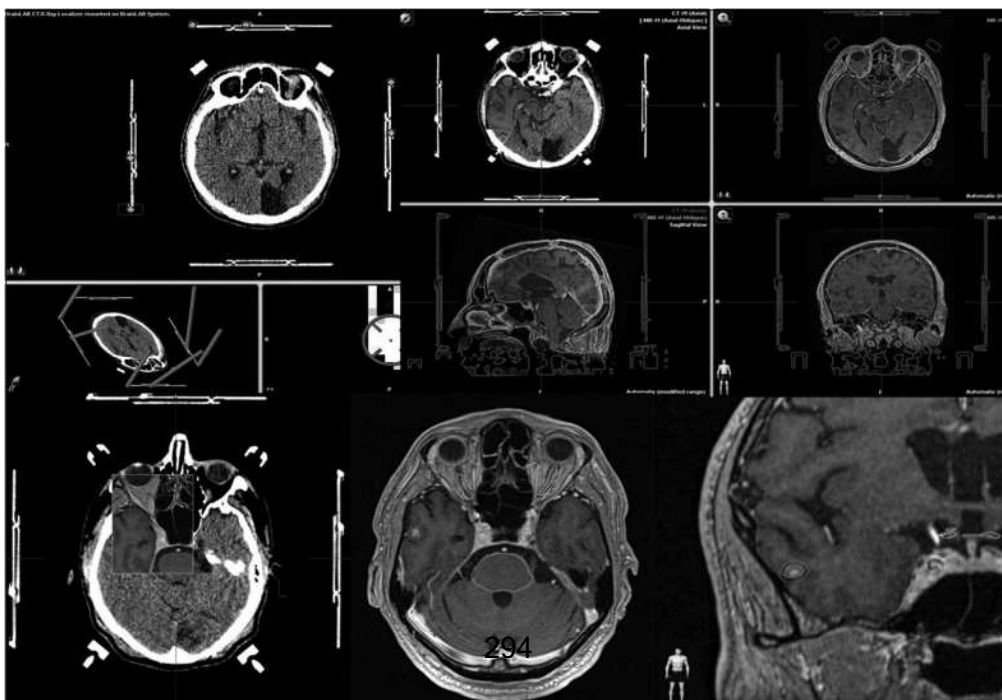
Primer 1

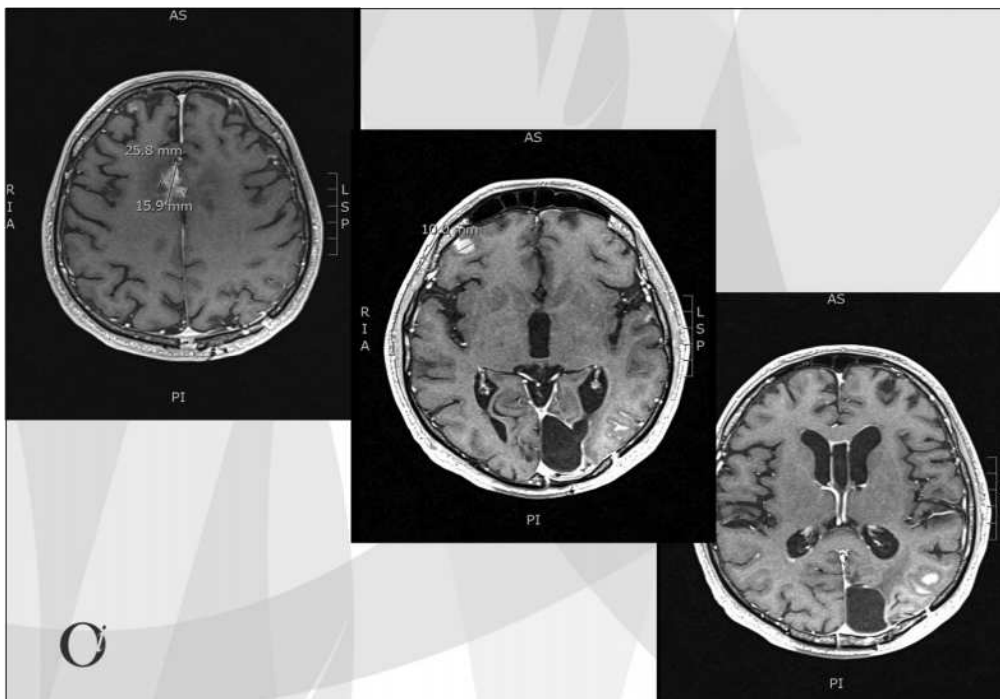
- 47 letni bolnik
- Neznana primarna lezija
- Disekcija ingvinalnih bezgavk, brez pooperativnega zdravljenja (2008)
- 5 cm zasevek okcipitalno, 3 mm sumljiva lezija d temporalno
- Operacija okcipitalno, WBRT 30 Gy #10 frakcij (10/2010)
- Temozolomid
- Progres lezije d temporalno (03/2011)



Primer 1

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





Primer 2

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

Primer 2

- stadij III A; Interferon 4000000 I.E. 5x tedensko, Interferon 2000000 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

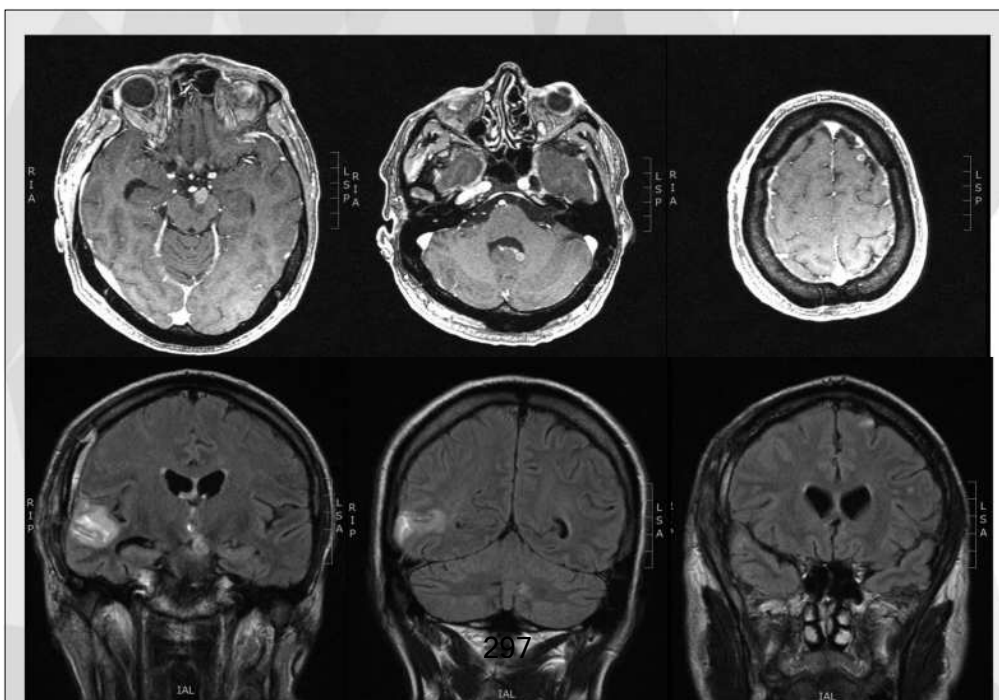
Primer 2

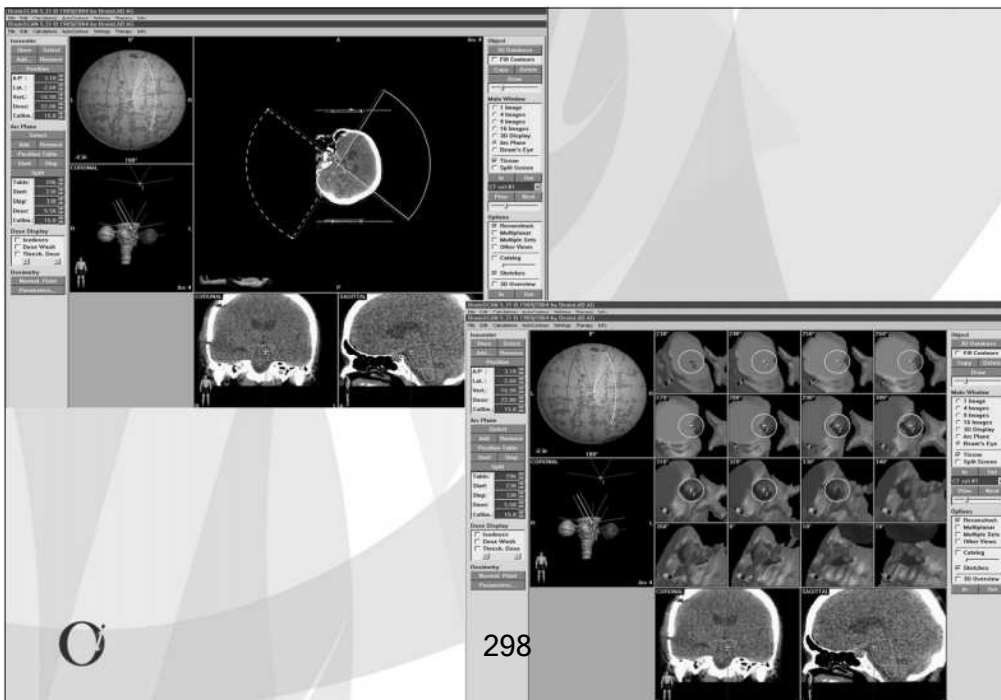
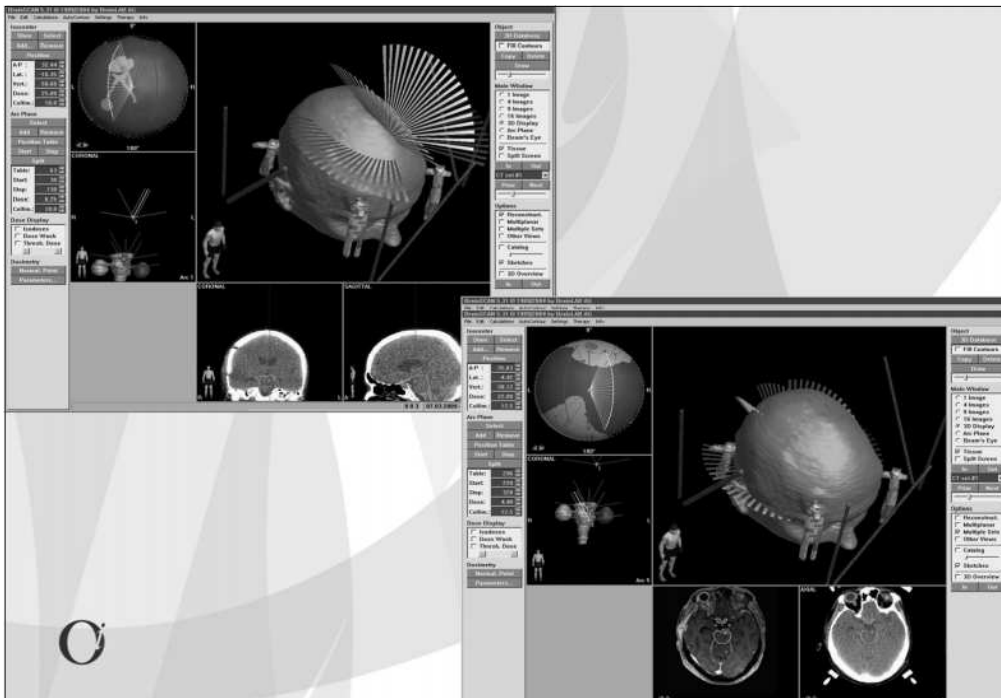
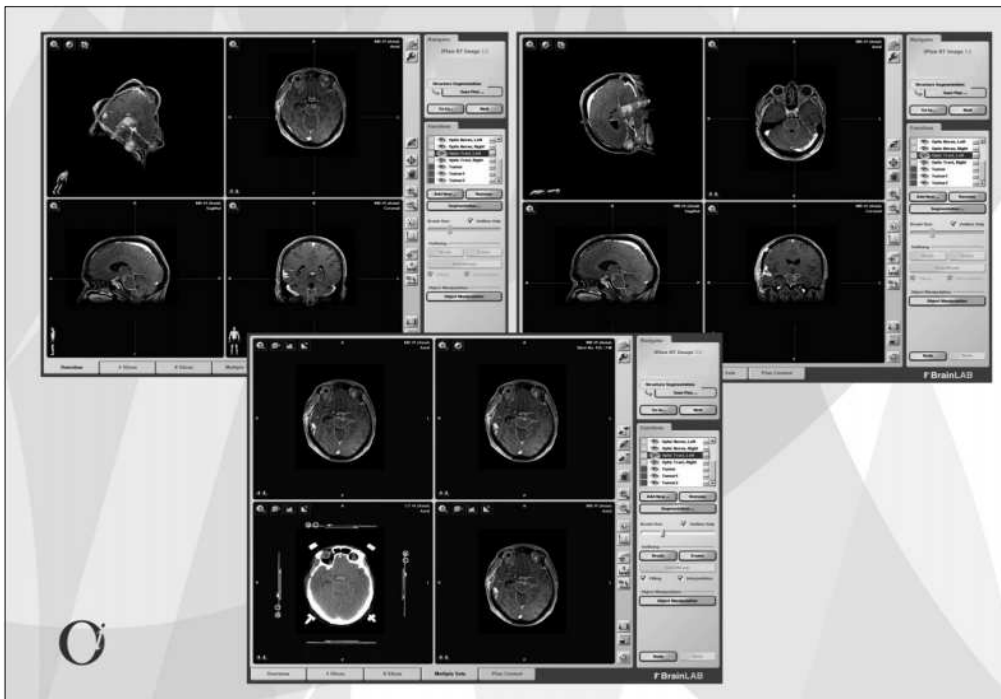
- 01/2009 metastaza temporoparietalno desno 3x2 cm, manjša v levi polovici ponsa
- PET-CT: meta. tik za levim m. rectus abdominis, L3, d temporoparietalno
- operacija zasevka d temporoparietalno; WBRT TD 30 Gy #10 frakcij
- Nacrtovana SRS: MRI za nacrtovanje: T1, KS, 0,8 mm – poleg odstranjene metastaze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

