



ONKOLOŠKI  
INŠTITUT  
LJUBLJANA

INSTITUTE  
OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA



Slovensko Zdravniško Društvo  
Sekcija za internistično onkologijo

**KATEDRA ZA ONKOLOGIJO**

# 13. ŠOLA MALIGNEGA MELANOMA

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA  
10. MAREC 2017

**Strokovni odbor:**

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

**Organizacijski odbor:**

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

**Urednika zbornika:**

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

**Organizator in izdajatelj (založnik):**

Onkološki inštitut Ljubljana  
Sekcija za internistično onkologijo  
Katedra za onkologijo

Ljubljana, marec. 2017



PROGRAM SREČANJA:

.....  
**PETEK, 10.03.2017**  
.....

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

**Moderator: dr. Barbara Perić, dr.med., Aleksandra Dugonik, dr.med.**

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

*V. Zadnik:* Vzpostavitev kliničnega registra – MELANOM, Register raka RS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*N. Hribernik, M. Reberšek:* Primer bolnika

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

12.25-12.40 **RAZPRAVA**

12.40-12.55 SATELITSKI SIMPOZIJ:

*M. Reberšek:* Klinične izkušnje zdravljenja s kombinacijo dabrafeniba in trametiniba

12.55-13.10 SATELITSKI SIMPOZIJ:

*J. Ocvirk:* Klinične izkušnje zdravljenja s kombinacijo vemurafeniba in kobimetiniba  
.....

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

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

14.00-14.30 *J. Ocvirk:* Sistemsko zdravljenje razsejanega melanoma - imunoterapija

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

14.30-15.00 *N. Boc, M. Boc:* Sistemsko zdravljenje razsejanega melanoma – tarčno zdravljenje

*N. Fokter, M. Boc:* Primer bolnika

15.00-15.20 *P. Strojjan:* Mesto radioterapije v zdravljenju melanoma

15.20-15.40 *U. Smrdel:* Stereotaksija

15.40-15.50 **RAZPRAVA**  
.....

15.50-16.00 **ODMOR**  
.....

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

16.00-17.00 PREDSTAVITEV KLINIČNIH PRIMEROV BOLNIKOV

Z VIDIKA DERMATOLOGA (30 min)

*A. Dugonik:* Primer 1

*K. Šmuc Bergar:* Primer 2

*T. Planinšek Ručigaj:* Primer 3

PRIMER ELEKTROKEMOTERAPIJE (30 min)

*N. Glumac, G. Serša:* Primer 4

17.00-17.30 *M. Hočevar, J. Ocvirk:* Klinična pot obravnave bolnika z melanomom in multidisciplinarni pristop k zdravljenju

17.30-18.00 **RAZPRAVA IN ZAKLJUČKI**

## VSEBINA:

|   |     |
|---|-----|
| <i>B. Perić:</i><br>Epidemiologija in genetika melanoma.....                                  | 5   |
| <i>V. Zadnik:</i><br>Vzpostavitev kliničnega registra – MELANOM, Register raka RS .....       | 11  |
| <i>T. Mesti, J. Ocvirk:</i><br>Vloga biomarkerjev v sistemske zdravljenju melanoma .....      | 13  |
| <i>A. Dugonik:</i><br>Obravnava bolnika s sumom na melanom .....                              | 20  |
| <i>M. Marolt Mušič:</i><br>Slikovne preiskave pri bolnikih z melanomom .....                  | 28  |
| <i>B. Luzar:</i><br>Vloga patologa v diagnostiki malignega melanoma.....                      | 47  |
| <i>M. Hočevnar:</i><br>Kirurško zdravljenje malignega melanoma.....                           | 83  |
| <i>J. Ocvirk:</i><br>Sistemske dopolnilno zdravljenje malignega melanoma.....                 | 94  |
| <i>N. Hribernik, M. Reberšek:</i><br>Primer bolnika - dopolnilno zdravljenje.....             | 103 |
| <i>M. Reberšek:</i><br>Sistemske zdravljenje malignega melanoma-kemoterapija.....             | 107 |
| <i>J. Ocvirk:</i><br>Sistemske zdravljenje razsejanega malignega melanoma-immunoterapija..... | 114 |
| <i>M. Ignjatovič, M. Pernek, J. Ocvirk:</i><br>Primer bolnika – imunoterapija.....            | 130 |
| <i>N. Boc, M. Boc:</i><br>Sistemske zdravljenje malignega melanoma-tarčno zdravljenje.....    | 137 |
| <i>N. Fokter, M. Boc:</i><br>Primer bolnika – tarčno zdravljenje.....                         | 144 |
| <i>P. Strojani:</i><br>Mesto radioterapije v zdravljenju malignega melanoma.....              | 148 |
| <i>U. Smrdel:</i><br>Stereotaksija.....   | 155 |
| <i>N. Glumac, G. Serša:</i><br>Primer elektrokemoterapije.....                                | 169 |

# TRINAJSTA ŠOLA O MELANOMU

## Epidemiologija in genetika melanoma

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

## Incidenca

- svetlopolti → kožni rak najpogostejši
- ↑ kožni melanoma (KM) kot NMSC
- KM 0.6% letno pri < 50 let
- VZROK?

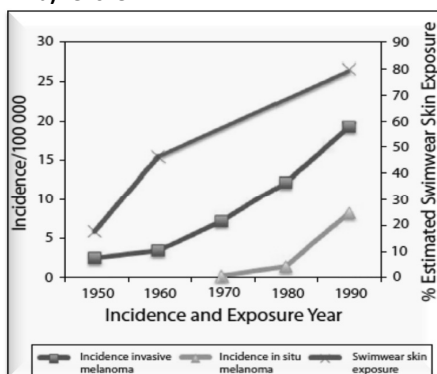
## Spremembe



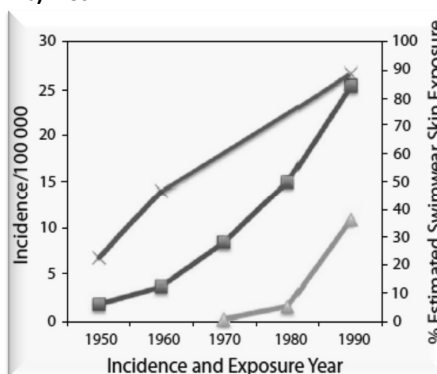


# Posledice

a) ženske



b) moški

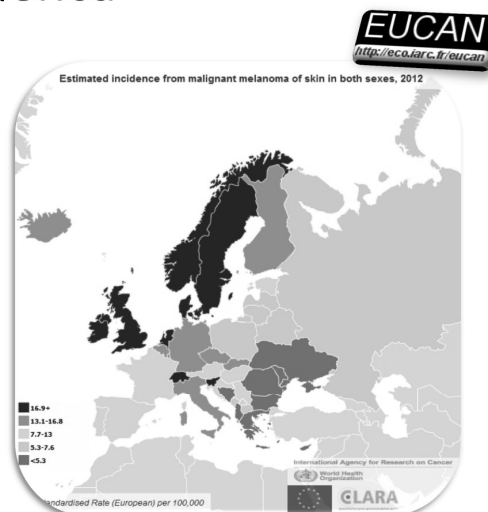


Starostno standardizirana incidenca melanoma glede na količino v kopalnih oblačilih izpostavljene kože

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

# Incidenca

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



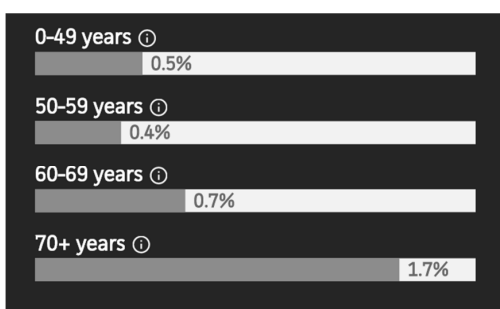
Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. Apalla Z, Nashan D, Weller RB, Castellsagué X. Dermatol Ther (Heidelb). 2017 Jan;7(Suppl 1):5-19.

# Tveganje

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

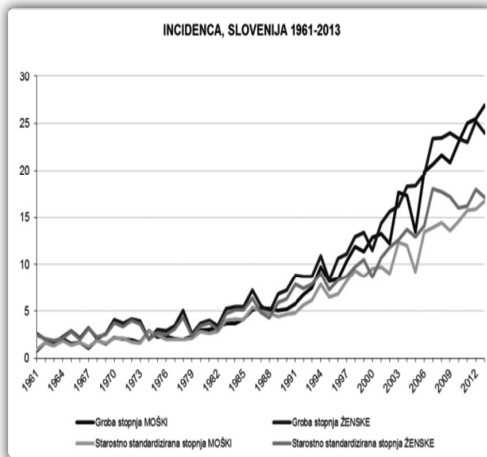
## Odrasli 20 -39

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



# Slovenija

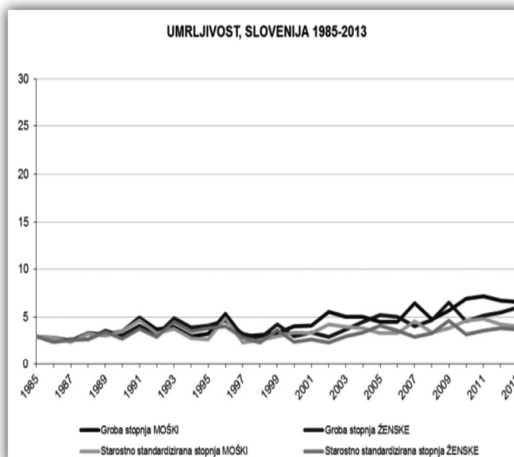
5.263 bolnikov leta 2013



## INCIDENCA

- 10/teden
- 3.7% vseh rakov
- 6.mesto
- tveganje 1.6% do 75 leta
- 24.1/100.000
- delež letne spremembe grobe inc.st. 4.6%

## Umrljivost



## UMRLJIVOST

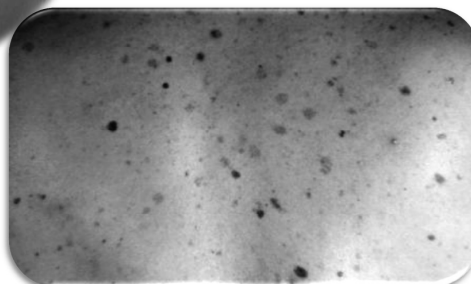
- 2-3/teden
- med vsemi raki 2.1%
- tveganje do 75 leta 0.3%
- 6.1%/100.000

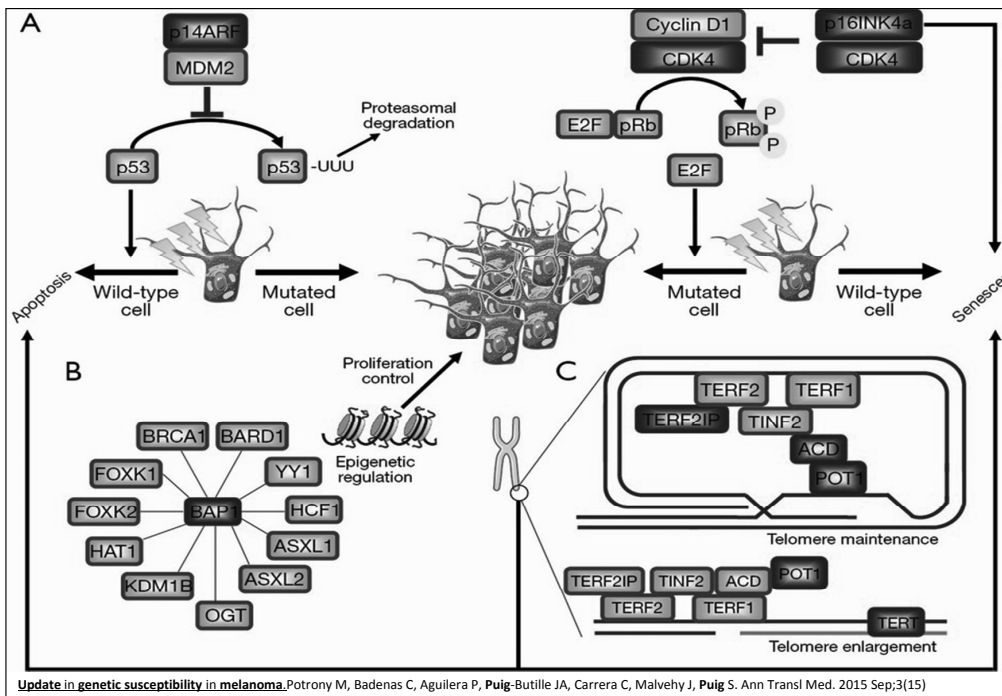
## Etiologija



< 90%

< 10%



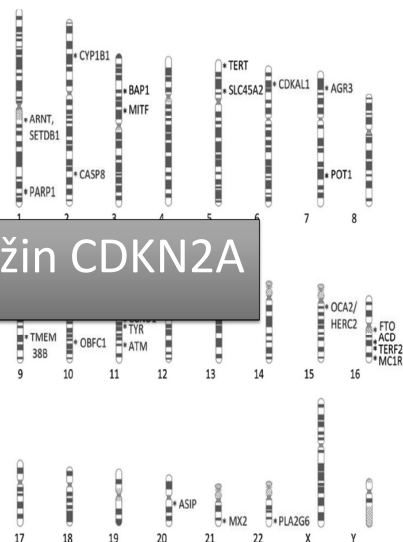


## Genska predispozicija

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

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.

20-40% družin CDKN2A

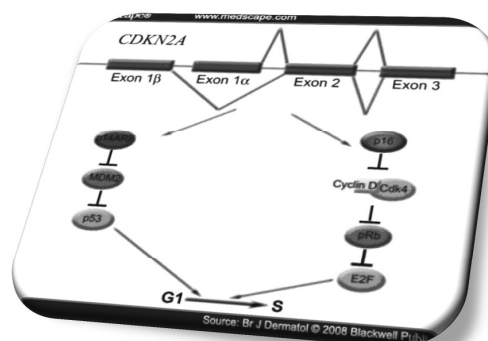


## CDKN2A

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

Značilnosti:

- 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, osveščenost**

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

## Indikacija

### SVETOVANJE

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

### ODVZEM KRVI

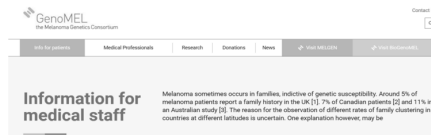
- posameznik s  $\geq 3$  KM
- 3 s KM v prvem ali drugem kolenu sorodstva
- 2 s KM in bolnik z rakom trebušne slinavke v prvem ali drugem kolenu sorodstva
- s KM in 2 bolnika z rakom trebušne slinavke v prvem ali drugem kolenu sorodstva

## OI svetovanje in testiranje

- sekvenciranje druge generacije (NGS, Illumina MiSeq DX, panel TruSight Cancer Panel)
- sekvenciranjem po Sangerju
- CDKN2A, CDK4, BAP1, DDB2, ERCC2-5, RB1, WRN, XPA, XPC
- SNPs; MITF, TERT, MC1R

- 2001 – 2016
- 250 pts
- 30 pts CDKN2A
- Gly101Trp → Italija → Kelti
- IVS1-1G>A !!!
- 9 VUS Ala148Thr
- MC1R

# Svetovanje



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

**HVALA !**

# Vzpostavitev KLINIČNEGA REGISTRA MELANOM Registra raka Republike Slovenije

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

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

## Register raka Republike Slovenije

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

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

### MELANOM

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



## Državni program obvladovanja raka: SPREMLJANJE BREMENA RAKA

### VZPOSTAVITEV KLINIČNIH REGISTROV

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

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





# **RRRS-KRMel:**

## **KLINIČNI REGISTER MELANOM**

### **Registra raka Republike Slovenije**

- Testni primer kliničnega registra
- Vzpostavljen v okviru OIL projekta na RRRS leta 2017
- Podatki za leto 2016 in naprej
- Aktivna registracija: deljeno papirno-elektronsko zbiranje podatkov
- Razširjen nabor podatkov:
  - HISTOLOŠKE ZNAČILNOSTI
  - ZAMEJITEV, BRAF
  - KIRURGIJA – re-ekscizije, operaterji
  - SISTEMSKA TERAPIJA – vrsta, doze, odziv
- Kazalniki obravnave na voljo 1 leto po diagnozi in naprej

# VLOGA BIOMARKERJEV V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU MALIGNEGA MELANOMA

Tanja Mesti

## Molekularni Model Melanoma

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

Primarni molekularni subtipi

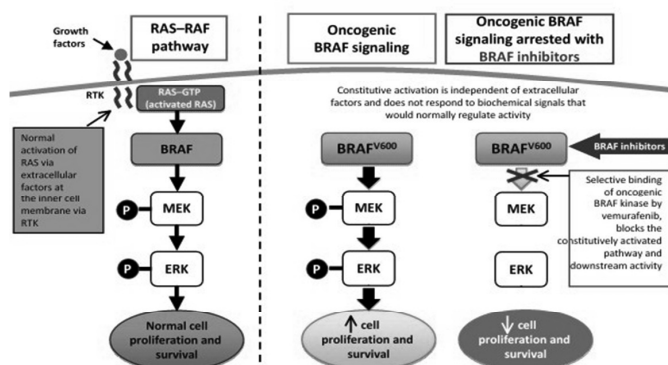
| Detailed subtypes | Pathway(s) | Key gene / biomarker(s) | Diagnostic technologies   | Potentially relevant therapeutics                  |
|-------------------|------------|-------------------------|---------------------------|--|
| 6.1               | AKT/PI3K   | PTEN                    | IHC  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

Sekundarni molekularni subtipi

doi:10.1371/journal.pone.0018257.t002

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

## BRAF Signalna Pot

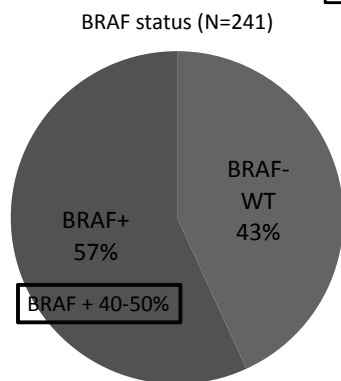


Ascierto et al. Journal of Translational Medicine 2012, 10:85

# BRAF testiranje v Sloveniji

Obdobje: april 2013 – avgust 2016 (241 bolnikov)

Kožni MM UV  $\emptyset$

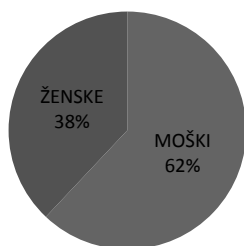


Približno polovica bolnikov z metastatskim melanomom ima tumor z BRAF mutacijo.

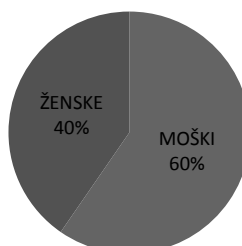
Podatki Onkološkega inštituta Ljubljana, februar 2017

## Značilnosti BRAF+ in BRAF-WT bolnikov

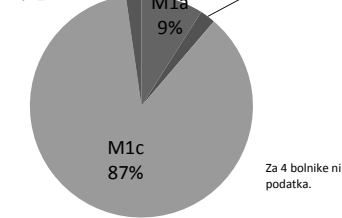
BRAF+ (N=137)



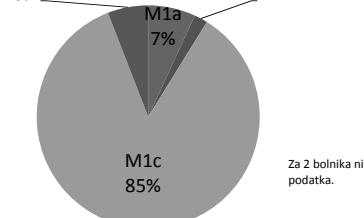
BRAF-WT (N=104)



BRAF+ (N=133)



BRAF-WT (N=102)

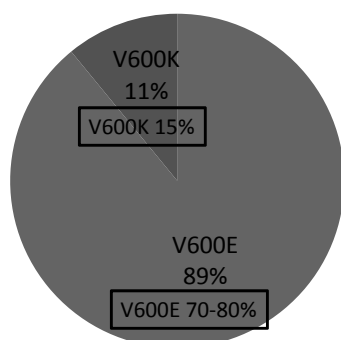


Podatki Onkološkega inštituta Ljubljana, februar 2017

## Tip BRAF mutacije

Obdobje: april 2013 – avgust 2016 (241 bolnikov)

BRAF status (N=137)



Bolj pogosta je BRAF mutacija V600E.

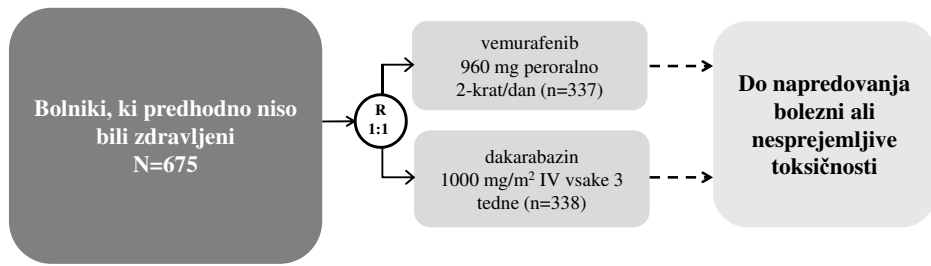
Izidi zdravljenja pri BRAF mutaciji V600K so nekoliko boljši v primerjavi z mutacijo V600E.

Podatki Onkološkega inštituta Ljubljana, februar 2017

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



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



### Primarni opazovani dogodek:

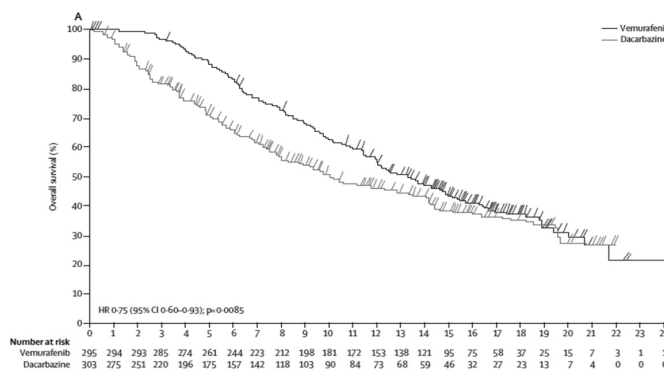
- preživetje brez napredovanja bolezni,
- celokupno preživetje.

### Sekundarni opazovani dogodki:

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

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

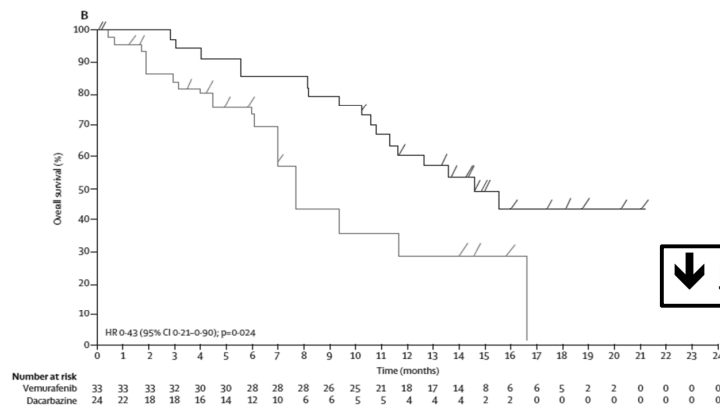
## OS – v podskupini BRAF V600E v raziskavi BRIM-3



|                                  | BRA <sup>F</sup> V <sup>600</sup> E |                     |
|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
|                                  | dakarbazin (n=303)                  | vemurafenib (n=295) |
| mediana OS (meseči)              | 10,0                                | 13,3                |
| Razmerje ogroženosti HR (95% IZ) | 0,75 (0,60–0,93)<br>p=0,0085        |                     |

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

## OS – v podskupini BRAF V600K v raziskavi BRIM-3

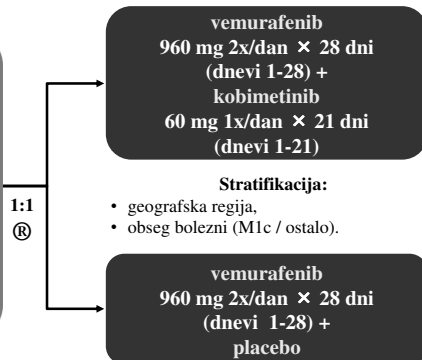


|                                  | BRA <sup>F</sup> V <sup>600</sup> K |                    |
|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------|
|                                  | dakarbazin (n=24)                   | vemurafenib (n=33) |
| mediana OS (meseči)              | 7,6                                 | 14,5               |
| Razmerje ogroženosti HR (95% IZ) | 0,43 (0,21–0,90)<br>p=0,024         |                    |

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

## coBRIM (GO28141): vemurafenib + kobimetinib v primerjavi s samostojnim zdravljenjem z vemurafenibom pri BRAF V600-mutiranim metastatskem melanomu

- neresektabilni ali metastatski melanom (n = 495)
- BRAF<sup>V600</sup> mutacija (cobas® 4800)
- brez predhodne sistemske terapije za napredovalo bolezen
- ECOG PS 0/1



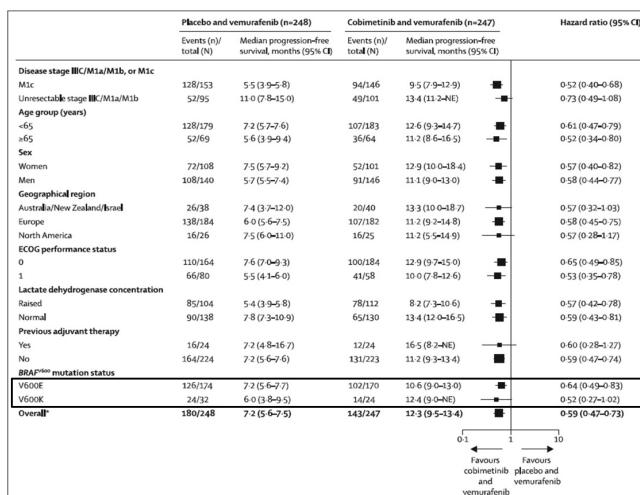
Napredovanje bolezni, nesprijemljiva toksičnost ali umik soglasja

**Primarni opazovani dogodek:**  
Preživetje brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalcev

**Sekundarni opazovani dogodki:**  
Celokupno preživetje, celokupni odziv, trajanje odziva, preživetje brez napredovanja bolezni po oceni neodvisne komisije, prenosljivost, farmakokinetika, kakovost življenja (QLQ-C30 and EQ-5D)

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; PS - performance status (stanje zmogljivosti); QLQ - quality-of-life questionnaire; ® - randomizacija.  
Larkin J et al. *N Engl J Med.* 2014;371:1867-1876.

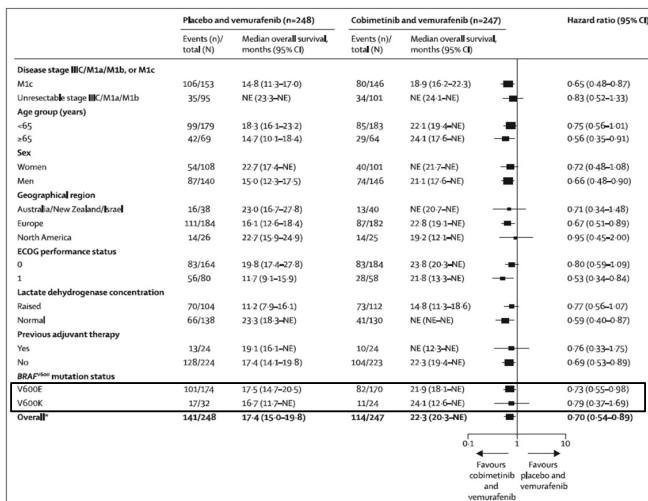
## coBRIM: PFS – analiza podskupin



↓ 36% V600E  
↓ 48% V600K

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

## coBRIM: OS – analiza podskupin



↓ 27% V600E  
↓ 21% V600K

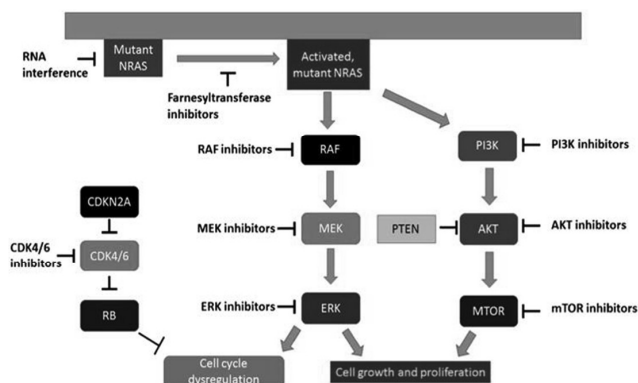
OS – celokupno preživetje (overall survival); HR – razmerje ogroženosti (hazard ratio); CI – interval zaupanja (confidence interval)  
Ascierto PA et al. *Lancet Oncol* 2016; 17:1248-1260.

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

|   | Placebo and vemurafenib (n=248) |                  | Cobimetinib and vemurafenib (n=247) |                  |
|---|---------------------------------|------------------|-------------------------------------|------------------|
| <b>Ki67</b>   |                                 |                  |                                     |                  |
| >20%  | 66/140 (47%)                    | 14.9 (9.5–19.1)  | 79/150 (53%)                        | 21.6 (17.0–NE)   |
| ≤20%  | 74/140 (53%)                    | 19.8 (13.3–NE)   | 71/150 (47%)                        | 21.5 (18.1–NE)   |
| HR of high vs low   | NA                              | 1.45 (0.94–2.25) | NA                                  | 0.95 (0.60–1.49) |
| <b>pERK</b>   |                                 |                  |                                     |                  |
| H-score >40   | 78/154 (51%)                    | 14.9 (11.9–22.7) | 81/165 (49%)                        | NE (18.3–NE)     |
| H-score ≤40   | 76/154 (49%)                    | 17.1 (12.6–24.9) | 84/165 (51%)                        | 21.1 (15.3–NE)   |
| HR of high vs low   | NA                              | 1.09 (0.72–1.66) | NA                                  | 0.75 (0.48–1.17) |
| <b>pS6</b>  |                                 |                  |                                     |                  |
| H-score >71   | 82/158 (52%)                    | 19.1 (12.6–24.9) | 80/167 (48%)                        | 19.2 (16.2–NE)   |
| H-score ≤71   | 76/158 (48%)                    | 15.4 (11.9–20.5) | 87/167 (52%)                        | 24.1 (18.3–NE)   |
| HR of high vs low   | NA                              | 0.80 (0.53–1.21) | NA                                  | 1.14 (0.74–1.76) |
| Data are n/N (%), median overall survival in months (95% CI) or HR (95% CI). NE=not estimable. HR=hazard ratio. NA=not applicable. *Biomarker status is based on population median. |                                 |                  |                                     |                  |
| <b>Table 4: Overall survival by baseline biomarker status* (data cutoff Aug 28, 2015)</b>   |                                 |                  |                                     |                  |

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

## NRAS

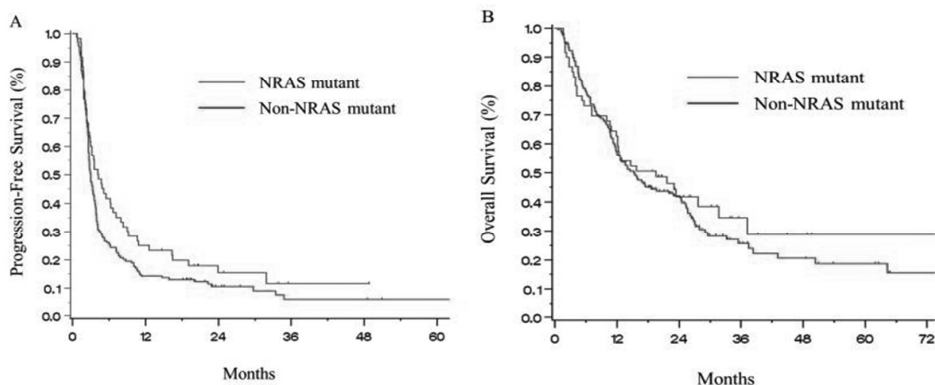


➤ Kožni MM UV + 15 – 20%

➤ NRAS ∅ BRAF

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

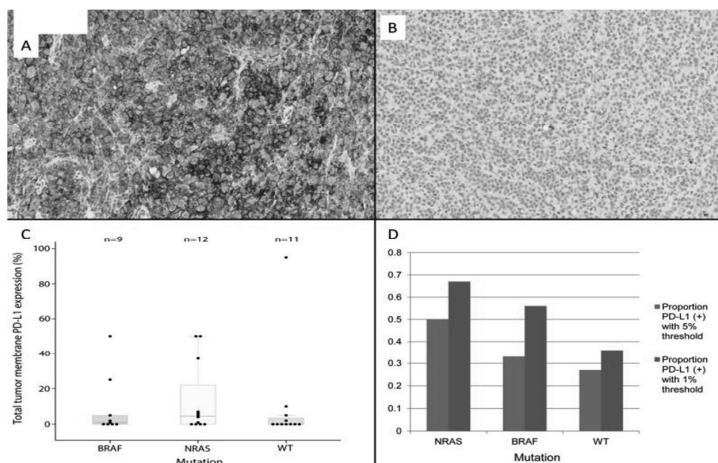
## NRAS/Imunoterapija



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

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

### Ekspresija PD-L1 glede na prisotnost BRAF, NRAS mutacij



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

### NRAS/MEK162 zaviralec

|  | Full analysis set |                   | Analysis set for response rate* |                   |
|--|-------------------|-------------------|---------------------------------|-------------------|
|  | NRAS 45 mg (n=30) | BRAF 45 mg (n=41) | NRAS 45 mg (n=28)               | BRAF 45 mg (n=35) |
| CR   | 0                 | 0                 | 0                               | 0                 |
| Total PR                                   | 6 (20%)           | 8 (20%)           | 6 (21%)                         | 8 (23%)           |
| Confirmed PR                               | 3 (10%)           | 2 (5%)            | 3 (11%)                         | 2 (6%)            |
| Unconfirmed PR                             | 3 (10%)†          | 6 (15%)‡          | 3 (11%)†                        | 6 (17%)‡          |
| Overall response rate (CR or confirmed PR) | 3 (10%)           | 2 (5%)            | 3 (11%)                         | 2 (6%)            |
| Stable disease                             | 13 (43%)          | 13 (32%)          | 13 (46%)                        | 13 (37%)          |
| Progressive disease                        | 9 (30%)           | 12 (29%)          | 9 (32%)                         | 12 (34%)          |
| Unknown§                                   | 2 (7%)            | 8 (20%)           | 0 (0%)                          | 2 (6%)            |
| Disease control rate (CR, PR, or SD)       | 19 (63%)          | 21 (51%)          | 19 (68%)                        | 21 (60%)          |

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

Table 4: Clinical activity

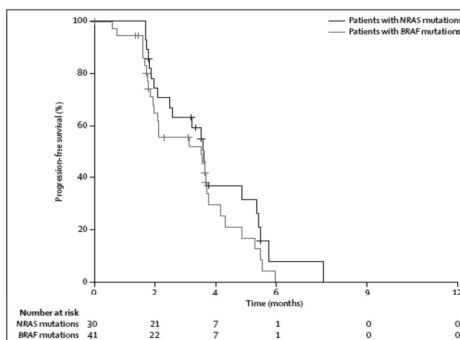


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of progression-free survival. 22 patients had documented events in the NRAS-mutation group; 26 patients had documented events in the BRAF-mutation group. 20 patients were censored (12 patients in the BRAF group and eight patients in the NRAS group) because either consent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

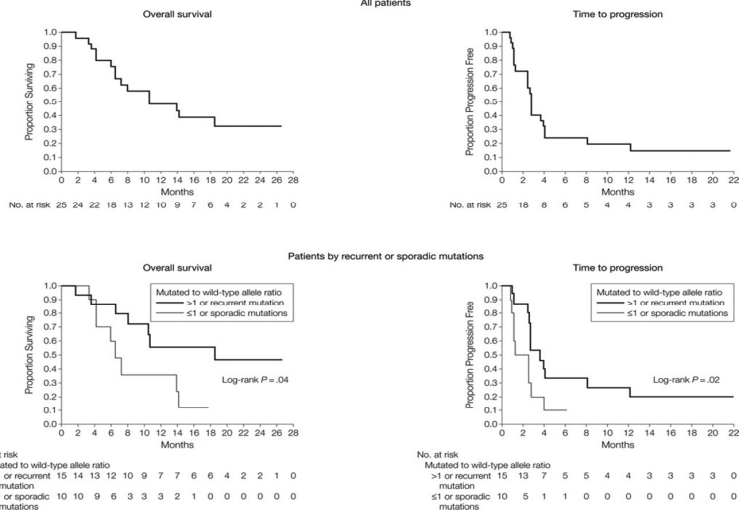
Ascierto PA et al. Lancet Oncol 2013; 14: 249–56

### cKit

- 3% MM:
- 21% mukoznih
- 11% akralnih
- 16,7% kožni MM UV Ø

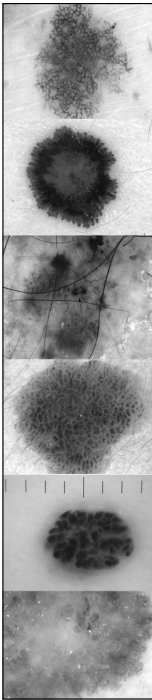
Carvajal RD et al. JAMA. 2011 Jun 8; 305(22): 2327–2334.

# Imatinib



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

# HVALA

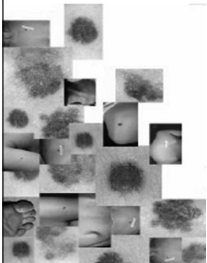


## Obravnava bolnika s sumom na melanom

ALEKSANDRA DUGONIK  
Oddelek za kožne in spolne bolezni  
UKC Maribor

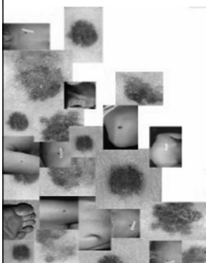


odkrivanje melanoma v zgodnjem stadiju



diagnostične in terapevtske odločitve na osnovi:

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



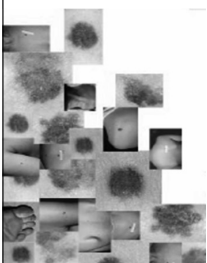
diagnostične in terapevtske odločitve na osnovi sodobnih epidemioloških spoznanj

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM

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

| 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.





Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

### Melanocitni nevusi

- faktor tveganja za razvoj KM  $\approx$  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: 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:

### 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.

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM :

### Maligna transformacija melanocitnih nevusov (N + melanomi)

- redek 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)  
tanjša KM

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

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

Barva kože in las

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

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.

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

Družinska obremenjenost s KM

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

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

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

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

Kongenitalni nevusi (KMN)

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

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

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

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

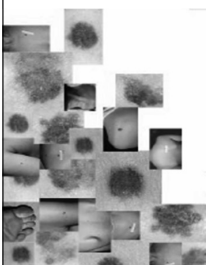
KM in druge oblike kožnega raka

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

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

Aktinične okvare kože

Garbe C, Buttner P, 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.



diagnostične in terapevtske odločitve ob sodobni organizaciji dela

## Kaj je dermoskopija ?



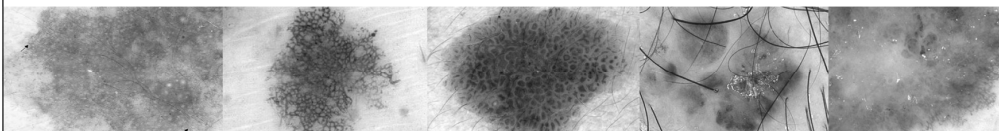
... je tehnika optične povečave in dodatne osvetlitve zgornjih plasti kože, ki omogoča ogled morfoloških struktur v koži



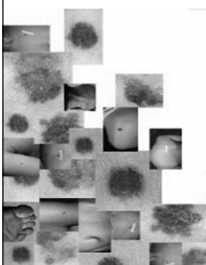
## Strukture v koži

Unna (1885):

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



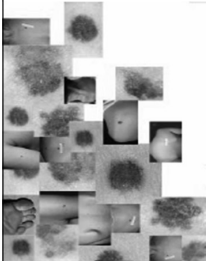
dermatoskopija



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



### Primarna preventiva

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



ZDRUŽENJE SLOVENSkih  
DERMATOVENEROLOGOV



|  | benigno | maligno |
|--|---------|---------|
| <b>a</b> asimetrija<br>Melanomske (rakaste) lezije so tipično nepravilnih oblik (asimetrične); benigna (nerakasta) znamenja so običajno okroga (simetrična).   |         |         |
| <b>b</b> robovi<br>Melanomske lezije imajo pogosto nejasne robove (nepravilni ali nazobčani robovi); benigna znamenja imajo gladke, enakomere robove.  |         |         |
| <b>c</b> barva<br>Melanomske lezije imajo pogosto mnogo odtenkov rjave ali črne barve; benigna znamenja imajo običajno le en odtenek rjave barve.  |         |         |
| <b>d</b> premer<br>Melanomske lezije imajo pogosto premer več kot 5 milimetrov (po velikosti nekoliko manjše kot radika na svinčniku); benigna znamenja imajo običajno premer, manjši od 5 milimetrov. |         |         |
| <b>e</b> elevacija in evolucija<br>Melanomske lezije so pogosto dvigljene nad raven okoliše kože in se spreminjajo.  |         |         |

"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 rezervo. Pravo resnejše opozorilo so prinesle **fotografije malignih znamenj, ki si jih je ogledal s 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

**Priporočila za zakonsko omejitve uporabe solarijev**  
 ZSD, maj 2002



18. člen  
 (uporabljajenje osebja)  
 (1) Nosilec dejavnosti mora v skladu z zahtevnostjo stroškov, ki jih opredeljuje, skrbeti za strošno uporabljajenje osebja, poredilovatej navodil za delo in sorodnjajenje rizičnega dela.  
 (2) Nosilec dejavnosti skrbeti za nego telesa s solariji mozej zagotoviti, da s solarijem uporabljajenje osebja, ki so ustrezno uporabljajenje. Uporabljajenje mora verifikovati vsebine o delovanju solarijev, UV sevanja, bioloških učbojev, odbojev in tveganjih, tih kožu in drugih spoznavljajenosti. Posebno skrbeti za izvajajenje uporabljajenje osebja v nosilnih osebja uprave Republike Slovenije za varstvo pred sevanji.

19. člen  
 (obvestila o zdravstvenih tveganjih in omejitvah)  
 (1) V postopku, kjer se izvaja dejavnost, mora biti na vidnem mestu namočeno obvestilo, na katerem so o doloeno vidnih in dijiljnih velikih iskarnih omejitvah dane informacije glede zdravstvenih tveganjih in omejitvah izvajaenja nege osebja, ki imajo nalezljivo okužbo kožu, nohtov ali zajedavcev na koži ali bradavi.  
 (2) Oseba, ki kaže znake nalezljive bolezni ali okužbe kožu s škodljivimi zajedavci, ne sme opravljajenje dela s strankami.

20. člen  
 (osebni pogoj)  
 (1) Pri dejavnosti, kjer se mora uporabljajenje preoblačiti ali sili, morajo biti namočena gasilna omejitva osebja zagotovljen prostor za preoblačenje in gasilne omejitve za izvajajenje omejitvah.  
 (2) V solarijih se lahko oblača in predmeti uporabljajenje odajajo v prostoru solarija.

a) Frizerska in kozmetična dejavnost ter dejavnost manikure in pedikure  
 21. člen  
 (priporočila)  
 (1) Ogrinja se lahko uporabljajenje volčur, vendar se mora biti ogrinja, ki pride v dotik z vodo, pri vsakokratni uporabi zaščititi z novim, mehkim papirnastim salnom.  
 (2) Za navedeno salno in kiti na kožo se morajo uporabljajenje priporočila za enkratno uporabo omejitva priporočila, ki se dajo ustrezno razkuževati.  
 (3) Vosek za odstranjajenje dlak mora biti za enkratno uporabo omejitva.  
 (4) Koži za namakanje nog morajo biti iz gladkega materiala, ki omogoča dišajenje in razkuževanje, kar je treba storiti po vsaki uporabi.  
 (5) Pri izvajaenju dejavnosti manikure in pedikure je treba uporabljajenje pilice za enkratno uporabo omejitva stisnjen pilice.

b) Savne  
 22. člen  
 (oprema savne)  
 (1) Ob kabini morajo biti namočena navodila za pravilno uporabo savne. Iz navodil mora biti razvidna zahteva za prhanje pred uporabo savne, prhanje s topla savnjajenje čas savnanja in informacija o temperaturi ter natančni vlažnosti zraka.  
 (2) Na vidnem mestu mora biti namočeno obvestilo, na katerem so z velikimi iskarnimi ter dobro vidnimi in dijiljimi omejitvah dane informacije glede zdravstvenih tveganjih in omejitvah pri uporabi savne.

23. člen  
 (dopolna voda)  
 Kopalna voda v kabinah in savnah savne mora ustrezati zahtevam predpisa, ki ureja minimalne higijenske in druge zahtevne za kopalne vode.

c) Solariji  
 24. člen  
 (tehnične zahtevne za solarije)  
 (1) Za namene kozmetičnega solarija se uporabljajenje le solariji svetlega svetla.  
 (2) Nosilec dejavnosti mora zagotavlajenje tehnične brezhibne solariji, ki je strojno vzdrževane in servisirane v skladu z navodili proizvajajenje, vključno z redno menjava sijalk in o tem vodi dokumentacijo.  
 (3) Nosilec dejavnosti mora vsake tri leta izvesti merilne UV sevanja solarijev pri pravni omejitvi solariji omejitvi, ki ima akreditacijo za izvajaenje merilov oplojnega sevanja.  
 (4) Solariji morajo biti opremljeni s filternimi delovnih uč. časovnimi sevanja, hladilnim sistemom, prezračevalnim sistemom in avtomatskim izklopom sistemom.  
 (5) Solariji je treba opremiti z dokaznimi zapisi omerila njih v prostoru namočeni listki, da se prepreči neobdelano izpostavljanje UV sevanja.  
 (6) Uporaba avtomatskih solarijev je dovoljena le ob nadzoru oseba.

25. člen  
 (varovalna očala)  
 (1) V času izvajaenja dejavnosti UV sevanje mora nosilec dejavnosti zagotoviti uporabljajenje uporabo ustrezni varovalnih očal, ki izpolnjajenje zahtevam predpisa o postopku omejitva varovalni opreme in veljavnih standardov Republike Slovenije za ta postopke.  
 (2) Ob uporabi varovalnih očal za večkratno uporabo, morajo biti čista in razkužena po vsaki uporabi.

26. člen  
 (obvestila o zdravstvenih tveganjih in omejitvah)  
 (1) V čakalnici in v prostoru solarija mora biti na vidnem mestu namočeno obvestilo najmanj formatu A3, na katerem so z velikimi iskarnimi, dobro vidnimi in dijiljimi omejitvah dane informacije za varno uporabo solarija, opozorilo o tveganjih za zdravljen in navodila o omejitvah glede uporabe solarija iz Priloge 1, ki je sestavni del tega pravilnika.  
 (2) Na vidnem mestu v čakalnici mora biti namočena tudi tabele posameznih bioloških kožu in navodila omerilne doze omejitva časa izpostavljenosti UV sevanja, ki se priporočajo za posamezni biološki kožu.

27. člen  
 (zdravstvene listice)  
 Pri uporabi solarijev za kozmetične namene so prepovedane zdravstvene listice o pozitivnih učbojih izpostavljanja UV sevanja v solarijih na zdravljen ljudi.

preventiva na primarni ravni

- lastno izobraževanje  
 nepravilna obravnava suspektnih lezij na koži s strani zdravnikov
- načrtno vzpodbujanje samopregledovanja kože
- poznavanje strokovnih smernic za obravnavo bolnika s suspektno lezijo na koži oz. po KM
- presejalni pregledi?  
 iskanje posameznikov s povečanim tveganjem za razvoj KM  
 znanje? stroški?

sekundarna preventiva s strani dermatologov

- diagnostika suspektnih lezij na koži  
 terapija
- presejalni pregledi?  
 število dermatologov  
 stroški
- pregledovanje bolnikov po primarnem melanomu  
 digitalna dermoskopija
- pregledovanje bolnikov s povečanim tveganjem za razvoj KM

# Slikovne preiskave pri bolnikih z malignim melanomom

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

Oddelek za radiologijo, OI

---

---

*marec 2017*

## Slikovne preiskave pri MM

---

---

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

## Slikovne preiskave

---

---

### Morfološke :

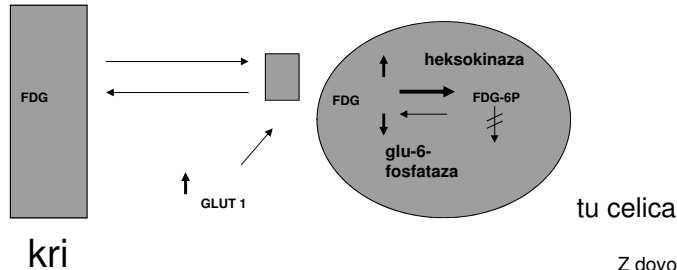
- ❖ UZ
- ❖ Rtg
- ❖ CT
- ❖ MR

### Funkcionalne:

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

# PET/CT

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

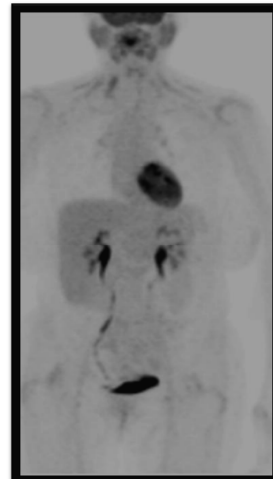


# PET/CT

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

## PET/CT- lažno pozitivno kopičenje

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

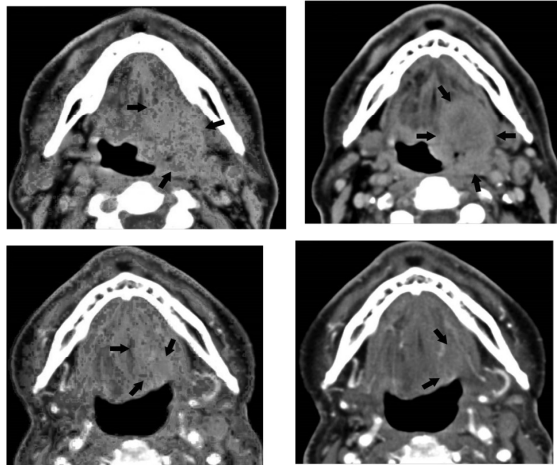




# PET/CT- lažno negativno kopičenje

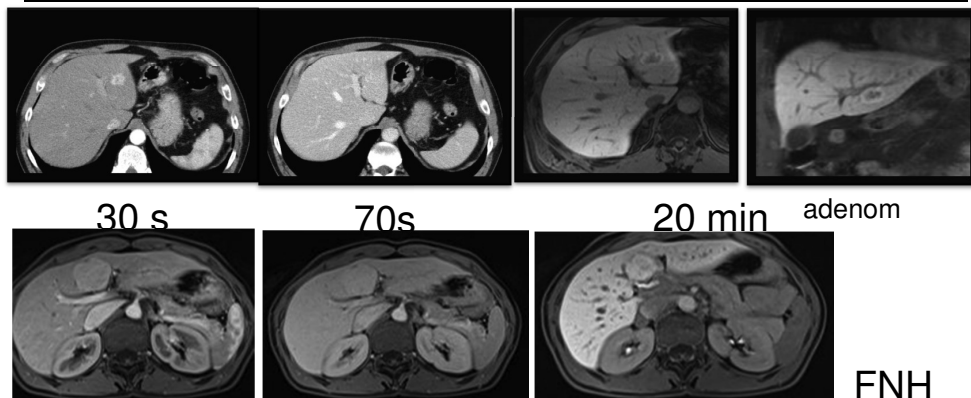
- ❖ Ni kopičenja zaradi začasne blokade
- ❖ Mlg lezije < 5-7 mm
- ❖ Počasi rastoči in dobro diferencirani tumorji
  - ❖ neuroendokrini tumorji,
  - ❖ bronhoalveolarni ca,
  - ❖ lobularni karcinom dojke,
  - ❖ mucinozni karcinom,
  - ❖ low grade sarcoma

## Perfuzija



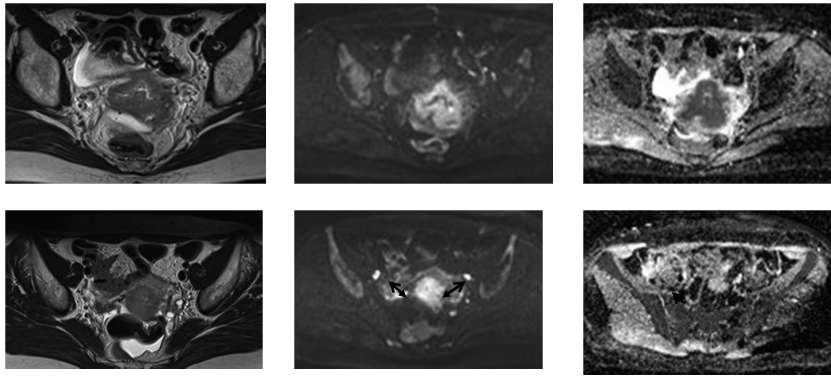
Visok BV  
pred th  
Znižan BV po  
RT in KT (  
cisplatin in 40  
Gy)

## MR – specifična KS



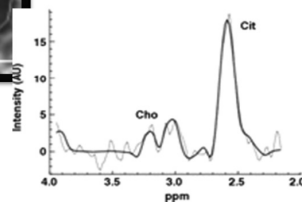
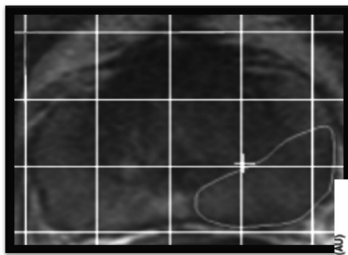
Gd – EOB -DTPA ekstravaskularano in jetrno spec. KS

# MR-difuzija (DWI)

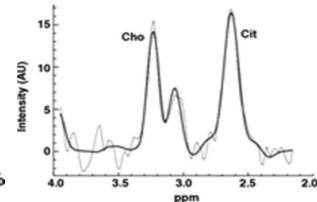


Restrikcija prostega gibanja molekul vode v tkivu

# Spektroskopija



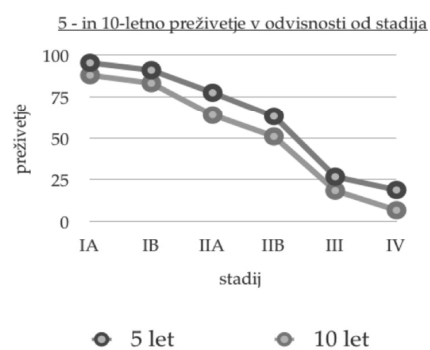
Normalen spekter



Ca prostate

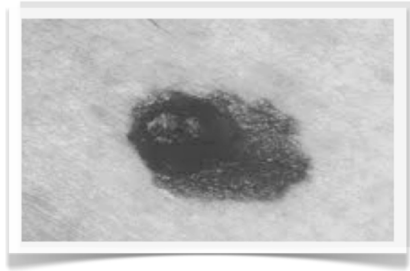
# Napovedni dejavniki -MM

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



# Postopek ob sumu na MM

- ↓ 1
- ❖ Diagnostična ekscizija sumljive pigmentne lezije ( PL) z varnostnim robom 2- 5 mm



- ↓ 2
- ❖ Radikalna ekscizija in biopsija varovalne bezgavke (BVB)

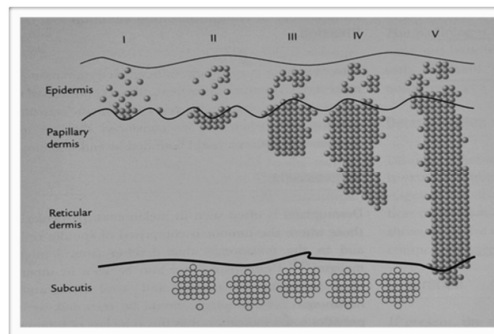
- ↓ 3
- ❖ Disekcija bezgavčne lože

Hočevar in sod. Klinična pot.. OI, 2007

## Biopsija varovalne bezgavke (BVB)

Je indicirana pri vseh bolnikih z MM, ki so:

- ❖  $> 1$  mm, ali
- ❖  $\leq 1$  mm
  - + Clark IV/V, ali
- ❖  $\leq 1$  mm
  - + ulceracija



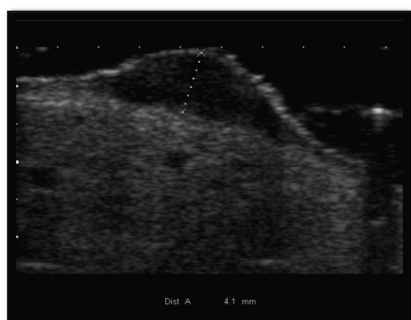
Clarkov nivo invazije, (Thompson: *Textbook of Melanoma*. 2004)

## Pomen UZ preiskave

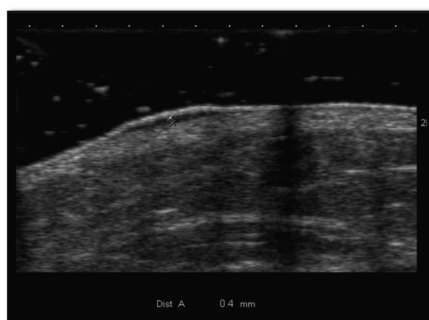
- ❖ Zamejitev bolezni ob odkritju
  - UZ preiskava primarne lezije
  - UZ preiskava regionalne bezgavčne lože
- ❖ Follow – up
- ❖ Ponovitev bolezni

## UZ – primarni MM

---



4 mm

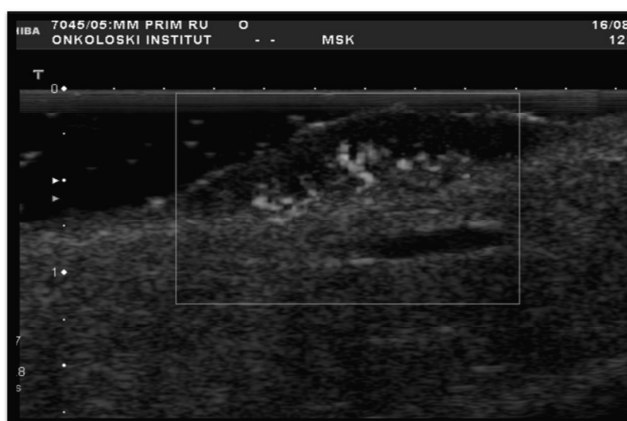


0.4 mm

UZ izgled MM

## Primarni MM - prekrvavitev

---



## UZ- primarni MM

---

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

# Biopsija varovalne bezgavke(SNB)

---

---

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

*Morton et al. Arch Surg. 1992*

# UZ bezgavčne lože

---

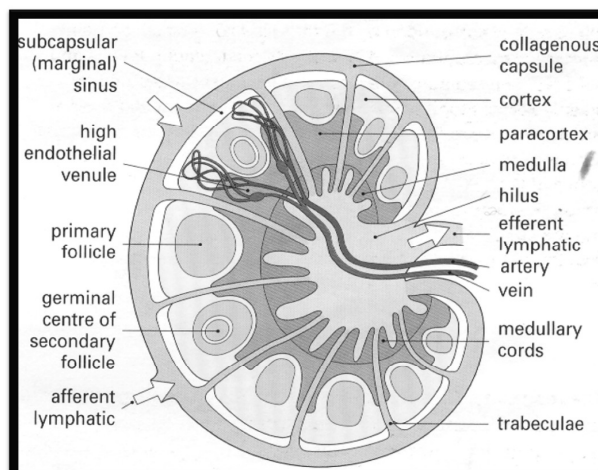
---

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

# Reaktivna bezgavka

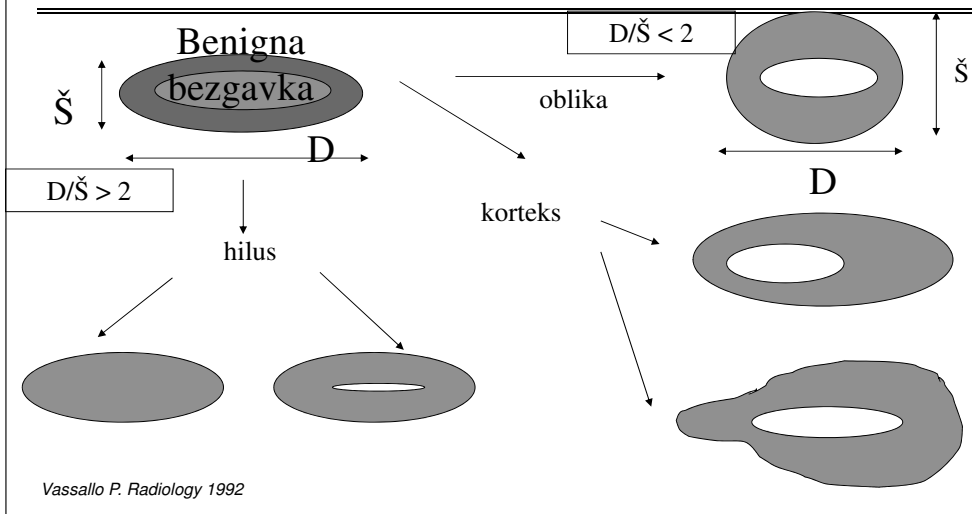
---

---



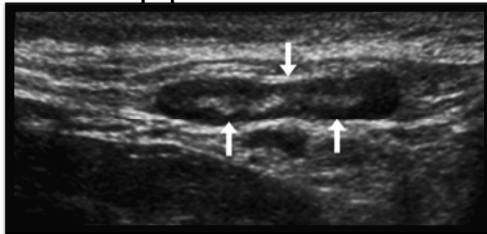
*Roit: Immunology 2000*

# Spremembe v bezgavkah

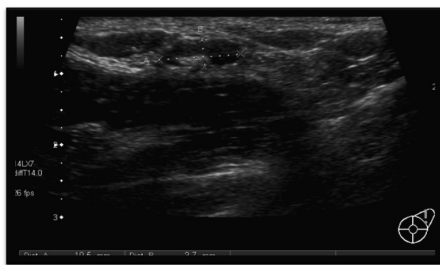


## UZ- Benigna bezgavka

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



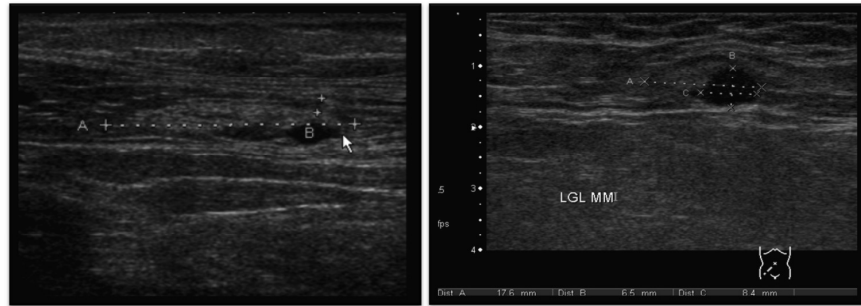
## Benigna bezgavka - UZ



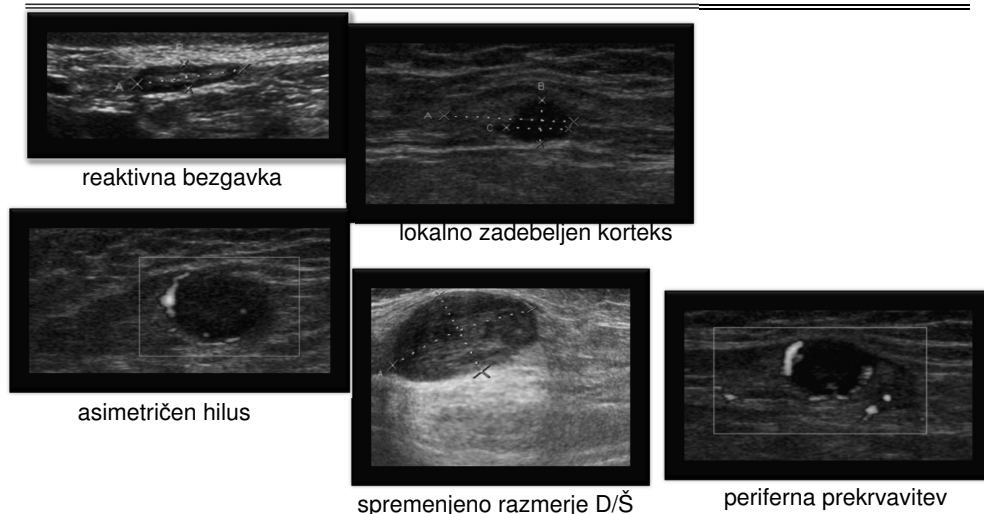
Hilusni tip prekrvavitve



# Malignna bezgavka



# Malignna bezgavka



# UZ- bezgavčna loža

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

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

# UZ- bezgavčna loža

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

Rossi *et al.* Jorn Surg Oncol 2003

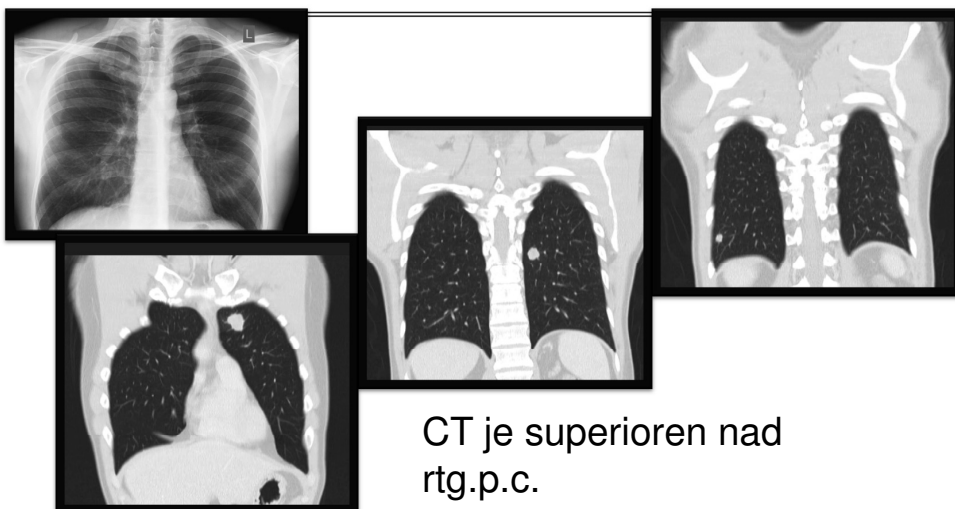
Sttarit E. An Surg Oncol. 2005

## Slikovne preiskave za zamejitev MM

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

Hočevnar M, in sod : Smernice in klin. pot....., 2010

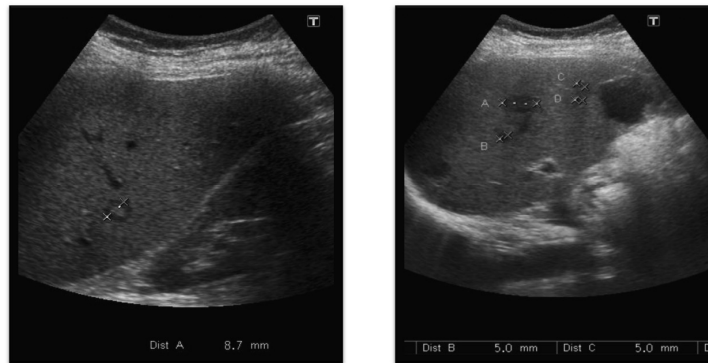
## Progres pljuča



CT je superioren nad  
rtg.p.c.



# UZ preiskava trebuha - MM

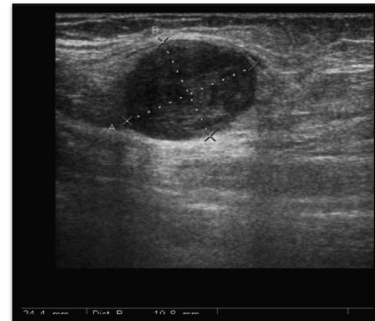


UZ – jetrne metastaze

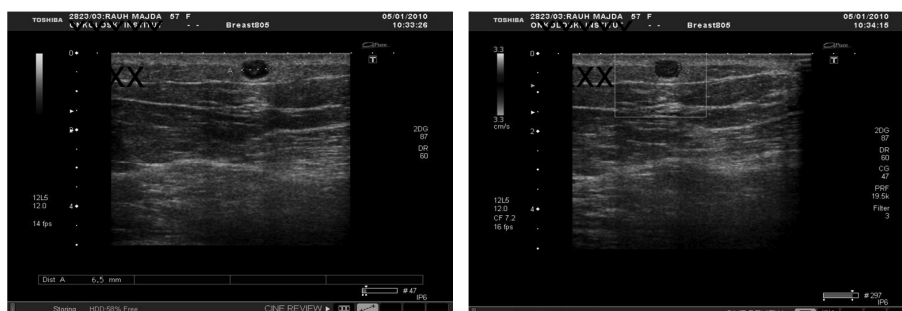
## UZ region. bezgavčne lože- follow up

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

Blum A., et al. Cancer 2000  
Voit: Sem in Onc 2002



## In-transit metastaza



# Razsoj MM

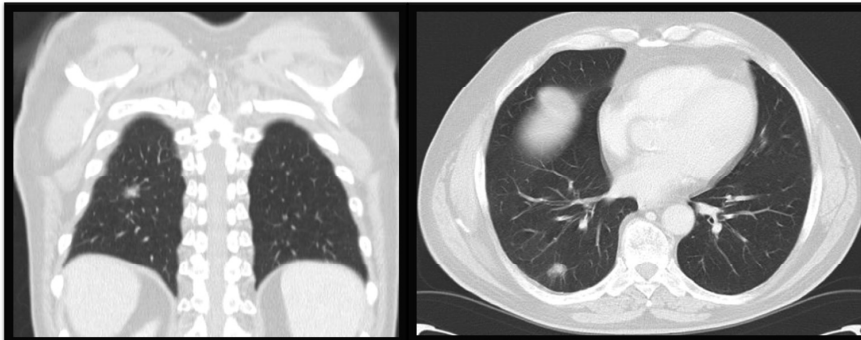
---

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

# Ponovitev bolezni- CT

---

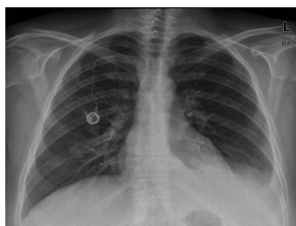
MM najpogosteje zaseva v pljuča



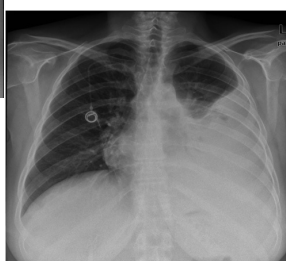
CT- pljučna  
metastaza

# MM- plevra

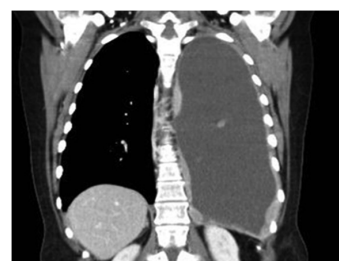
---



september 09



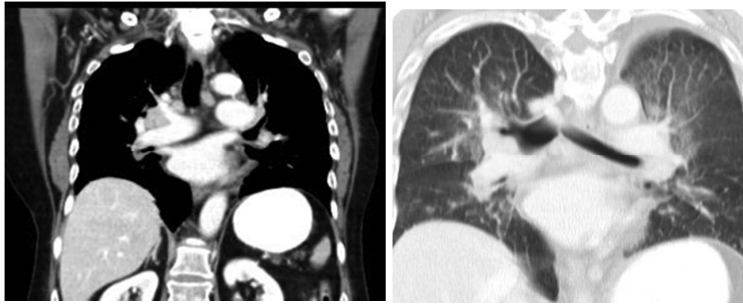
november 09



november 09

## Razsoj mediastinum

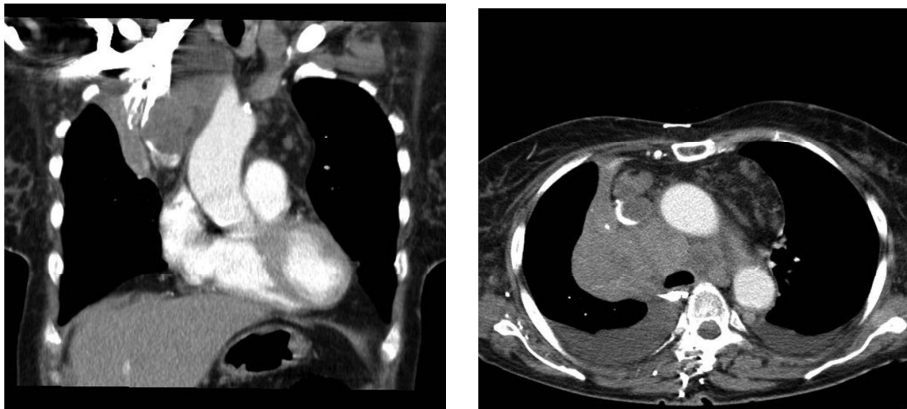
---



mediastinalne bezgavke in posledična obstrukcija

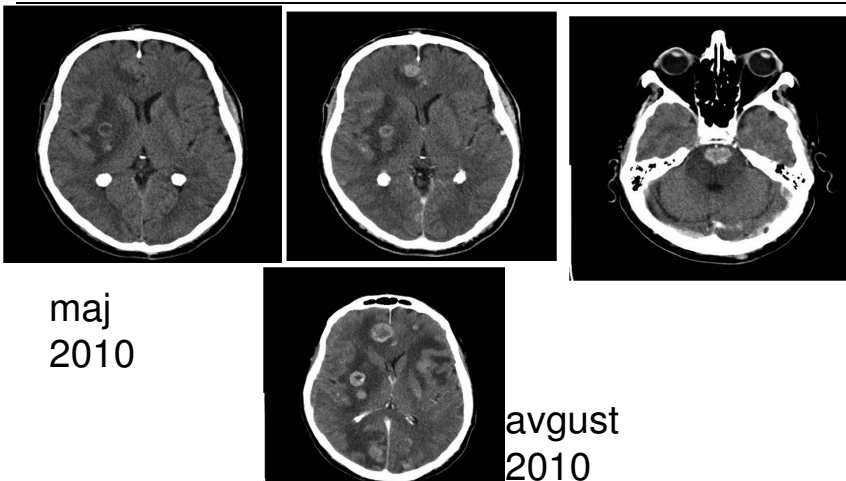
## Sindrom zgornje vene cave

---



## MM- progres v CŽŠ

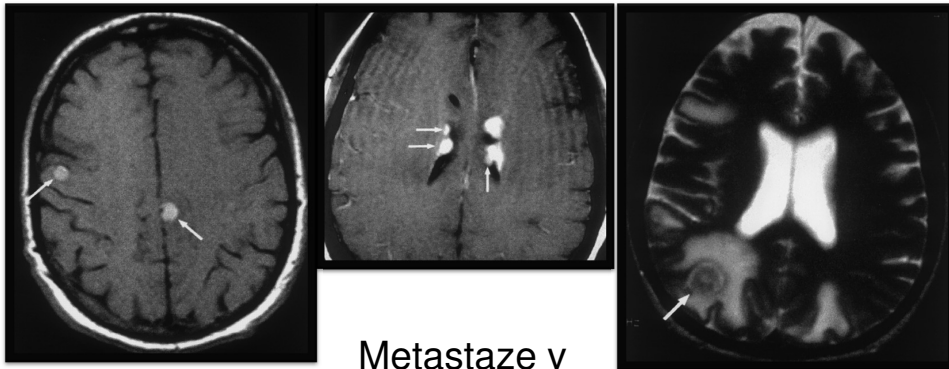
---



maj  
2010

avgust  
2010

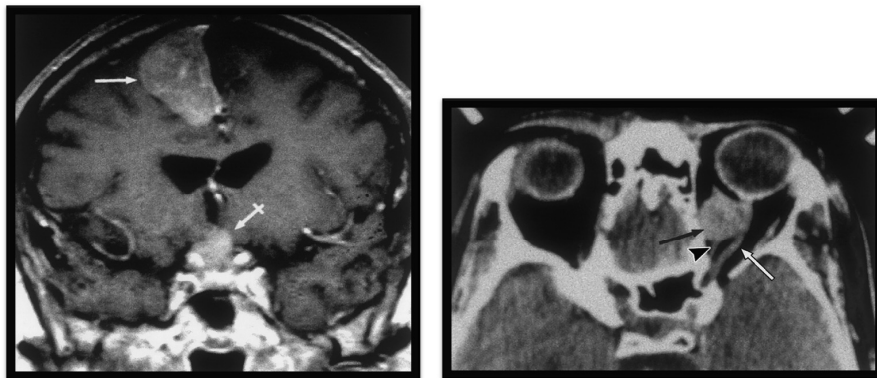
# MM- možganske metastaze



Metastaze v  
CŽS 49-73%

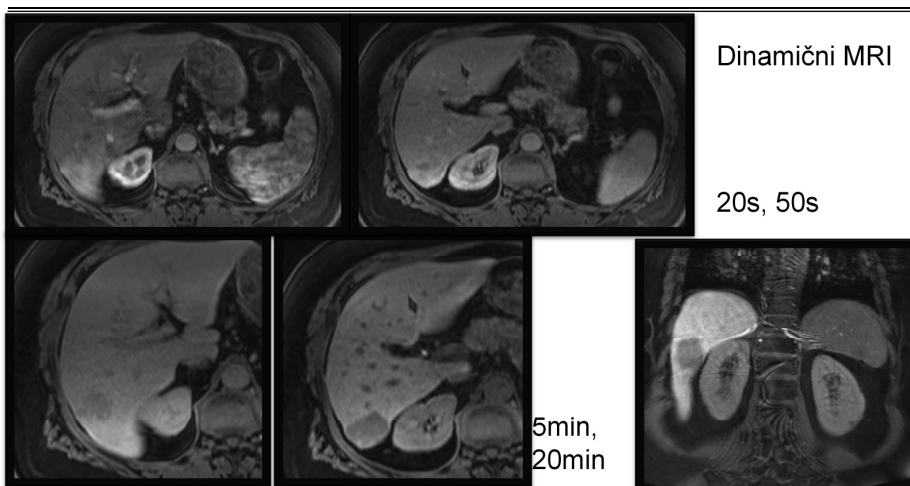
©2001 by Radiological Society of North America