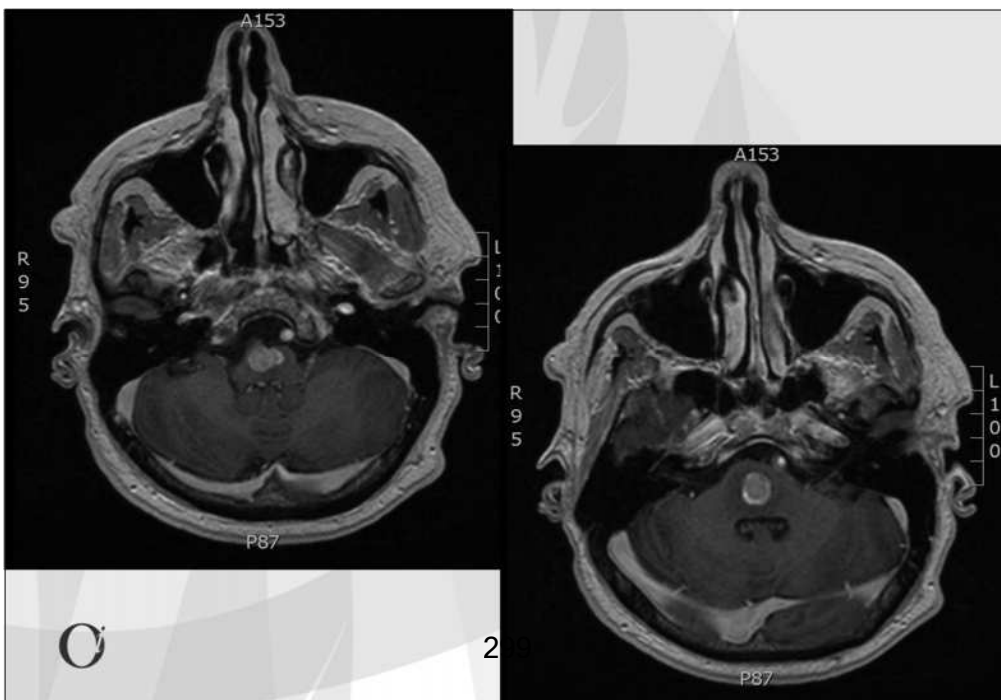
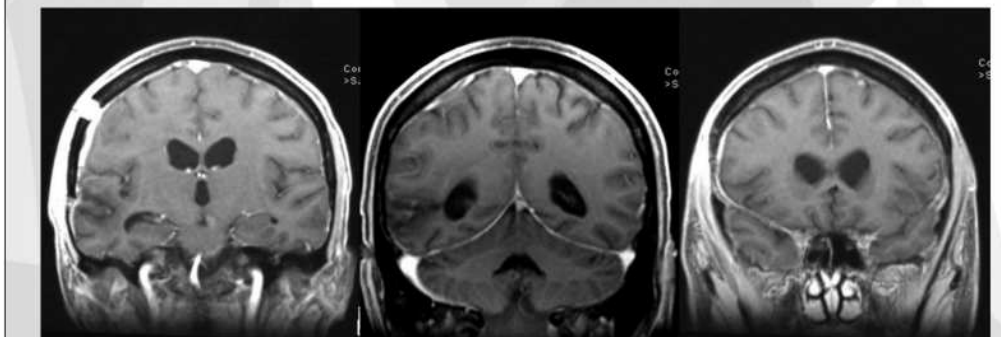
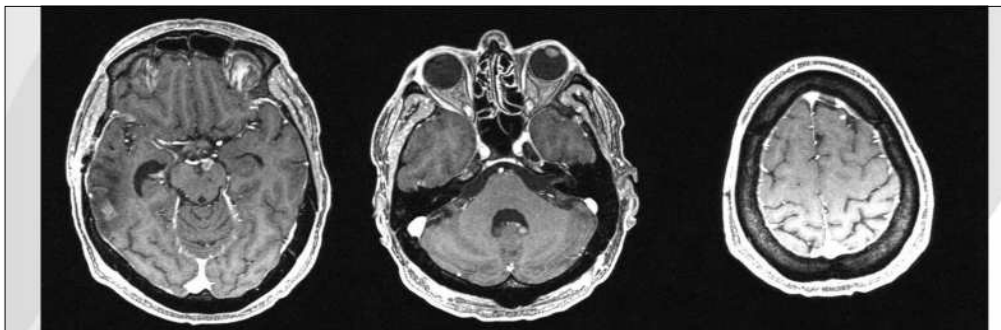
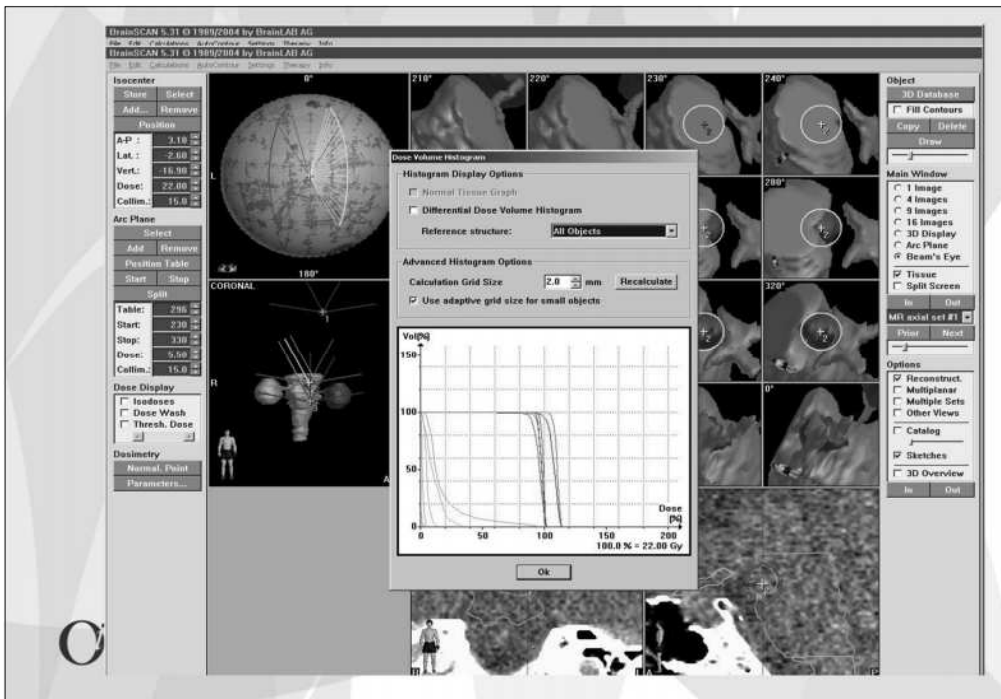


Primer 2

- 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. ventriklju cerebelarno levo kot tudi ob levem cerebralnem pedunklu so manjše. Novih lezij intrakranialno ni videti.







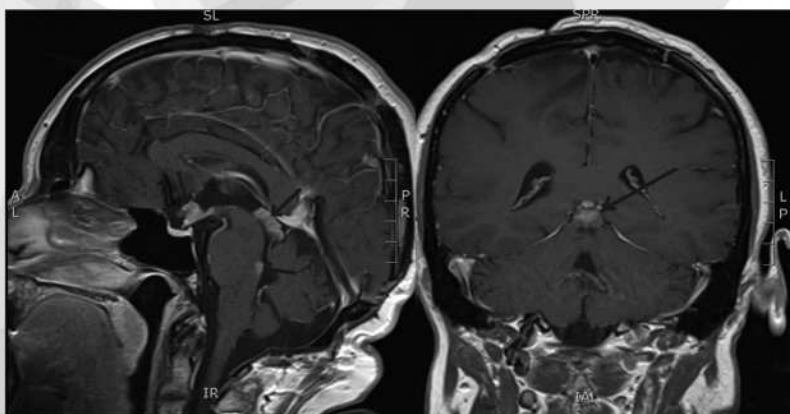
Primer 3

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



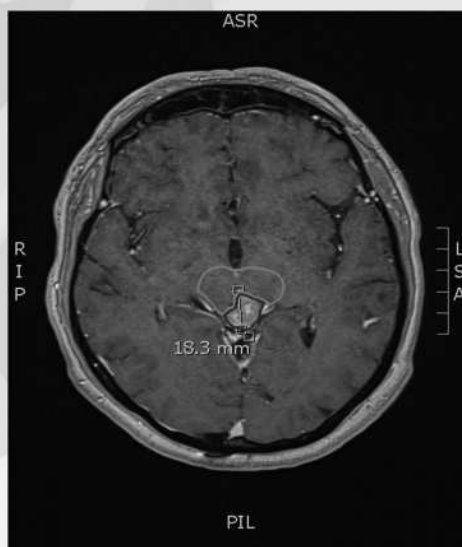
Primer 3

možgansko deblo v
neposredni bližini
tumorja

SRS omejitev
možgansko deblo:
<1ccm 12 Gy



300



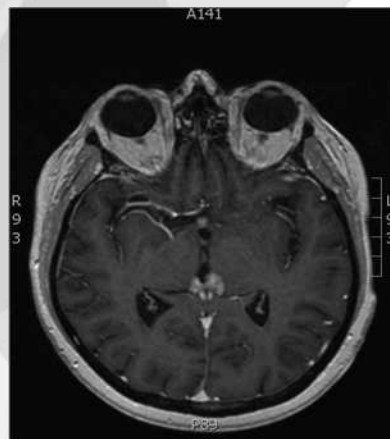
Primer 3

obsevanje ventrikularnega sistema

36 Gy # 12 frakcij po 3 Gy

CT 11. 11. 2015 regres

še stereotakticni boost

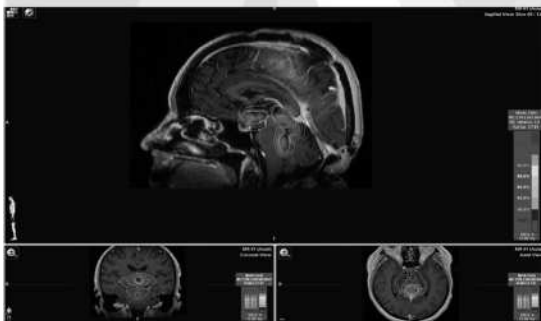
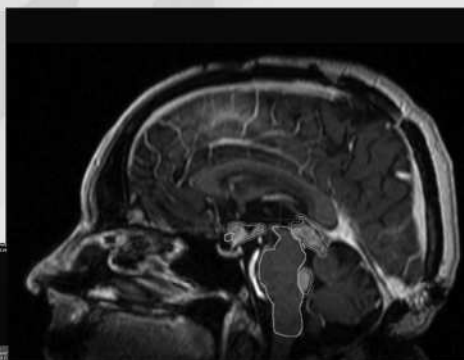


Primer 3

dodatek:

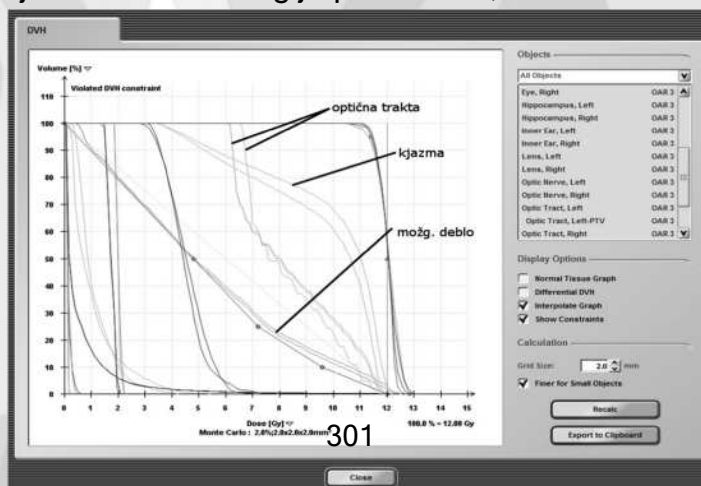
12 Gy # 3 frakcije

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

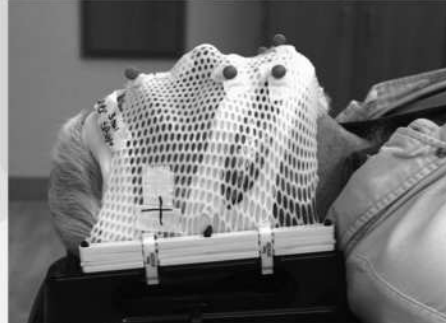
- ni primerna za tumorje, kjer težave povzroca učinek mase
- možgansko deblo: v 1 frakciji največ 1 ml 12 Gy
- radionekroza odvisna od volumna in odmerka
- SRT (lokalna RT visoke natančnosti)
 - primerna za večje lezije, za lezije v predelih, kjer bi s SRS povzročili nove izpade
 - ker je frakcionirana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





fiksacija s stereotakticnim okvirjem
dobra fiksacija
ni slikovno vodeno
ni za vec frakcij
nevrokirurg

fiksacija z masko
fiksacija slabša
IGRT
možna fraktionacija
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?)
 -





16. 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

Znak „grde račke“

- Nevus, ki se bistveno razlikuje od ostalih
- Klinično in/ ali dermatoskopsko
- Uporabno za laike



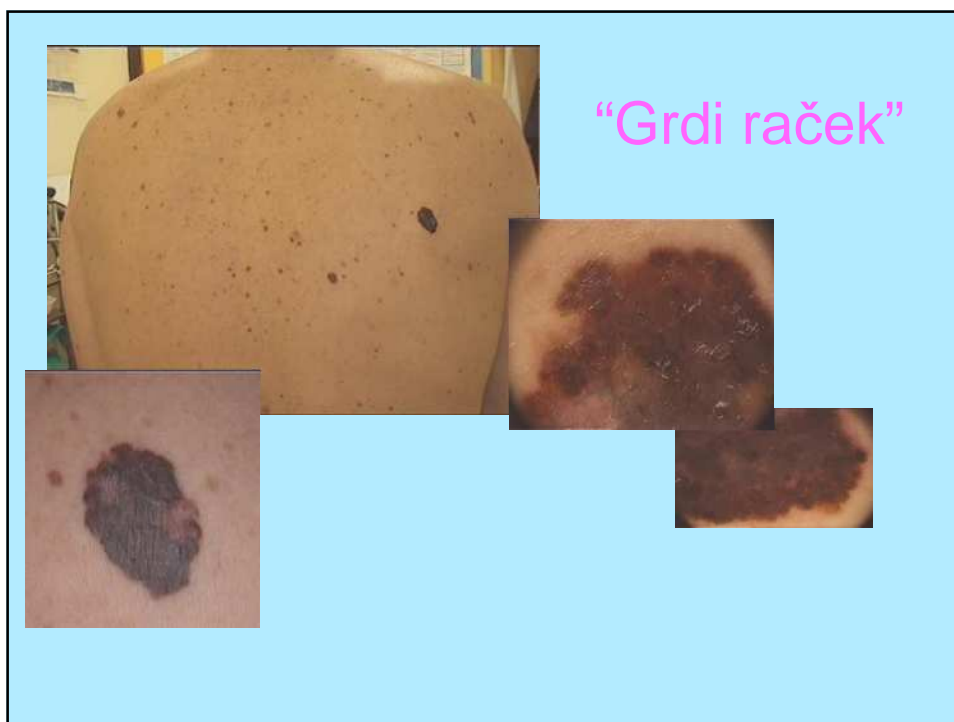
- The "ugly duckling" sign: agreement between observers. Scope A et al. Arch Dermatol. 2008 Jan;144(1):58-64.
- The role of the ugly duckling sign in patient education. Ilyas M et al. J Am Acad Dermatol. 2017;77(6):1088-1095.
- Ugly Duckling Sign as a Major Factor of Efficiency in Melanoma Detection. Gaudy-Marqueste C et al. JAMA Dermatol. 2017;153(4):279-284.



Melanom, Breslow 1.2 mm



Melanom, Breslow 0.7 mm



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

„Razjeda na stopalu“ B.A. , 92 let

- 2 leti spremenjen 3 prst desne noge
- Pričelo kot modrica
- Kasneje širjenje žarišča in destrukcija nohta, vozlič na hrbtišču 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!

„Rožnat tumor“ 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:

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

P.A., ♂, 65 let

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



Obravnava:

- Ekscizija
- Maligni melanom, nodularni tip, Clark III., Breslow 5 mm, do 8 mitoz/mm², blago pigmentiran
- Lab. in slikovne preiskave
- Napotitev na O.I.
- Kontrole onkolog, dermatovenerolog
- Razsoj bolezni po 2 letih in pol

Zaključek-vprašanja

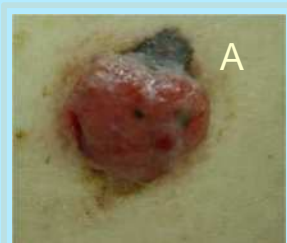
Melanom?



Odgovori

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

Melanom?



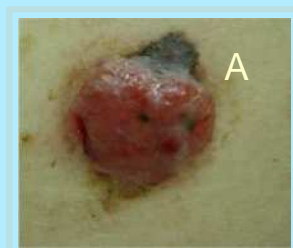
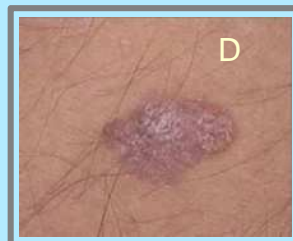
Odgovori :

1: B+C

2: A+B+C

3: A+B+C+D

4: C



Nodularni, Breslow 6.6,
Clark IV, ulceracija



Površinsko rastoči, Breslow 4,
Clark V, ulceracija

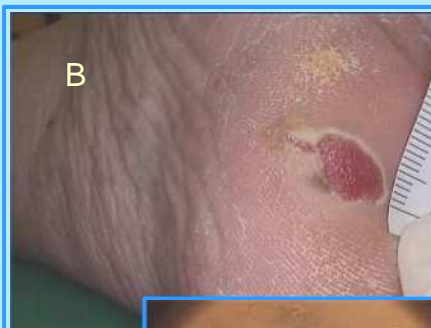


Površinsko rastoči,
Breslow 0.4, Clark II



Površinsko rastoči, Breslow
0.4, Clark II, nepigmentiran

Melanom?



Odgovori :

1: A

2: B

3: A+B

4: noben



Maligni melanom, Breslow 2mm,
Clark III, brez ulceracije

Biopsija potrdi maligni
melanom

Hvala za pozornost !



16. ŠOLA O MELANOMU

Predstavitev kliničnih primerov 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 (reekscizija) 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



Dermatoskopska slika

Terapija:

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

*PRIMER 3

Anamneza

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

Dermatološki status

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



Klinična slika



Klinična slika

Terapija

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

- Patohistološki izvid

A) Koža okcipitalno, ekscizija:

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

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

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

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

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

- pri gospodu z melanomom okcipitalno desno (Breslow 13,5 mm, brez ulceracije, 4 mitoze/mm²) je bila biopsija varovalne bezgavke pozitivna
- opravljena je bila cervikalna limfadenektomija desno in pooperativna RT
- v dermatološkem statusu klinično in dermatoskopsko ni bilo suspektnih lezij

*Ponovni (predčasni) pregled pri dermatologu

- 14 mesecev po eksciziji primarnega melanoma je pri gospodu prišlo do lokalnega progressa bolezni (PET/CT)



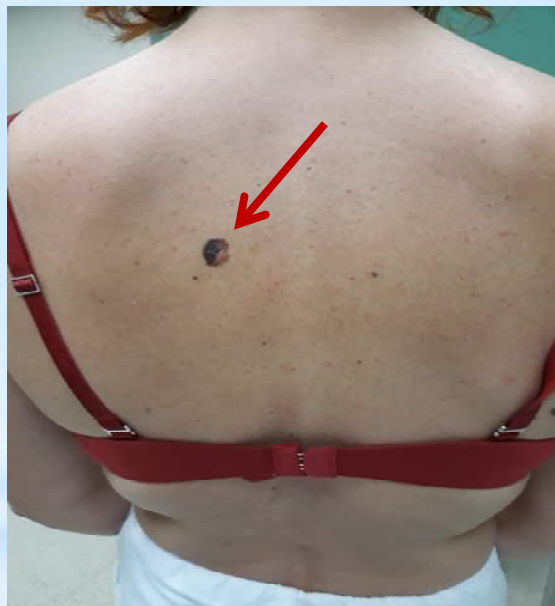
*PRIMER 4

Anamneza

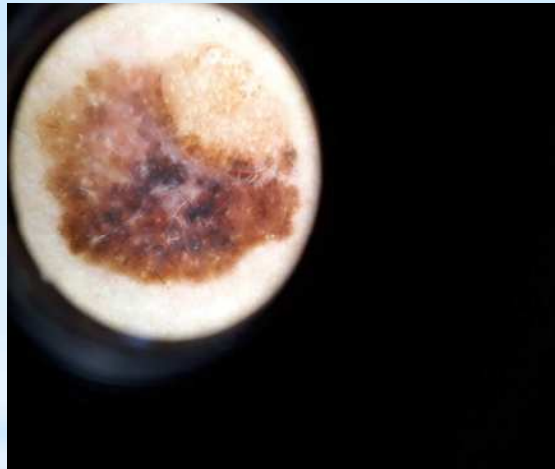
- 39-letna gospa D.T. prihaja na pregled zaradi lezije ob levi lopatici, ki jo opaža približno 4 leta
- melanoma v družini ni

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!



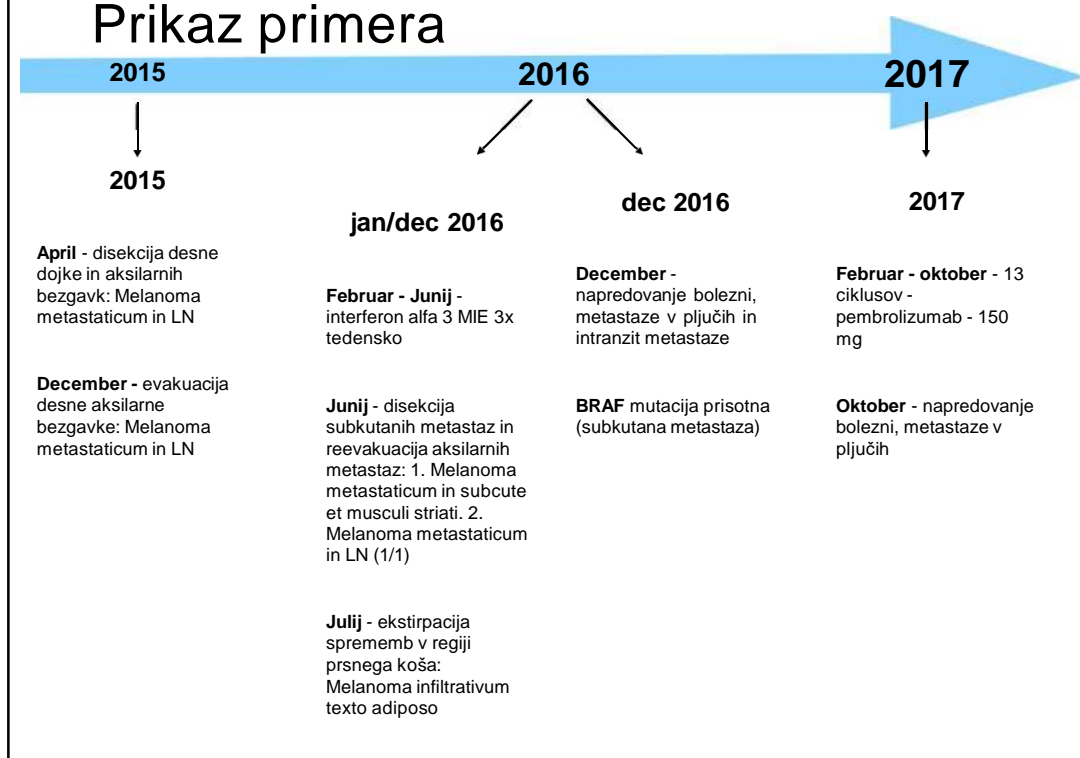
Dermalna toksičnost povzročena z BRAF in MEK inhibitorji po zdravljenju z imuno terapijo (anti- PD1)

Jane Monika, Mihajlović Dušan, Kandolf Sekulović Lidija
Medical Faculty, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

Prikaz primera

- Moški, 78 let
- Dg: Metastatski melanom neznanega origa
- Osebna anamneza: totalna tireoidektomija (leta 2002), benigna hiperplazija prostate
- Alergija na sulfametoksazol, trimetoprim
- Terapija: levotiroksin 125 mcg, tamsulosin 0.4 mg, finasterid 2.5 mg, bromazepam 3 mg

Prikaz primera



Prikaz primera

- **07.11.2017.** – pričetek zdravljenja z vemurafenibom in kobimetinibom
- **14.11.2017.** - febrilnost (do 38,6)
- **15.11.2017.** - eritematozne papule in papulopustule na koži glave, vratu in trupa,
- driska

21.11.2017.





Terapija

- **20.11.2017.** – zdravljenje z BRAF + MEK inhibitorji prekinjeno
- **Doksiciklin** 100 mg dnevno, 4 tedne
- **Metilprednizolon** 40 mg 7 dni, potem **Prednizon** 20 mg
- **Klindamicin** losion 1% 2x dnevno
- **Benzoil-peroksid** 4% 2x dnevno

28.11.2017.





05.12.2017.





Prikaz primera

- Nadaljevanje zdravljenja z vemurafenibom in kobimetinibom po 14 dneh
- Terapija s sistemskimi kortikosteroidi (prednizon 20 mg) ob tem še 10 dni
- Ob ponovnem zdravljenju z BRAF + MEK inhibitorji ni prišlo do neželenih učinkov

24.01.2018.





ESMO
European Society for Medical Oncology

Annals of Oncology 28 (12): 2144-2017
 doi:10.1093/annonc/mdx040
 Published online 21 April 2017

ORIGINAL ARTICLE

Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study

Diskusija

B. D'Ino¹, A. Ribas², J. Larkin³, P. A. Ascierto⁴, A. Hauschild⁵, L. Thomas⁶, J. J. Grob⁷, D. O. Koralek⁸, I. Rooney⁹, J. J. Hsu¹⁰, E. F. McKenna¹¹ & G. A. McArthur¹²

Table 1. Summary of AEs regardless of relationship to study drug (safety population^a; data cut-off 30 September 2015)

	Vemurafenib (n = 246)		Cobimetinib plus vemurafenib (n = 247)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any AE, n (%)	241 (98.0)	151 (61.4)	245 (99.2)	186 (75.3)
Most common AEs (>20% in either arm), n (%)				
Rash ^b	166 (67.5)	40 (16.3)	179 (72.5)	42 (17.0)
Arthralgia	103 (41.9)	12 (4.9)	94 (38.1)	6 (2.4)
Photosensitivity ^c	93 (37.8)	0	118 (47.8)	11 (4.5)
Diarrhoea	82 (33.3)	2 (0.8)	150 (60.7)	16 (6.5)
Fatigue	82 (33.3)	7 (2.8)	91 (36.8)	11 (4.5)
Alopecia	75 (30.5)	1 (0.4)	41 (16.6)	1 (0.4)
Hyperkeratosis	67 (27.2)	6 (2.4)	25 (10.1)	1 (0.4)
Nausea	64 (26.0)	2 (0.8)	105 (42.5)	3 (1.2)
Pyrexia	59 (24.0)	0	71 (28.7)	3 (1.2)
Decreased appetite	50 (20.3)	1 (0.4)	30 (12.1)	0
Alanine aminotransferase level increase	44 (17.9)	15 (6.1)	65 (26.3)	28 (11.3)
γ-glutamyltransferase level increase	44 (17.9)	25 (10.2)	54 (21.9)	36 (14.6)
Vomiting	34 (13.8)	2 (0.8)	63 (25.5)	4 (1.6)
Aspartate aminotransferase level increase	31 (12.6)	5 (2.0)	80 (32.3)	22 (8.9)
Serous retinopathy ^d	9 (3.7)	0	67 (27.1)	7 (2.8)
Blood creatinine/phosphokinase level increase	7 (2.8)	1 (0.4)	67 (27.1)	30 (12.1)
Other selected AEs, n (%)				
cutaneous SCC	31 (12.6)	31 (12.6)	10 (4.0)	9 (3.6)
Keratoacanthoma	23 (9.3)	21 (8.5)	4 (1.6)	3 (1.2)
Decreased ejection fraction	13 (5.3)	3 (1.2)	29 (11.7)	5 (2.0)
QT prolongation	13 (5.3)	3 (1.2)	11 (4.5)	3 (1.2)