# MM – infiltracija dure in orbite



©2001 by Radiological Society of North America

# MM – ponovitev bolezni



Dinamični MRI

20s, 50s

5min,  
20min

## Ponovitev bolezni - CT

---



Metastaza L ingvinalno

## Ponovitev bolezni

---



tromb v D  
iliak veni

## Zakaj potrebujemo kriterije za oceno odgovora (response evaluation)

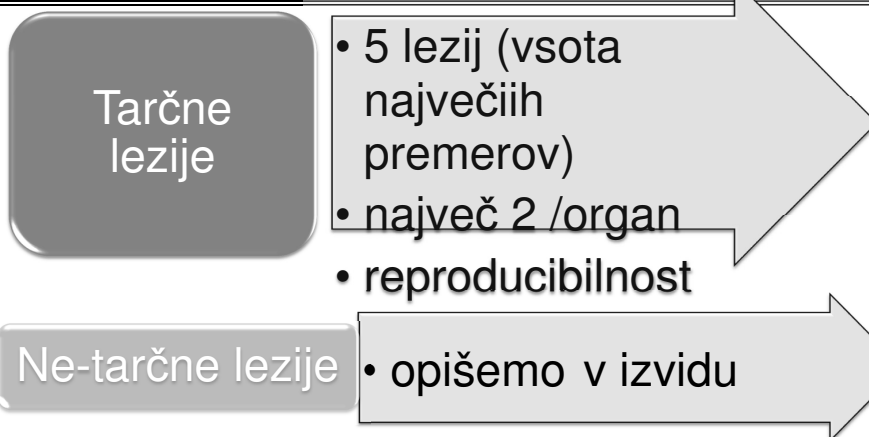
---

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

# RECIST - response evaluation criteria in solid tumors

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

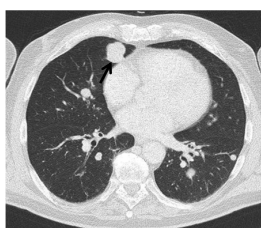
## RECIST- osnovna preiskava



## Ocena odgovora na zdravljenje

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

# Ocena odgovora na terapijo

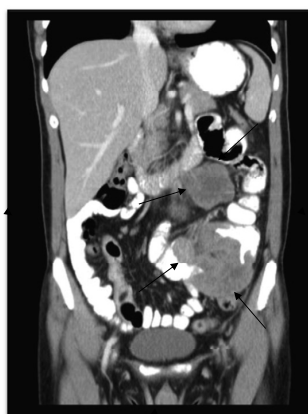


regres



progres

## RECIST - regres



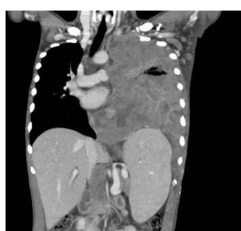
pred

po terapiji



po th

## Odgovor na zdravljenje – biološko zdravilo



mai

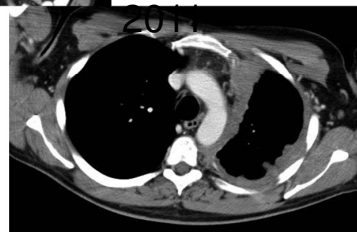


avgust

M, 37 let

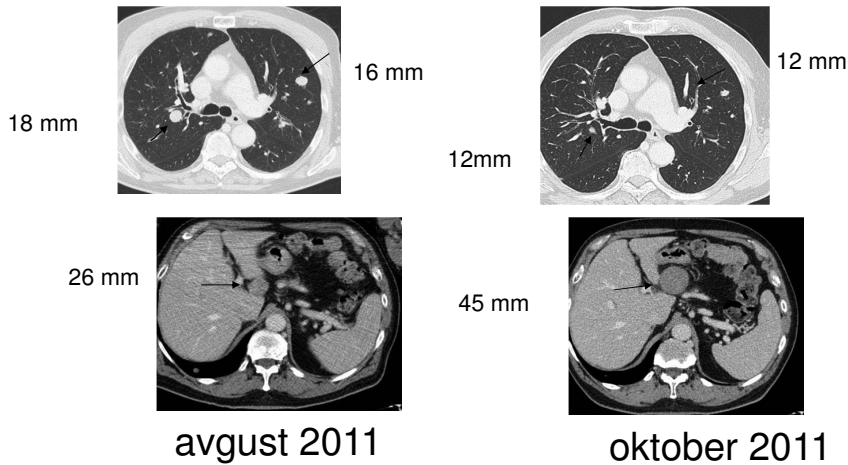


2011



2011

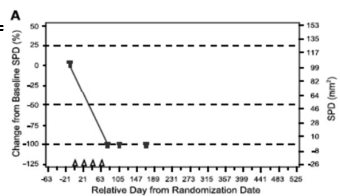
# Odgovor na zdravljenje – dvojen učinek, 67- letni moški



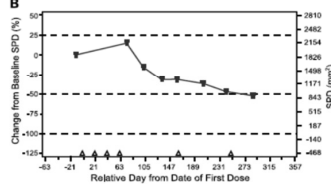
## Immune - Therapy in solid tumors

- ✓ inducing cancer- specific immune responses
  - ✓ by modifying native immune processes
  - ✓ 487 p, with advanced st of melanoma, treated by ipilimumab
  - ✓ Three multicentre phase II studies
  - ✓ 4 patterns of response:
    - ✓ Response in TL/ no new lesions
    - ✓ Stable disease, slow steady decline
    - ✓ Response after initial increase
    - ✓ Reduction of tu burden after the appearance of new lesion
  - ✓ irRECIST (Nichino et al, 2014)
- Wolchok J., Clin Ca Res, 2009

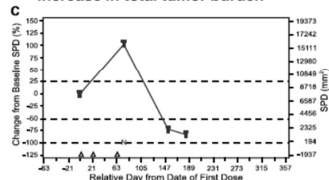
**Response in baseline lesions**



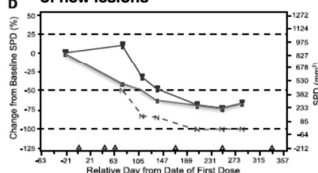
**“stable disease” with slow, steady decline in total tumor volume**



**Responses after an initial increase in total tumor burden**



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



Wolchok, Jur of Clin Ca Res, 2009



# Immune Therapy

- ✓ lag between the administration of the agent and its effect, allowing the tumor to grow in the meantime.
- ✓ a marked immune-related reaction of the tumorous microenvironment
- ✓ might be only related to a T cell infiltration resulting in:
  - Pseudoprogression
  - Detection of previously occult lesion

Henze J., Curr Radiol Rep, 2016

|            | RECIST                                     | irRECIST   |
|------------|--|--|
| New lesion | Always PD                                  | Add to total measured tumor burden TMTB (up to 5 lesions pp- TL 2 lesions/organ) |
|            |  | All new lesions recorded as non TL   |
| PD         | > 20% increase of sum TL<br>Any new lesion | >20% increase of TMTB<br>Confirmed after >4 weeks<br>Clinical progression        |

Henze J., Curr Radiol Rep, 2016

---

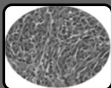
HVALA ZA POZORNOST



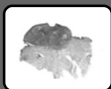
# VLOGA PATOLOGA V DIAGNOSTIKI MELANOMA

**Boštjan Luzar**  
Inštitut za patologijo  
Medicinska fakulteta Ljubljana  
Slovenija

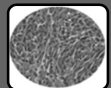
## VLOGA PATOLOGA V DIAGNOSTIKI MELANOMA - PREGLED PREDAVANJA-



ZAKAJ JE HISTOLOŠKA ANALIZA MELANOCITNIH  
LEZIJ LAHKO PROBLEMATIČNA



HISTOLOŠKI KRITERIJI ZA MELANOM



HISTOLOŠKE RAZLIČICE MELANOMA



STANDARDIZIRANI HISTOLOŠKI IZVID

### Nekaj dejstev o melanocitnih lezijah

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

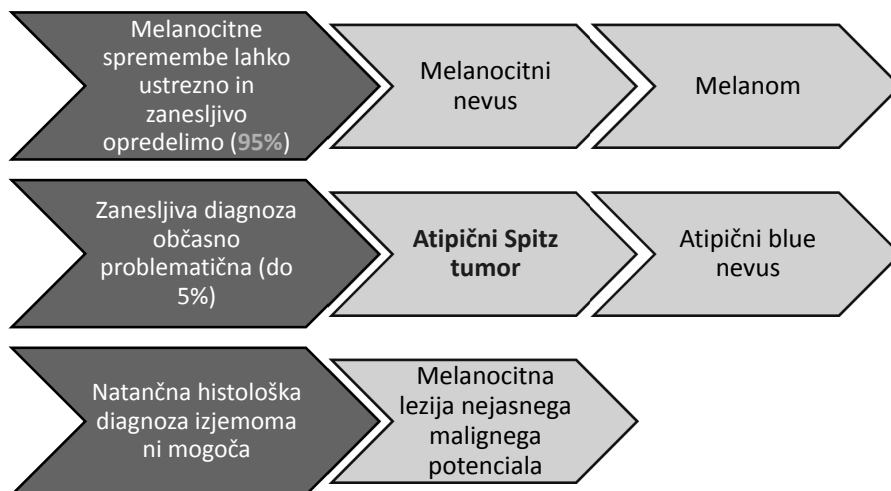
**Maligna lezija,  
opredeljena kot  
benigna**

- Dezmodoplastični/nevrotropni melanom
- Nevoidni melanom
- Spizoidni melanom

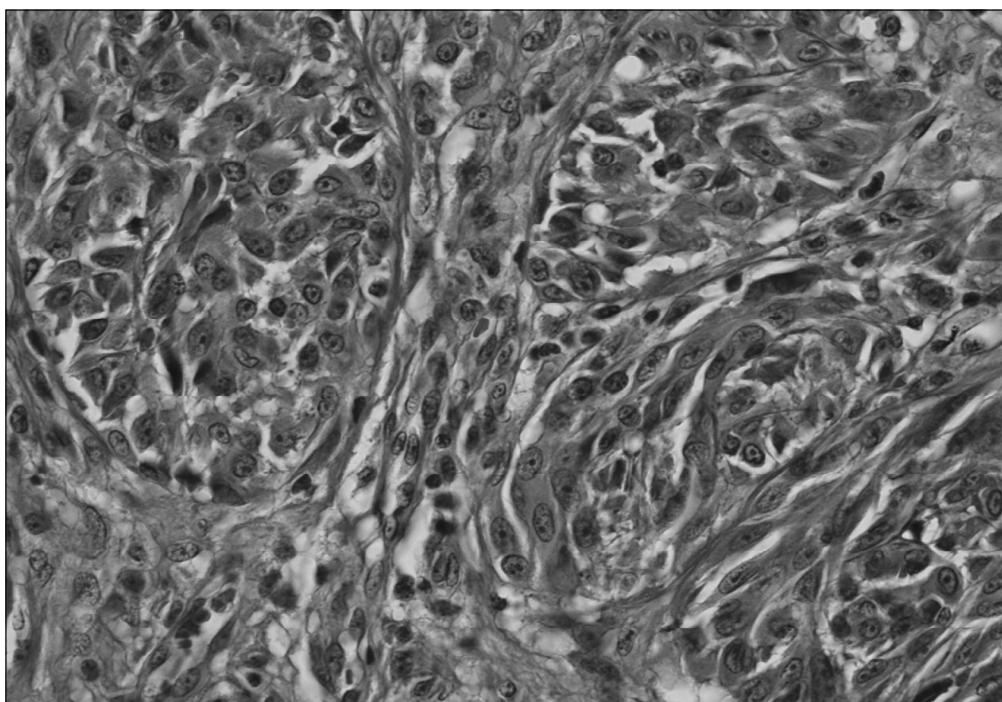
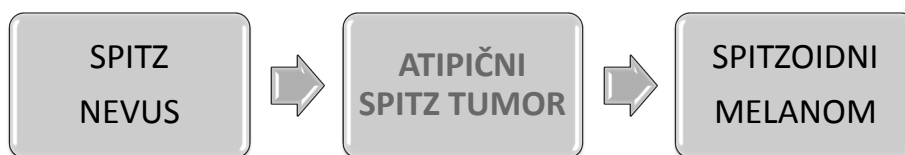
**Benigna lezija,  
opredeljena kot  
maligna**

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

## Nekaj dejstev o melanocitnih lezijah



## SPEKTER SPITZOIDNIH LEZIJ



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

Pedram Gerami, MD,\*† Klaus Busam, MD,‡ Alistair Cochran, MD,§ Martin G. Cook, MD,||  
Lyn M. Duncan, MD,¶ David E. Elder, MB, ChB, FRCPA,# Douglas R. Fullen, MD,\*\*††  
Joan Guitart, MD,\*† Philip E. LeBoit, MD,‡‡ Martin C. Mihm, Jr, MD,¶  
Victor G. Prieto, MD, PhD,§§|| Michael S. Rabkin, MD, PhD,¶¶ Richard A. Scolyer, MD,###  
Xiaowei Xu, MD, PhD,# Sook Jung Yun, MD, PhD,\*\*\* Roxana Obregon, BA,\*  
Pedram Yazdan, MD,\* Chelsea Cooper, BA,\* Bing Bing Weitner, MS,†††  
Alfred Rademaker, PhD,††† and Raymond L. Barnhill, MD§

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

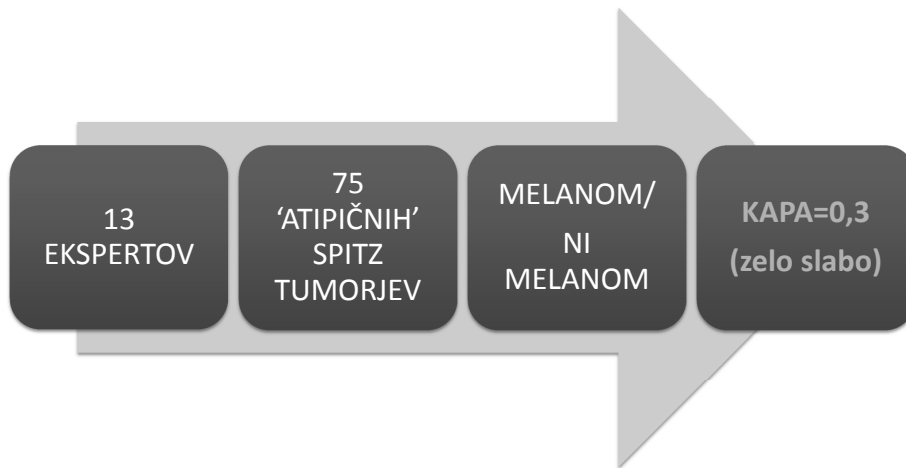
experts were: consumption of the epidermis, atypical mitoses, high-grade cytologic atypia, and mitotic rate. Conversely, the histomorphologic features that most correlated with disease progression were: frequent mitoses, deep mitoses, asymmetry, high-grade cytologic atypia, and ulceration. The presence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

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

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

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

## ATYPICAL SPITZ TUMOR - Konceptualni problem -



**UPS!  
I DID IT,  
AGAIN!**



PAGETOIDNA PROLIFERACIJA



PORABA EPIDERMISA



MATURACIJA



LIMFATIČNI AGREGATI



NIMAJO NAPOVEDNE VREDNOSTI



ATIPIČNI  
SPITZ TUMOR

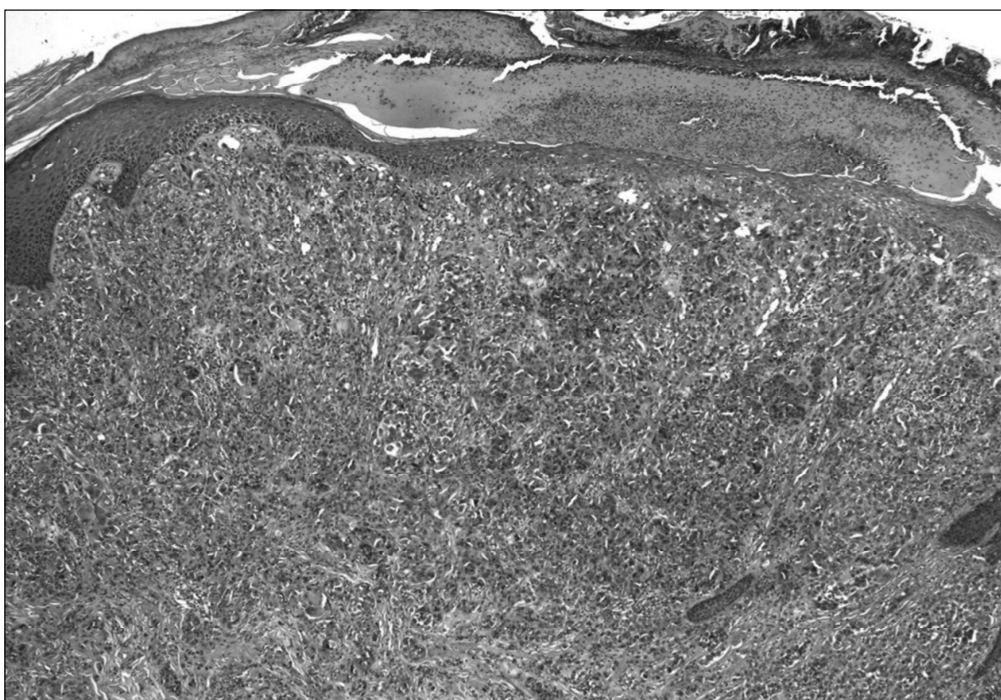
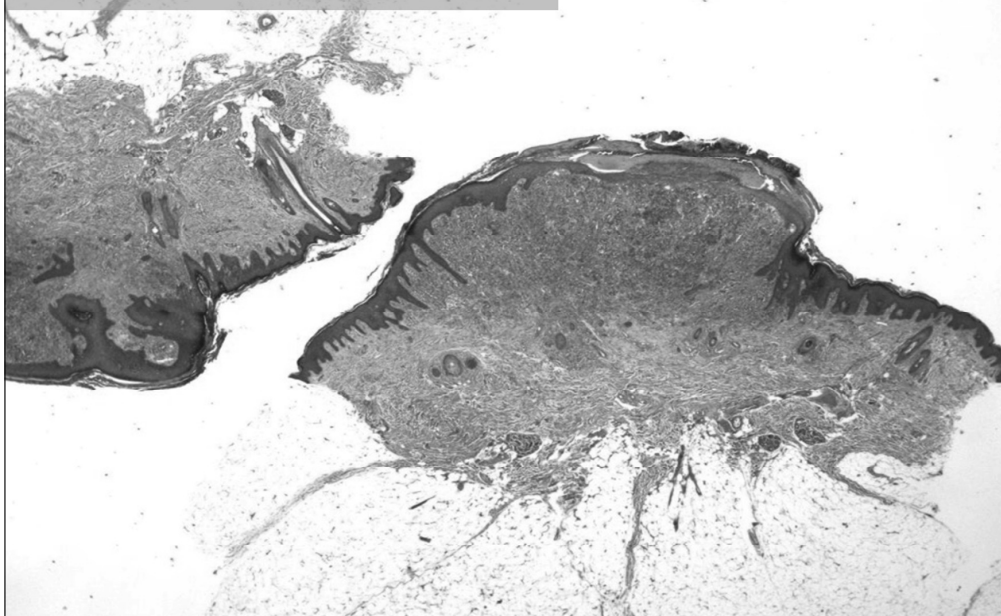
?

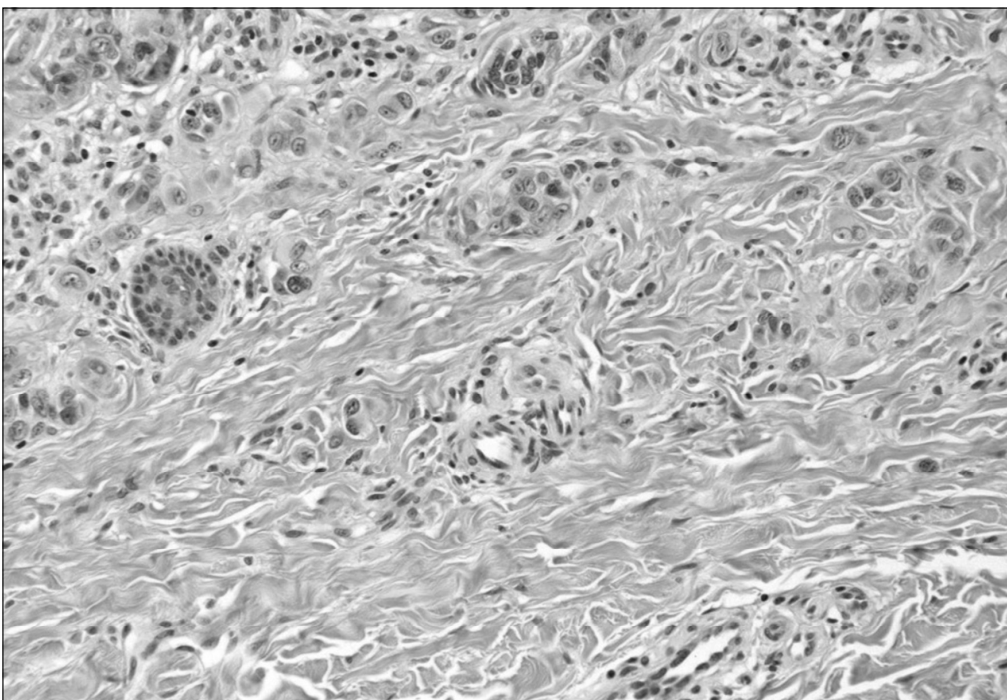
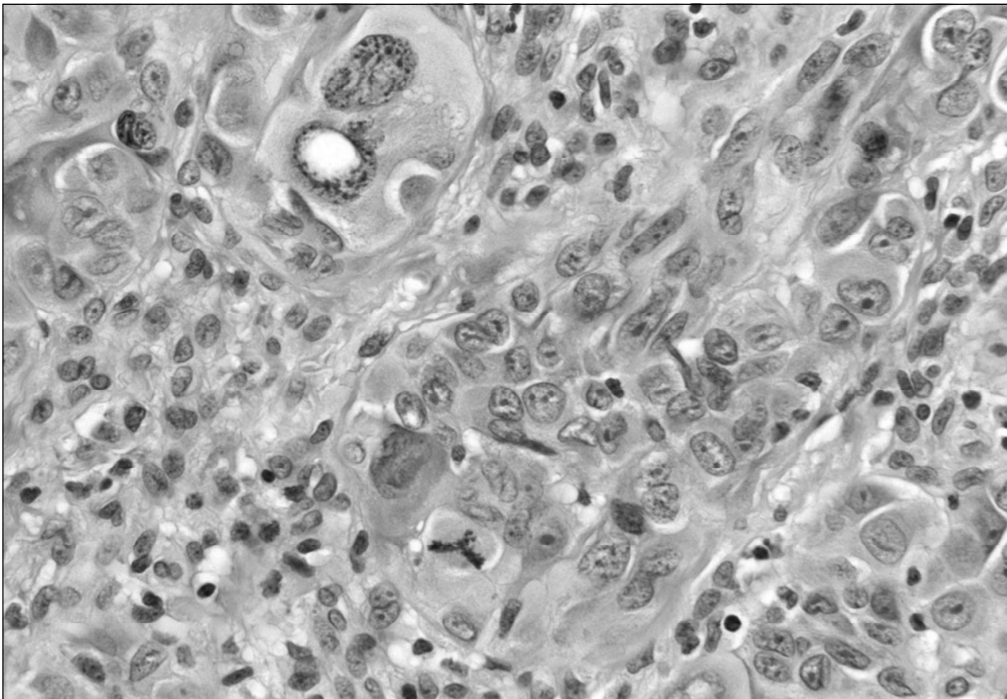
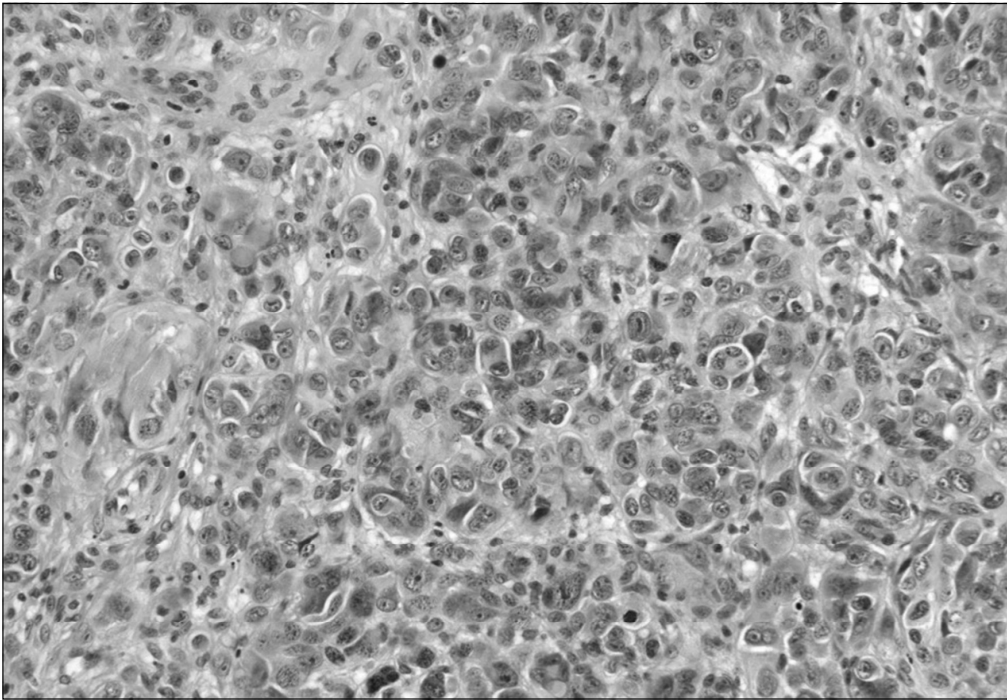
?

?

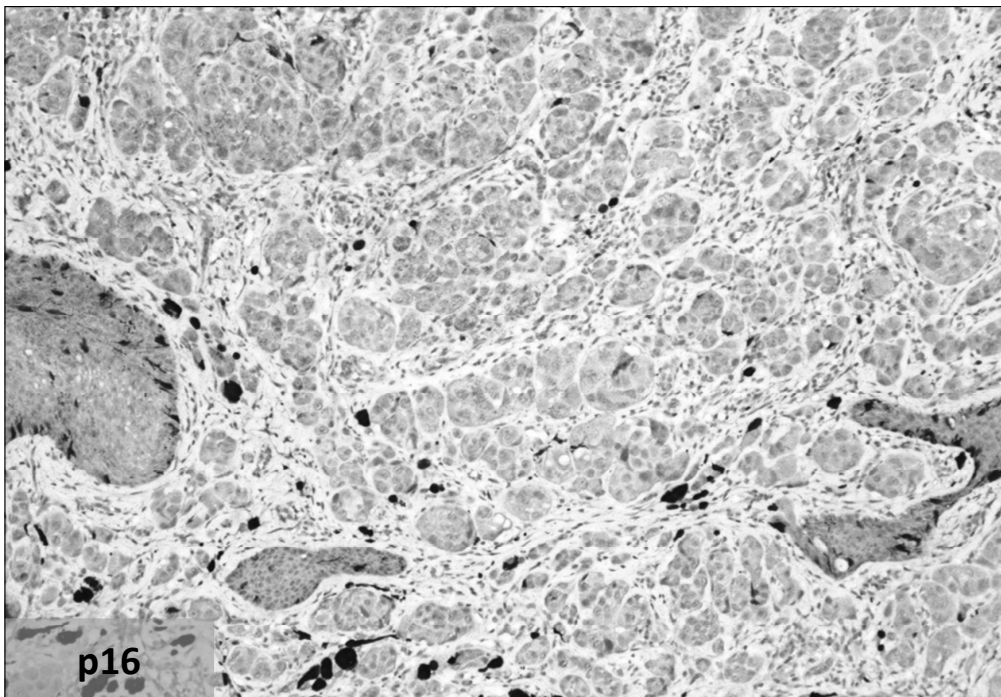
\*  
ATIPIČNI SPITZ NEVUS  
JE  
GENETSKO  
HETEROGENA SKUPINA  
MELANOCITNIH PROLIFERACIJ  
!

FANTEK, STAR 2 LETI, 1 MESEC









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

*Bryan Gammon, MD, Beth Beilfuss, BS, Joan Guitart, MD, and Pedram Gerami, MD*

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

complementary to the standard melanoma FISH assay. Hence, in this study, we validated the efficacy of 9p21/Cep9 as a diagnostic FISH assay in melanoma, and demonstrated its complementary effect to the standard FISH assay. 9p21 may be particularly helpful in lesions with spitzoid morphology.

**Key Words:** spitzoid melanoma, FISH, 9p21

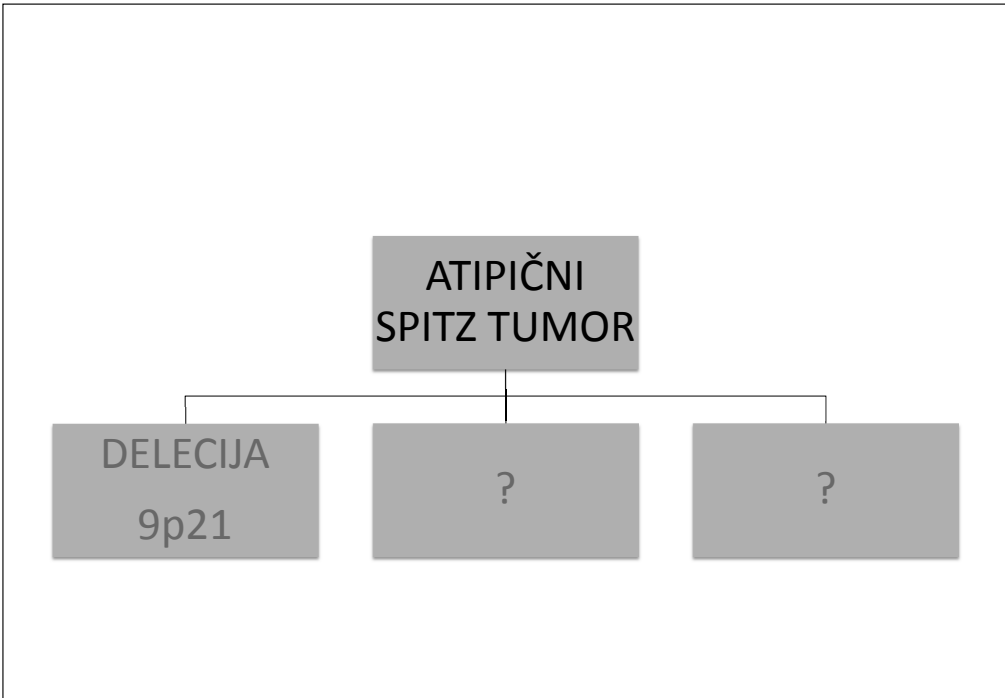
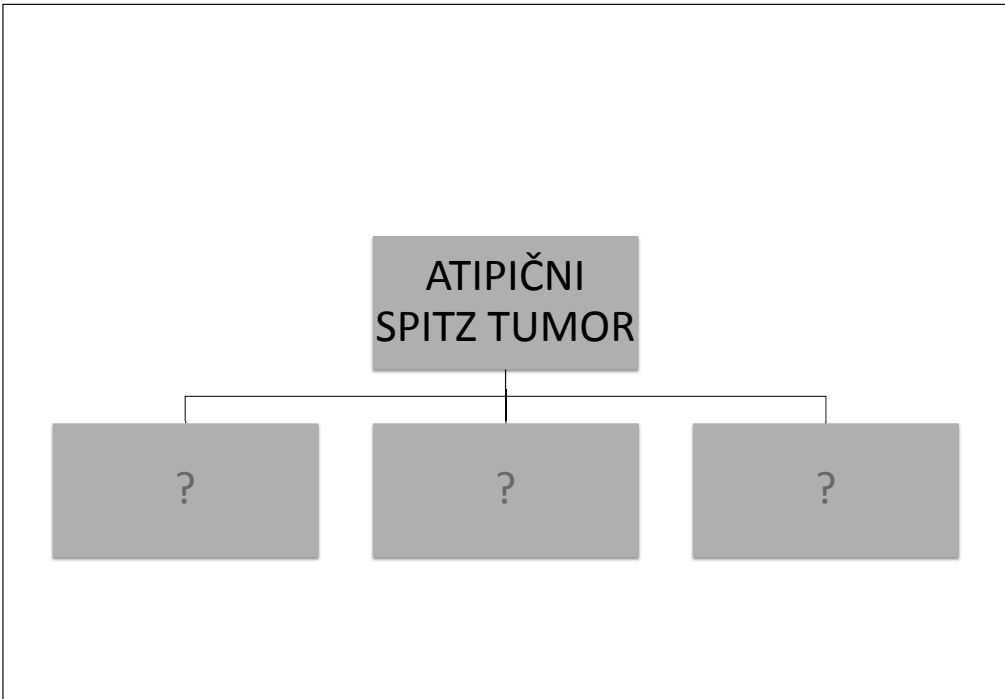
*(Am J Surg Pathol 2012;36:81-88)*

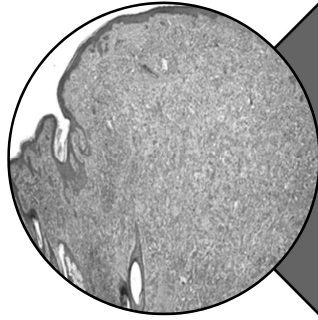
## **HOMOZIGOTNA DELECIJA 9p21 OMOGOČA RAZLIKOVANJE MED SPITZOIDNIM MELANOMOM IN SPITZOIDNIMI PROLIFERACIJAMI Z BENIGNIM POTEKOM**



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

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





## WIESNERJEV NEVUS (BAP-om)

### WIESNERJEV MELANOCITNI NEVUS

#### DVE NEODVISNI DRUŽINI

1.  
MULTIPLE  
KOŽNE  
SPREMEMBE

2.  
EPITELIOIDNA  
SPITZOIDNA  
MORFOLOGIJA

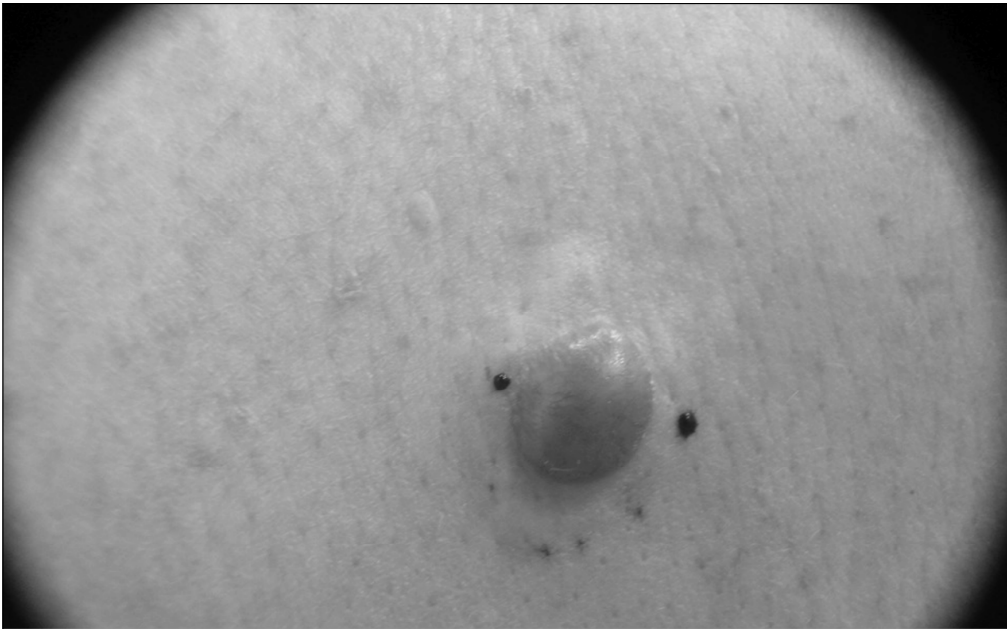
3.  
DRUGA  
DEKADA  
ŽIVLJENJA

4.  
POVEČANO  
TVEGANJE ZA  
MELANOM:  
KOŽA,  
OČESNO  
OZADJE

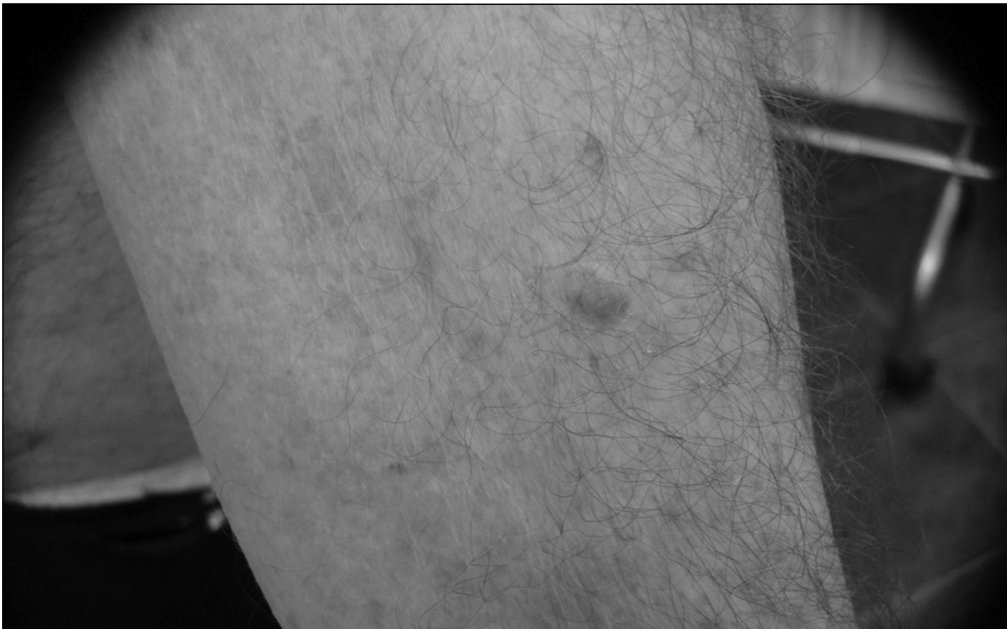
Wiesner T et al. Nat Genet 2011; 43: 1018-1021.