ESMO open Cancer Horizons
Check for updates

Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management

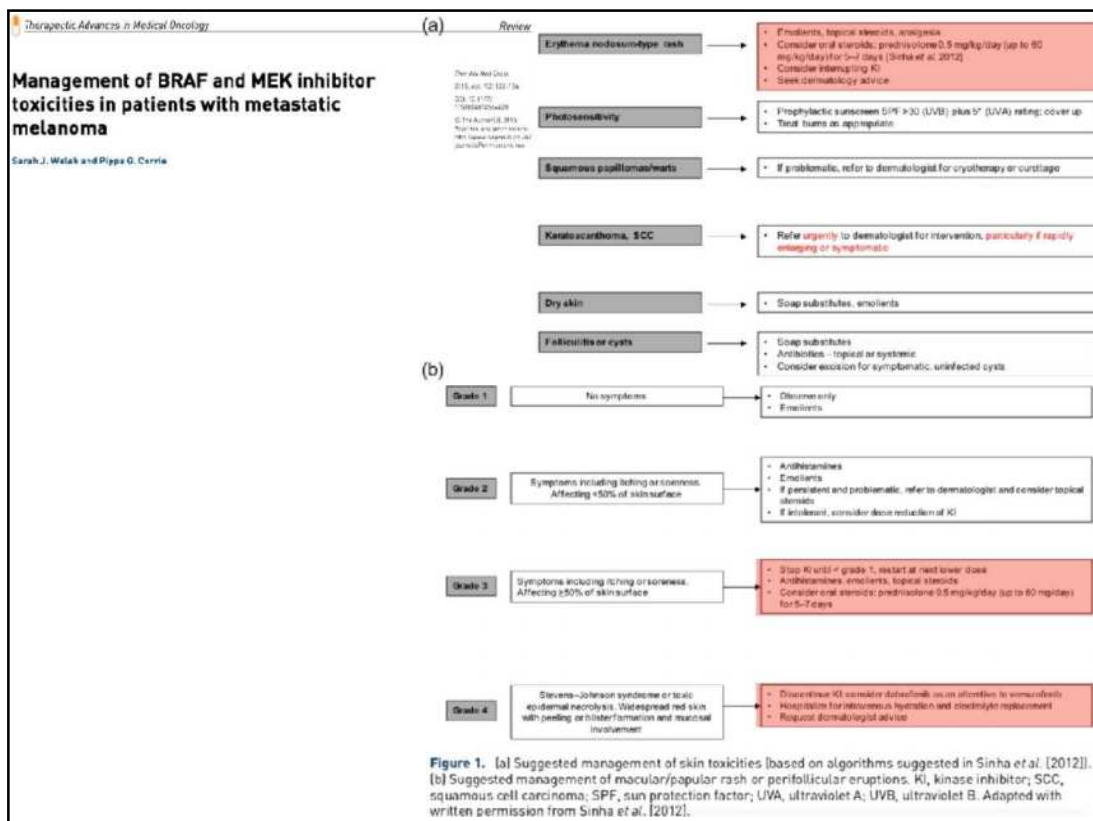
Lucie Heizerling,¹ Thomas K Eigentler,² Michael Fluck,² Jessica C Hassel,⁴ Daniela Heller-Schenck,² Jan Lohpe,³ Matthias Pauschinger,¹ Arndt Vogel,³ Lisa Zimmer,^{1,2} Hart Gutzmer^{1,2}

AE	Grade 1	Grade 2	Grade 3 ^a	Grade 4
Rash	BRAF inhibitors	Topical glucocorticoids (mometasone / or local antibiotic (propolisolone / ...))	Consult dermatologist	Discontinue therapy (e.g. Stevens-Johnson syndrome, CTX dermatitis, toxic epidermal necrolysis)
Photo / radiosensitivity reaction	Preventive behavior ^b (e.g. UVB) Topical glucocorticoids		Consult dermatologist	
Palmoplantar hyperkeratosis	Preventive behavior ^b (e.g. 10% urea or salicylic acid creams, stop if effluorescent) Topical glucocorticoids		Consult dermatologist	(No CTX-AE grade 4)
Diarrhea	Loperamide or octreotide			
Nausea & vomiting	Prophylaxis by 5HT ₃ RA, corticosteroids or NK1 RA			
Hepatic toxicity			Consult hepatologist	
Pyrexia	Antipyretics, corticosteroids Intermitt. Fever >38.3°C		Repeated AE, interrupt dose	
Arthralgia	NSAID		Consult rheumatologist if signs of myelitis, myelitis, corticosteroids	(No CTX-AE grade 4)
Myalgia	NSAID		Consult rheumatologist if signs of myelitis, mild corticosteroids	(No CTX-AE grade 4)
Hypertension	Control via antihypertensive drugs according to guidelines			
Left ventricular dysfunction	(No CTX-AE grade 1)	Consult cardiologist		
QT-prolongation	Check conduction and electrolytes	Consult cardiologist		
Serous neuroretinal detachment			Consult ophthalmologist	
Kidney injury (Grea 3)		Hydration, check for possible causes (e.g. cystitis)	Consult nephrologist	
Pneumonitis		Corticosteroids if symptomatic	Consult pneumologist	

^a incl. Grade II toxicity, if considered as not tolerable; ^b strict avoidance of UV, in case of concomitant radiotherapy, interruption of BRAF/therapy prior to irradiation might be considered; ^c strict avoidance of UV, of pressure anchoring

BRAF-MEK1 therapy: ■ continue ■ modify dose (i.e. delay/reduce) ■ discontinue therapy

Legend: ◀ Symptom connected to AE-grade achieved; ▶ increase



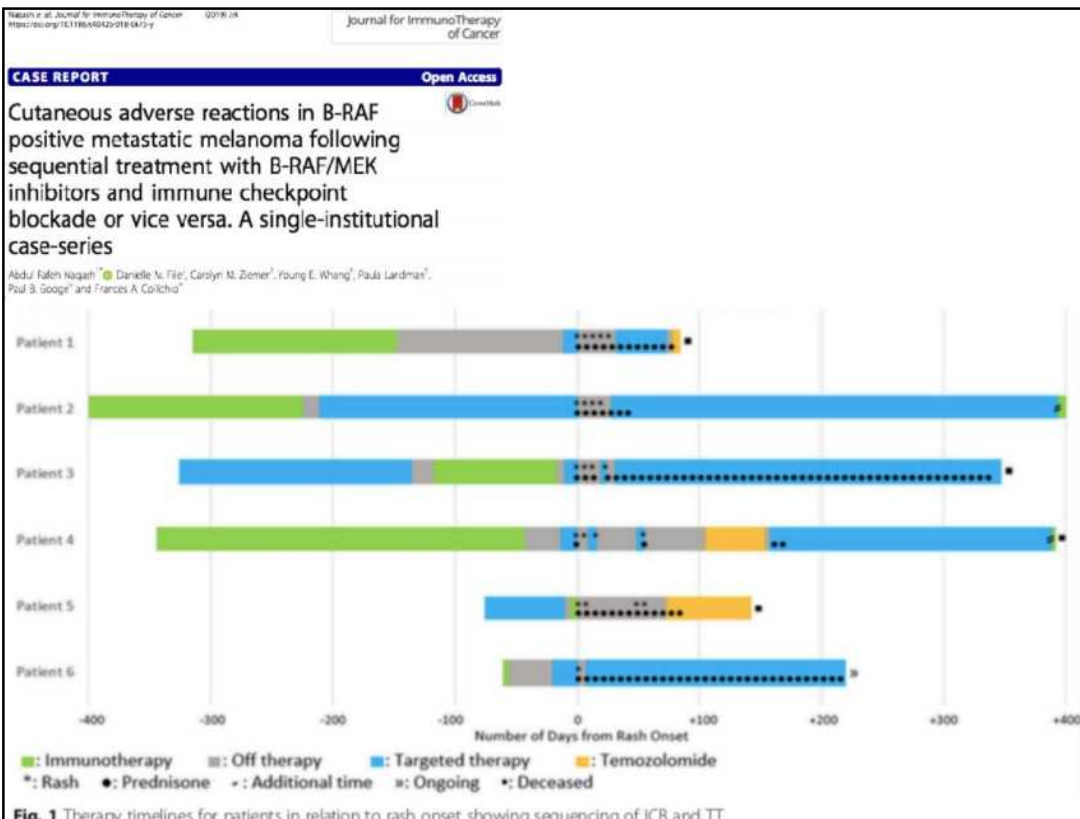
Review Article

Cutaneous Side Effects of Targeted Therapy and Immunotherapy for Advanced Melanoma

Irene Russo,¹ Ludovica Zorzetto,¹ Vanna Chiarion Sileni,² and Mauro Alibac³

TABLE 1: Cutaneous side effects observed during targeted therapy (BRAF and MEK inhibitors) and immunotherapy (CTLA-4 and PD-1 inhibitors) and their management.

Target	Skin toxicity	Management
BRAF inhibitors (i) Vemurafenib (ii) Dabrafenib	Skin rash (maculopapular)	Topical steroids (clobetasol propionate); oral corticosteroids (prednisone); oral antihistamines; emollient agents
	Photosensitivity	Avoid sun (broad-spectrum sunscreens that cover UVA spectrum, protective clothing)
	Palmarplantar hyperkeratosis	Urea cream; avoid friction
	Verrucal keratosis	Cryotherapy; monitor for changes suggestive of SCC; acitretin as a chemopreventive drug
	Squamous cell carcinoma, alopecia, and hair modifications	Excision, minoxidil 2%
	Panniculitis	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; oral steroids (prednisolone)
	Melanocytic proliferation	Demoscopic monitoring; radical surgery for melanomas; education on photoprotection and self-skin examination
MEK inhibitors (i) Trametinib (ii) Cobimetinib	BCC	Excision
	Acneiform rash (papulo-pustular)	Topical antibiotics (clindamycin, erythromycin); oral antibiotics (doxycycline, monocycline); topical steroids (prednicarbate); oral steroids (prednisone); oral antihistamines; oral isotretinoin
CTLA-4 inhibitors (i) Ipilimumab	Rash (maculopapular, lichenoid eruption), eczema	Medium-to-high potency topical (and sometimes oral) corticosteroids; antihistamines
PD-1 inhibitors (i) Nivolumab (ii) Pembrolizumab	Vitiligo, psoriasis, autoimmune blistering disorders	





HHS Public Access

Author manuscript

Melanoma Res. Author manuscript; available in PMC 2019 December 01.

Published in final edited form as:

Melanoma Res. 2018 December ; 28(6): 600–604. doi:10.1097/CMR.0000000000000493.

Toxicities with targeted therapies after immunotherapy in metastatic melanoma

Nicole Grogan¹, Umang Swami², Aaron D. Bossler³, Yousef Zakharla², and Mohammed Milhem^{2,*}

¹Department of Internal Medicine, University of Iowa Carver College of Medicine, 200 Hawkins Dr, Iowa City, IA 52242, USA

²Division of Hematology, Oncology and Blood & Marrow Transplantation, Department of Internal Medicine, University of Iowa Carver College of Medicine, 200 Hawkins Dr, Iowa City, IA 52242, USA

³Division of Pathology, Department of Internal Medicine, University of Iowa Carver College of Medicine, 200 Hawkins Dr, Iowa City, IA 52242, USA

- 1264 bolnikov
- 20 bolnikov: BRAF+MEK inhibitorji, po terapiji z anti-PD1 protitelesi
- 11 bolnikov: prisotna toksičnost

Zaključek

- Dermalni neželjeni učinki so najpogostejši pri bolnikih (do 50%) zdravljenih z BRAF + MEK inhibitorji po zaključenem zdravljenju z anti-PD1 protitelesi
- Toksičnost je pogosto gradusa 3 in 4, zahteva hospitalizacijo in pogoste prekinitve zdravljenja ali prilagoditve odmerka
- Bolnika je potrebno slediti tedensko prva 2-3 tedna terapije



Hvala za pozornost



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Pomen elektrokemoterapije v zdravljenju kožnih rakov

Prof. Gregor Serša

Šola o melanoma, 5. in 6. marec 2020

Začelo se je... :

38 let nazaj...

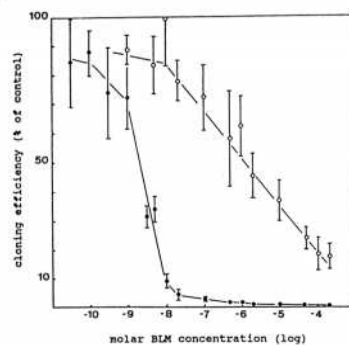
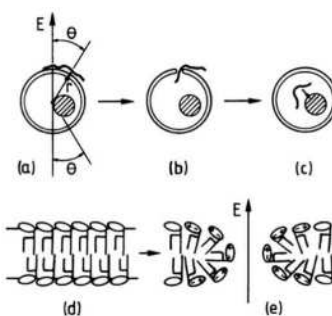
E Neumann et al. EMBO J. 1982...

GENSKI ELEKTROPRENOS (GET)

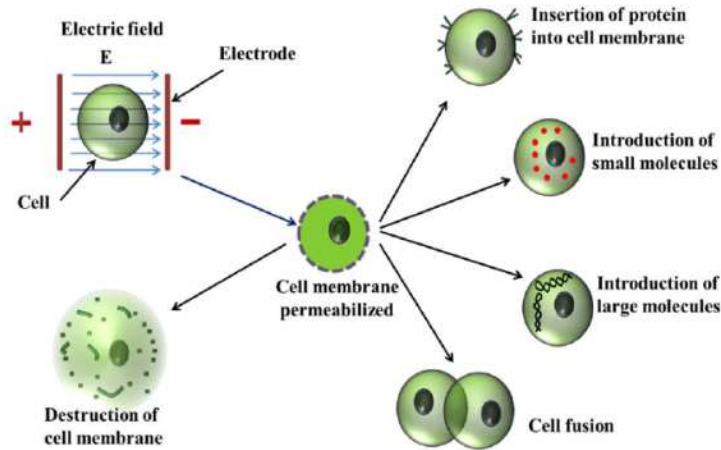
32 let nazaj...

L Mir et al. Biochem Pharmacol 1988

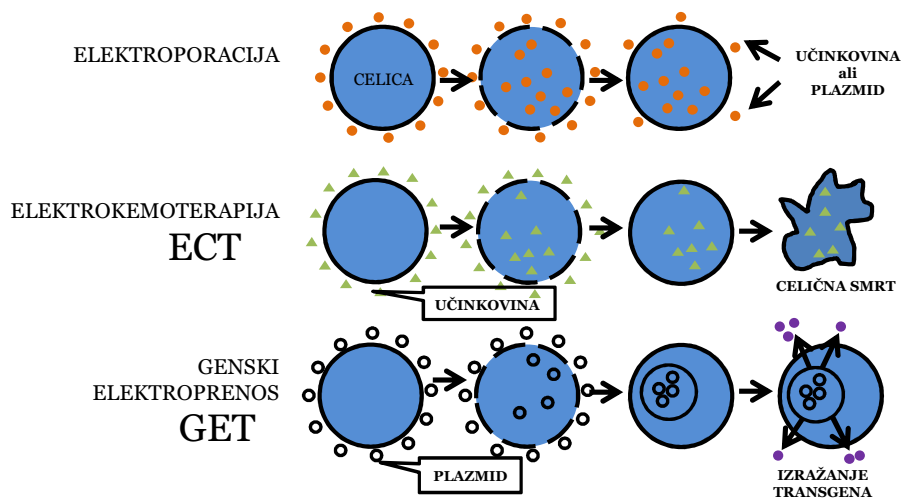
ELEKTROKEMOTERAPIJA (ECT)



Uporaba elektroporacije v biomedicini

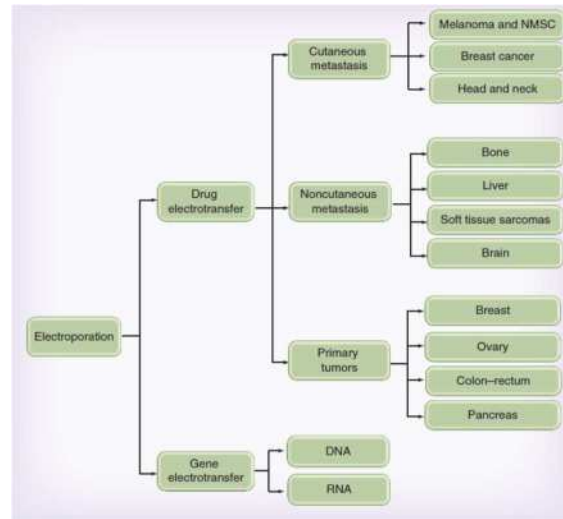


Uporaba reverzibilne elektroporacije v biomedicini



Elektroporacija kot metoda vnosa učinkovin in genov

- Elektroprenos učinkovin - Electrochemotherapy
 - Primarne in metastatske bolezni
 - Klinična uporaba
- Genski elektroprenos – Electro gene therapy
 - Pred-klinične raziskave
 - Prve klinične študije