PICTURE COURTESY OF ZLATKO MARUŠIĆ, MD



PICTURE COURTESY OF ZLATKO MARUŠIĆ, MD

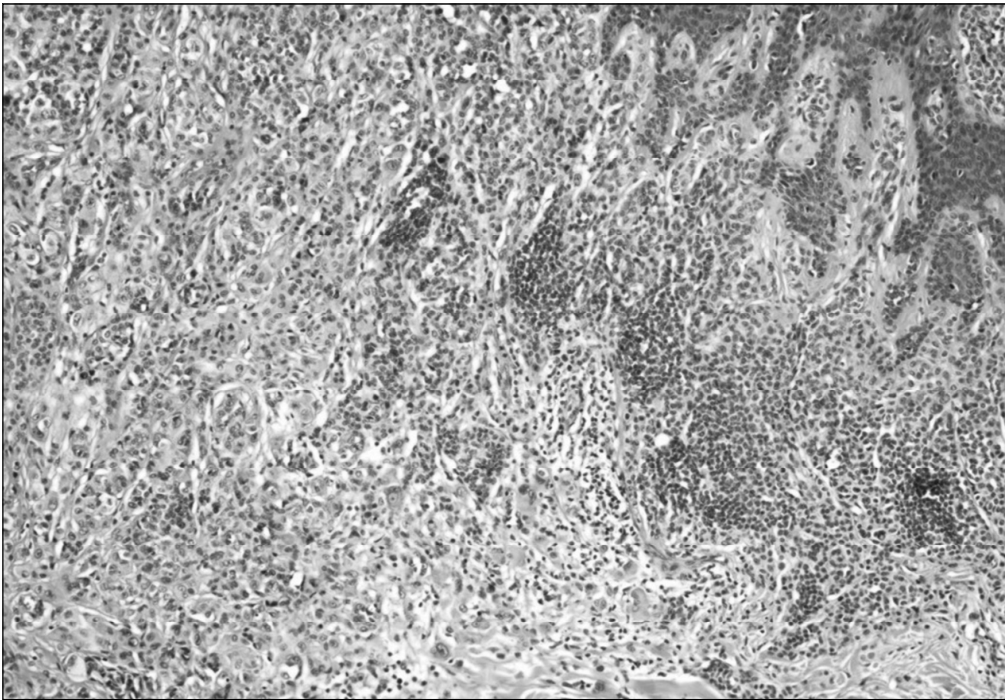
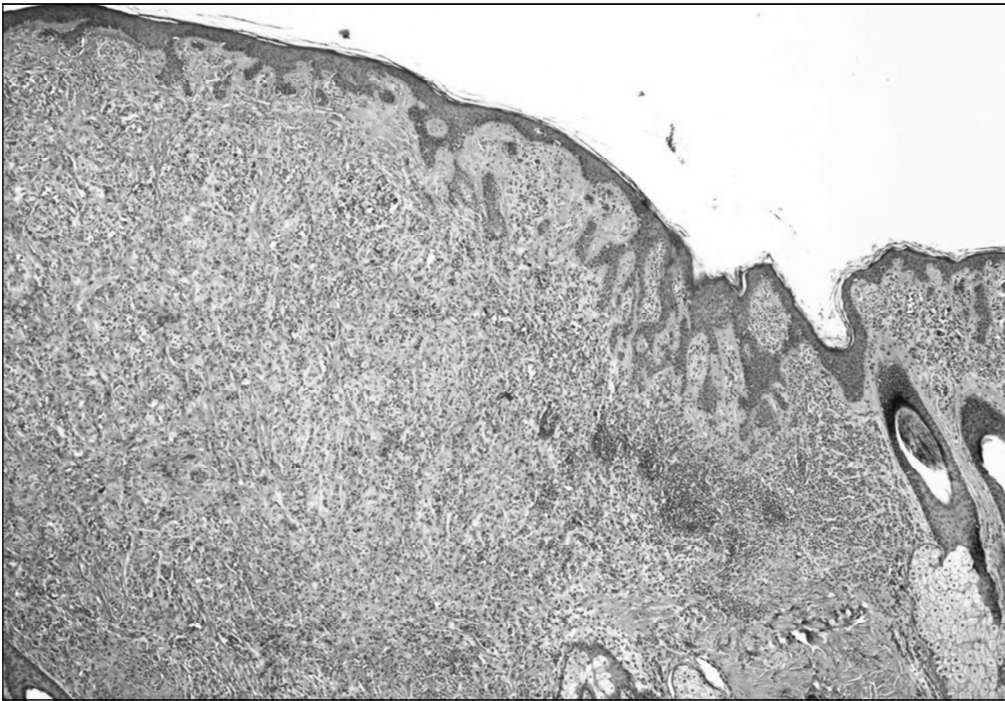
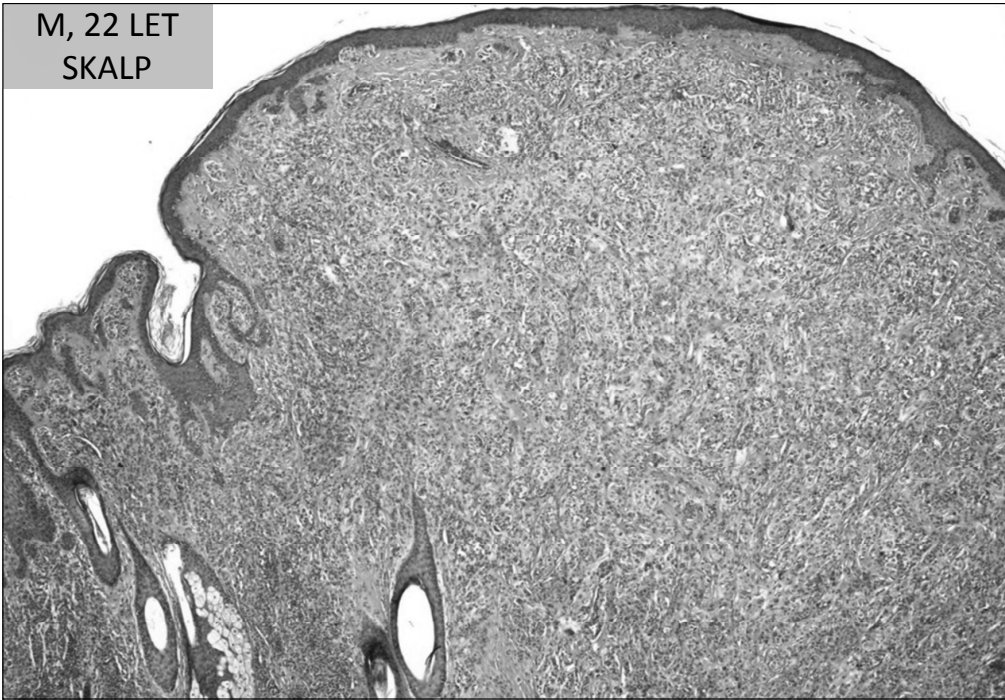


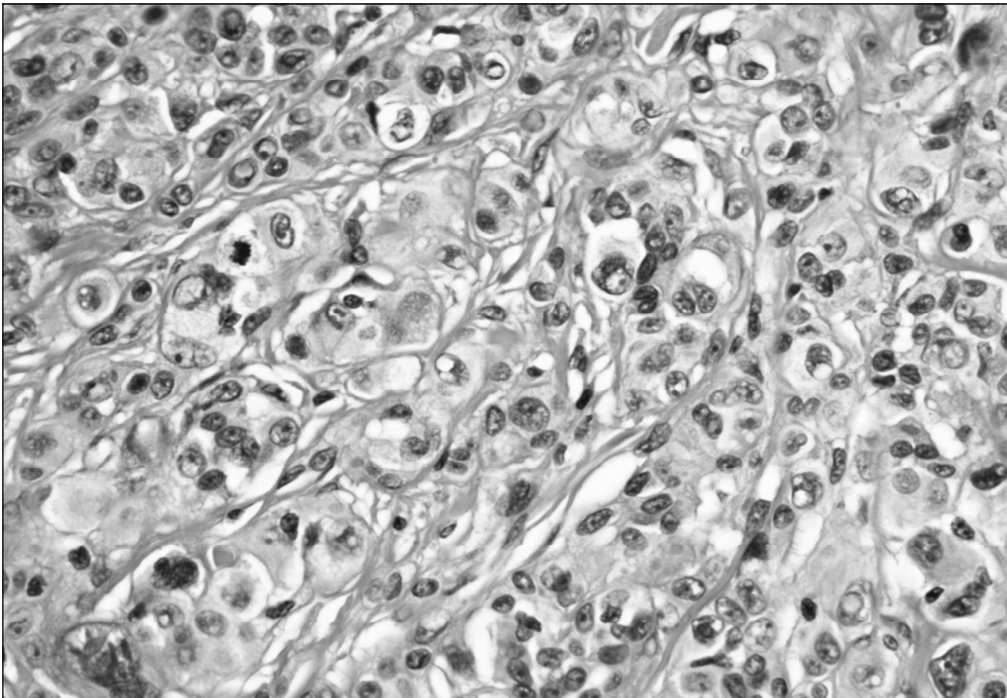
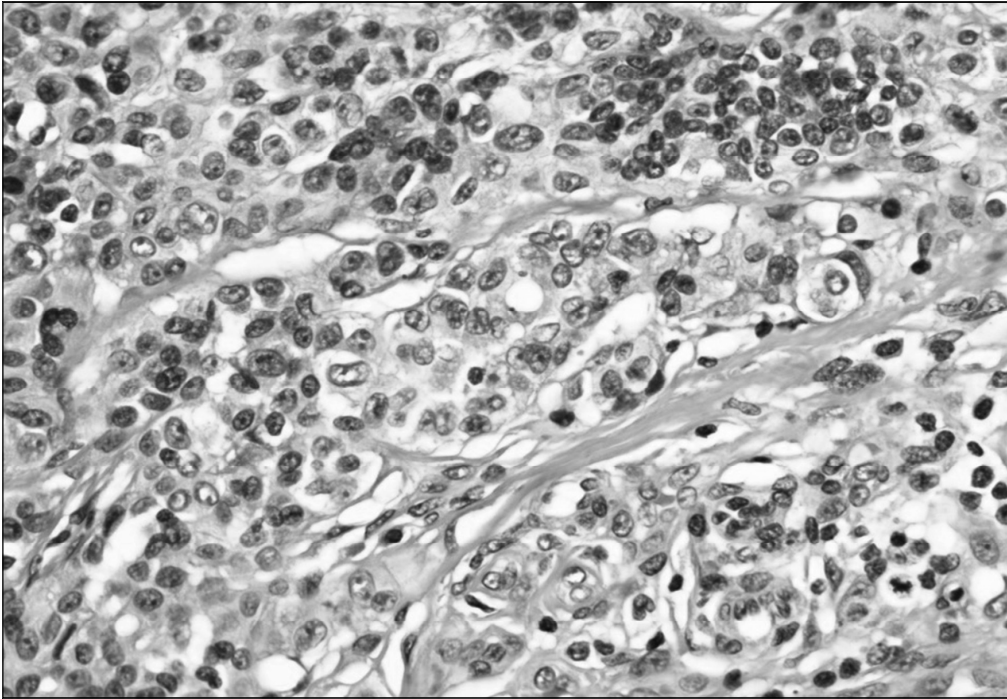
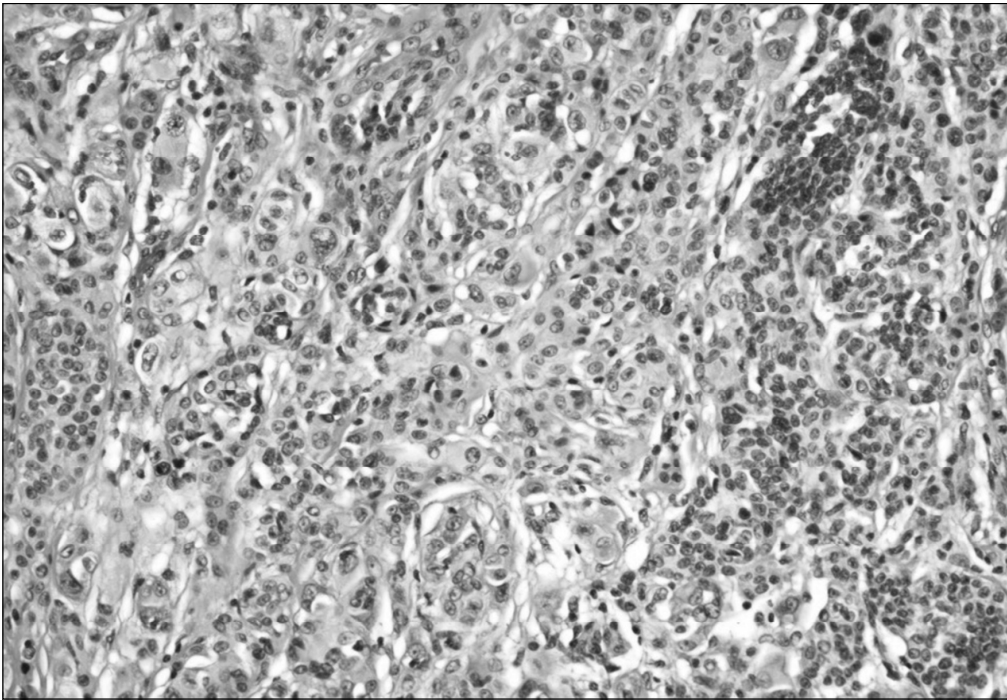
PICTURE COURTESY OF ZLATKO MARUŠIĆ, MD



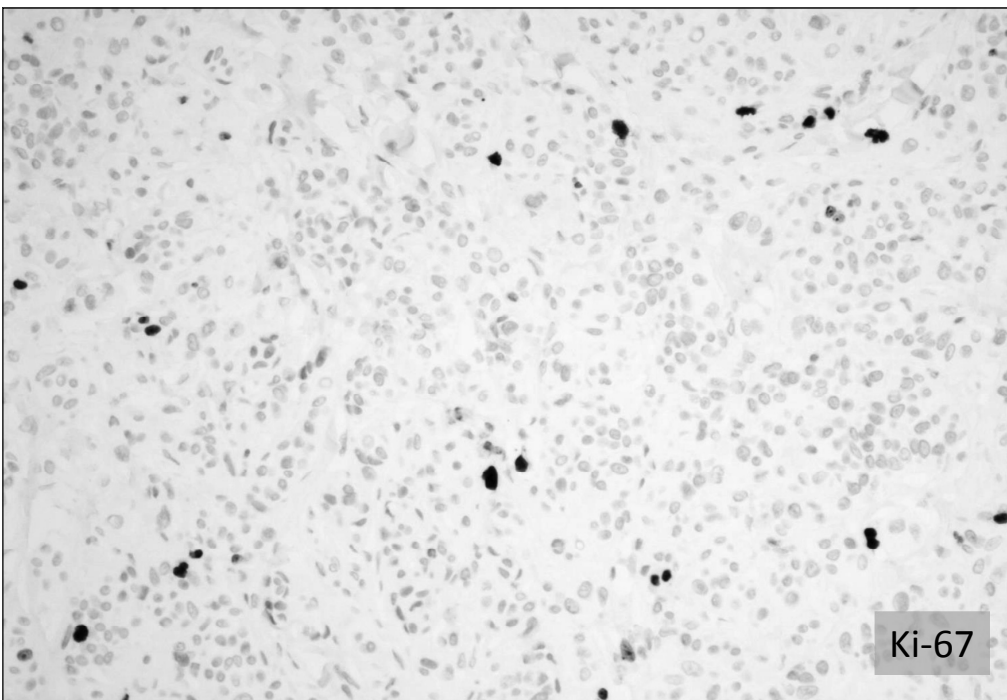
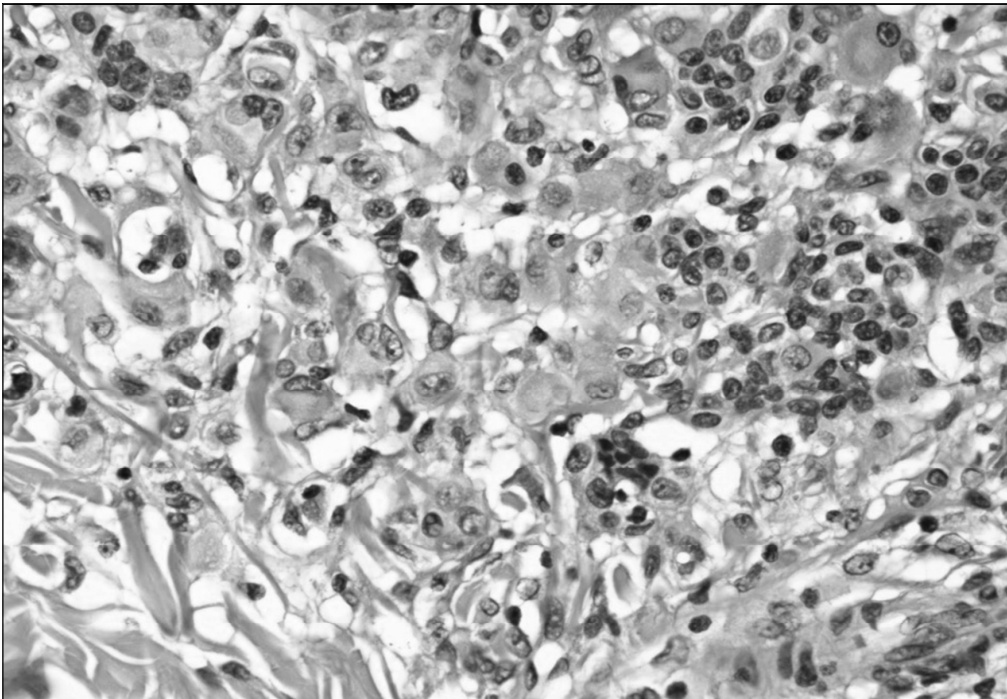
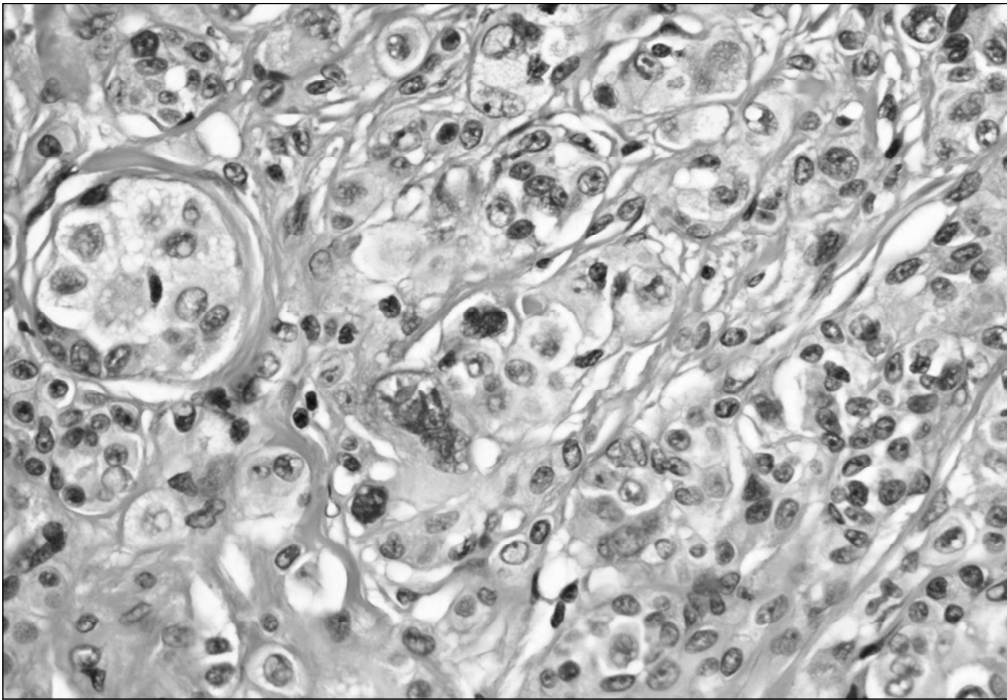
PICTURE COURTESY OF ZLATKO MARUŠIĆ, MD

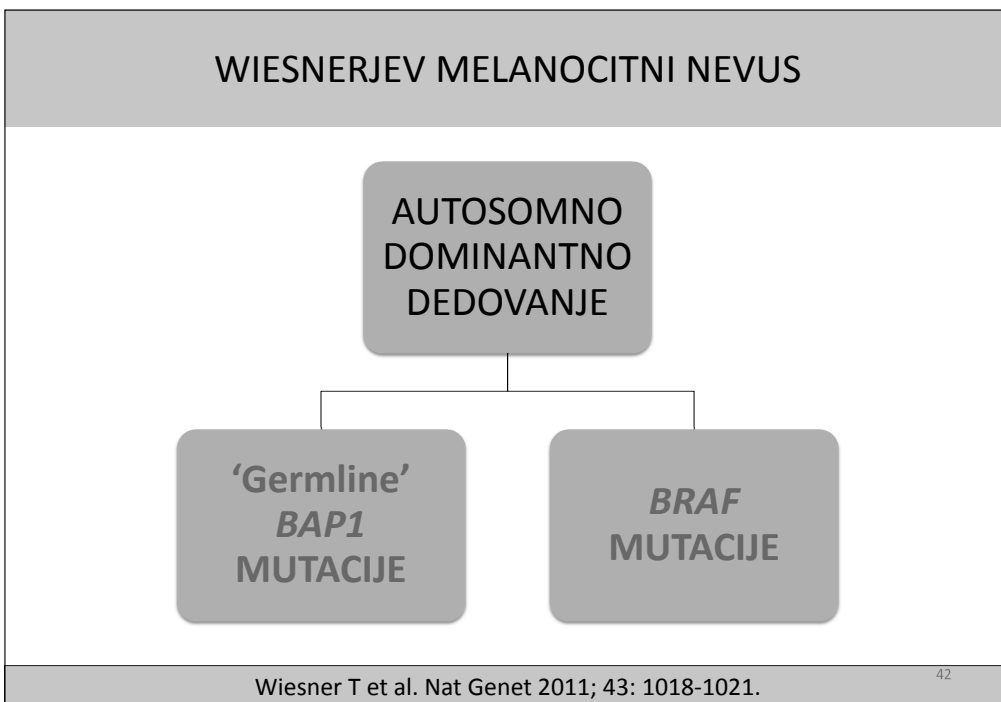
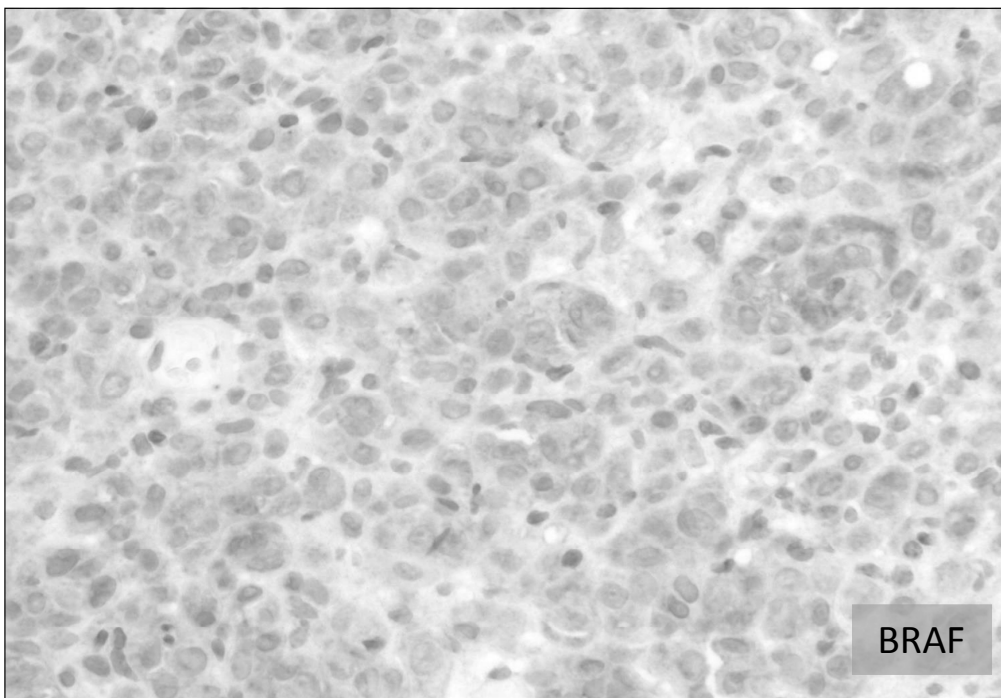
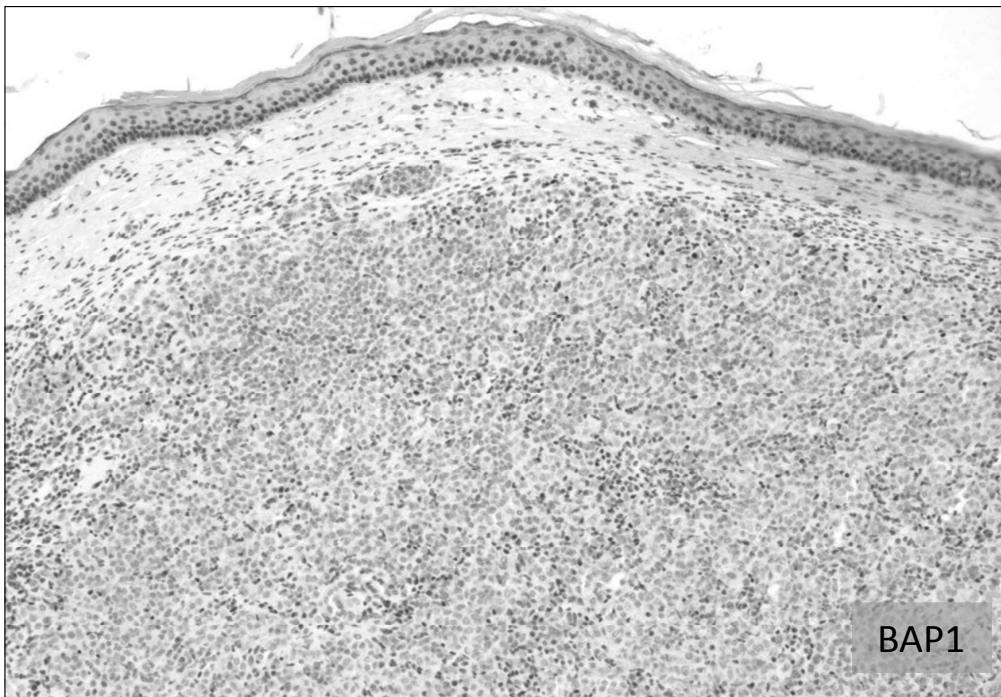
M, 22 LET  
SKALP







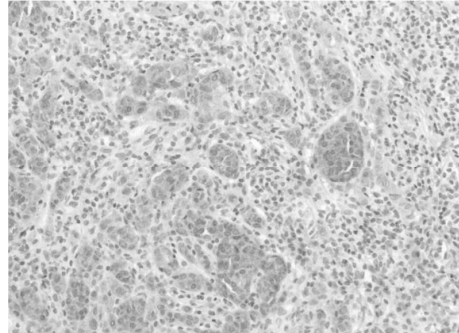
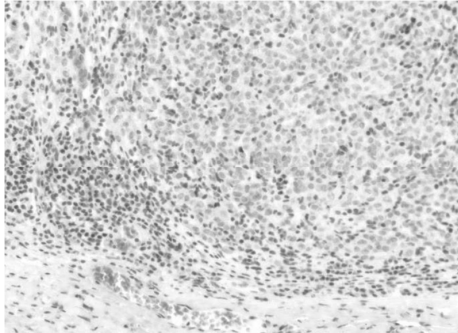




## WIESNERJEV MELANOCITNI NEVUS

- Molekularna genetika -

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



## WIESNERJEV MELANOCITNI NEVUS



Wiesner T et al. Am J Surg Pathol 2012; 36: 818-830.

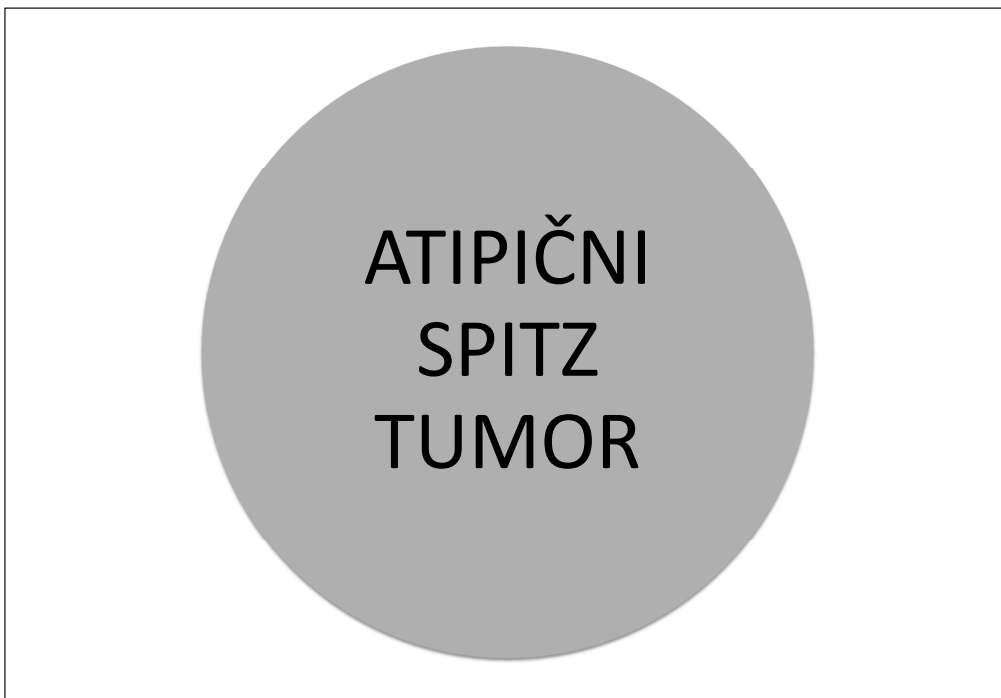
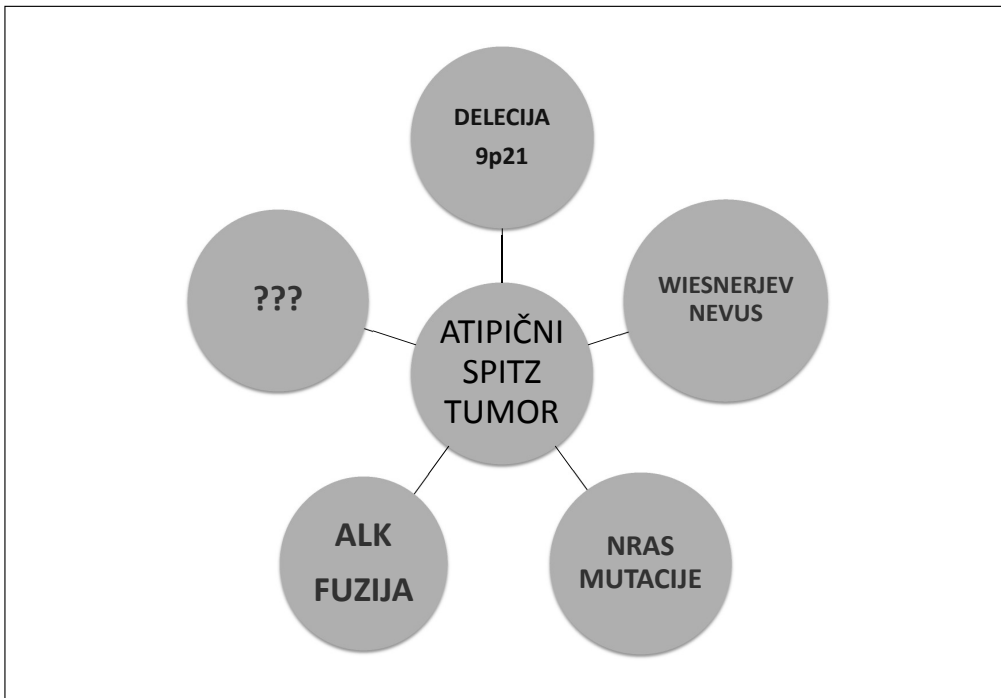
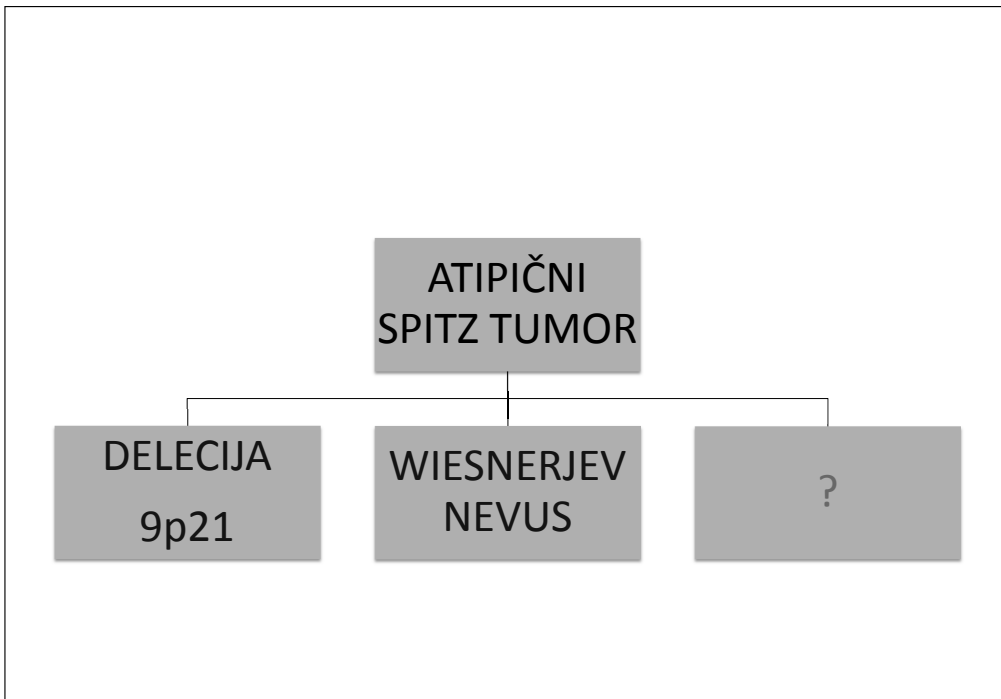
44

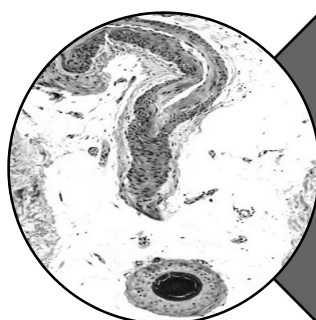
## MELANOCITNI IN OSTALI TUMORJI Z MUTACIJO *BAP1*

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

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







## NAJPOGOSTEJŠI VZROKI NEUSTREZNIH DIAGNOZ

### Najpogostejši vzroki neustreznih diagnoz



Neustrezen vzorec za histološko preiskavo



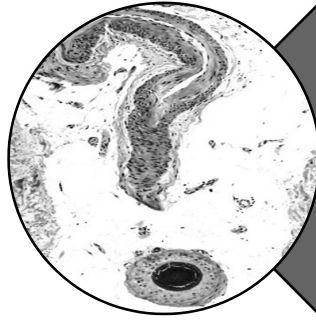
Neustrezni klinični podatki



Pomanjkanje izkušenj patologa



Subjektivnost histoloških parametrov za oceno melanocitnih sprememb

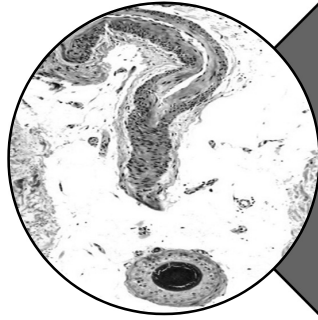


NEUSTREZEN  
VZOREC



DELNE EKSCIZIJA/BIOPSIJA

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



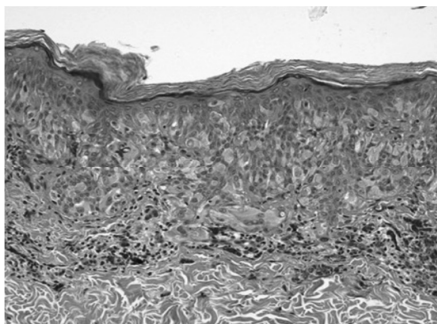
## KLINIČNI PODATKI

## KLINIČNI PODATKI

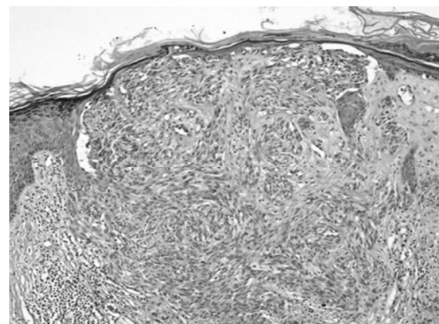
- LOKALIZACIJA
- STAROST
- ANAMNEZA
  - koliko časa
  - kako hitro
  - predhodni posegi
  - ...