ECT centri v Evropi

Zadnja posodobitev: 3/2019

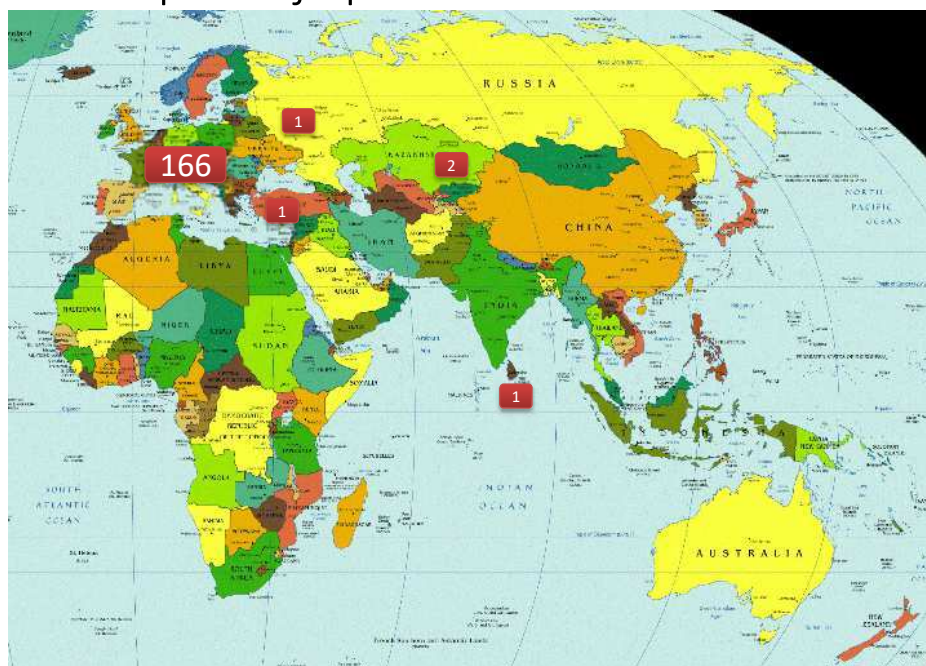


Country	Centres
Italy	52
Germany	48
Great Britain/Ireland	23
France	6
Greece	5
Spain	6
Austria	4
Switzerland	3
Belgium	1
Denmark	4
Hungary	2
Romania	1
Portugal	2
Sweden	3
Lithuania	1
Norway	1
Poland	1
Slovenia	2
The Netherlands	1
Total	166



Elektroporacija po svetu

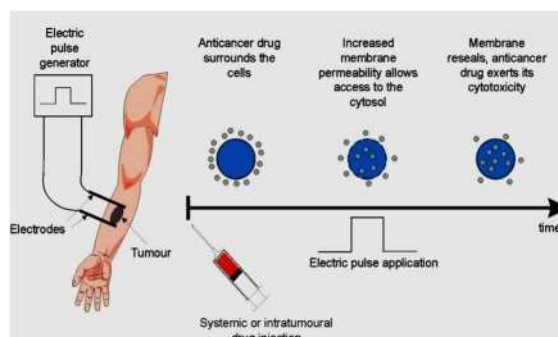
Last update 3/2019



V teh centrih so pacienti zdravljeni z elektrokemoterapijo (Electro Chemo Therapy ECT)

Definicija

- Z aplikacijo električnih pulzov na mesto tumorja povečamo protitumorsko delovanje učinkovin, ki sicer ne prehajajo celične membrane.
- Električni pulzi prehodno permeabilizirajo celično membrano ter na ta način omogočijo vnos učinkovin v celice.



Elektrokemoterapija

Electro Chemo Therapy: ECT

Kombinacija:
Električni pulzi (ustrezna aparatura) +
standardni kemoterapevtik

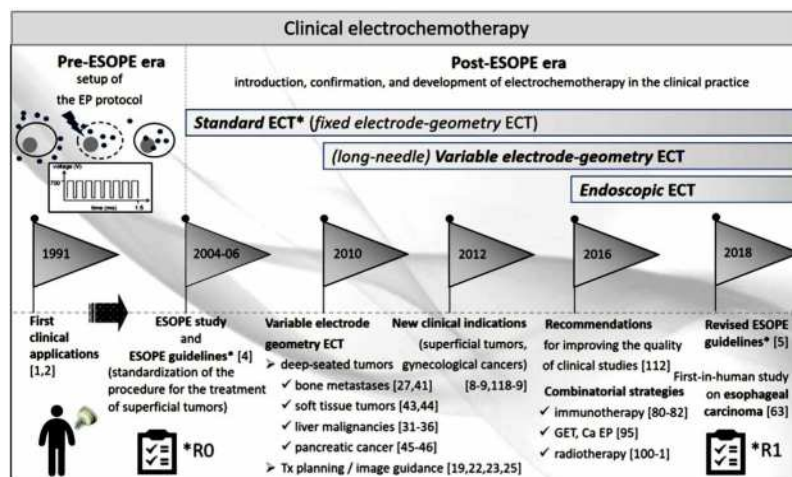


Lokalni odziv zdravljenih tumorjev:

- Dobra učinkovitost
- Dolgoročni odziv



Časovnica elektrokemoterapije v kliniki

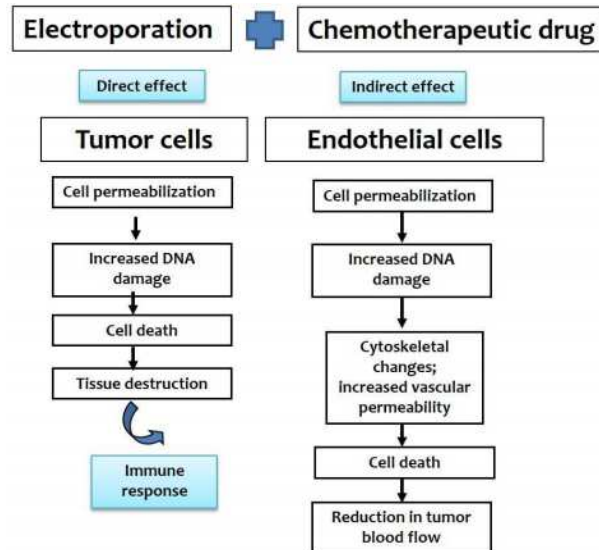


Campana LG et al. EJSO 2019



Mehanizmi delovanja elektrokemoterapije

- Direktni učinek na tumorske celice
- Indirektni učinek preko zaviranja tumorskega žilja



Fifth framework research programme Quality of Life and Management of Living Resources Programme



Institute Gustave-Roussy
Dr. L.M. Mir, Pr. M. Marty

ES:PE

QLK3-2002-02003
EU Project Officer:
Dr. Beatrice Lucaroni
Coordinator: L.M.Mir



Institute of Oncology Ljubljana
Pr. G. Sersa



Herlev Hospital
Dr. J. Gehl



IGEA s.r.l.
Dr. R. Cadossi

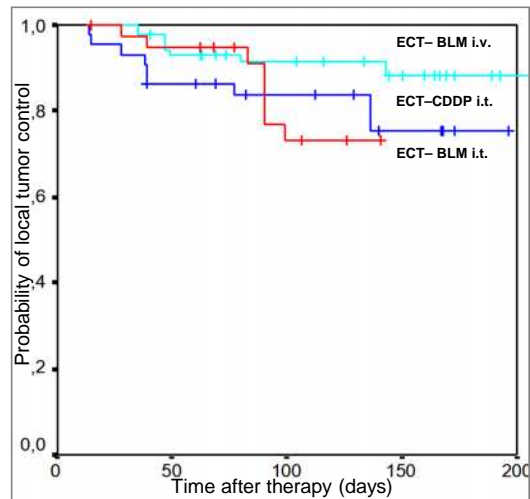


Cork Cancer Research Center
Pr. G. O'Sullivan

Odziv na zdravljenje

je odvisen od učinkovine in poti vnosa

- Stopnja lokalnega odziva zdravljenih tumorjev po 150 dneh
- ECT BLM i.v. 88.2%
- ECT BLM i.t. 73.1%
- ECT CDDP i.t. 75.4%
- NS - $p=0.09$



Marty and Sersa et al. EJC Suppl 2006

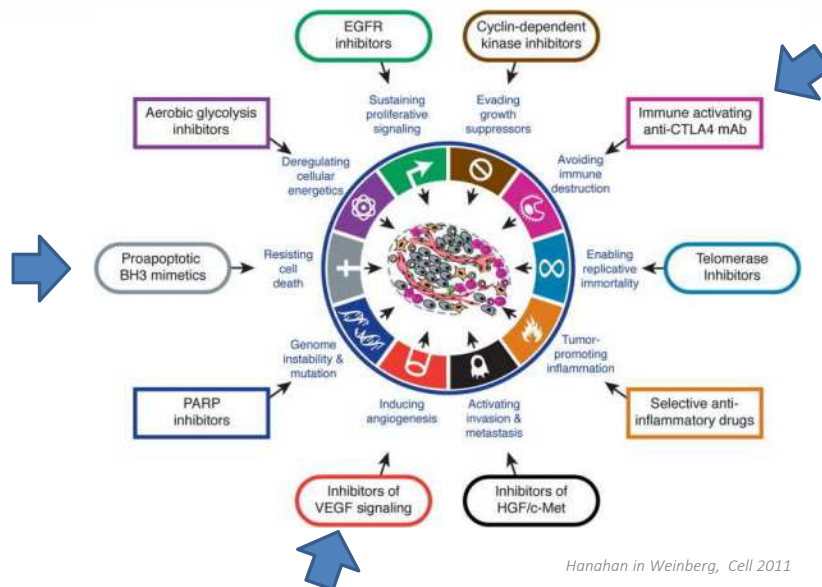


Generator električnih pulzov

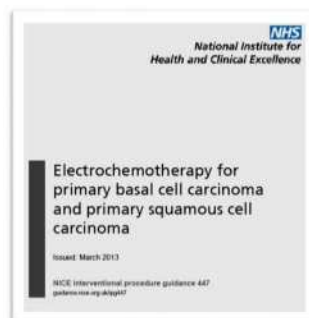
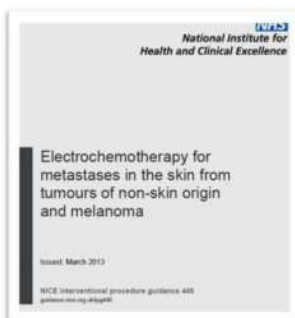
- Cliniporator™, CE označen, proizvajalec IGEA
- Ustrezne nastavitve pulzov za posamezne tipe elektrod
- Dve možnosti izbire frekvence (1Hz, 5kHz)
- Vizualno potrjevanje ustreznosti pulzov
- Shranjuje podatke o napetosti in toku



Temeljne značilnosti rakavih celic in terapevtske učinkovine



Smernice in standardni operativni postopki (SOP)



Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes

Lluís M. Mir^{a,b,c,g}, Julie Gehl^d, Gregor Sersa^e, Christopher G. Collins^f, Jean-Rémi Garbay^a, Valérie Billard^a, Poul F. Geertsen^d, Z. Rudolf^e, Gerald C. O'Sullivan^f, Michel Marty^a



Novi SOP za elektrokemoterapijo je bil objavljen pred kratkim...

- Indikacije za zdravljenje
- Potek zdravljenja
 - anestezija,
 - injiciranje učinkovine,
 - izbira elektrod
- Ostali vidiki:
 - Oskrbovanje ran in nega
 - Sledenje in ponovitev zdravljenja

	Consider local anesthesia / local drug injection	Consider general anesthesia / intravenous drug injection
Tumor size	≤ 3 cm	> 3 cm
Tumor count	≤ 7	> 7
Region suitable for local anesthesia	yes	no

ACTA ONCOLOGICA, 2018
<https://doi.org/10.1080/03044833.2018.1404602>

Taylor & Francis
 Taylor & Francis Group

REVIEW

OPEN ACCESS Check for updates

Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases

Julie Gehl¹, Gregor Sersa², Louise Wichmann Matthiessen³, Tobian Muir⁴, Declan Soden⁵, Antonio Occhini⁶, Pietro Quaglino⁷, Pietro Curatolo⁸, Luca G. Campana⁹, Christian Kunte¹⁰, A. James P. Clover¹¹, Giulia Bertino¹², Victor Farricha¹³, Joy Odili¹⁴, Karin Dahlstrom¹⁵, Marco Benazzo¹⁶ and Luis M. Mir¹⁷



ECT je ena izmed kožno usmerjenih terapij

- Elektrokemoterapija
- Fotodinamična terapija
- Radioterapija
- Intralezijska terapija
- Topikalni vnos

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Efficacy of Skin-Directed Therapy for Cutaneous Metastases From Advanced Cancer: A Meta-Analysis

Daniel E. Spratt, Hilariebeth A. Corbin Spratt, Shengong Wu, Annette DeFazio, Nancy Y. Lee, Marie F. Lacouture, and Christopher A. Barker

ABSTRACT

Purpose To perform the first meta-analysis of the efficacy of skin-directed therapies for cutaneous metastases.

Methods MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov databases were searched for reports of prospective clinical studies published between 1960 and 2013 that assessed the response of skin-directed therapy for cutaneous metastases (47 of 2,965 unique studies were selected). Primary end points of the study were complete and objective response rates. Secondary analyses were preplanned and included subgroup analyses by skin-directed therapy, histology, and recurrence rates. Meta-analyses were performed with random-effect modeling, and extent of heterogeneity between studies was determined with the Cochran Q and I² tests.

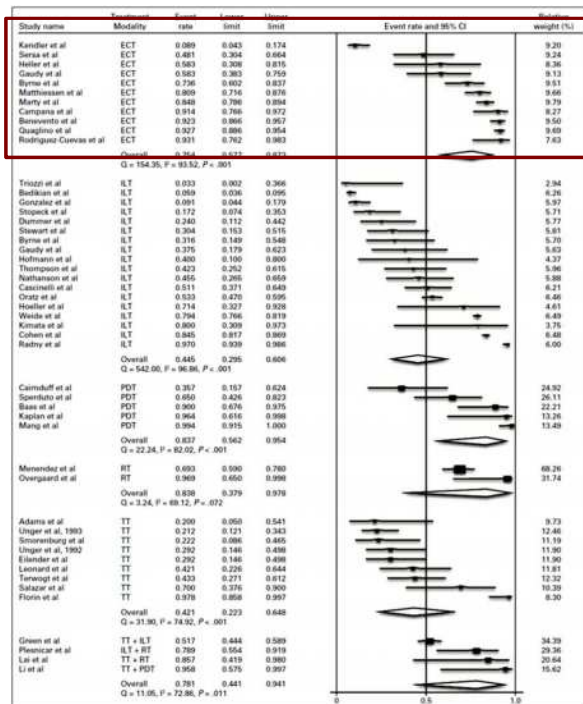
Results After applying exclusion criteria, 47 prospective studies of 4,313 cutaneous metastases were assessed. Five skin-directed therapies were identified: electrochemotherapy, photodynamic therapy, radiotherapy, intralosomal therapy, and topical therapy. Among all cutaneous metastases, complete response rate was 26.5% (95% CI, 27.6% to 44.3%) and objective response rate was 60.2% (95% CI, 50.6% to 65.0%). Overall recurrence rate was estimated to be 9.2% (95% CI, 3.7% to 21.2%). Melanoma and breast carcinoma comprised 96.8% of all cutaneous metastases studied and had similar objective response rates (54.5% [95% CI, 48.3% to 60.7%] and 54.0% [95% CI, 48.2% to 59.7%], respectively). Grade ≥ 3 toxicity was reported in less than 6% of patients.

Conclusion Response to skin-directed therapy for cutaneous metastases is high but heterogeneous across treatment modalities, with low rates of recurrence post-treatment. Treatment was generally well tolerated and conferred improvements in quality of life. Standardization of response criteria for cutaneous metastases and treatment algorithms to optimally use the available skin-directed therapies are needed.

J Clin Oncol 32. © 2014 by American Society of Clinical Oncology



- ECT ima primerljivo učinkovitost z ostalimi kožno usmerjenimi ablativnimi terapijami



Meta analize

Maligni melanom

ECT s CDDP i.t., ploščate elektrode, enkratna aplikacija

- CR 12 let

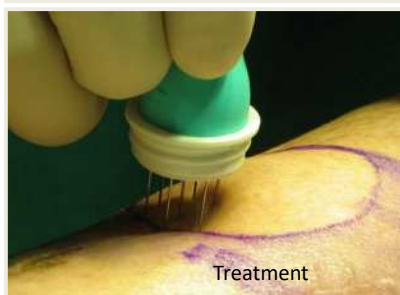


Snoj et al. EJC Suppl 2006



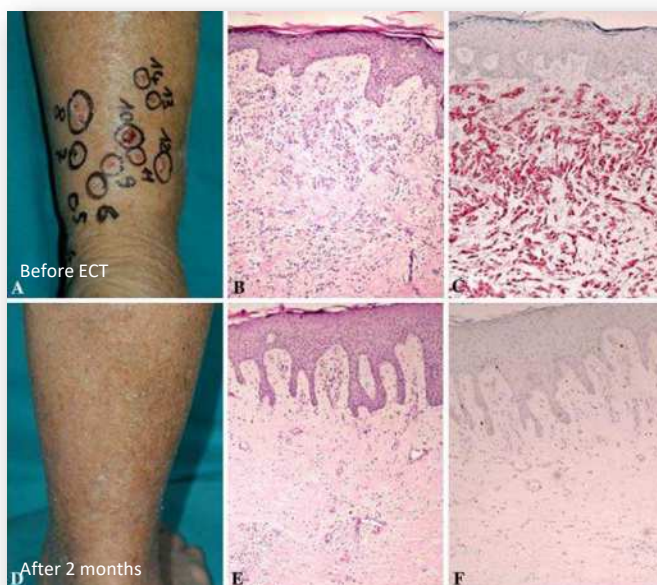
Malignni melanom:

ECT z BLM i.v., heksagonalne elektrode, enkratna aplikacija




Malignni melanom:

ECT z BLM i.v., ploščate elektrode, enkratna aplikacija



Efficiency of electrochemotherapy with reduced bleomycin dose in the treatment of nonmelanoma head and neck skin cancer: Preliminary results

Ales Groseelj, MD^{1,2} | Masa Bosnjak, PhD³ | Primoz Strojjan, PhD^{2,3} |
Mojca Krzan, PhD² | Maja Cemazar, PhD^{3,4} | Gregor Sersa, PhD^{3,5} 



Ploščatocelični karcinom

ECT-BLM i.v., heksagonalne elektrode, enkratna aplikacija



Neobjavljeni rezultati, bolnik je bil tretiran na UKC Ljubljana.

Bazalnocelični karcinom

ECT-BLM i.v.; ploščate elektrode, enkratna aplikacija



Neobjavljeni rezultati, bolnik je bil tretiran na UKC Ljubljana.

Electrochemotherapy in the treatment of cutaneous malignancy; outcomes and subgroup analysis from the cumulative results from the pan-European InspECT Database for 2482 lesions in 987 patients (2008-2019)

A.J.P. Clover, F. de Terlizzi, G. Bertino, P. Curatolo, J. Odili, L. Campana, C. Kunte, T. Muir, M. Brizio, G. Sersa, R. Pritchard Jones, G. Moir, A. Orlando, S.M. Banerjee, E. Kis, J.A. McCaul, E.M. Grischke, P. Matteucci, D. Mowatt, F.G. Bechara, M. Mascherini, V. Lico, R. Giorgione, V. Seccia, H. Schepler, G. Pecorari, A.M. Ross, B. Bisase, J. Gehl

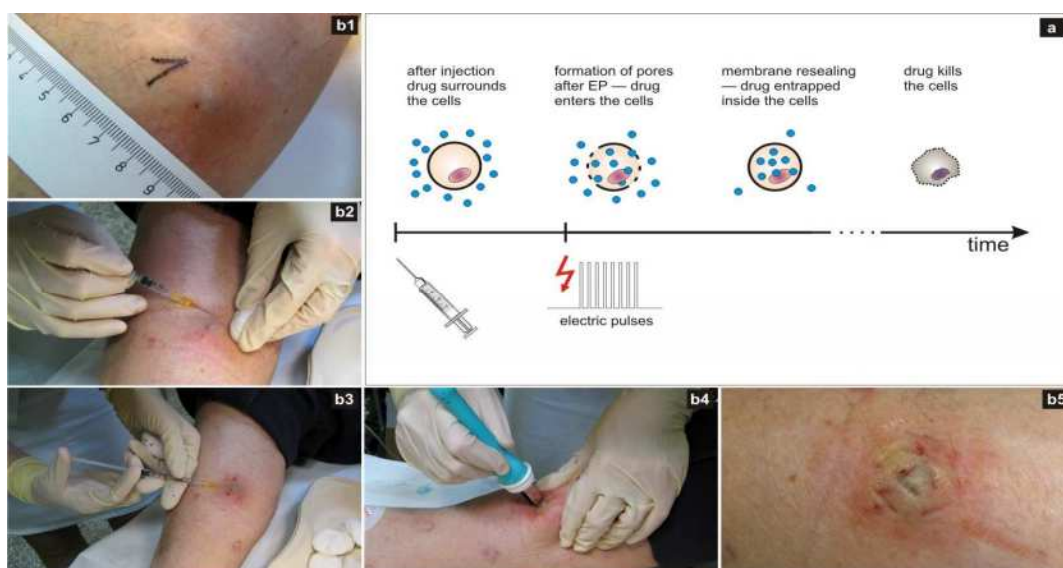


Bolniki in metode

- InspECT podatkovna zbirka
- ECT zdravljenje kožnih tumorjev v skladu s SOP
- Trajanje: februar 2008 – november 2019
- Vključenih 28 centrov iz celotne EU
- Vključenih 987 bolnikov
- Analiziranih 2482 lezij
- Spremljanje (follow-up) vsaj 45 dni



Elektrokemoterapija - postopek



Marty and Sersa et al. EJC Suppl 2006

Poudarki:

- Rezultati evropskih centrov prikazujejo visoko število popolnih ozdravitev (CR) tumorjev po zdravljenju z elektrokemoterapijo. Manjša odstopanja obstajajo.
- Boljši odziv opažen pri lezijah, ki so manjše od 3 cm, čeprav se tudi večje lezije odzivajo na terapijo.
- Pri manjših lezijah je priporočljiva uporaba vzporedno-igelnih elektrod in i.v. ali i.t. injiciranje učinkovine.
- Pri večjih lezijah je priporočljiva uporaba heksagonalnih elektrod in i.v. vnosa učinkovin.
- Predhodno obsevane lezije se slabše odzivajo na terapijo, predvsem v primeru i.t. vnosa učinkovin.





IZHODIŠČA / ZAKLJUČKI:

- Sončno UV sevanje je glavni vzrok za 3 vrste kožnega raka BCK, PCP (=NMKR) in KOŽNI MELANOM
- **90% NMKR** je posledica prekomernega izpostavljanja UVs
IARC: od 2009 UVs sonca in solarija v 1. skupini karcinogenosti.
- **NMKR** je najpogostejši rak pri svetli rasi & vse pogostejši
-kronična bolezen zaradi stalnih recidivov □ Btroški!
-zaradi dolge latence >80% bolnikov zboli v starosti □60 let!
- **MELANOM** vse pogostejši, lahko pri mladih odraslih & ogrožajoč
-umrljivost kljub zgodnejšemu odkrivanju & novim zdravilom
- **Primarna preventiva kožnega raka (=zaščita pred UVs)**
je odločilni princip dermatološkega delovanja:
-za zmanjševanje incidence (pojavljanje novih bolnikov)
-za zagotavljanje pravic diagnostike in zdravljenja
+(pri delavcih na prostem) rehabilitacije & odškodninskega sist.

Povzetek ugotovitev

❖ 1-rast moči dokazov

- intenzivnost in kancerogenost UVs
- pomembne druge poškodbe zaradi UVs
(imunosupresija, zagorelost, fotostaranje, pigm. nevusi)
- učinkovitost pravilne in vsakodnevne zaščite pred UVs
v primarni preventivi kožnega raka (raziskave, Avstralija)

❖ 2-primarna preventiva je uspešna - v Avstraliji

- temelji ostajajo, a stopnjevanje priporočil o zaščiti pred UVs
- SLO: v zaščiti pogosto kompenzatorno vedenje
še želena zagorelost (pridobljena v „senci“/mimogrede)
- usmeritev: vzgoja novih generacij, zaščita pri delu in vsak dan

❖ 3-? izboljšave (iz informiranja v □ Δstališč & vedenja)

- zakonodajna regulativa (solarij, varno poklicno delo na soncu)
- raba spletnih aplikacij (o prognozi fotostaranja, o moči UV)
- kako povečati dostopnost 3. stebra zaščite



Vplivi na moč UV v okolju

- UVC praktično ne doseže površine Zemlje (absorpcija v ozonu)
- opoldne (10. - 14. ura): **95% UVA & 5% UVB** (□60% dnevnega UVB)
- pred 10. in po 14. uri: **99% UVA & 1% UVB** (odboj UVB!)

UV sevanje

• Zmanjšanje:

- popolna oblačnost: do -50%
- svetla oblačnost: -10 do -20%
- senca: do -60%
- voda: ½ m globoko do -60%
- steklo: blokada prehoda UVB

• Zvečanje (odboj!):

- led, sveži sneg: do +88%
- star sneg: +50%
- skalovje, pesek
- beton, druge trdne površine
- voda (valovita > mirna)
- večja nadmorska višina

Vir:



Vitamin D

- **Vrste in viri vit. D:**

- **holekalciferol (vit.D₃):**

1 **izpostavljanje kože UVB** (le poleti 2x/teden 10-5 min ali 3x/teden 5-10min)

2 **živalski viri:** oljne ribe (polenovke, losos, sardine, slanik), jaj.rumenjak, jetra, obogatena živila (mleko, margarina in maslo, sojini in riževi napitki,..)

3 **prehranska dopolnila z vit.D₃**

4 **zdravila z vit.D₃ ali aktivnim 1,25-vit.D₃**

- **ergokalciferol (vit.D₂):** gobe, rastlinska hrana (nižja vsebnost, manj učinka)

- **Vloga vit. D:**

1-**za absorpcijo Ca (+30-40%) in fosfat/P (+80%)**¹

(preventiva rahitisa, osteomalacije, osteoporoze po 50. letu) 2-

drugo: nevro-mišično delovanje, celični procesi, imunotvornost, splošna smrtnost, tveganje za astmo, alergije, avtoimunske proc.

Dokaz „drugih“ zdravstvenih koristi vit.D še ni zadosten

(inconsistent, inconclusive, and insufficient)

Vit.D – kje & kdaj & kdo & koliko ?

SLO posodobitev priporočil: NIJZ do 12/2022.

- **Cancer Council Australia (2016):**

Zaščita pred soncem vedno, **ko UVI₃**.

➤ s kombiniranim pristopom (*), če smo na prostem več kot nekaj minut.

(*obleka, pokrivala, očala, krema; senca)

Ko **UVI<3**, zaščita kože pred soncem ni priporočljiva.

Za tvorbo vit.D razkriti deli kože

➤ **Viri vit. D v hrani dostopni vse leto**

➤ **Nadomestki vit. D za rizične skupine:** varni, učinkoviti, „well tolerated“ -

se ne gibljejo na prostem: starostniki, dojenčki, institucionalizirane osebe.

-posebnosti v prehrani: vegani, diete ob motnjah presnove

-zakrita kultura oblačenja; -temnopolti, -čezmerno debeli, - malabsorpcijski sindrom; -

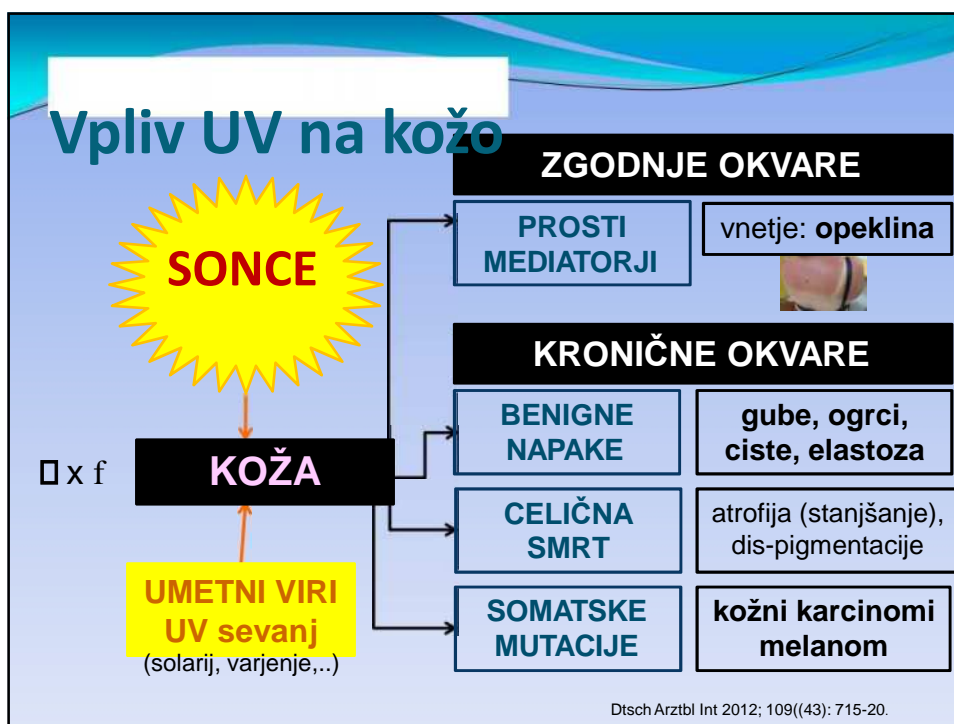
prebivalci severnih zemljepisnih širin, bolniki in zelo občutljivi za svetlobo, ki se redno ščitijo.