### ZAKAJ JE POMEMBNA STAROST BOLNIKA?

5 let



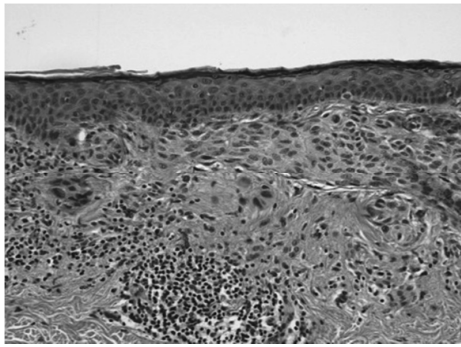
68 let



Spitz nevus / Spitzoidni melanom

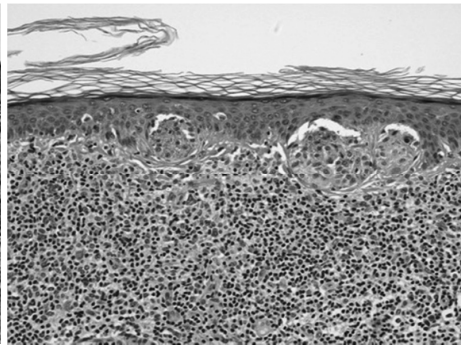
ZAKAJ JE POMEMBEN PODATEK O PREDHODNEM POSEGU?

55 let



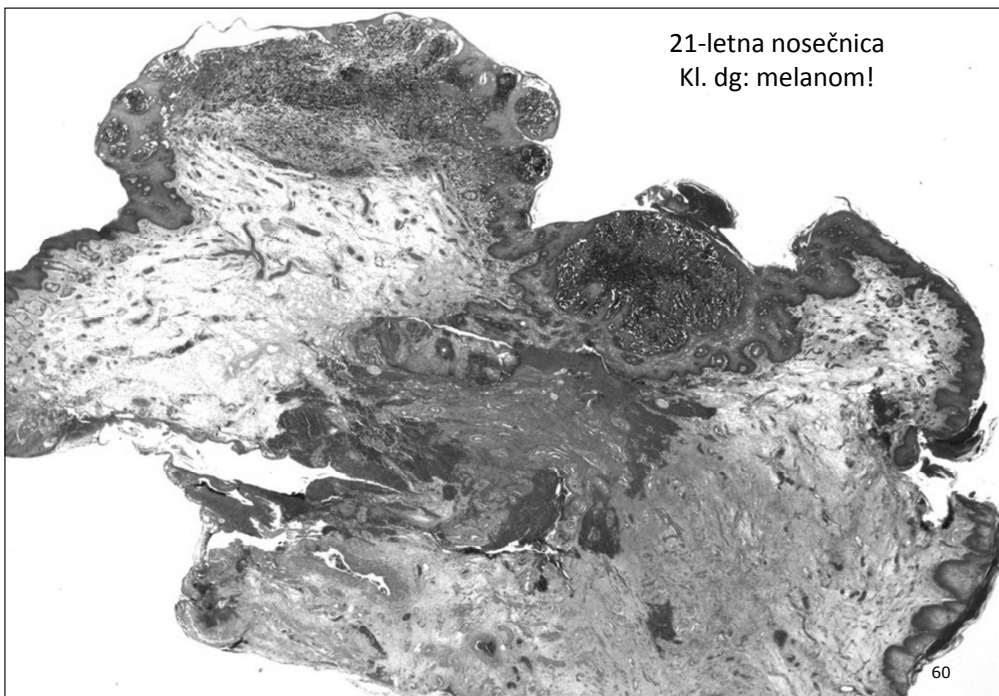
Melanom

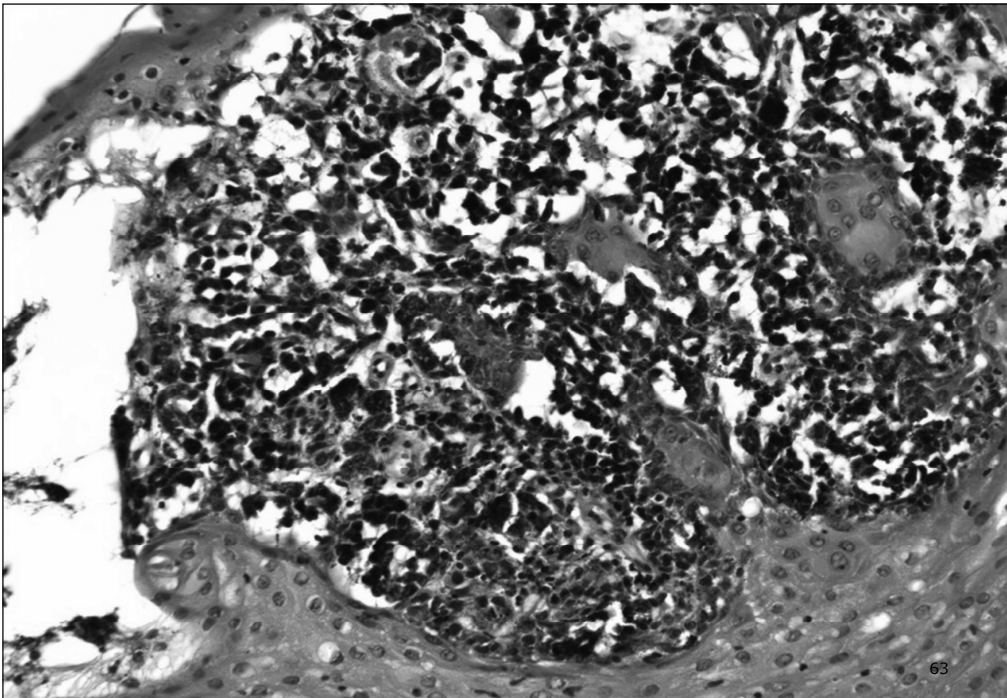
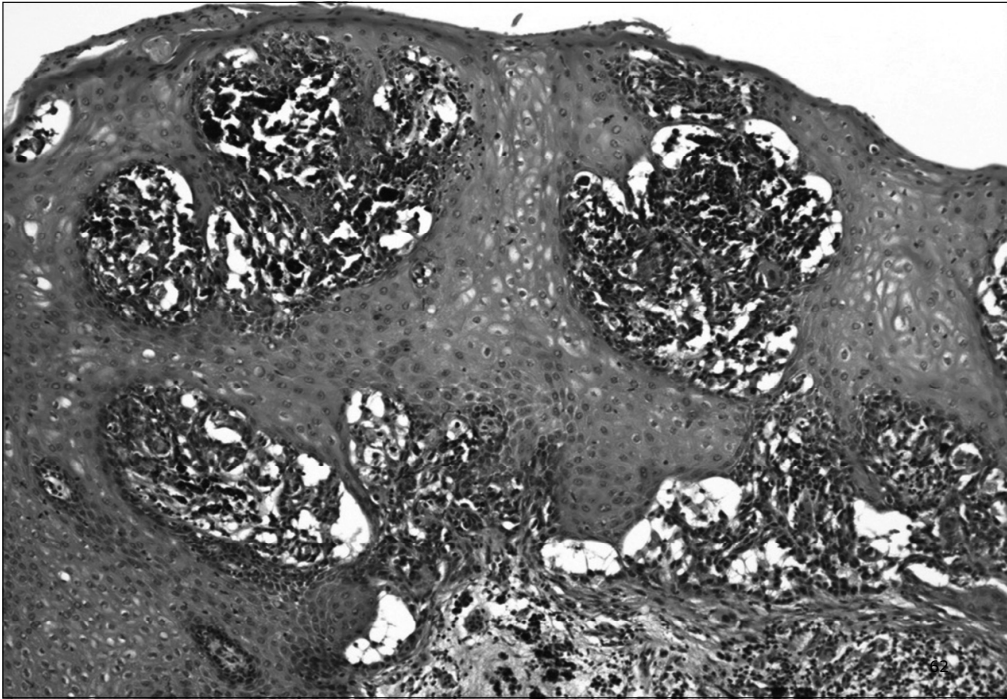
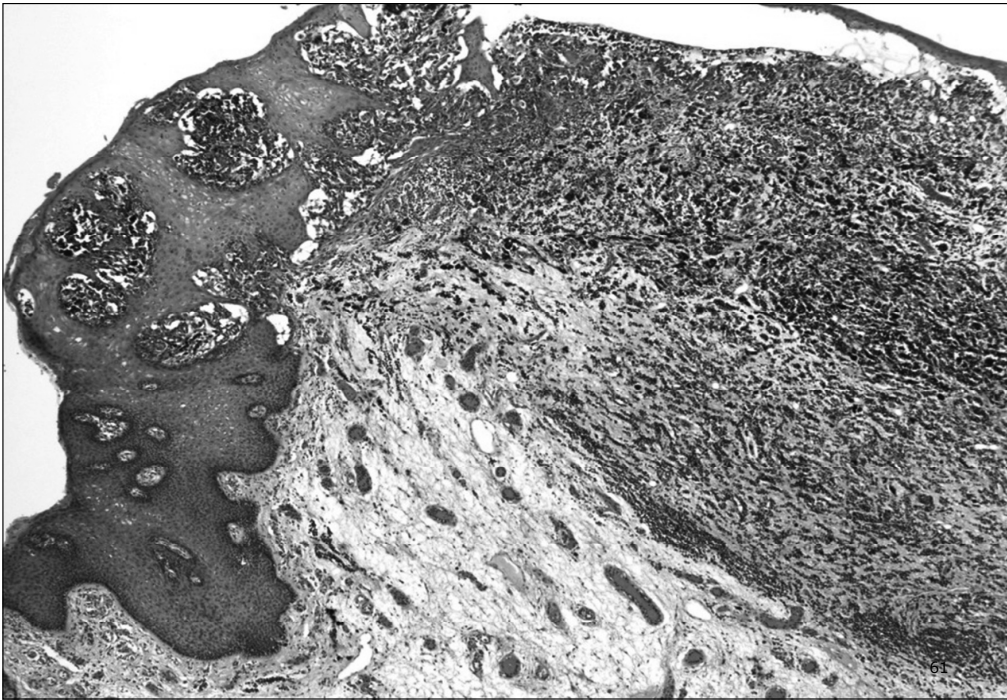
15 let



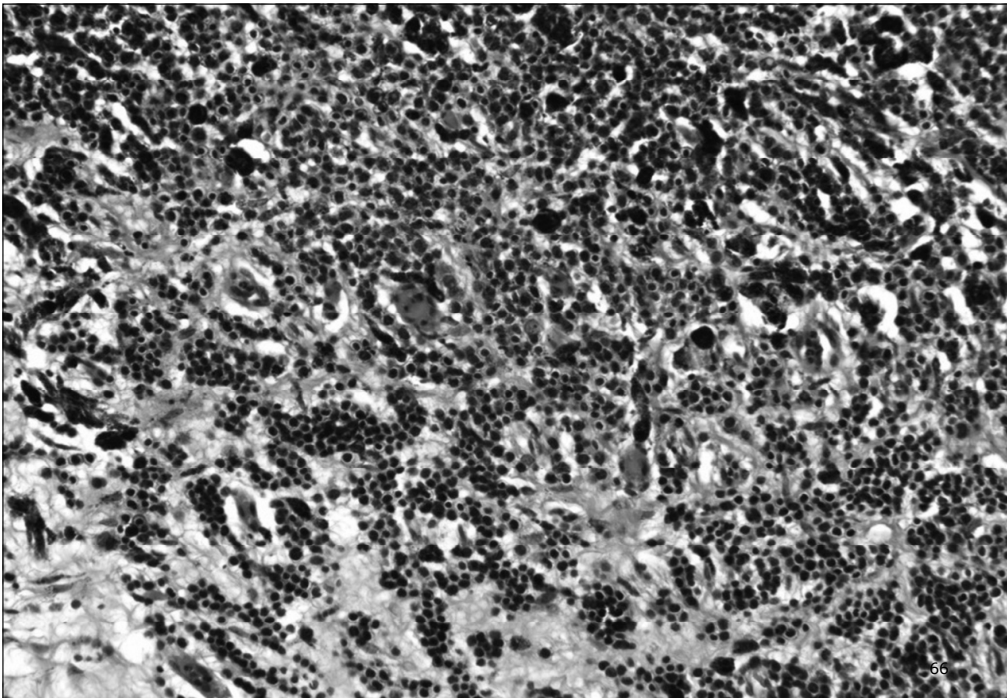
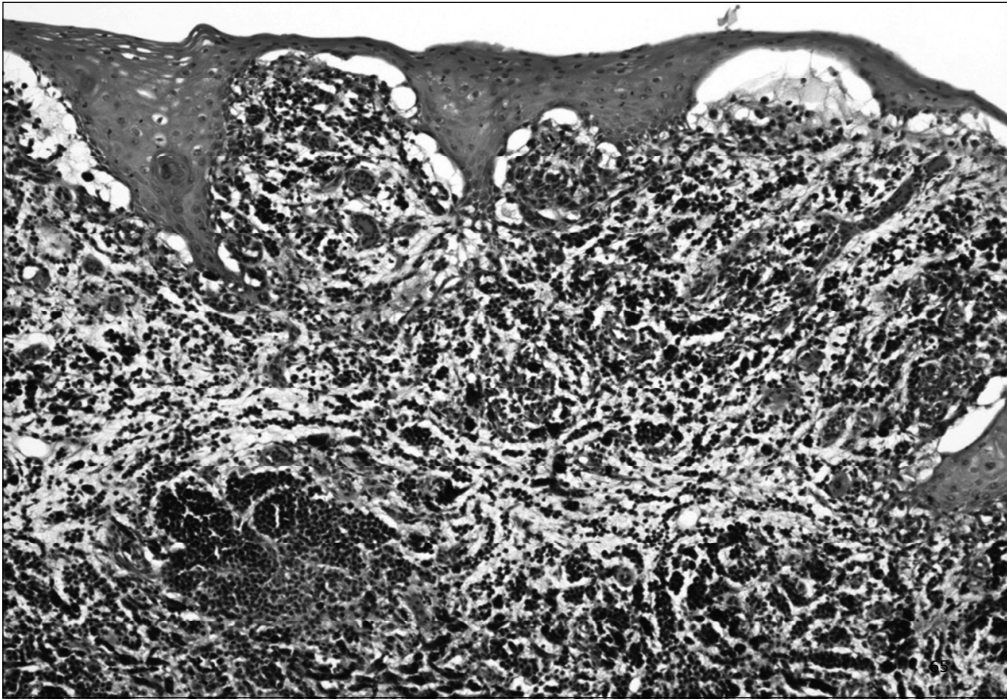
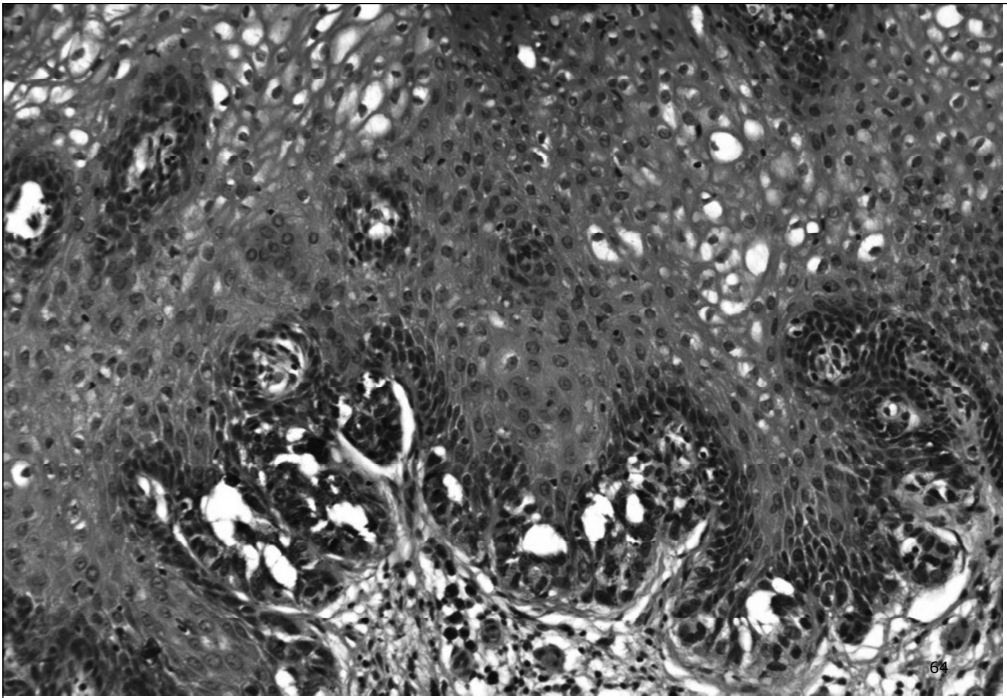
Rekurentni nevus

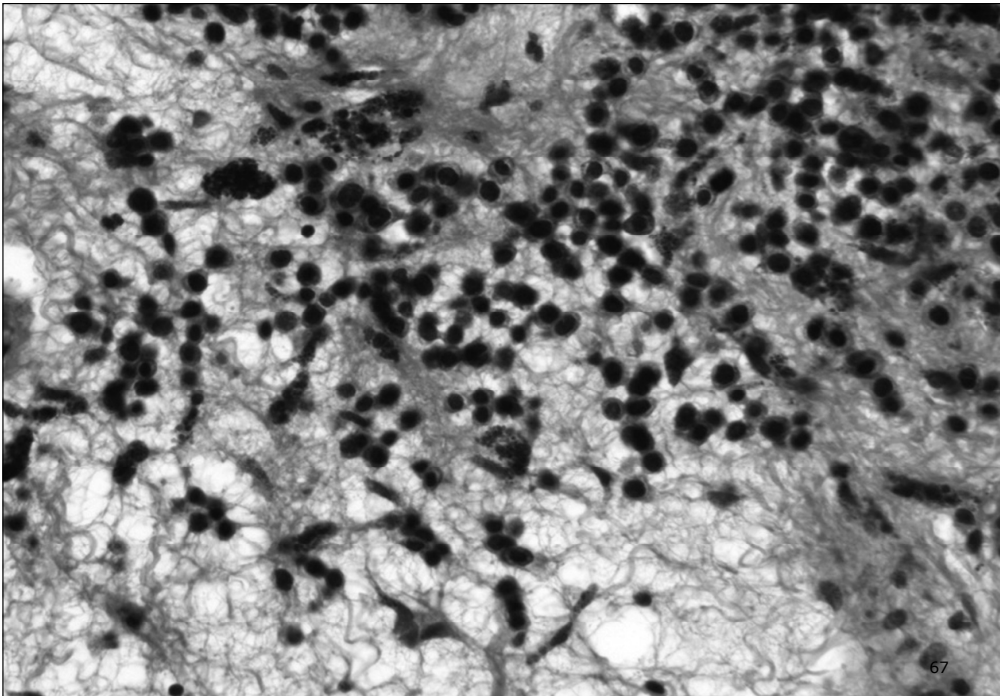
ZAKAJ JE POMEMBEN PODATEK O LOKALIZACIJI?



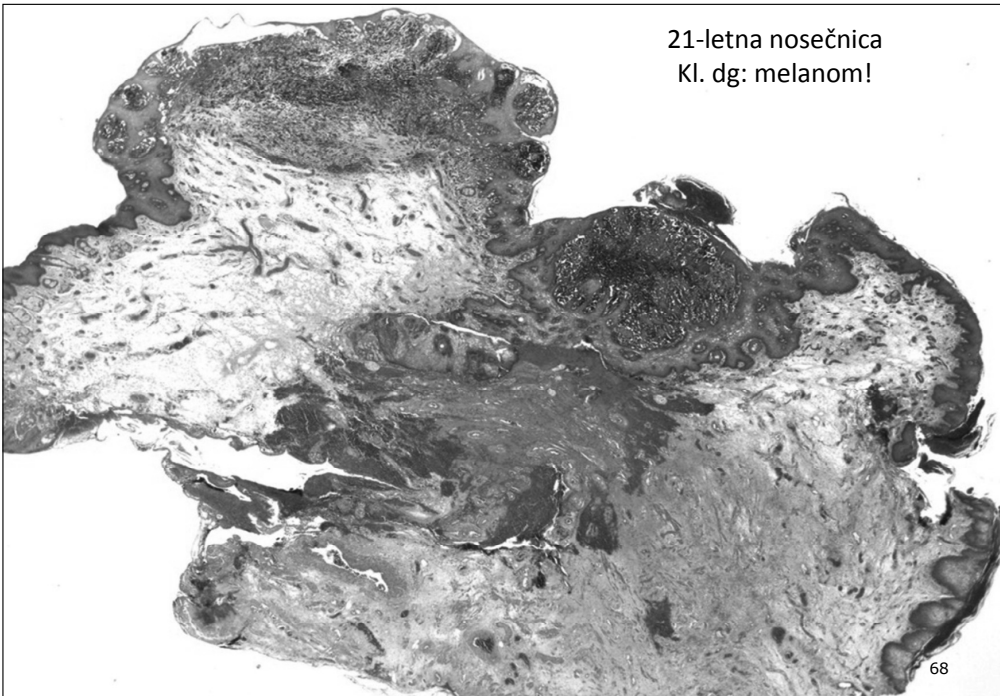








67



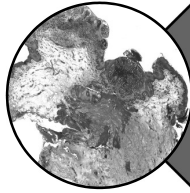
21-letna nosečnica  
Kl. dg: melanom!

68

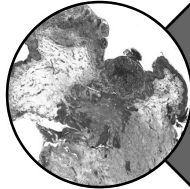
## MELANOCITNI NEVUS VULVE



## Melanocitni nevusi na posebnih mestih

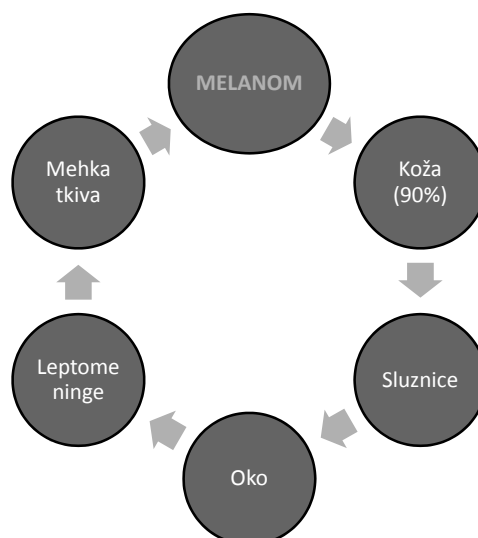


Arhitekturne in  
citološke  
posebnosti,



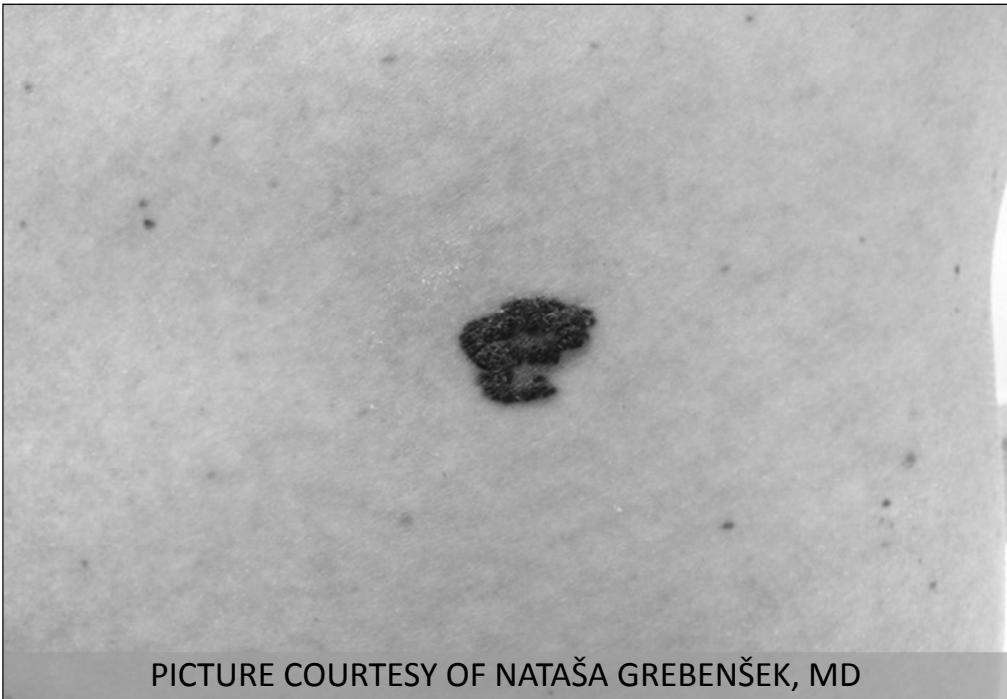
ki na običajnih  
mestih niso  
prisotne!

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

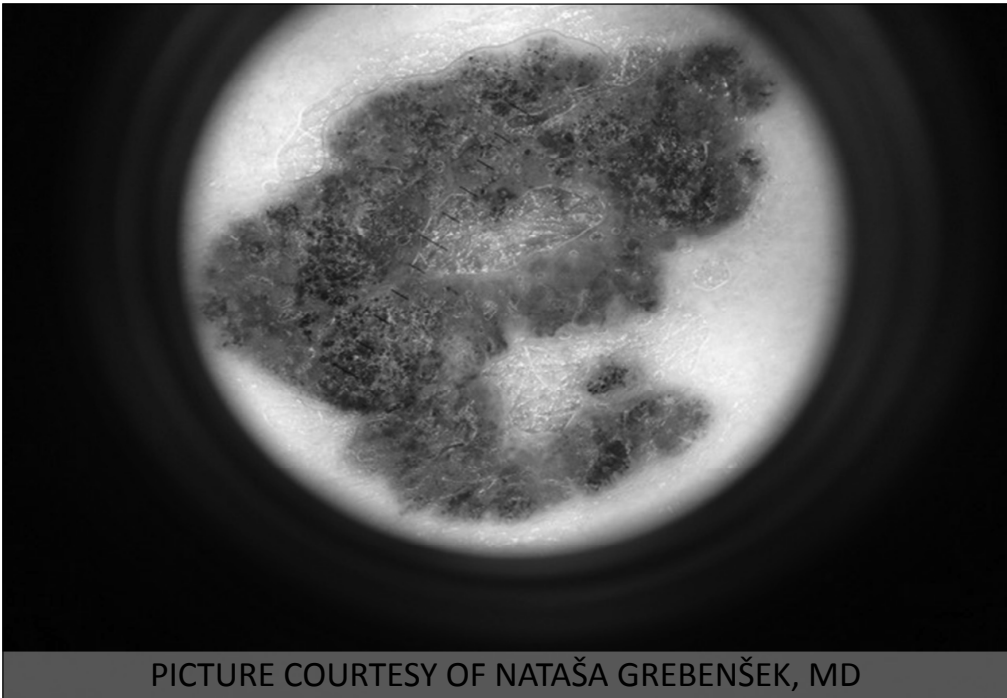




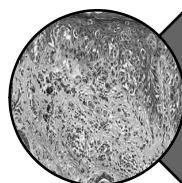
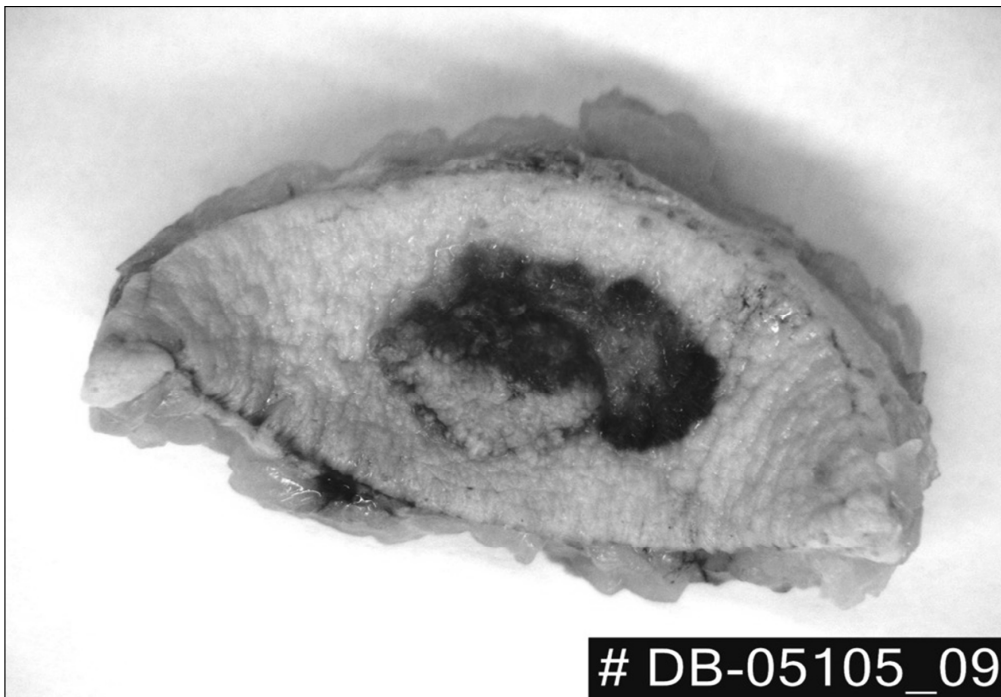
PICTURE COURTESY OF NATAŠA GREBENŠEK, MD



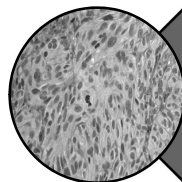
PICTURE COURTESY OF NATAŠA GREBENŠEK, MD



PICTURE COURTESY OF NATAŠA GREBENŠEK, MD



Melanom praviloma  
vznikne znotraj  
epidermisa.

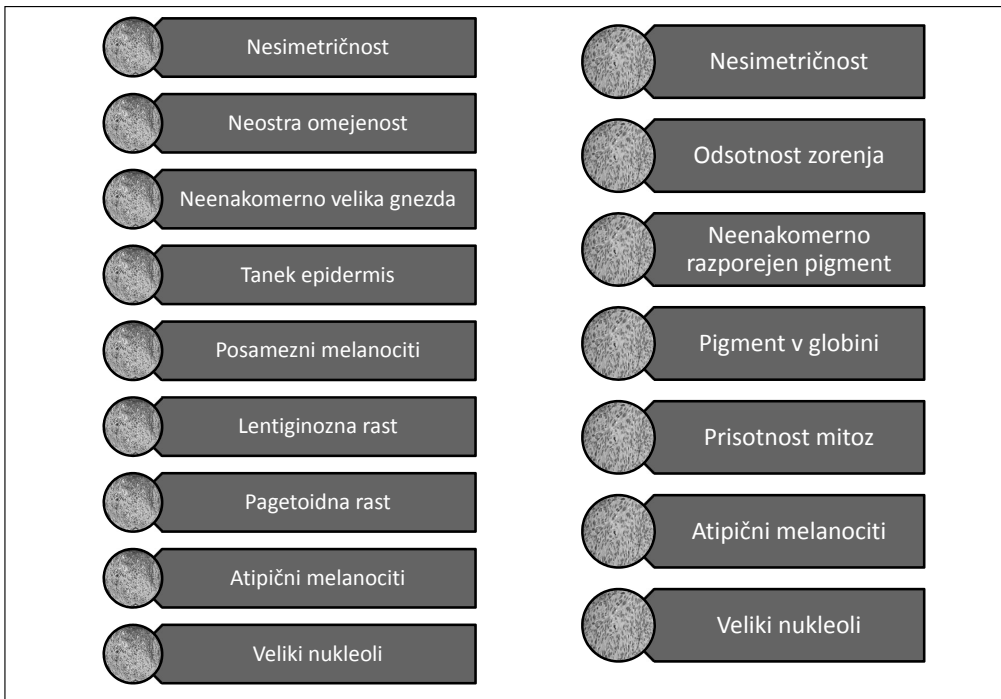


Primarni intradermalni  
melanomi so izjemno  
redki

Histološki kriteriji  
za melanom

**Arhitekturni**

**Citološki**



### Histološke različice melanoma

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

### Histološke različice melanoma

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

## Desmoplastični melanom

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



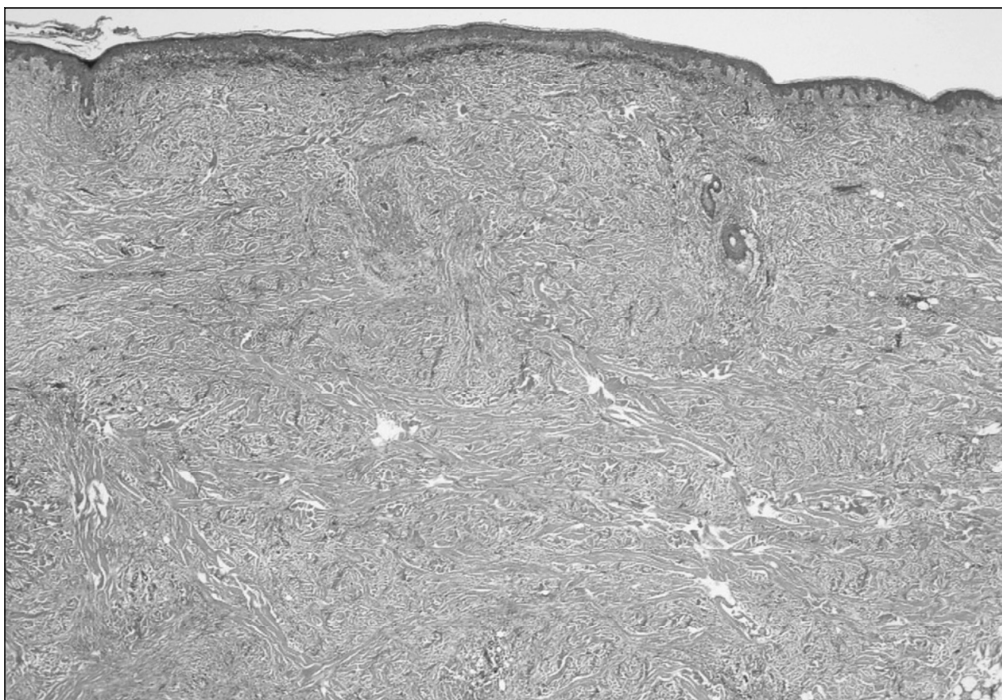
Klinična diagnoza pogosto neznačilna!