-v nosečnosti, ob dojenju (mati in otrok)

Nezaščiten izpostavljanje soncu ni priporočljivo niti osebam s

pomanjkanjem vit.D.

Vit.D iz hrane redko >5-10% potreb, zaloge držijo 30-60 dni, ... **POTREBNI NADOMESTKI (?)**



UVB (290-320nm)

- 7-dehidroholesterol v vrhnjici ☐ ..☐ vit.D₃
- OKO: draženje veznice in roženice (☐ “snežna slepota”)
- KOŽA: zgodnje ... + kronične okvare:
 - vnetje (sončna opekline) po (6)12-24h,
 - pigmentacija (zagorelost) po 48-72h (tvorba barvila)
 - debelitev rožene plasti kože v 2-3 tednih
 - imunska zatrtost
 - rakotvornost z direktnimi poškodbami DNK celic
- prehajajo v vodo, steklo jih NE prepušča

UVA (320-400nm)

- **manjše doze:** ni rdečine, ni zagorelosti
- **večje doze:** hitra zagorelost (sproščanje že nastalega barvila)
- imunska zatrtost
- **OKO: absorpcija v globini**
 - katarakta očesne leče
 - degeneracija mrežnice
- **KOŽA: kronične spremembe v globini**
 - foto-staranje (v usnjici Δ kolagena, elastoza) -
 - rakotvornost (posredno: s prostimi radikali, ROS) -
 - večina foto-reakcij na zdravila !!!
- **prehajajo vodo & običajno okensko steklo**

UV λ >285nm lahko dosežejo površino zemlje:

UV_C ("cytotoxic"): (100-) 200-290nm

UV_B ("burning"): 290-320nm


UV_A ("aging"): 320-400nm

(UVA II: 320-340nm; UVA I: 340-400nm)

NEVARNE LASTNOSTI UV SEVANJA

- ❖ KANCEROGENOST
- ❖ Ni ga mogoče videti ali čutiti
- ❖ Lahko prehaja skozi oblake
- ❖ Ni odvisen od temperatur
- ❖ Prehaja skozi tkanine
 - če so prosojne, tanke,
 - redko pletene, razvlečene, obrabljene, ... , mokre
- ❖ Se odbija od površin

NEŽELENI UČINKI UVs



UČINEK	UVB („burning“)	UVA („aging“)	VIDNA SV.
<ul style="list-style-type: none"> Zagorelost Sončne opekline 	++++	+	
<ul style="list-style-type: none"> Foto-toksične/alergijske reakcije, tudi na zdravila Solarna urtikarija 			
<ul style="list-style-type: none"> Plurigo aestivalis (Polimorfni odziv na svetlobo) 			
<ul style="list-style-type: none"> Hydroe vacciniiformis 	++++	++	
<ul style="list-style-type: none"> Izražanje/poslabšanja nekaterih kožnih bolezni (L.E. porfirije, Xeroderma pigmentosum) 		+++	+
<ul style="list-style-type: none"> Imunska supresija kože 			
<ul style="list-style-type: none"> Foto-starjanje - staranje (Dermatoheliosis) gube, teleangiektazije, interfolikularna eritroza, lentigo solaris, ... 	+++	++	? □ +
<ul style="list-style-type: none"> Ploščatocelični karcinom (SCK), AK Predrakava stanja (AK, lentigo maligna) 	++++	+	
<ul style="list-style-type: none"> Bazalnocelični karcinom (BCK) Večanje incidence kožnega raka: -ne-melanomski rak (BCK, SCK) -melanom 	+++	?	
<ul style="list-style-type: none"> Kožni melanom (M) 	++	+	

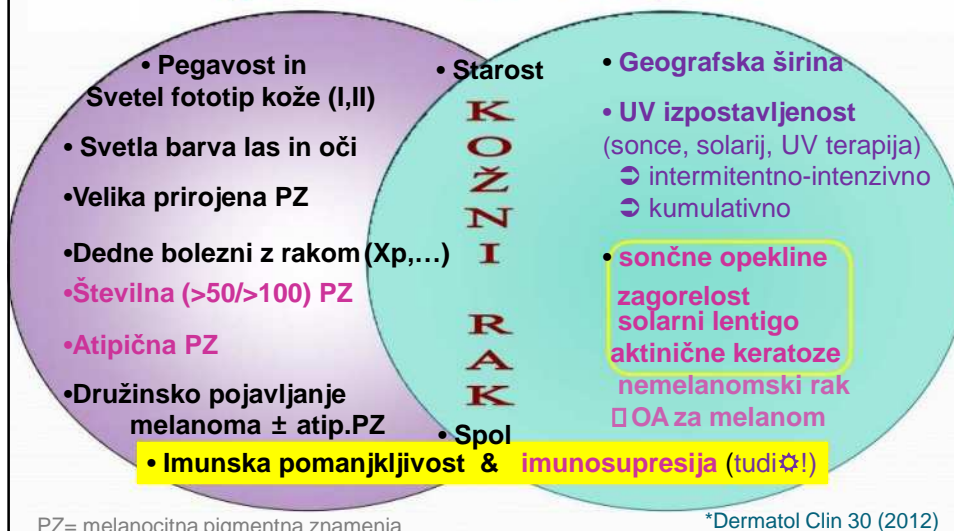
povzeto po: Bologna, 2011

2009 IARC klasifikacija kancerogenosti

<p>RAZRED:</p> <p>1. Kancerogeno za ljudi (podprto z močnimi dokazi o kancerogenosti za ljudi)</p> <p>2A. Verjetno kancerogeno za ljudi (podprto z močnimi dokazi o kancerogenosti na živalih)</p> <p>2B. Mogoče kancerogeno za ljudi (podprto z izsledki o kancerogenosti pri ljudeh, ki so kredibilni, a za katere ni mogoče izključiti drugih razlag)</p> <p>3. Ni klasificirano <u>kot kancerogeno za ljudi</u></p>	<p>DEJAVNIK:</p> <p>Azbest Benzen</p> <p>Naravno UV sevanje (tudi UVC, B, A) Umetno UV sevanje – solarij, ...</p> <p>Rentgenski in gama žarki Tobak</p> <p>Formaldehid Hlapi diezel goriva Kreozoti</p> <p>Nizkofrekvenčno magnetno polje Visokofrekvenčna EMS Steklenavolna Stiren</p> <p>Profam Temazepam</p>
---	--



DEJAVNIKI TVEGANJA ZA KOŽNI RAK genetski in okoljski



SONČNE OPEKLINE



Problem min. sončnih opeklin

na stalno izpostavljenih lokacijah

- **se jih ne zavedamo**, ker:
 - ne bolijo
 - prehajajo v zagorelost
 - postopno povzročijo stalno rdečico in pigmentacijo zaradi trajnih okvar
- **se stalno ponavljajo**:
 - ➔stopnjevanje benign. okvar (*foto-staranje*)
 - ➔kopičenje mutacij (*prekanceroze, kožni rak*)



Zakaj prednost naravni zaščiti pred soncem?

Dejavniki tveganja za kožni melanom

meta analiza 354 raziskav

DEJAVNIK TVEGANJA	RR*
Kronično izpostavljanje soncu	0.95 (0,87; 1,04)
Občasno izpostavljanje soncu	1.61 (1,31; 1,99)
Sončne opekline	2.03 (1,73; 2,37)
Melanocitni nevusi (0-15)	1.00
16-40	1,47 (1,36; 1,59)
41-60	2,24 (1,90; 2,64)
61-80	3,26 (2,55; 4,15)
81-100	4,74 (3,44; 6,53)
101-120	6,89 (4,63; 10,25)

* RR = relativno tveganje;

Gandini et al. Eur J Cancer 2005.

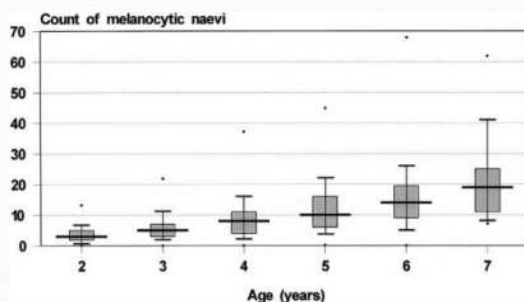
RAZVOJ MELANOCITNIH NEVUSOV

v otroštvu

Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood

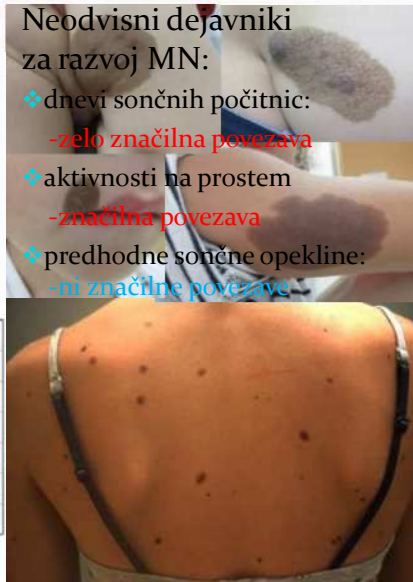
A risk factor study in 1812 kindergarten children
T. Sander Wiecker, H. Luther, P. Buettner, J. Bauer, C. Garbe

Cancer, 2003



Neodvisni dejavniki za razvoj MN:

- ❖ dnevi sončnih počitnic: **- zelo značilna povezava**
- ❖ aktivnosti na prostem: **- značilna povezava**
- ❖ predhodne sončne opekline: **- ni značilne povezave**



Preprečevanje razvoja pigm.znamenj

American Journal of Epidemiology
Copyright © 2005 by the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
All rights reserved. DOI: 11

Effect of Sunscreen and Clothing on the Number of Melanocytic Nevi in 1,812 German Children Attending Day Care

Jürgen Bauer¹, Petra Büttner², Tine Sander Wiecker¹, Heiko Luther³, and Claus Garbe^{1,2}

¹ Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Eberhard-Karls-University, Tübingen, Germany.
² Skin Cancer Research Group, School of Public Health and Tropical Medicine, James Cook University, Townsville, Australia.

³ Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Ruhr-University, Bochum, Germany.

Am J Epidemiol, 2005

Kem. varovalni pripravki:

- ❖ Raba : neuporaba **-ni značilne povezave**
- ❖ Frekvenca uporabe dnevno: **-ni značilne povezave**
- ❖ Vsa površina telesa: **-ni značilne povezave**
- ❖ Višina SZF: **-ni značilne povezave**



Fizična zaščita pred soncem:

- ❖ Majice: **-značilna povezava**
- ❖ Majice in hlače: **-značilna povezava**
- ❖ Majice, hlače in pokrivala: **-zelo značilna povezava**



V preprečevanju razvoja pigmentnih znamenj ima prednost naravna zaščita z oblačili in pokrivali redno že od zgodnjega otroštva!

Odziv vrhnjice na UV

UV zagorelost = obramba ... in poškodba

KERATINOCITI MELANOCIT KERATINOCITI
z melanosomi

Rakotvorne mutacije v celicah pri **0,1 MED!**

FOTO-STARANJE *odloženi*

škodljivi učinek UV
 ⇒ pospešeno staranje kože na kron. izpostavljenih delih:

- plešasto lasišče
- obraz (nos, sp.ustnica, uhlja)
- vrat (zatilje, stranski deli)
- dekolte
- ramena
- hrbtišča rok
- podlahti

Kako se kaže FOTO-STARANJE ?

➤ **pospešeno staranje** kože na stalno soncu izpostavljenih delih:

- suhost in hrapavost, spremenjena barva kože
- gubavost kože
- krhkost in prosevanje žilic skozi kožo
- rdeče zakrknjena koža
- nepravilna obarvanost (lisavost)
- ...



FOTO-STARANJE: povzetek

➤ **> 90%: UVB & UVA**

➤ **številne spremembe vseh plasti kože**

➤ **& pre-kanceroze**

(npr. aktinične keratoze , lentigo maligna)

**nekoč □ “Cutis nautae et agricolae”
jutri □ „?”**

- **Preprečevanje: stalna zaščita pred UV**
- **Zdravljenje?:** stalna zaščita pred UV + retinoidi
deloma dragi postopki „pomlajevanja“ kože



„PREKANCEROZA“ / „in situ“ PCK ?

Aktinična keratoza



KOŽNI RAK

različne vrste in klinične slike

1 “keratinocitni” kožni rak (AK?), MB, SCK; BCK

- krastava žarišča
- (obarvane) bulice
- zatrđine, tumorji
- “rane”, ki ne celijo

2 “pigmentni” kožni rak MELANOM

- (obarvane) lise in bulice
- infiltrati in „rane“





PREVENTIVA KOŽNEGA RAKA ?

DA!

PRIMARNA

Varnost
= detekcija in izogibanje dejavnikov tveganja
Preventiva v vsakdanjem življenju
Preventiva v poklicu:

UV sevanje!

SEKUNDARNA

KAKO PREPREČITI KOŽNEGA RAKA
TEGA NE BI PREZRLI
= zgodnja detekcija, zgodnja diagnoza, zdravljenje

Iskanje zgodnjih znakov!

ŠKODLIVI UČINKI SONČNEGA UV NA KOŽO

možnosti preprečevanja





MEHANIZMI

- 1. Omejitev izpostavljanje soncu med 10. in 17. uro.
- 2. Umaknimo se v senco ali naredimo senco.
- 3. Uporabimo si svojo lastno senco, s primernimi oblačili, pokrivalom, zaščito oči.

ZAŠČITNI UKREPI

- omejitev izpostavljanja soncu med 10. in 17. uro
- pravilo sence
- obleka, pokrivalo in očala
- kemična zaščitna sredstva

MEHANIZMI

- ozonska plast
- poraščenost
- zadebelitev vrhnjice
- tvorba melanina

ZAŠČITNI UKREPI

- 4. Kot dodatno zaščito uporabimo kemične varovalne pripravke.
- 5. Za nadomeščanje izgubljene tekočine pijmo dovolj vode.