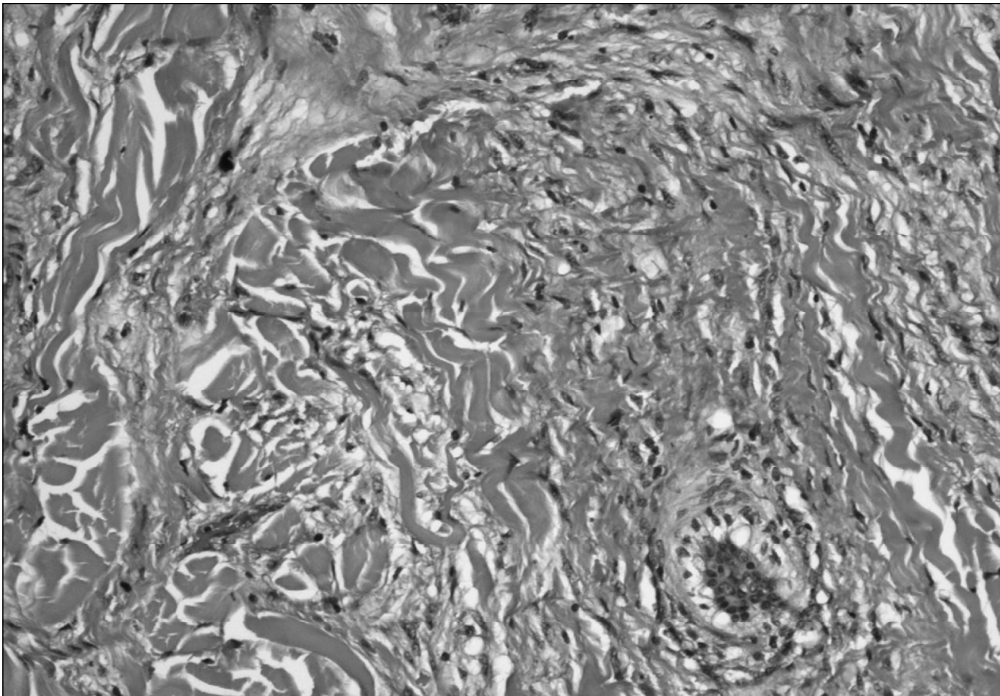
### DESMOPLASTIC MALIGNANT MELANOMA (A RARE VARIANT OF SPINDLE CELL MELANOMA)

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

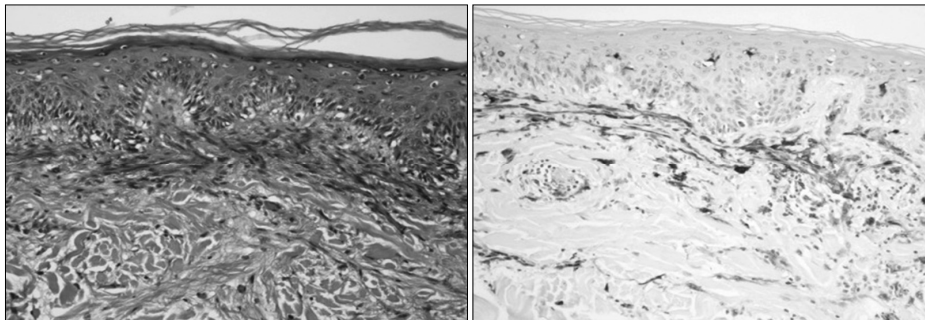
**This is a detailed report of seven cases presenting a peculiar sequence of events which, starting from inconspicuous superficial melanotic lesions, generally located in the head and neck regions leads to the production of bulky subcutaneous tumefactions. These have the clinical and histologic appearance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

Cancer 1971; 28: 914-936



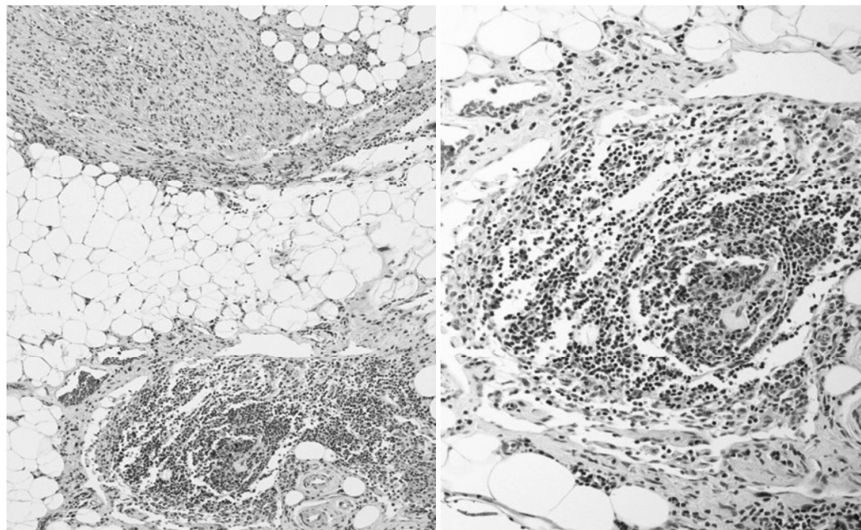
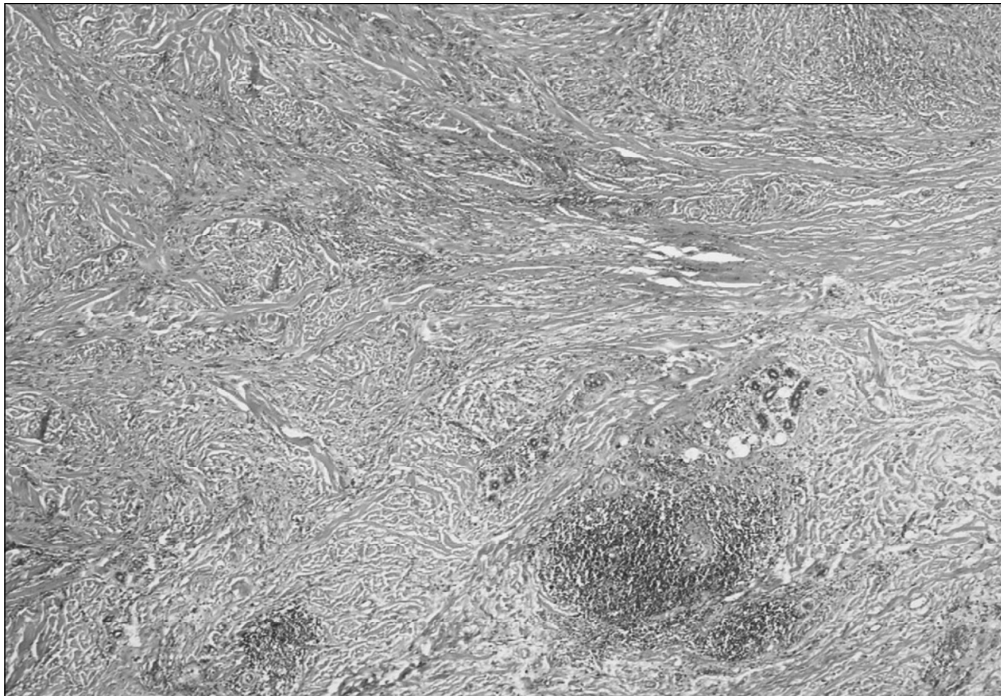


Velik delež dezmozoplastičnih melanomov nima epidermalne melanocitne komponente



Uporabni histološki parameter:

Limfatični agregati oziroma folikli  
so pogosto prisotni  
na obrobju lezije



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

## Neurotropic melanoma

### A variant of desmoplastic melanoma

**ABSTRACT** We report a group of neuroid, cutaneous tumors that are usually associated with, or preceded by a melanocytic dysplasia. For this clinicopathologic entity we have chosen the term *neurotropic melanoma*.

The neurotropic melanoma is a cutaneous fibrous tumor whose clinical course is characterized by local infiltration, multiple recurrences, and commonly by metastases. Its microscopic picture is characterized by atypical "neuroma-like" patterns, by poorly defined margins, and by neurotropism. Its early or precursory melanocytic dysplasias include lentigo maligna (actinic or lentigo maligna variant), and a melanoma with borderline cytologic characteristics (minimal deviation variant). A third type is not preceded by a recognizable melanocytic dysplasia: it has "neuroma-like" qualities at its inception (*de novo* variant).

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

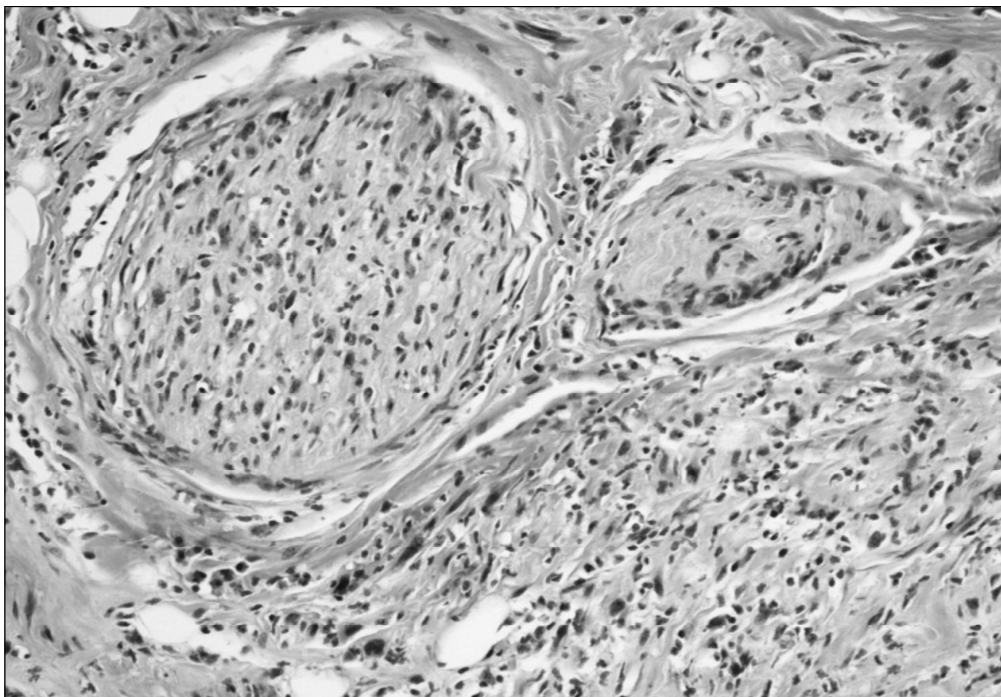
*Am J Surg Pathol* 3: 301-311, 1979.

#### INTRODUCTION

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

Desmoplastic melanomas are uncommon fibrous tumors whose individual spindle cells are isolated in a dense fibrous matrix.<sup>(6,14,25)</sup> Desmoplasia is most commonly associated with a lentiginous radial component and a spindle cell vertical component in acral lentiginous melanomas and lentigo maligna melanomas. Neuroid qualities are not emphasized in descriptions of desmoplastic melanomas but are evident in some of the published photomicrographs.<sup>(6)</sup>





## Cutaneous Desmoplastic Melanoma

### Reappraisal of Morphologic Heterogeneity and Prognostic Factors

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

**Abstract:** Desmoplastic melanoma (DM) is a variant of melanoma, which may be confused with nonmelanocytic benign or malignant spindle cell proliferations. The histologic hallmark of DM is the presence of fusiform melanocytes dispersed in a prominent collagenous stroma. Phenotypic heterogeneity of DM is underrecognized. Desmoplasia may be prominent throughout the entire tumor ("pure" DM) or represent a portion of an otherwise nondesmoplastic melanoma ("combined" DM). We reviewed melanomas with desmoplasia from 92 patients seen at a single institution between 1980 and 2002. Fifty-five of the tumors were pure DM. Thirty-seven were classified as combined. Mean follow-up of patients was 46 months for those alive at the last follow-up. Univariate analysis of clinical and pathologic parameters revealed four significant variables for disease-free survival: Clark level (IV vs. V;  $P = 0.005$ ), DM subtype (pure vs. combined;  $P = 0.01$ ), tumor mitotic rate ( $<1$ ,  $1-4$ ,  $>4$  mitoses/mm<sup>2</sup>;  $P = 0.01$ ), and tumor thickness ( $<1$  mm,  $1-4$  mm,  $>4$  mm;  $P = 0.02$ ). Only histologic subtype ( $P = 0.02$ ) and Clark level ( $P = 0.05$ ) were independently significant by Cox regression analysis. Our results indicate that distinguishing pure from combined forms of DM is clinically relevant for prognosis (pure forms being associated with longer disease-specific survival). Failure to make this distinction may account for conflicting reports in the literature on the biologic behavior and prognosis of DM.

**Key Words:** desmoplastic, melanoma, prognostic factors

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

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

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

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

## Desmoplastic melanoma: čisti vs. mešani

- čisti
  - >90% dezmozplazije
- mešani
  - 10-90% dezmozplazije

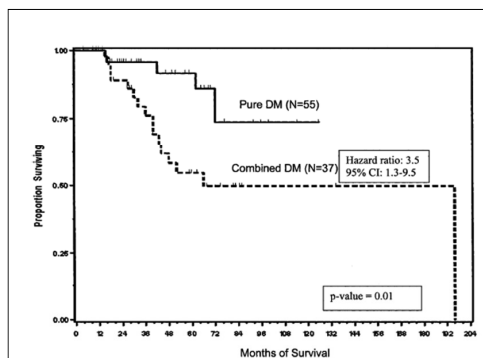
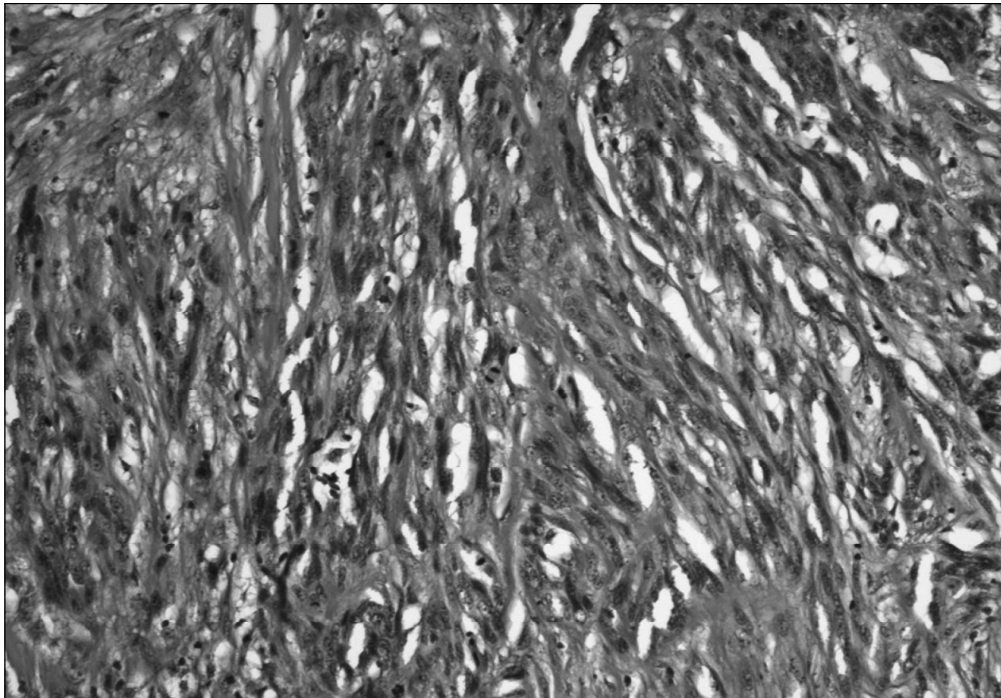


FIGURE 5. Association of histologic subtype (pure vs. combined DM) with disease-free survival for individuals with DM.





J Cutan Pathol 2009; 36: 425-432  
doi: 10.1111/j.1090-0558.2008.01858.x  
Blackwell Munksgaard, Printed in Singapore

Copyright © 2008 Blackwell Munksgaard  
Journal of  
Cutaneous Pathology



Continuing Medical Education Article

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

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

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

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

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

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

**Evan George<sup>1</sup>, Susannah E. McClain<sup>2</sup>, Craig L. Slingluff<sup>3</sup>, Nayak L. Polissar<sup>4</sup> and James W. Patterson<sup>5\*</sup>**

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

Evan George, MD, Department of Anatomic Pathology, University of Washington Medical Center, PO Box 356100, 1959 NE Pacific Street, Seattle, WA 98195, USA  
Tel: 206 558 5400  
Fax: 480 247 5798  
e-mail: evang9@u.washington.edu

Accepted for publication April 14, 2008

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

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

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

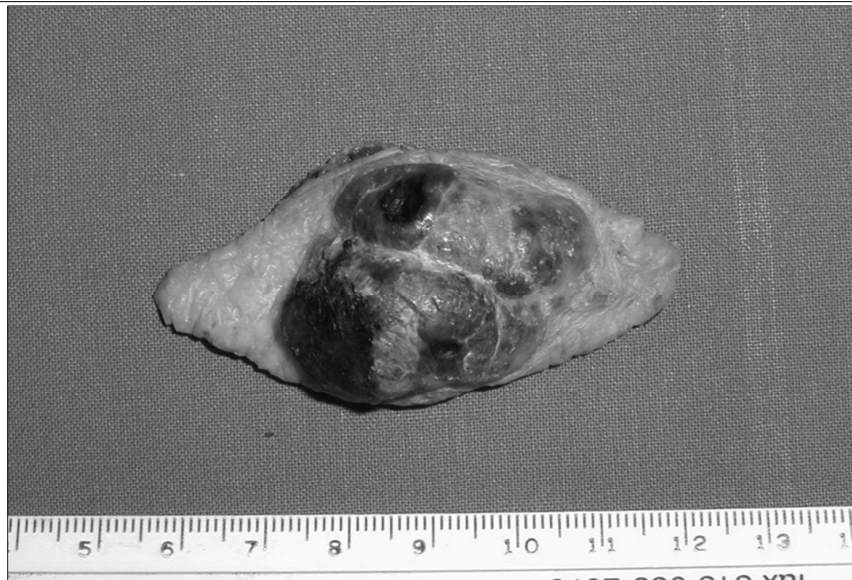
\*The number of patients who were staged by SLN biopsy is not indicated.

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

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

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

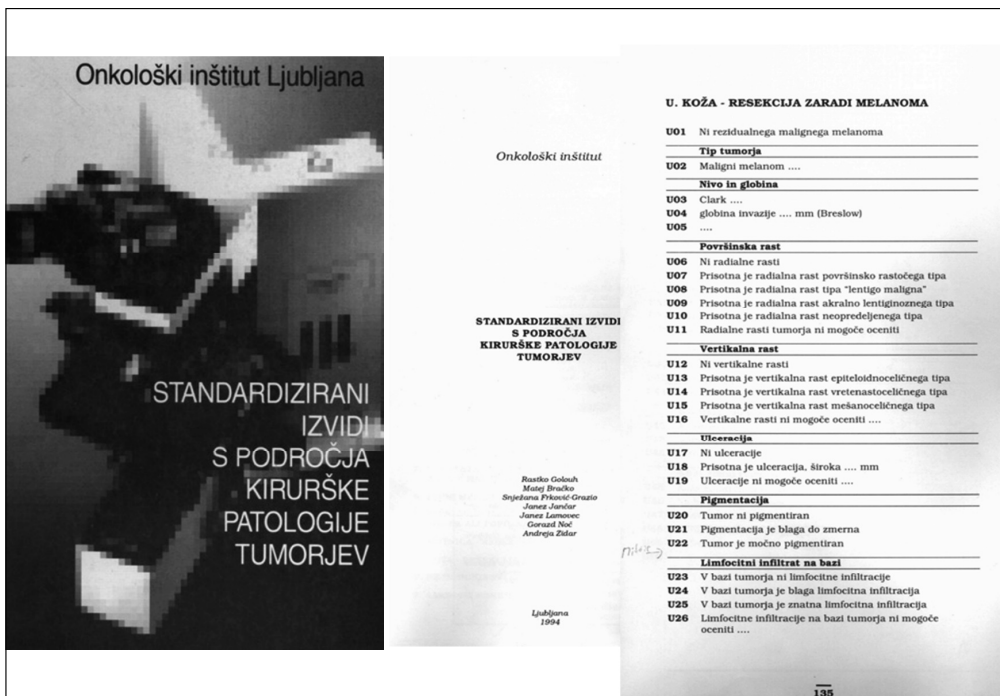
## PIGMENT SINTETIZIRAJOČI MELANOM



PICTURE COURTESY OF GIOVANNI FALCONIERI, MD



Katere podatke vsebuje histopatološki izvid pri melanomu?



## Koža, lokacija: Melanom

- Nivo in globina invazije
  - Clark
  - **Breslow**
- Radialna rast
- Vertikalna rast
- **Mitoze**
- **Ulceracija**
- Pigmentacija

- Limfocitna infiltracija
- Regresija
- Spremljajoč melanocitni nevus
- Vaskularna invazija
- Satelitski infiltrati
- Kirurški robovi
- Koža zunaj tumorja

## NEODVISNI HISTOLOŠKI NAPOVEDNI DEJAVNIKI

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

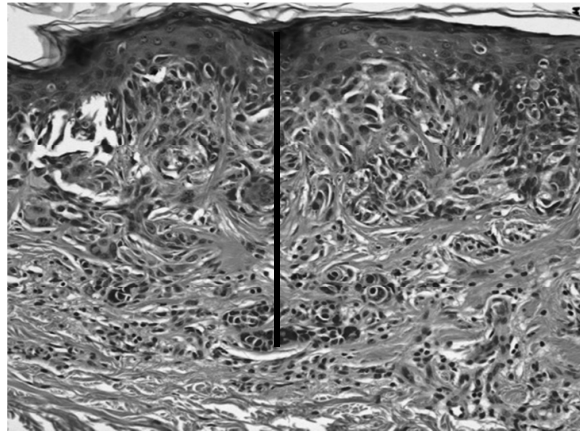
## Debelina melanoma (Breslow)

Najpomembnejši neodvisni napovedni dejavnik

Osnova za določanje stadija T

Merimo v milimetrih, na eno decimalno mesto

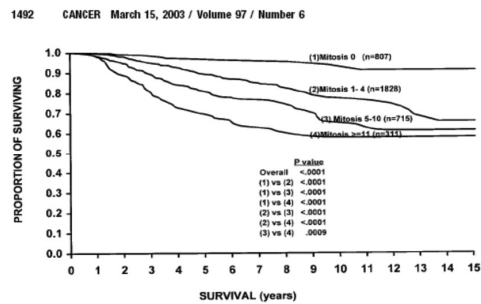
Princip merjenja:



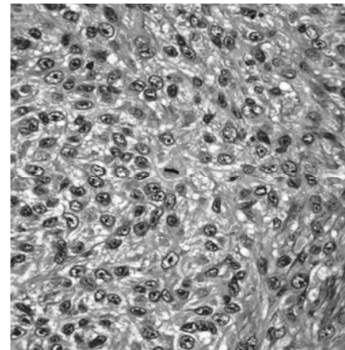
- od zgornjega dela granularnega sloja do najgloblje ležečega malignega melanocita
- od dna ulceracije do najgloblje ležečega malignega melanocita

## Število mitoz (za melanome v vertikalni fazi rasti)

- Število na 1 mm<sup>2</sup>
- Zelo pomemben neodvisni napovedni dejavnik

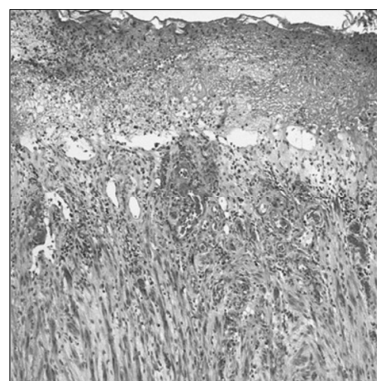


Azzola MF et al, 2003



## ULCERACIJA

- ODSOTNOST EPIDERMISA NAD TUMORJEM



## 2017 AJCC, 8 izdaja

- T1a  $\leq 0.8$  mm, brez ulceracije
- T1b  $\leq 0.8$  mm, z ulceracijo  
0.8-1.0 mm, z/brez ulceracijo

## SKLEPI

Pogostost  
melanoma v  
Sloveniji narašča

Nujnost  
usklajenega  
delovanja

Referenčni  
centri

Pomen patologa

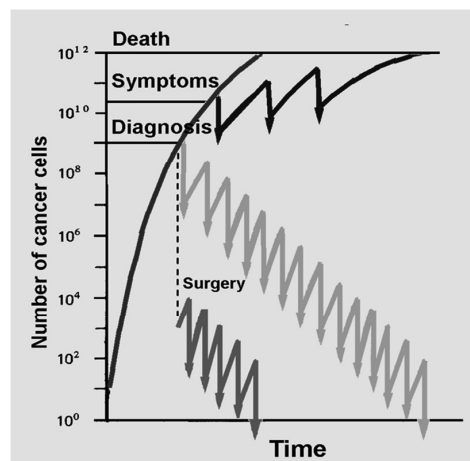
Postavitev  
pravilne  
diagnoze

Opredeliti  
napovedne  
dejavnike

# 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 suspektnega dela
- Ablacija nohta (subungualni melanom)

## Primarna lezija - histologija

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

## Primarna lezija - radikalna ekscizija

- **Veronesi U** N Engl J Med. 1988 ;318(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

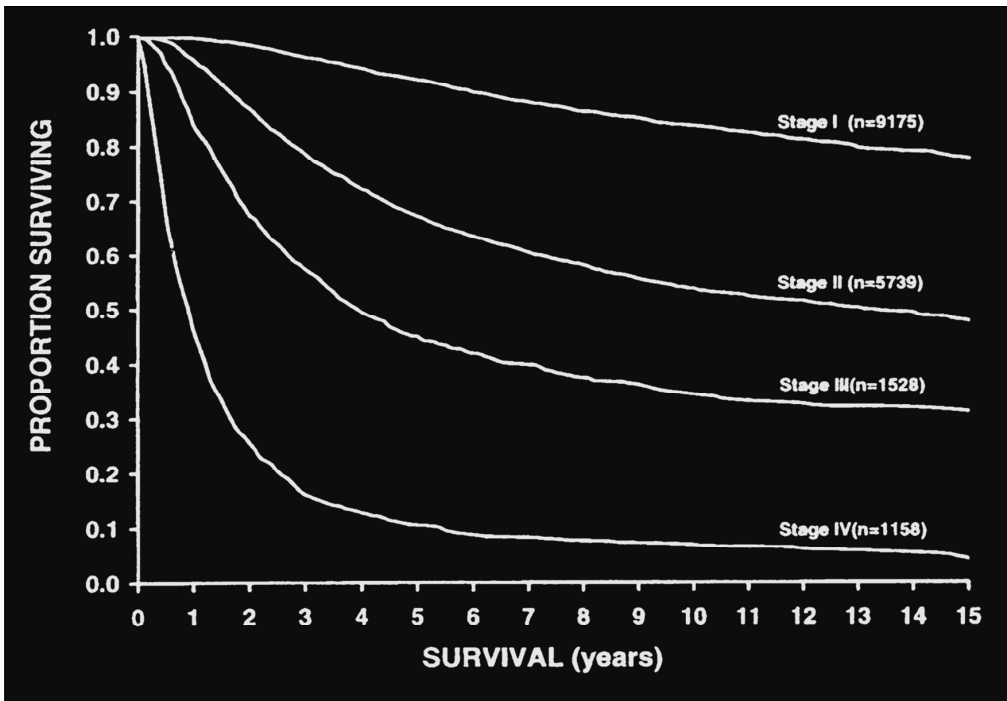
- Primarna lezija
- Regionalne bezgavke
- In transit metastaze
- Oddaljene metastaze

## Melanom – regionalne metastaze

- Najpomembnejši prognostični dejavnik
- 65% bolnikov → sistemski razsoj

Shaw HM. Pathology 1985; 17: 271-274

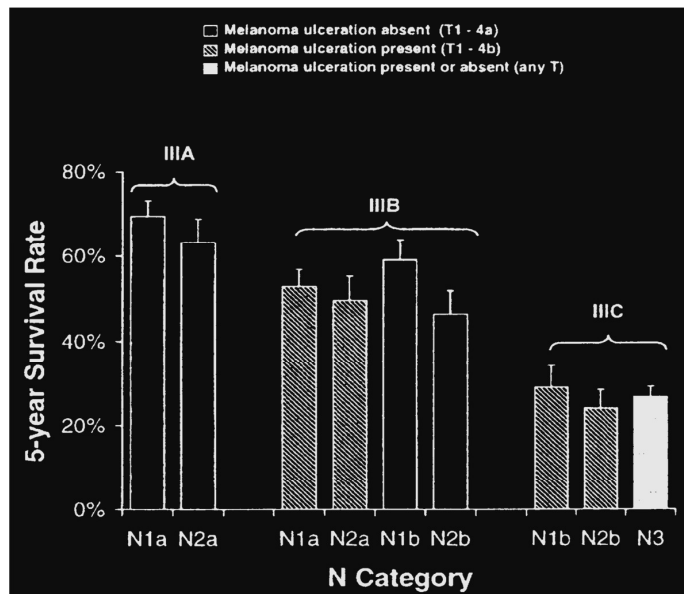




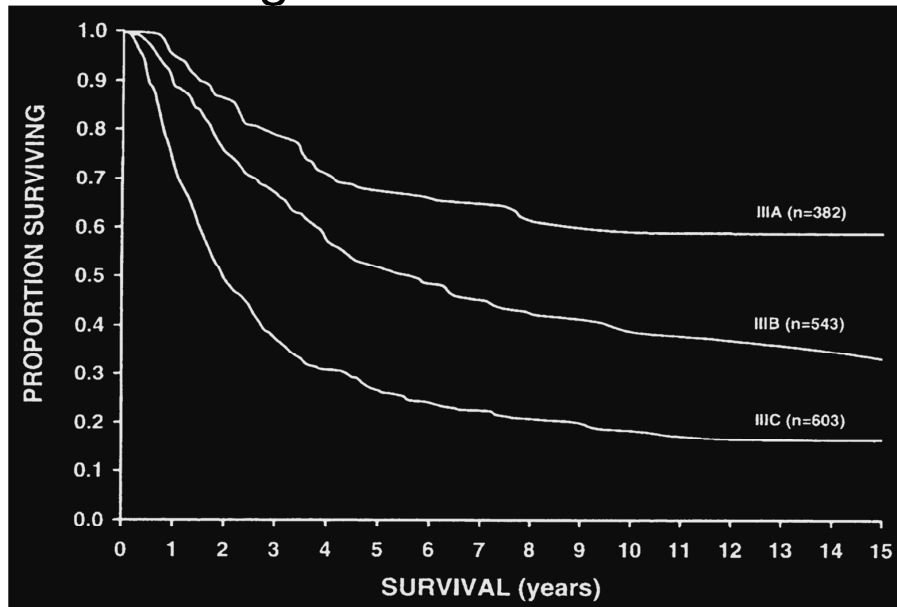
## Melanoma TNM Classification

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

## Regionalne metastaze



## Regionalne metastaze



## Regionalne metastaze

### Klinično ugotovljene

- Radikalna limfadenektomija
  - En-block odstranitev celotne bezgavčne lože

### Klinično okultne

- SLNB (biopsija sentinel bezgavke)

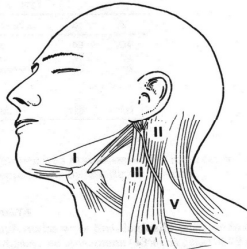
## Radikalna limfadenektomija

- Vrat ( $\geq 15$ LN)
- Aksila ( $\geq 10$ LN)
- Ingvine ( $\geq 5$ LN)

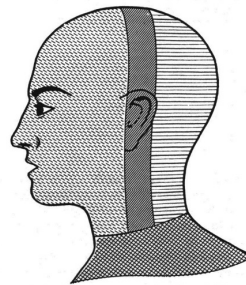
# Vratna limfadenektomija

## 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

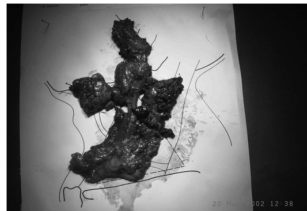
O'Brien CJ. Head&Neck 1995; 17: 232-241.  
Shah JP. Am J Surg 1991; 162: 320-323.

# Vratna limfadenektomija



- Nivoji I-III

- Nivoja V, V



# Aksilarna limfadenektomija

- Kompletna
  - Nivoji I-III



# Ingvinalna limfadenektomija

- Superficialna (ingvinalna )
- Globoka (ingvinoiliakalna)



# Biopsija sentinel bezgavke

- Nuklearna medicina
- Kirurgija
- Patologija
- Bolnik

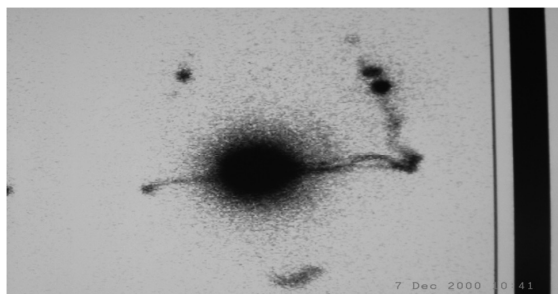


# Biopsija sentinel bezgavke

Nuklearna medicina

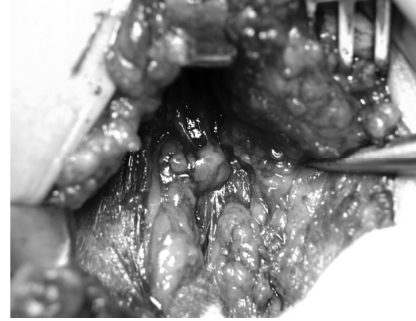
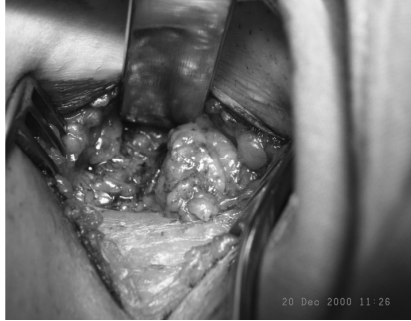


limfoscintigrafija



# Biopsija sentinel bezgavke

kirurgija



# Biopsija sentinel bezgavke

patologija

serijsko rezanje  
imunohistokemija  
RT-PCR

# Biopsija sentinel bezgavke

Bolnik



individualni pristop  
minimalno invaziven  
↑ histopatologška občutljivost

## Biopsija sentinel bezgavke

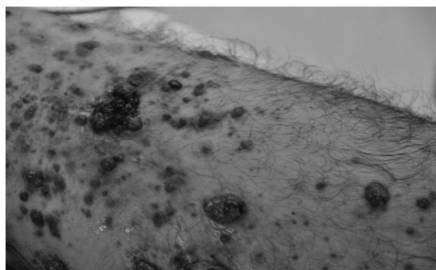
- Breslow > 1 mm
- Breslow < 1 mm
  - Ulceracija
  - Mitoze  $\geq 1/\text{mm}^2$

## Melanom - kirurgija

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

## In transit metastaze

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



## In transit metastaze

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



## Melanom - kirurgija

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

## Metastazektomija

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

## Zaključki

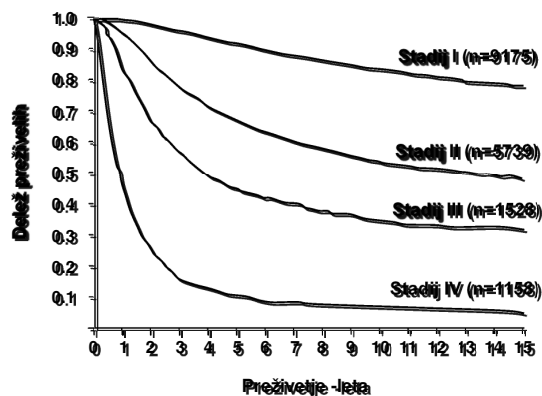
- Kirurgija je osnovno in najpomembnejše zdravljenje melanoma
- Edini kurativen način zdravljenja
- Omogoči uporabo specifičnih zdravil, ki so sistemsko preveč toksična za klinično uporabo



# Adjuvantno sistemsko zdravljenje melanoma

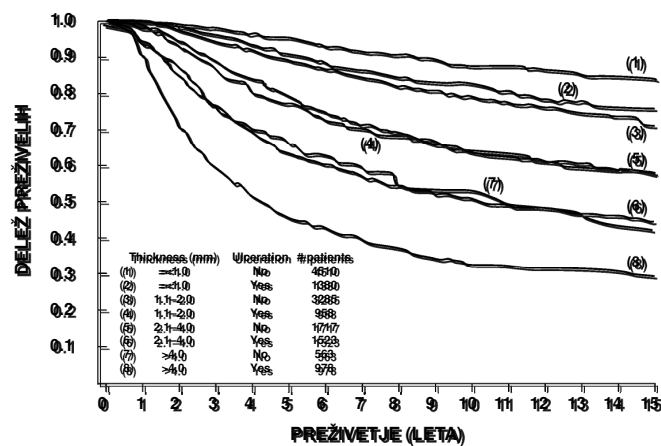
Prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.

## 15-LETNO PREŽIVETJE PO STADIJIH



Reproduced with permission from Ba.

## 15-LETNO PREŽIVETJE GLEDE NA DEEBELINO IN ULCERACIJO



\*Stage I and II only

J Clin Oncol. 2001;16:3622-3634.

## ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

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

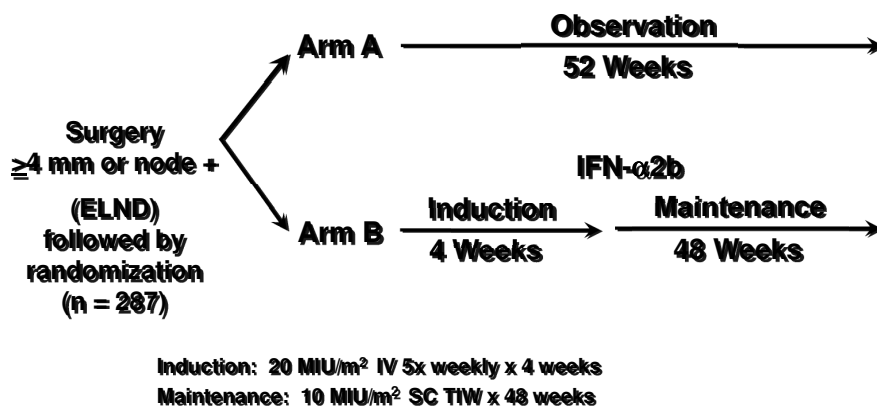
## PREIZKUŠANI NAČINI ADJUVANTNEGA ZDRAVLJENJA

- Nespecifični imunostimulansi (BCG, C parvum, OK 432)
- Kemoterapija in kemoimunoterapija
- Interferoni in citokini: IFN, IL-2, GM-CSF
- Vakcine in celični transferji
  - protitelesa
  - efektorske T celice

## REZULTATI KLINIČNIH RAZISKAV Z IFN

| Cooperative                  | n          | Treatment agent/<br>dosage/duration | DFS   | Impact on group/PI<br>OS | Eligibility |
|------------------------------|------------|-------------------------------------|---|--------------------------|-------------|
| ECOG 1684<br>Kirkwood        | T4, N1     | 287                                 | IFN $\alpha$ 2b 20 MU/M2/D IVx1 mo<br>10 MU/M2 SC TIW for 11 mos                        | +<br>@6.9 yrs            | +           |
| NCCTG 837052<br>Creagan      | T3-4, N1   | 262                                 | IFN $\alpha$ 2a 20 MU/M2/D IM TIW<br>x3 mos   | -*                       | -           |
| WHO #16<br>Cascinelli        | N1-2       | 444                                 | IFN $\alpha$ 2a 3 MU/D SC TIWx3 yrs   | -                        | -           |
| EORTC 18871<br>Kleeberg      | T3-4, N1   | 830                                 | IFN $\alpha$ 2b 1 MU/D SC QODx1 yr vs<br>IFNg 0.2 mg/D SC QODx1yr                       | -                        | -           |
| E1690 Intergroup<br>Kirkwood | T4, N1     | 642                                 | IFN $\alpha$ 2b 20 MU/M2/D IVx1 mo<br>10 MU/M2 SC TIWx11 mos vs<br>3 MU/D SC TIWx2 yrs  | +<br>@ 4.3 yrs           | -           |
| E1694 Intergroup<br>Kirkwood | T4, N1     | 880                                 | IFN $\alpha$ 2b 20 MU/M2/D IVx1 mo<br>10 MU/M2 SC TIWx11 mos vs<br>GMK vaccine x 96 wks | +<br>@1.3 yrs            | +           |
| ECOG 2696<br>Kirkwood        | T4, N1, M1 | 107                                 | GMK + IFN or -->IFN vs GMK  | +<br>@ 1.4 yrs           | -           |

# E1684: ZASNOVA KLINIČNE RAZISKAVE



*J Clin Oncol. 1996;14:7-17.*

## REZULTATI E1684

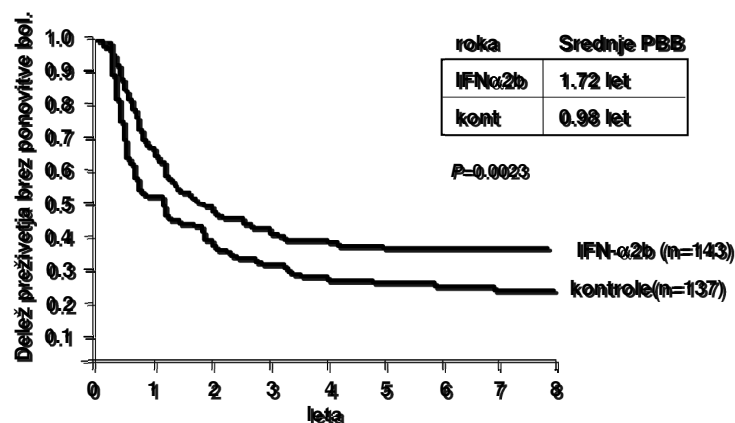
Vpliv visokodoznega IFN- $\alpha$ 2b pri 6.9 letnem sledenju:

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

\*Intent-to-treat analysis

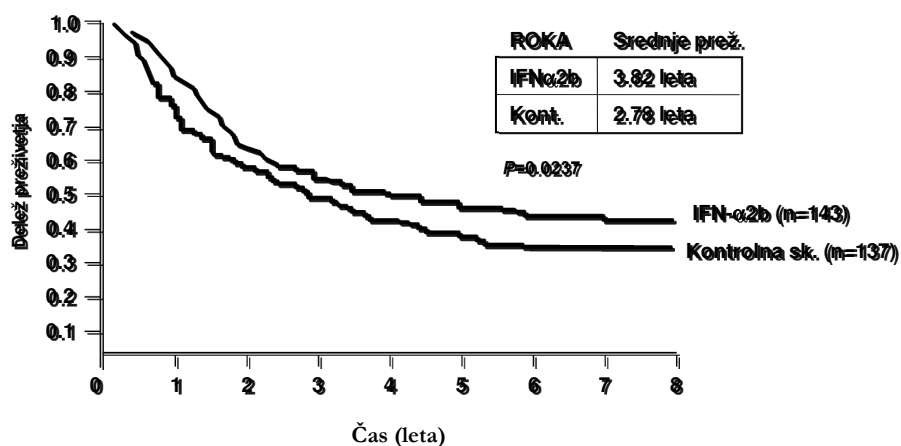
*J Clin Oncol. 1996;14:7-17.*

## PREŽIVETJE BREZ PONOVIŠNE BOLEZNI



*J Clin Oncol. 1996;14:7-17.*

## CELOKUPNO PREŽIVETJE



*J Clin Oncol. 1996;14:7-17.*

## RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE

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

## NAJPOGOSTEJŠI NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA z IFN-α2b

| Simptomi             | Znaki                                  |
|----------------------|--|
| Fatigue              | Neutopenija/<br>↑ AST/ALT<br>Alopecija |
| Mialgija             |  |
| Glavobol             |  |
| ↑ TT                 |  |
| Mrzlica              |  |
| } Gripozni sindrom   |  |
| Nausea/Vomiting      |  |
| Diareja              |  |
| Spr. volje/depresija |  |
| Anoreksija           |  |

## Obvladovanje neželenih učinkov

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

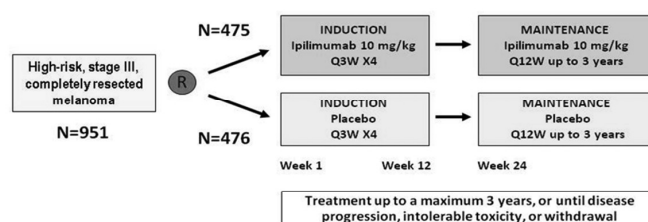
## Učinkovito zdravljenje

je mogoče le z:

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

**Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial (Eggermont AMM, et al, *Lancet Oncol* 2015; 16: 522–30)- 1**

### EORTC 18071/CA184-029: Study Design

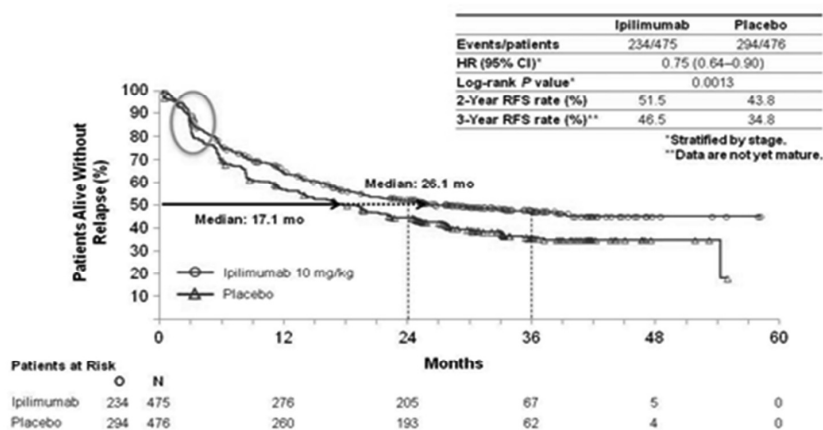


Stratification factors:

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

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

## Primary Endpoint: Recurrence-free Survival (IRC)



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

## Resolution of Grade 2-4 irAEs

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

NR=not reached.

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

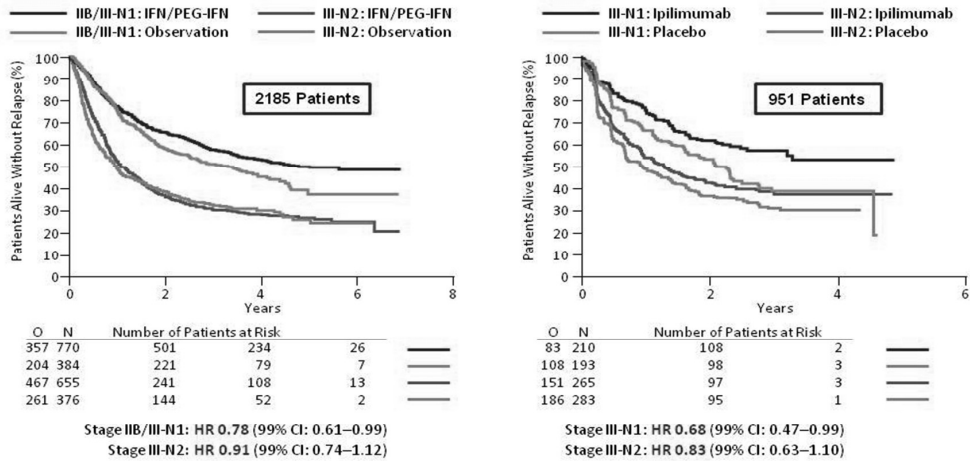
## Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial (Eggermont AMM, et al, *Lancet Oncol* 2015; 16: 522–30)- 1

- 951 pts, who underwent complete resection of stage III cutaneous melanoma (excluding lymph node metastasis  $\leq 1$  mm or in-transit metastasis alone), stage IIIA/IIIB/IIIC (42% ulcerated primary, and 58% macroscopic lymph node involvement) were randomized, stratified by stage and region, 1:1 to IPI 10 mg/kg (n=475) or PBO (n=476) q3w for 4 doses, then every 3 months for up to 3 years until completion, disease recurrence, or unacceptable toxicity. The primary endpoint was RFS, secondary endpoints included DFS, OS, and safety.
- Median FU 2.74 years
- Median RFS: ipilimumab vs placebo: 26.1 months vs 17.1 months (**HR 0.75; 95% CI 0.64–0.90; p=0.0013**)
- 3- year RFS: ipilimumab vs placebo: 46.55 vs 34.8%
- Toxicity G3- G4: gastrointestinal (16% vs 4%), hepatic (11% vs <1%), endocrine (8% vs 0%)

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

Interferon (IFN)/PEG-IFN  
EORTC 18952/EORTC 18991<sup>1</sup>

Ipilimumab  
EORTC 18071



EORTC

16

The future of cancer therapy

## NCCN guidelines for adjuvant systemic therapy stage IIB, IIC

National Comprehensive Cancer Network® NCCN Guidelines Version 1.2017 Melanoma

**CLINICAL STAGE** WORKUP<sup>1,2</sup>

Stage IIB (0.76–1.0 mm thick with ulceration or mitotic rate ≥1 per mm<sup>2</sup>) or Stage IIC (≥1 mm thick, any feature, N0)<sup>1,2</sup>

• H&P  
• Routine imaging/lab tests not recommended  
• Imaging<sup>3</sup> only to evaluate specific signs or symptoms<sup>4</sup>

**PRIMARY TREATMENT**

Wide excision<sup>5</sup> (category 1)  
• Discuss and offer sentinel node biopsy<sup>6,7,8</sup>

Wide excision<sup>5</sup> (category 1) with sentinel node biopsy<sup>6,7,8</sup>

Sentinel node (negative)  
• Adjuvant treatment (category 2B)  
• See Follow-Up (ME-8 and ME-9)

Sentinel node (positive)  
• Adjuvant treatment (category 2B)  
• See Follow-Up (ME-8 and ME-9)

**ADJUVANT TREATMENT** (if Stage IIB, IIC; Clinical trial (if available) or Observation)

• See Follow-Up (ME-8 and ME-9)

1. In general, SLNB is not recommended for primary melanomas ≤0.75 mm thick, unless there is significant uncertainty about the adequacy of microstaging. For melanomas ≥0.76 to 1.0 mm thick, SLNB may be considered in the appropriate clinical context; in patients with thin melanomas (≤1.0 mm), apart from primary tumor thickness, there is little consensus as to what should be considered "high-risk features" for a positive SLN. Conventional risk factors for a positive SLN, such as ulceration, high mitotic rate, and LVI, are very uncommon in melanomas ≤0.75 mm thick. When present, SLNB may be considered on an individual basis.  
2. Metastatic melanoma, when present in the initial biopsy or wide excision specimen, defines at least N1c and at least stage IIB disease. SLN status does have prognostic significance in these patients, with a positive SLN portending a patient to N1, stage IIC. However, the importance of SLN in the management and outcome of these patients has not been clearly defined. Regardless of SLN status, these patients should be managed as stage IIC in discussions of workup, adjuvant therapy, and follow-up.  
3. While there is interest in newer prognostic molecular techniques such as gene expression profiling to differentiate benign from malignant nevi, or melanomas at low versus high risk for metastasis, routine (baseline) genetic testing of primary cutaneous melanomas (before or following SLNB) is not recommended outside of a clinical study (category 2B).  
4. RPA<sup>9</sup> testing of the primary cutaneous melanoma is not recommended unless required to guide systemic therapy. (See Principles of Imaging-Workup, ME-4.)  
5. Consider nodal basin ultrasound prior to SLNB for melanoma patients with an equivocal regional lymph node physical exam. Nodal basin ultrasound is not a substitute for SLNB. Negative nodal basin ultrasound is not a substitute for biopsy of clinically suspicious lymph nodes. Abnormalities or suspicious lesions on nodal basin ultrasound should be confirmed histologically.  
6. Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
7. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

## NCCN guidelines for adjuvant systemic therapy stage III

National Comprehensive Cancer Network® NCCN Guidelines Version 1.2017 Melanoma

**CLINICAL/PATHOLOGIC STAGE** WORKUP<sup>1,2</sup>

Stage III (sentinel node positive)

• Consider imaging<sup>3</sup> for baseline staging (category 2B)  
• Imaging<sup>3</sup> to evaluate specific signs or symptoms

Stage III (clinically positive node(s))

• FNA preferred, if feasible, or core, incisional, or excisional biopsy  
• Imaging<sup>3</sup> for baseline staging and to evaluate specific signs or symptoms

**PRIMARY TREATMENT**

• Discuss and offer complete lymph node dissection<sup>4</sup>

Wide excision of primary tumor<sup>5</sup> (category 1) + complete therapeutic lymph node dissection

**ADJUVANT TREATMENT**

Clinical trial or Observation or Interferon alpha<sup>6</sup> or High-dose ipilimumab for SLN metastasis ≥1 mm<sup>7,8</sup>

Locoregional options:  
• Consider RT to nodal basin in selected high-risk patients based on location, size, and number of involved nodes, and/or macroscopic extranodal extension<sup>9</sup> (category 2B)

Systemic options:  
• Clinical trial  
• Observation  
• Interferon alpha<sup>6</sup>  
• High-dose ipilimumab<sup>7,8</sup> (category 1)  
• Biotherapy (category 2B)<sup>10</sup>

1. See Principles of Imaging-Workup, ME-4.  
2. See Principles of Surgical Margins for Wide Excision of Primary Melanoma (ME-5).  
3. Metastatic melanoma is recommended if patients are being considered for either routine treatment or clinical trial, but is not recommended for patients with cutaneous melanoma who are otherwise NED.  
4. CLND contributes to staging. Its impact on regional disease control and overall survival is the focus of ongoing clinical trials. Factors that predict non-sentinel lymph node positivity include sentinel node tumor burden, number of positive nodes, and histopathologic features of the primary tumor. (See Principles of Complete Lymph Node Dissection, ME-6.)  
5. Interferon can be given as high-dose alpha interferon for one year or as peginterferon alpha-2a for up to 5 years. Adjuvant interferon has been shown to improve DFS (category 1), but there is no impact on overall survival.  
6. Adjuvant ipilimumab (10 mg/kg) is associated with improvement in recurrence-free and overall survival. This regimen was associated with a high incidence of adverse events, which led to the discontinuation of treatment in 51% of patients. There was a 1% drug-related mortality rate. Due to its weighty, careful selection of patients is warranted.  
7. The clinical trial excluded patients with sentinel lymph node metastases ≤1 mm in size and who did not undergo CLND. The decision to use high-dose adjuvant ipilimumab should be based on risk of recurrence balanced against the high risk of severe treatment-related toxicity. It is unclear whether the decision to use adjuvant high-dose ipilimumab should be based on CLND.  
8. Adjuvant nodal basin RT is associated with reduced lymph node field recurrence but has shown no improvement in relapse-free or overall survival. Its benefits must be weighed against potential toxicities. The impact of these potential toxicities should be considered in the context of other adjuvant treatment options.  
9. See Principles of Radiation Therapy for Melanoma (ME-7).  
10. For biotherapy, see Site-Specific Therapies (ME-9 & 10).  
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

## Zdravila v kliničnem preizkušanju

- Anti PD1:
  - pembrolizumab
  - nivolumab
- Anti PD-L1

## ZAKLJUČKI

- Zdravljenje bolnikov z melanomom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni z IFN- $\alpha$ 2b v visokih odmirkih po operaciji podaljša celokuno preživetje in preživetje do ponovitve bolezni.
- Glede na rezultate E1684 je zdravljenje z IFN- $\alpha$ 2b bilo registrirano v ZDA in v Evropi.
- IFN- $\alpha$ 2b v visokih odmirkih je trenutno edino priporočeno adjuvantno zdravljenje v Evropi, v ZDA že uporabljajo ipilimumab.

J Clin Oncol. 2000;18:2444-2458.

## ZAKLJUČKI

- Rezultati kliničnih raziskav z ipilimumabom so pozitivni in so umeščeni v NCCN smernice. Zdravilo je registrirano za adjuvantno terapijo v ZDA, v EU še ne .
- Nova imunoterapija -anti PD1 protitelesa so v fazi kliničnih preizkušanj



**Hvala za pozornost**



# ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE MELANOMA PRIKAZ KLINIČNIH PRIMEROV

14. šola melanoma  
10.3.2017

NEŽKA HRIBERNIK, DR.MED., ASIST.DR.MARTINA REBERŠEK,  
DR.MED.

SEKTOR INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE  
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

## KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 1

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

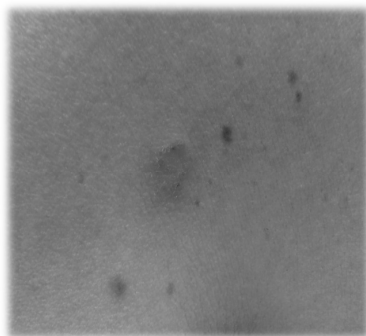
- 27.2.2013 operacija, 10.4.2013 reekscizija in biopsija varovalne bezgavke
- 27.5.2013 začetek aplikacij IFN- $\alpha$ 2b v visokih odmerkih
- 25.11.2013 znižanje odmerka s.c. aplikacij IFN- $\alpha$ 2b zaradi  $\uparrow$  AST/ALT
- 23.12.2013 prehodna prekinitvev zaradi  $\uparrow$  AST/ALT
- 17.1.2014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

## KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 1



Slika prikazano z dovoljenjem  
bolnice

## KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 1



Slike prikazane z dovoljenjem  
bolnice.

## KAKO UKREPATI?

1. Bolnico napotimo v urgentno dermatološko ambulantno, saj gre za življenje ogrožajoče stanje
2. Bolnico pod nujno napotimo k pulmologu na Kliniko Golnik, saj gre klinično za jasen nodozni eritem v sklopu sarkoidoze
3. Predpišemo kortikosteroidno mazilo
4. Dokončno prekinemo z IFN- $\alpha$ 2b, saj je bolnica verjetno alergična na IFN- $\alpha$ 2b
5. Zaenkrat ni razloga za prekinitve zdravljenja z IFN- $\alpha$ 2b, saj gre za eritematozni izpušččaj, ki se lahko pojavi med zdravljenjem IFN- $\alpha$ 2b

## KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 1 ERITEMATOZNI IZPUŠČAJ

- ▶ Ni razlog za prekinitve
- ▶ Ob simptomih s strani pljuč dodatna diagnostika (RTG p/c, meritve pljučne funkcije)
- ▶ 24.2.2014 ponovna kontrola v ambulanti, spontan regres kožnih infiltratov ob terapiji z IFN- $\alpha$ 2b

## KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 2

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

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

## KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 2 HIPERTIROZA - KAKO UKREPATI?

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

## KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 3

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

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

## KAKO UKREPATI?

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

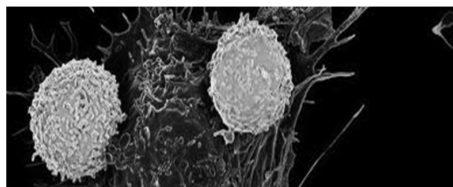
## KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 3 PSIHOZA, MOTNJA RAZPOLOŽENJA, SAMOMORILNOST

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



## VPRAŠANJA in KOMENTARJI

## HVALA ZA POZORNOST

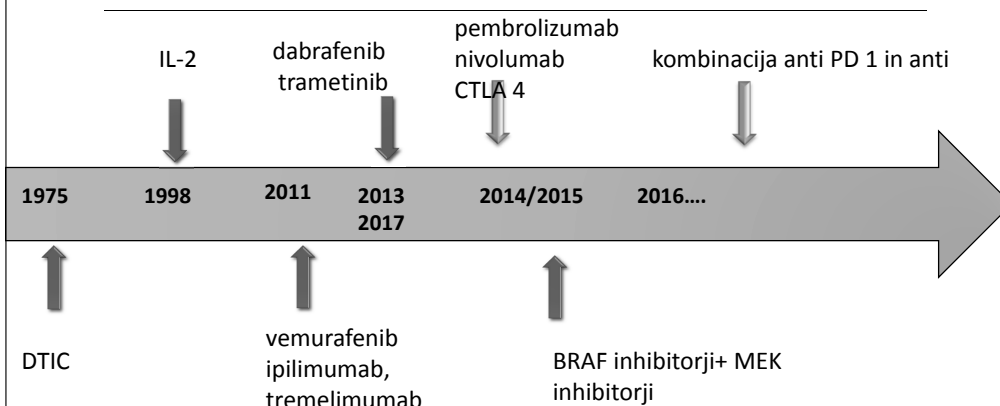


# SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA MELANOMA – KEMOTERAPIJA

## 13.šola melanoma 10.3.2017

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

### Razvoj sistemske terapije metastatskega melanoma



### SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA MELANOMA

Neozdravljiva bolezen

Slaba prognoza

Srednje preživetje z metastatsko boleznijo ~ 7- 9 mesecev

5- letno preživetje < 4 %

#### Najpogostejše lokalizacije:

- koža, podkožje, bezgavke v 50%
- CŽS v 40%
- pljuča v 18- 36%
- jetra
- kosti

# TNM klasifikacija

| NCCN Comprehensive Cancer Network <sup>®</sup>  |   | NCCN Guidelines Version 1.2017 Staging  |  | NCCN Comprehensive Cancer Network <sup>®</sup>  |                             | NCCN Guidelines Version 1.2017 Staging |       |    |
|---|---|---|--|---|-----------------------------|--|-------|----|
|   |   | Melanoma  |  |   |                             | Melanoma                               |       |    |
| <b>Table 1</b>  | <b>Regional Lymph Nodes (N)</b>   |   |  | <b>Distant Metastasis (M)</b>   | <b>Pathologic Staging**</b> |  |       |    |
| <b>American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System for Melanoma (7th ed., 2010)</b>                                    | <b>NX</b> Patients in whom the regional lymph nodes cannot be assessed (eg, previously removed for another reason)  |   |  | <b>M0</b> No detectable evidence of distant metastases  | <b>Stage 0</b>              | Tis                                    | NO    | MO |
| <b>Primary Tumor (T)</b>  | <b>N0</b> No regional metastases detected   |   |  | <b>M1a</b> Metastases to skin, subcutaneous, or distant lymph nodes   | <b>Stage IA</b>             | T1a                                    | NO    | MO |
| <b>TX</b> Primary tumor cannot be assessed (eg, curettaged or severely regressed melanoma)  | <b>N1-3</b> Regional metastases based upon the number of metastatic nodes and presence or absence of intralymphatic metastases (in transit or satellite metastases) |   |  | <b>M1b</b> Metastases to lung   | <b>Stage IB</b>             | T1b                                    | NO    | MO |
| <b>T0</b> No evidence of primary tumor  | <b>Note:</b> N1-3 and a-c sub categories are assigned as shown below:   |   |  | <b>M1c</b> Metastases to all other visceral sites or distant metastases to any site combined with an elevated serum LDH | <b>Stage IIA</b>            | T2a                                    | NO    | MO |
| <b>Tis</b> Melanoma in situ   | <b>II Classification</b>  | <b>No. of Metastatic Nodes</b>  | <b>Nodal Metastatic Masses</b>   | <b>Note:</b> Serum LDH is incorporated into the M category as shown below   | <b>Stage IIB</b>            | T2b                                    | NO    | MO |
| <b>T1</b> Melanomas 1.0 mm or less in thickness   | <b>N1</b>   | 1 node  | a: micrometastases <sup>†</sup><br>b: macrometastases <sup>‡</sup>                                     | <b>M Classification</b>   | <b>Stage IIC</b>            | T3a                                    | NO    | MO |
| <b>T2</b> Melanomas 1.01–2.0 mm   | <b>N2</b>   | 2–3 nodes   | a: micrometastases <sup>†</sup><br>b: macrometastases <sup>‡</sup>                                     | <b>M1a</b>  | <b>Stage IIIA</b>           | T1–4a                                  | N1a   | MO |
| <b>T3</b> Melanomas 2.01–4.0 mm   | <b>N3</b>   | 4 or more metastatic nodes, or matted nodes, or in transit met(s)/satellite(s) with metastatic nodes(s) | c: in transit met(s)/satellite(s) without metastatic nodes   | <b>M1b</b>  | <b>Stage IIIB</b>           | T1–4b                                  | N2a   | MO |
| <b>T4</b> Melanomas more than 4.0 mm  | <b>Ulceration Status/Mitoses</b>  |   |  | <b>M1c</b>  | <b>Stage IIIC</b>           | T1–4c                                  | N2b   | MO |
| <b>Note:</b> a and b sub categories of T are assigned based on ulceration and number of mitoses per mm <sup>2</sup> as shown below: | <b>T1</b>   | ≤1.0  | a: w/o ulceration and mitosis < 1/mm <sup>2</sup><br>b: with ulceration or mitoses ≥ 1/mm <sup>2</sup> | <b>M1c</b>  | <b>Stage III</b>            | Any T                                  | N3    | MO |
|   | <b>T2</b>   | 1.01–2.0  | a: w/o ulceration<br>b: with ulceration  | <b>Anatomic Stage/Prognostic Groups</b>   | <b>Stage 0</b>              | Tis                                    | NO    | MO |
|   | <b>T3</b>   | 2.01–4.0  | a: w/o ulceration<br>b: with ulceration  | <b>Clinical Staging<sup>††</sup></b>  | <b>Stage IA</b>             | T1a                                    | NO    | MO |
|   | <b>T4</b>   | >4.0  | a: w/o ulceration<br>b: with ulceration  |   | <b>Stage IB</b>             | T1b                                    | NO    | MO |
|   |   |   |  |   | <b>Stage IIA</b>            | T2a                                    | NO    | MO |
|   |   |   |  |   | <b>Stage IIB</b>            | T2b                                    | NO    | MO |
|   |   |   |  |   | <b>Stage IIC</b>            | T3a                                    | NO    | MO |
|   |   |   |  |   | <b>Stage III</b>            | Any T                                  | Any N | M1 |
|   |   |   |  |   | <b>Stage IV</b>             | Any T                                  | Any N | M1 |

## TNM kriteriji

### Skupine M glede na mesto zasevanja in vrednost LDH

- M1a → koža, podkožje, oddaljene bezgavke
- M1b → pljuča
- M1c → drugi visceralni organi ali več kot ena metastatska lokalizacija ali povišana LDH neodvisno od mesta zasevanja

1- letno preživetje 40- 60%

## ZNAČILNOSTI MELANOMA STADIJA IV

### Srednja starost ob diagnozi 40- 50 let

### Srednje preživetje ~ 9 mesecev:

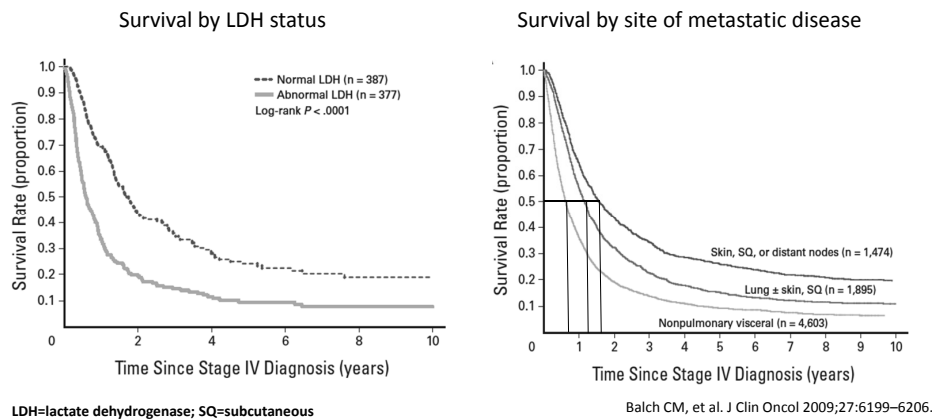
- Nevisceralne metastaze ~ 14 mesecev (M1a) in ~ 16 mesecev (M1b- pljuča)
- Visceralne metastaze ~ 7 mesecev (M1c)
- ČŽS ~ 3 mesece

### Preživetje odvisno od:

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

## Historically poor survival prognosis in Stage IV melanoma

### Survival of patients with stage IV melanoma



## ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI

Sistemska kemoterapija  
Imunoterapija  
Tarčna zdravila

## IMUNOTERAPIJA in TARČNA ZDRAVILA

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



## SISTEMSKA MONOKEMOTERAPIJA (1)

---

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

## NCCN smernice za sistemsko kemoterapijo in imunoterapijo napredovelega in metastatskega melanoma - 2017

---

### OTHER SYSTEMIC THERAPIES

#### Cytotoxic Regimens for Metastatic Disease<sup>1</sup>

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

#### Biochemotherapy for Metastatic Disease<sup>1</sup>

- Dacarbazine or temozolomide, and cisplatin or carboplatin, with or without vinblastine or nitrosourea, and IL-2 and interferon alfa-2b (category 2B)

## DAKARBAZIN (DTIC)

---

objektivni odgovor na zdravljenje v 8- 20 %

~ 5% popolnih odgovorov

srednje trajanje odgovorov 4-6 mesecev

< 2% bolnikov preživi 6 let

- nobena klinična raziskava faze III ni pokazala pomembno daljšega preživetja z zdravljenjem z DTIC vs BSC

- dolgoletno edini odobren citostatik za zdravljenje metastatskega melanoma

obvladljivi neželeni učinki

## TEMOZOLOMID

---

analog dakarbazina

v obliki tbl

prehaja skozi krvno- možgansko bariero

podobno učinkovit kot DTIC

manj ponovitev bolezni z napredovanjem v CŽS

ne izboljša pomembno preživetja in odgovora na zdravljenje v primerjavi z DTIC

## SISTEMSKA MONOKEMOTERAPIJA (2)

---

### **Analogi platine:**

-cisplatin, karboplatin učinkovita v 15- 20%, nekajmesečno trajanje odgovora

-oksaliplatin neučinkovit

**Analogi nitrozaureje:** karmustin, lomustin, semustin, fotemustin

**fotemustin:** najučinkovitejši,odgovor v 20-25%, popolni odgovor v 15 %

**Vinka alkaloidi:** odgovor v 14%

**Taksani:** odgovor v 16-17% ( nab-paklitaksel v 22-26%)

## KOMBINIRANA SISTEMSKA KEMOTERAPIJA IN IMUNOTERAPIJA

---

### **Polikemoterapija**

**CVD (cisplatin,vinblastin,DTIC) vs DTIC:**

- odgovor v 19% vs 14% , brez razlike v trajanju odgovorov in preživetju bolnikov med obema skupinama

**Dortmouthov režim (cisplatin,karmustin,DTIC)**

- v kombinaciji s tamoksifenom vs polikemoterapija,odgovor v 30% vs 21%, v kombinaciji s tamoksifenom vs DTIC, odgovor 18.5% vs 10.2%

**CVD (cisplatin,vinblastin,DTIC) vs CVD+ IL- 2+ IFN alfa:** odgovor 25% vs 48%, srednje preživetje mesecev 9.2 vs 11.9 mesecev

### **Polikemoterapija v kombinaciji s hormonsko terapijo ali kombinaciji z imunoterapijo:**

META- ANALIZA 6 randomiziranih kliničnih raziskav

• kemoterapija vs kemoterapija z imunoterapijo s ali brez tamoksifena → brez razlike v preživetju in učinkovitosti zdravljenja med skupinami

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

### ODGOVOR (%)

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

### ZAKLJUČKI O SISTEMSKI KEMOTERAPIJI METASTATSKEGA MELANOMA

---

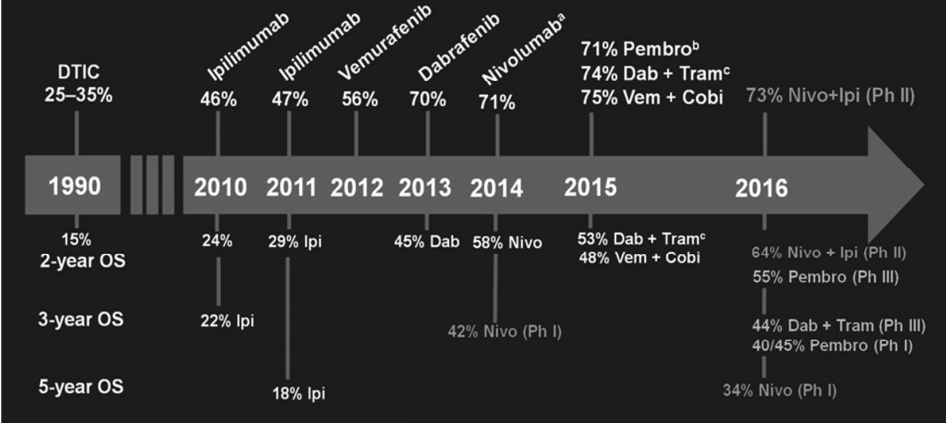
Sistemsko zdravljenje s kemoterapijo je malo učinkovito

Sistemsko kombinirano zdravljenje s kemoterapijo ne podaljša pomembno preživetja v primerjavi s kemoterapijo v monoterapiji, več je neželenih učinkov

Paliativno sistemske zdravljenje v 2. ali 3.redu

# Overall Survival Metastatic Melanoma

## 1-year OS Phase III Studies



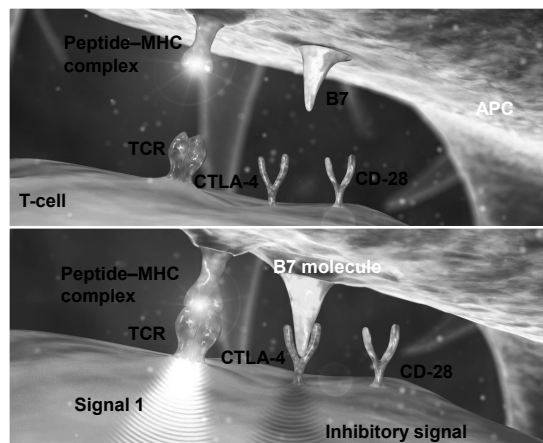
HVALA ZA  
POZORNOST



# IMUNOTERAPIJA V ZDARVLJENJU MELANOMA

Prof.dr. Janja Ocvirk, dr.med.

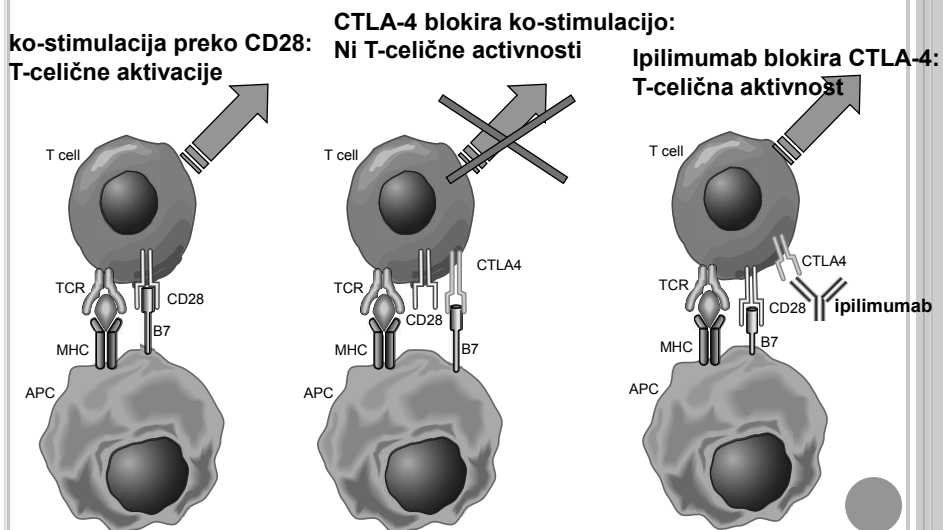
## DELOVANJE CTLA-4 PRI IMUNSKEM ODGOVORU NA TUMOR



Vezava B7 na CTLA-4 namesto na CD-28 prepreči kostimulacijski signal in inducira inhibični učinek na T-celično aktivacijo in proliferacijo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gabriel EM & Lattime EC. Clin Cancer Res 2007; 13 (3): 785-788.