NE uporabljajmo solarija.

NE sončimo se na mornarici. Ne hodimo v solarij




NIJZ Nacionalni inštitut za javno zdravje

Nacionalni program Varne & zdrave NIJZ Nacionalni inštitut za javno zdravje, ZD (Zdravje Slovenije) dermatovenerologija, Družine za boj proti raku Celje

Omejitve uporabe UV indeksa & „PRAVILO SENCE“



V "zelenem okolju" spodbujamo ravnanje po "PRAVILU SENCE":
Ko senca telesa postane krajša od telesa, poiščem (ali naredim) senco !

- **Regionalna odvisnost UVI**
 - prašnost ozračja
 - oblačnost
- **Velik vpliv odboja od površine** (sneg, led, pesek, skale, trde podlage)
 - ☐ lahko podvojene vrednosti glede na osnovni UVI
- **Za SLO poročanje UVI na osnovi meritev iz tujine**



Zaščita pred sončnim UV sevanjem

v otroštvu

WHO 1998; SLO:
Varno s soncem od 2007

„REGULIRANO“
enaki principi

pri delu

2010*
SLO: Varno delo na soncu 2017 *
Int Arch Occup Environ Health, 2010; 83: 843-54.

1. nivo – neodvisen od individualnega sodelovanja:

ORGANIZACIJSKI PRISTOP:

(npr. omejitev gibanja na prostem med 10.-17.uro oz. po „pravilu sence“; ...
... rotacija delavcev med delovišči;

TEHNIČNI PRISTOP: USTVARJANJE SENCE

(npr. ponjave, senčne oaze,...)

2. nivo – odvisen od sodelovanja posameznika:

INDIVIDUALNA SENCA (pokrivalo, oblačila, sončna očala)

+dodatno: **KEMIČNA VAROVALNA SREDSTVA**

<https://www.nijz.si/sl/varno-s-soncem>
<http://www.cilizadelo.si/varno-delo-nasoncu.html>

ZAŠČITA PRED SONČNIM UVs



• NARAVNI ZAŠČITNI MEHANIZMI

- ozračje
(ozonska plast odbija UV)
- poraščenost
- zadebelitev vrhnjice
- tvorba kož. barvila

Zelite zdravo in mladoostno?
Lebira je vaša.

• 3 STEBRI OSEBNE ZAŠČITE

IZOGIBANJE IZPOSTAVLJANJA UV

- omejitev izpostavljanja soncu v času intenzivnega UVB
- „pravilo sence“
- **NE sončim se**
- **NE hodim v solarij**

OSEBNA FIZIČNA ZAŠČITA

- obleka, pokrivalo, sončna očala

KEMIČNI VAROVALNI PRIPRAVKI

- (dodatna zaščita)

Omejitev izpostavljanja glede na UVI

60% dnevnega UVB med 10.-14. uro!

Ob višjih temperaturah biološka škoda zaradi UV ☐ (☞10.-17. ura).

STOPNJA ULTRAVIJOLIČNEGA SEVANJA					
	NIZKA	ZMERNNA	VISOKA	ZELO VISOKA	EKSTREMNA
UV indeksi	1 - 2	3 - 5	6 - 7	8 - 10	11+
STOPNJEVANJE ZAŠČITE PRED SONCEM po priporočilih WHO	ZAŠČITA NI POTREBNA* <i>*Zaščita svetovana ob dolgotrajnem izpostavljanju!</i>	ZAŠČITA POTREBNA Išči senco v opoldanskem delu dneva! Osebna zaščita z oblačili, pokrivali in kemičnimi pripravki!			EKSTREMNA ZAŠČITA Opoldne ostani v zaprtih prostorih! Išči senco! Osebna zaščita je nuja!
PRIPOROČENI ZAŠČITNI UKREPI					
Sončna očala	•*	•	•	•	•
Kemični pripravki za zaščito pred soncem	•*	•	SZF 30+	SZF 30 - 50	SZF 50+
Oblačila & pokrivala		•	•	•	•
Senca				•	•

- Omejitev gibanja na prostem pri UVI ☐8 !

- Individualna & "opoldanska" senca pri UVI ☐3 ! -

*POZOR: Pri daljši izpostavljenosti zaščita tudi pri UVI 2 in 1!

Prednostna **NARAVNA ZAŠČITA:**

-senca
-pokrivala + pokrivala + s.očala

Varno s soncem

Senca za vidno svetlobo NI senca za UV !

zagorimo tudi v „senci“ & lahko nas opeče ➔ **oblecimo se!**



- **POZOR: UV tudi v „senci“:** - sevanje skozi krošnje/material strehe, - odboj iz okolice, - razpršeno (difuzno) UVs v okolju.

- **Senca:**
 - naravna ali umetna
 - gosta in obsežna

- brez opuščanja ostalih načinov zaščite (problem kompenzacije)



Ko ni sence, ustvarim osebno senco:



1 **Oblačila:**

- neprosojna, a lahka, zračna, suha
- dolgi rokavi in hlačnice
- zaprt dekolte, visok ovratnik
- ev. UPF (15+, 30+, 40+, 50+)



- Predlog:**
- več plasti
 - ohlapno
 - žive/temne barve

Tudi običajna oblačila so zaščitna, če:

- **pokrivajo večino kože:**
 - dolgi rokavi
 - dolge hlačnice
 - zaprt dekolte
 - visok ovratnik
- **niso prosojna:**
 - so gosto tkana/večplastna
 - niso obrabljena/strgana
 - so živih/temnih barv/z UPF
 - niso napeta
- **so suha:**
 - zračna
 - odvajajo znoj



specialna UV zaščita z oblačili

Zaščitna **UPF** oblačila so označena glede na razvrstitev v standardu:

- **AVSTRALSKO/NOVOZELANDSKI** (AS/NZS 4399; [1996](#)):

- zahtevne meritve novih tekstilij
- 3 razredi
- max **UPF 50+**
- ni zahtev pokrivnosti (kroj oblačil)

UPFvr ednosti	UPFr azred	Stopnja zaščite	% UV blokade
15,20	15-24	Dobra	93,3-95,8
25,30,35	25-39	Zelo dobra	95,9-97,4
40,45,50,50+	40-50+	Odlična	>97,5

- **EUROPSKI** (EN 13758-1, EN 13758-2; [2003](#)):
 - spektrofotometrične meritve vsakodnevnih materialov
 - **UPF >40** (označen kot **UPF 40+**)
 - povprečna **UVA prehodnost manjša od 5%**
 - **TUDI ZAHTEVE KROJA** (piktogram)
- **UV standard 801** (<http://www.uvstandard801.de>)
 - edini **velja tudi za mokro, raztegnjeno tekstilijo**



Zaščita glave in izpostavljenih delov



Pokrivala:

- 380□vsaj 7,5-10 cm široki krajci
- legionarsko pokrivalo

Oblačilni dodatki:

- kapuca
- šal /ruta
- cevasti šal/kapa
- rokavniki
- „kolesarske“ rokavice

Senčnik

Sončna očala



Sončna očala za zaščito oči in okolice



• Vsi (tudi otroci!) & vedno, ko je sonce:

- čez cel dan, tudi pozimi in v senci, če je močno sonce
- ne glede na barvo oči/fototip kože
- tudi poleg leč/refrakcijskih očal

• Preprečiti sevanja od strani:

- očala tesno ob glavi/velike očalne leče

• Izmerjena in deklarirana zaščita:

- CE, UV400:** blok 99% UV z $\lambda < 400$ nm
- +v hribih blok 95% modre sv.

• POZOR:

- Pomembna UV zaščita oči že v otroštvu.
- ko je svetloba potrebna v preventivi miopije.,
- Popolna zaščita oči le v kombinaciji pokrivala z očali.
- Sončna očala NE preprečijo poškodb oči pri gledanju v sonce (npr. mrk).



- nezlomljivost stekel
polikarbonatna za šport
- nepopačenost slike, barv
višja cena
- zaščita površine pred praskami
UV premaze praske uničijo
- upoštevanje omejene življenjske dobe
kontrola UV zaščite pri optiku

CILJ KEMIČNE ZAŠČITE PRED UV

...na pogosto izpostavljenih delih telesa,
ki jih ni mogoče fizično prekriti
(tj. deli glave, vratu, zg. okončin):

1-preprečiti sončne opekline

2-zmanjšati kopičenje poškodb zaradi dolgotrajne izpostavljenosti &
▣ odloženih posledic na koži, npr.:

prekomerne
pigmentacije

fotostaranje

predrakava
stanja (npr. AK)

različne vrste
kožnega raka



KEMIČNA VAROVALNA SREDSTVA ZA ZAŠČITO PRED SONCEM

osnovna priporočila za pravilno uporabo

- **le dodatna zaščita !**
- **niso namenjena podaljšanju izpostavljanja !**
- **Širokospektralna (UVB + UVA)!!!**
- **Visok sončni zaščitni faktor (SZF, angl. SPF) 30+ !!!**
- **Zadostna količina za debel nanos ($2\text{mg}/\text{cm}^2$)!!!**
- **Redna uporaba na vseh odkritih delih**
- **Uporaba že pred začetkom izpostavljanja !!!**
- **Ponovno nanašanje !!!**
- **Dodatne lastnosti glede na uporabo:**
 - vodoodpornost, ...
 - sprejemljiva podlaga glede na tip kože / bolezen kože
 - ...

Kemična varovalna sredstva




- VSAKODNEVNA RUTINA ZA VSE KRONIČNO IZPOSTAVLJNE DELE !!!
- že pred izpostavljanjem
- vsaj vsaki 2 uri oz. takoj ko ...
- na vseh nepokritih delih telesa:**


NISO NAMENJENA

- podaljševanju izpostavljanja,
- sončenju (=razvoj zagorelosti) !!!
- ✓ **Poiščem senco in se zaščitim z obleko in pokrivalom takoj, ko je mogoče.**



Kolikšna je priporočljiva zaščita?

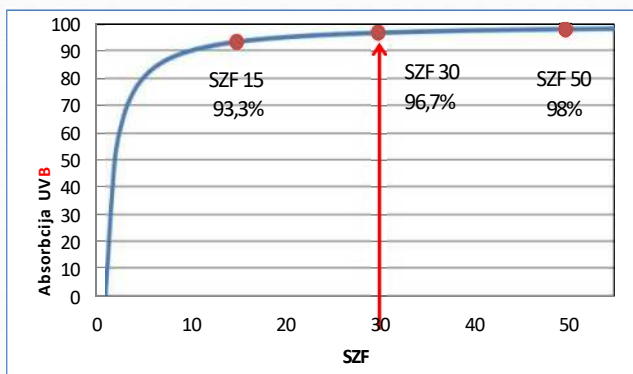
Glede na (S)ZF izbrati izdelke z vsaj **visoko stopnjo zaščite pred UVB** in hkrati **zaščito pred UVA** v EU v vsaj 1/3 zaščite pred UVB – standardizirana oznaka 

Označena kategorija	Označeni son. zaščitni faktor	Priporočen min. zaščitni faktor UVA	Kritična valovna dolžina
„Nizka zaščita“	„6“		
	„10“		
„Srednja zaščita“	„15“		
	„20“		
	„25“		
„Visoka zaščita“	„30“	1/3 SZF	370nm
	„50“		
„Zelo visoka zaščita“	„50+“		

Zakaj SZF (SPF) \geq 30 ?

WHO: priporočljiv min. SZF15
vsa dermatološka združenja v praksi min. SZF30

$$\text{SZF} = \text{MED}_{\text{zašč.}} / \text{MED}_{\text{nezašč.}}$$



PRAVILNA DEBELINA NANOSA ($2\text{mg}/\text{cm}^2$): $7 \times 5\text{ml} = 35\text{ ml}$ preparata za celo telo !
V praksi nanašamo na kožo bistveno manjše količine pripravkov od priporočenih, s čimer eksponentno znižamo dejanski (S)ZF pripravka \square zato min.(S)ZF \geq 30!

Kateri varov. pripravek je primeren?

- **...vsak, ki omogoča zaščito kože** pred
 - opeklinami,
 - foto-staranjem (\square zagorelost & min. sončne opekline)
 - kožnim rakom

- 1- **širokospektralni** (UVB in UVA zaščita): CW \geq 370nm
- 2- **(S)ZF / (S)PF \geq 30**
- 3- **vodo-odpornost**

- **...+ je individualno odgovarjajoč:**
 - vrsta UV filtra & podlage
 - glede na pogoje izpostavljanja & tip kože.
- **...+ NE IZKLUČUJE naravne zaščite**
 - =senca v opoldanskem času,
 - =osebna fizična zaščita z oblačili, pokrivali in sončnimi očali

Zaščita pred soncem z varovalnimi kemičnimi pripravki je med ljudmi najbolj popularna, TODA...



... pri dejavnostih na prostem **se ni varno zanašati zgolj na kemično zaščito**, ker ... •

zaščito odstranimo

z drgnjenjem, brisanjem, ...
• **je predraga** za zaščito celega telesa.
(zaradi nezadostnega nanosa je SZF pogosto celo <0,2 označenega na embalaži)

... pogosta je **napačna raba**: •

z namenom **razvoja zagorelosti**.
• z namenom **podaljševanja časa** izpostavljanja soncu.

PREVENTIVA fotostaranja & kožnega raka =preprečevanje zagorelosti!

- **ZAŠČITA PRED SONCEM**
 - širokospektralna (tudi UVA!)
 - večtirna
 - pravilna
 - stalna

Nikoli ni prepozno začeti!
=Predpogoj uspešnosti terapije!

- **IZOGIBANJE UMETNIH VIROV UV**
 - solarij
 - industrijski viri
 - (nepotrebna) terapija z UV



**ZAŠČITA PRED SONCEM
VSE LETO in VSE ŽIVLJENJE
na način, da preprečiš zagorelost.**

Sunface - UV-Selfie
 Dr. med. Titus J. Brinker Health & Fitness ★★★★★ 150
 PEGI 3 <http://taps.io/GKs/Sunface>
 You don't have any devices.
 Add to Wishlist **Install**

➤ **NAPOVED FOTO-STARANJA (+ kožnega raka)**

...glede na fototip kože & vaš odnos do sonca

...za konec:
KDO SEM in KAKŠEN ZGLED DAJEM ?

<p>INFORMIRAN OZAVEŠČEN ZAŠČITEN VARNEJŠI</p>		<p>INFORMIRAN LAGODEN IZPOSTAVLJEN OGROŽEN</p>
---	--	--

16. ŠOLO MELANOMA SO PODPRLE NASLEDNJE DRUŽBE:

NOVARTIS

MSD

BRISTOL-MYERS SQUIBB

SANOFI GENZYME

ROCHE

PHARMASWISS

AMGEN

TEVA

ABBOTT