## IPILIMUMAB BLOKIRA NEGATIVNI SIGNAL CTLA4

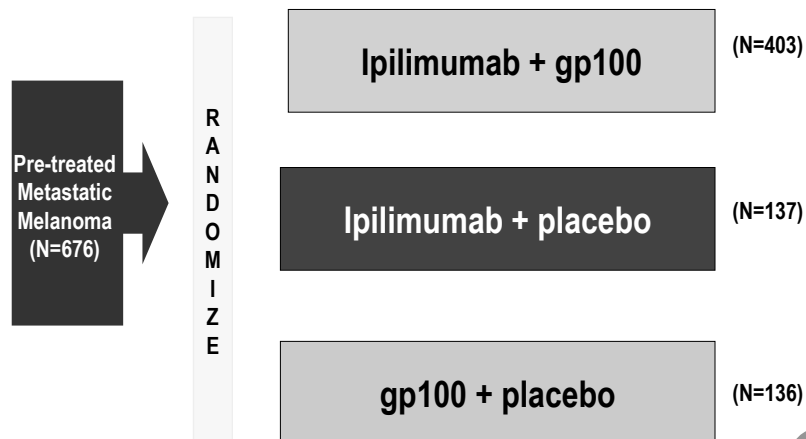


Adapted from Lebbé et al. ESMO 2008

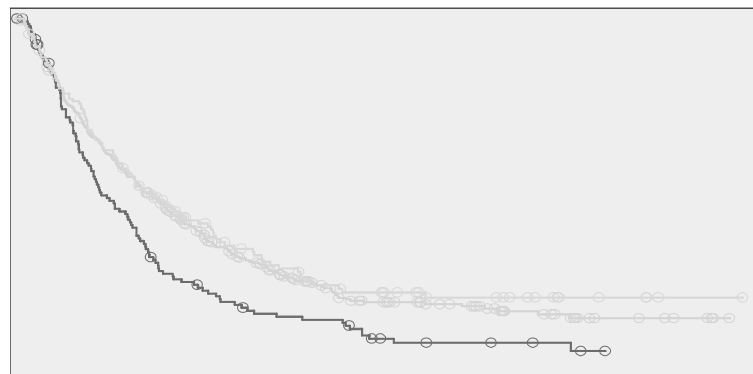
# IPILIMUMAB

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

## MDX010-20: STUDY DESIGN



## KAPLAN-MEIER ANALIZA PREŽIVETJA

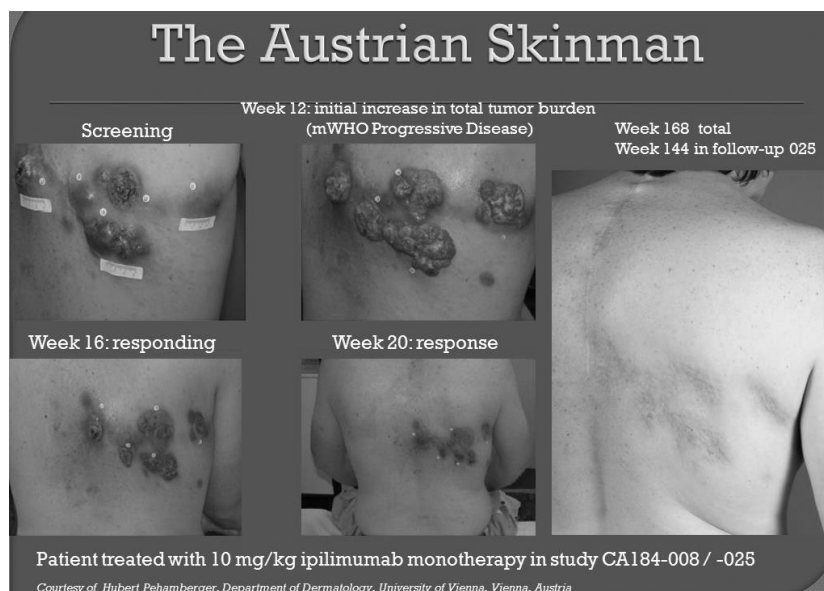


|               | 1                        | 2                      | 3                 | 4  |
|---------------|--------------------------|------------------------|-------------------|----|
| Survival Rate | Yr                       | Yr                     | Yr                | Yr |
|              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

## NEŽELENI UČINKI IPILIMUMABA

Večinoma nastajajo zaradi imunskega odgovora:

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



## IPILIMUMAB + DTIC

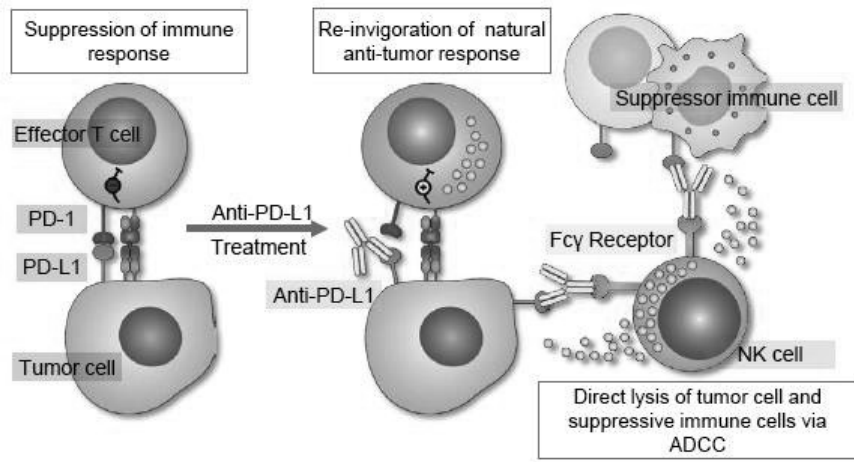
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE  
ORIGINAL ARTICLE  
Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma  
Caroline Robert, M.D., Ph.D., Luc Thomas, M.D., Ph.D., Igor Bondarenko, M.D., Ph.D., Steven O'Day, M.D., Jeffrey Weber, M.D., Ph.D., Claus Garbe, M.D., Celeste Lebbe, M.D., 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., Peter Gascón, M.D., Ph.D., Michel Lescar, M.D., Kani Harmanakaya, M.D., Rami 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





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

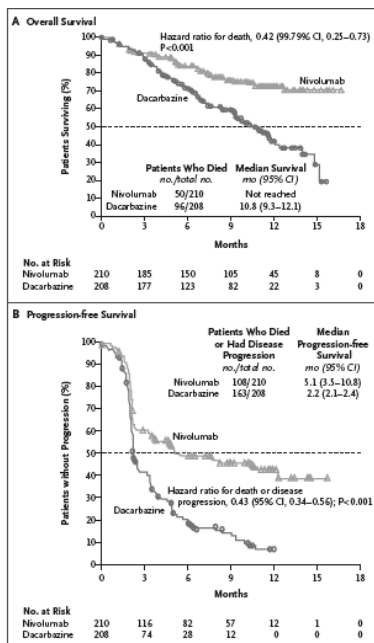


## CHECKMATE 066

ORIGINAL ARTICLE

### Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Georgia V. Long, M.D., Ph.D., Benjamin Brady, M.D., Caroline Durrain, M.D., Michèle Maio, M.D., Laurent Mortier, M.D., Justo C. Hwang, M.D., Piotr Rudinskiy, M.D., Ph.D., Cristina Santoni, M.D., Ph.D., Ewa Kallala-Wieczocha, M.D., Ph.D., Kary J. Searles, M.D., Michael B. Herzig, M.D., Ph.D., Gabriela Lohik, M.D., Ph.D., Julia Chafek, M.D., Ph.D., Catalin Mihajidici, M.D., Vanna Chaitan-Silani, M.D., Corrado Masci, M.D., Ph.D., Francesco Cognigni, M.D., Ana Arance, M.D., Ph.D., Henrik Schmidt, M.D., D.M.Sc., Erik Schumacher, M.D., Helen Cogges, M.D., Lotta Lundgren-Ellison, M.D., Christina Horak, Ph.D., Brian Shurley, Ph.D., Ian M. Warren, M.D., Victoria Robinson, M.D., and Paolo A. Ascierto, M.D.



**Table 3. Adverse Events.<sup>a</sup>**

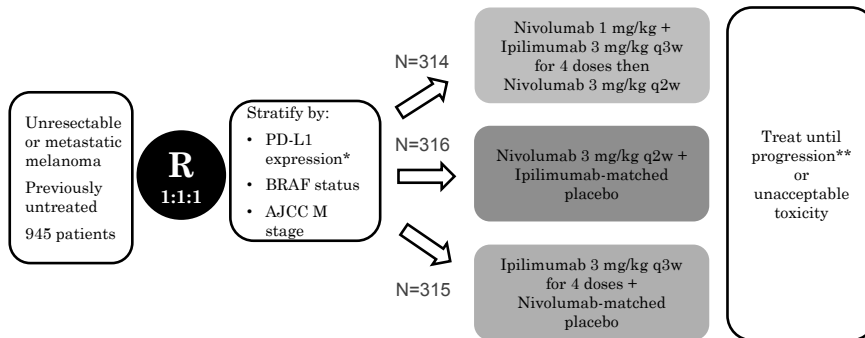
| Event   | Nivolumab<br>(N=206) |  | Dacarbazine<br>(N=205) |              |
|---|----------------------|--|------------------------|--------------|
|   | Any Grade            | Grade 3 or 4<br>no. of patients with event (%) | Any Grade              | Grade 3 or 4 |
| Any adverse event             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

<sup>a</sup>The severity of adverse events was graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.<sup>30</sup>  
<sup>†</sup>The treatment-related adverse events listed here were reported in at least 10% of the patients in either study group.

## CheckMate 067

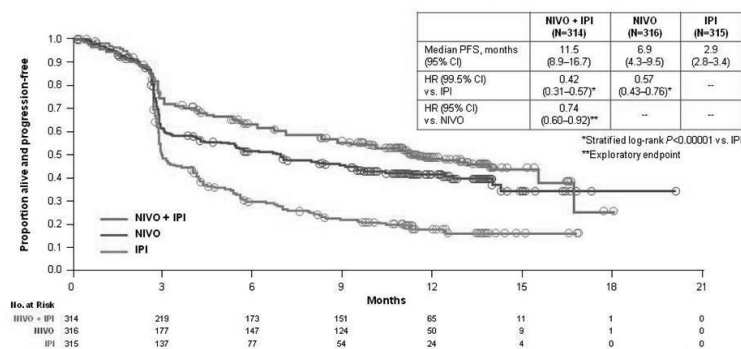
### STUDY DESIGN

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



\*Verified PD-L1 assay with 5% expression level was used for stratification of patients; validated PD-L1 assay was used for efficacy analyses  
 \*\*Patients could have been treated beyond progression under protocol-defined circumstances

### PFS (Intent-to-Treat)



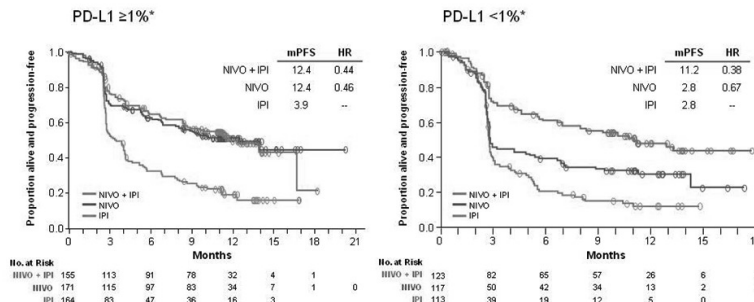
## Response to Treatment

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

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

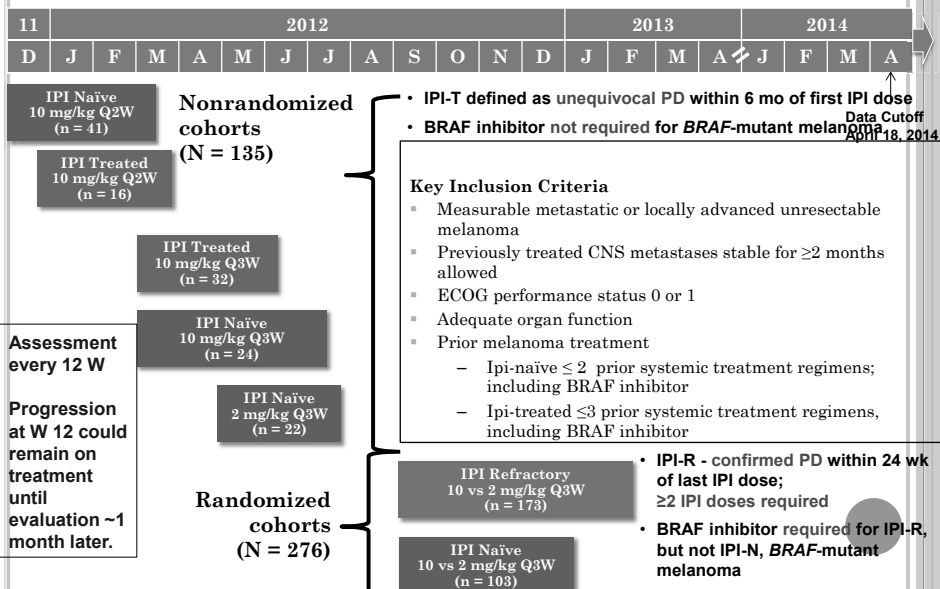
Presented By Jedd Wolchok at 2015 ASCO Annual Meeting

## PFS by PD-L1 Expression Level (1%)



Presented By Jedd Wolchok at 2015 ASCO Annual Meeting

## KEYNOTE-001: MELANOMA COHORTS (N = 411)



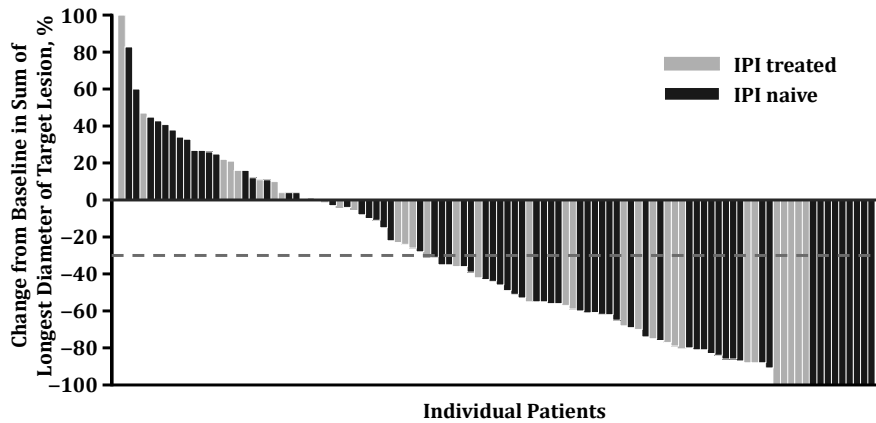
Presented by: Antoni Ribas, MRL Laboratory, data on file

PN001 PART B1:  
DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS (N = 135)<sup>1</sup>

| Adverse Event  | All Grades, n (%) | Grade 3-4, n (%) |
|----------------|-------------------|------------------|
| Any            | 107 (79)          | 17 (13)          |
| Fatigue        | 41 (30)           | 2 (1)            |
| Rash           | 28 (21)           | 3 (2)            |
| Pruritus       | 28 (21)           | 1 (1)            |
| Diarrhea       | 27 (20)           | 1 (1)            |
| Myalgia        | 16 (12)           | 0                |
| Headache       | 14 (10)           | 0                |
| Increased AST  | 13 (10)           | 2 (1)            |
| Asthenia       | 13 (10)           | 0                |
| Nausea         | 13 (10)           | 0                |
| Vitiligo       | 12 (9)            | 0                |
| Hypothyroidism | 11 (8)            | 1 (1)            |
| Increased ALT  | 11 (8)            | 0                |
| Cough          | 11 (8)            | 0                |
| Pyrexia        | 10 (7)            | 0                |
| Chills         | 9 (7)             | 0                |
| Abdominal pain | 7 (5)             | 1 (1)            |

1. Hamid O et al. *N Engl J Med.* 2013;369:134–144.

MAXIMUM PERCENT CHANGE FROM BASELINE IN TUMOR SIZE EVALUABLE PATIENTS<sup>A</sup>  
(CENTRAL REVIEW, RECIST v1.1)



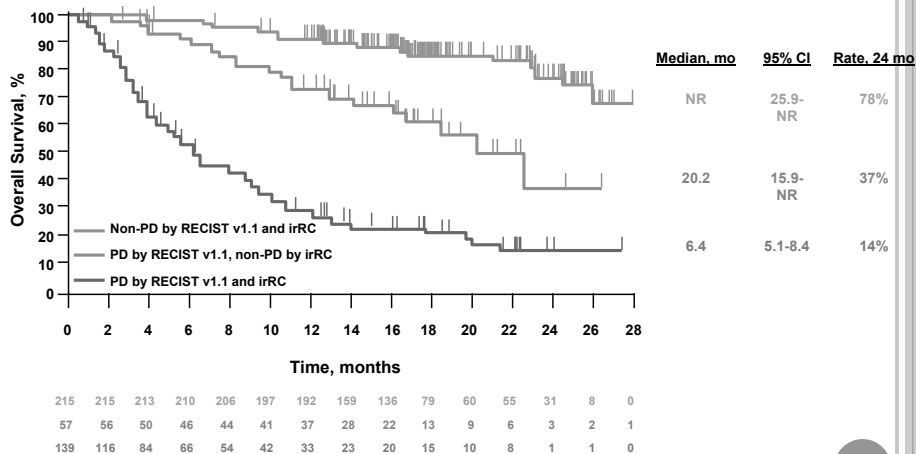
Treatment with MK-3475 produced a reduction in tumor size in 74% of evaluable patients

Percentage changes >100% were truncated at 100%, Horizontal dotted line represents -30%.  
Analysis cut-off date: July 26, 2013. <sup>A</sup>Evaluable patients were those with measurable disease at baseline per central review.

Robert C, et al. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2013, 26(6): 993 (abst)., Merck Research Laboratory, Data on File

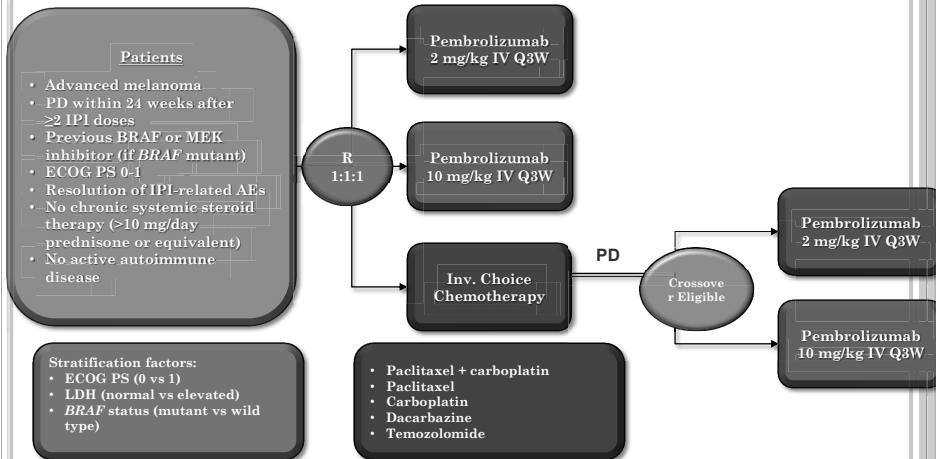
23

KAPLAN-MEIER ESTIMATES OF OS BASED ON RESPONSE PER RECIST v1.1 AND irRC<sup>A</sup>



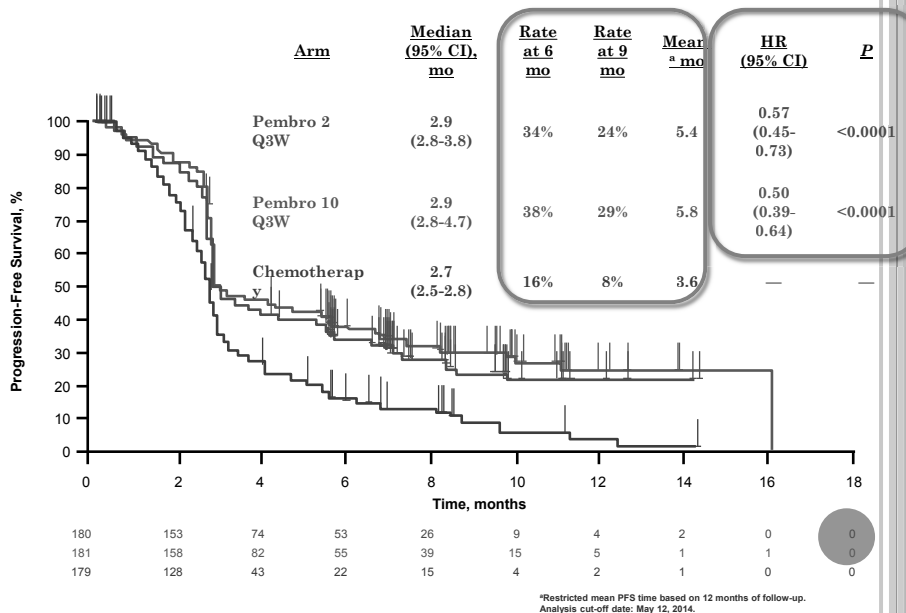
<sup>A</sup>Assessed per central review.  
Analysis cut-off date: April 18, 2014.  
Hodi FS et al. Presented at: SITC 29th Annual Meeting & Associated Programs; November 6-9, 2014; National Harbor, MD, USA.

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

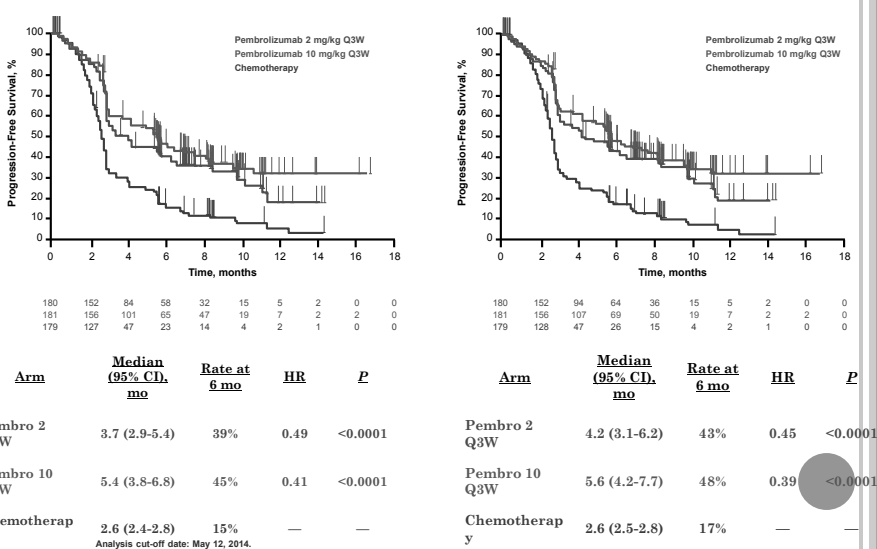


- Primary end points: PFS and OS
- Secondary end points: ORR, duration of response, safety
- Prespecified exploratory end point: health-related quality of life at week 12 (HRQoL)

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



**PFS ASSESSED BY INVESTIGATOR REQUIRES PD**



## OVERALL RESPONSE RATE

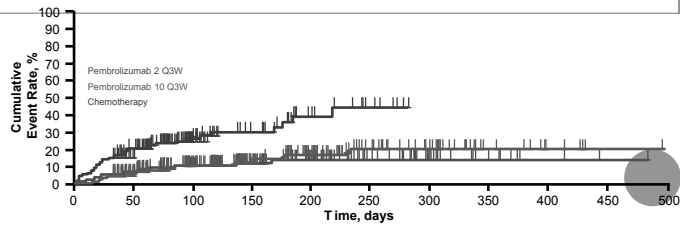
|                                 | Pembrolizumab 2<br>Q3W<br>n = 180 | Pembrolizumab 10<br>Q3W<br>n = 181 | Chemotherapy<br>n = 179 |
|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| <b>Best overall response</b>    |                                   |                                    |                         |
| Complete response               | 2%                                | 3%                                 | 0%                      |
| Partial response                | 19%                               | 23%                                | 4%                      |
| Stable disease                  | 47%                               | 48%                                | 62%                     |
| Not evaluable                   | 14% <sup>a</sup>                  | 10%                                | 15%                     |
| ORR (95% CI)                    | 21% (15%-28%)                     | 25% (19%-32%)                      | 4% (2%-9%)              |
| <b>Duration of response, wk</b> |                                   |                                    |                         |
| Median                          | NR                                | NR                                 | 37                      |
| Range                           | 6+ to 50+                         | 5+ to 48+                          | 7+ to 41                |
| <b>Ongoing responses</b>        | 92%                               | 87%                                | 63%                     |

<sup>a</sup>Includes patients with no disease and no assessment  
Analysis cut-off date: May 12, 2014.

## SUMMARY OF EXPOSURE AND TREATMENT-RELATED AEs

|                               | Pembrolizumab 2<br>Q3W<br>n = 178 | Pembrolizumab<br>10 Q3W<br>n = 179 | Chemotherapy<br>n = 171 |
|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| <b>Exposure, days</b>         |                                   |                                    |                         |
| 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.

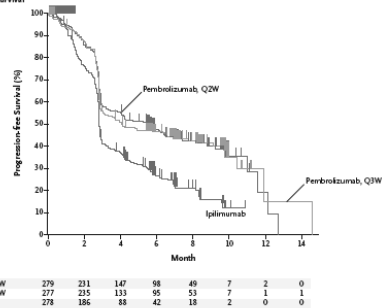
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Jacob Schachtel, M.D., Georgia V. Long, M.D., Ph.D., Ana Arance, M.D., Ph.D., Jean Jacques Grob, M.D., Ph.D., Laurent Mortier, M.D., Ph.D., Adil Dhalluin, M.D., Matteo S. Carfino, M.B., B.S., Catherine Michiel, M.D., Ph.D., Michal Lotan, M.D., James Larkin, M.D., Ph.D., Paul Lorigan, M.D., Bart Neyns, M.D., Ph.D., Christian U. Blank, M.D., Ph.D., Omid Hamid, M.D., Christine Hains, M.D., Ronnie Shargita Romnac, M.D., Michele Knob, B.S., B.S.M., Honghong Zhou, Ph.D., Nagata Ibrahim, M.D., Scott Ebbinghaus, M.D., and Antoni Ribas, M.D., Ph.D., for the KEYNOTE-006 investigators\*

#### A Progression-free Survival



#### B Overall Survival

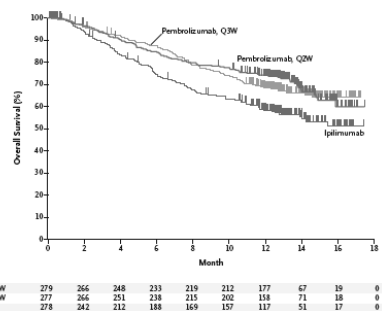


Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of Progression-free and Overall Survival.

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.

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

| Adverse Event                                    | Pembrolizumab Every 2 Wk (N=274) |           | 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)         | 51 (19.9) |
| Occurring in ≥10% of patients in any study group |                                  |           |                                  |           |                    |           |
| Fatigue  | 58 (20.9)                        | 0         | 53 (19.1)                        | 1 (0.4)   | 39 (15.2)          | 3 (1.2)   |
| Diarrhea   | 47 (16.9)                        | 7 (2.5)   | 40 (14.4)                        | 3 (1.1)   | 58 (22.7)          | 8 (3.1)   |
| Rash   | 41 (14.7)                        | 0         | 37 (13.4)                        | 0         | 37 (14.5)          | 2 (0.8)   |
| Pruritus   | 40 (14.4)                        | 0         | 39 (14.1)                        | 0         | 65 (25.4)          | 1 (0.4)   |
| Asthenia   | 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)   |
| Colitis  | 5 (1.8)                          | 4 (1.4)   | 10 (3.6)                         | 7 (2.5)   | 21 (8.2)           | 18 (7.0)  |
| Hepatitis  | 3 (1.1)                          | 3 (1.1)   | 5 (1.8)                          | 5 (1.8)   | 3 (1.2)            | 1 (0.4)   |
| Hypophysitis                                     | 1 (0.4)                          | 1 (0.4)   | 2 (0.7)                          | 1 (0.4)   | 6 (2.3)            | 4 (1.6)   |
| Pneumonitis                                      | 1 (0.4)                          | 0         | 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 colitis, which are reported as adverse events of special interest.  
† The listed adverse events of special interest include related terms and are provided regardless of attribution to a study drug. Events are listed in order of descending frequency in the group receiving pembrolizumab every 2 weeks.

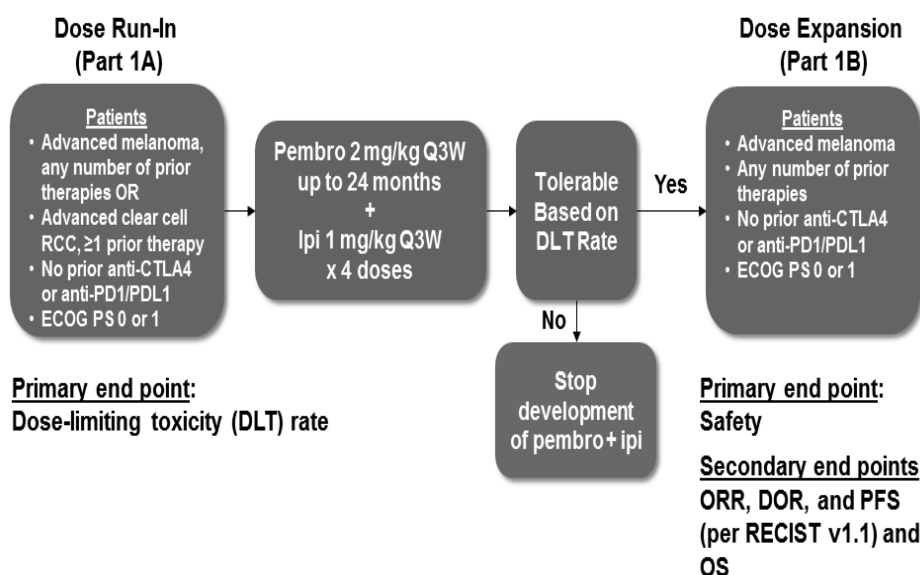
G V Long et al. SMR 2015.

## KEYNOTE-029: Pembrolizumab + Low-Dose Ipilimumab for Advanced Melanoma

Georgina V. Long, Matteo S. Carlino, Victoria Atkinson,  
Jonathan Cebon, Michael Jameson, Bernie Fitzharris,  
Catriona McNeil, Andrew Hill, Antoni Ribas, John A. Thompson,  
Wen-Jen Hwu, F. Stephen Hodi, Toni K. Choueiri,  
Alexander M. Menzies, Alexander Guminski, Richard Kefford,  
Babak Tamjid, Archana Srivastava, David Gibbs,  
Anna J. Lomax, Xinxin Shu, Rodolfo F. Perini,  
Nageatte Ibrahim, Michael Atkins

G V Long et al. SMR 2015.

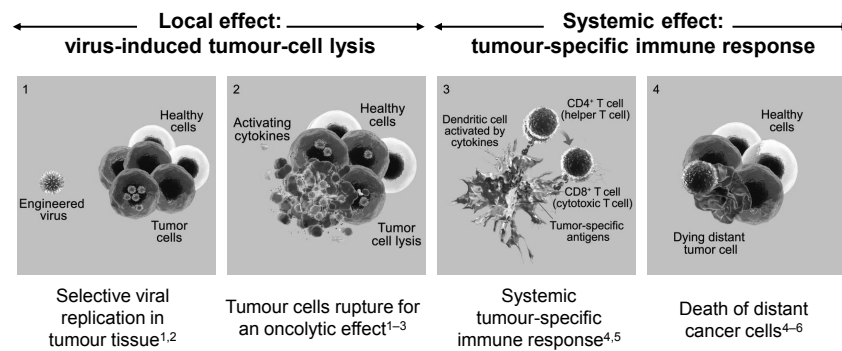
## KEYNOTE-029: Study Design



- Pembrolizumab 2 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg is tolerable
  - 72% received all 4 ipilimumab doses
  - 36% incidence of grade 3-4 treatment-related AEs
  - 54% incidence of immune-mediated AEs (17% grade 3-4)
- Pembrolizumab 2 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg provided an ORR of 56%, comparable to that previously reported for nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg<sup>1,2</sup>
- Efficacy, safety, and biomarkers to be further analyzed in the full expansion cohort of 153 patients

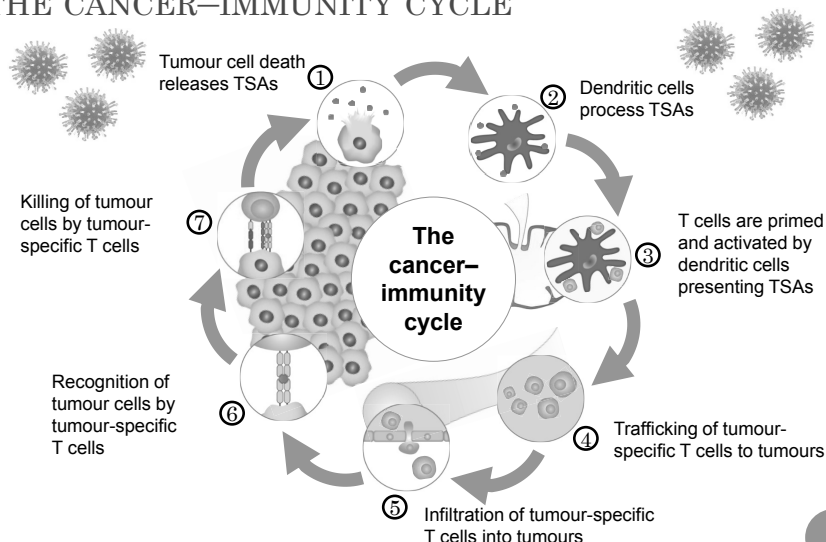
1. Postow MA et al. *N Engl J Med.* 2015;372:2006-17.  
 2. Larkin J et al. *N Engl J Med.* 2015;373:23-34.

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



Proposed mechanism of action for T-VEC.  
 1. Hawkins LK, et al. *Lancet Oncol* 2002;3:17–26; 2. Fukuhara H, Todo T. *Curr Cancer Drug Targets* 2007;7:149–155;  
 3. Pol JG, et al. *Virus Adapt Treat* 2012;4:1–21; 4. Melcher A, et al. *Mol Ther* 2011;19:1008–16;  
 5. Dranoff G. *Oncogene* 2003;22:3188–92; 6. Liu BL, et al. *Gene Ther* 2003;10:292–303.

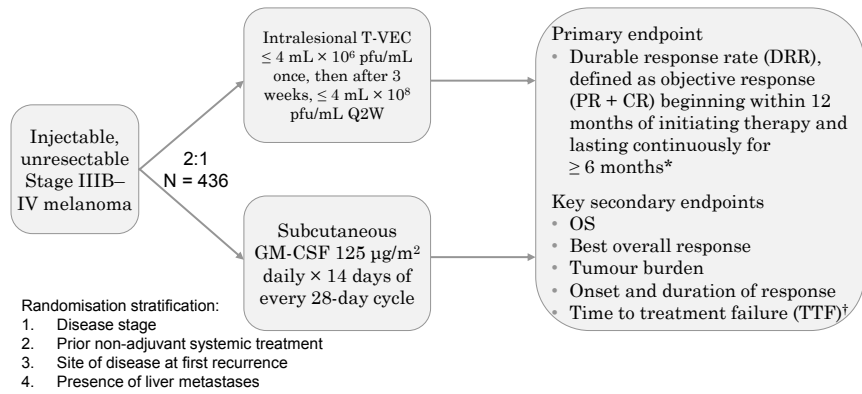
### POTENTIAL ACTION POINTS OF T-VEC TO ENHANCE THE CANCER–IMMUNITY CYCLE



Adapted from Chen DS, Mellman I. *Immunity* 2013;39:1–10; Liu BL, et al. *Gene Ther* 2003;10:292–303.



# STUDY DESIGN AND ENDPOINTS

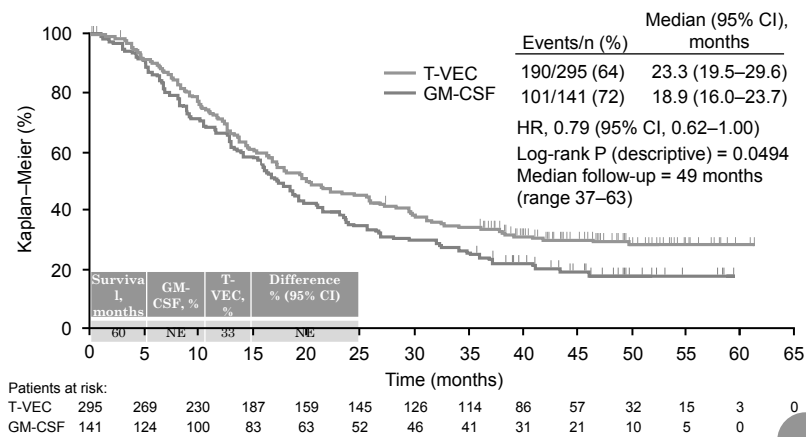


Patients enrolled between May 2009 and July 2011. Discontinuation of treatment because of progressive disease per response assessment criteria was not required before 24 weeks unless alternate therapy was clinically indicated.

\*Responses were determined using modified WHO criteria by a blinded EAC. †TTF was defined as time from baseline to first clinically relevant disease progression for which no objective response was subsequently achieved or until death. EAC, endpoint assessment committee; OPTIM, OncoVEX<sup>015</sup> Pivotal Trial in Melanoma.

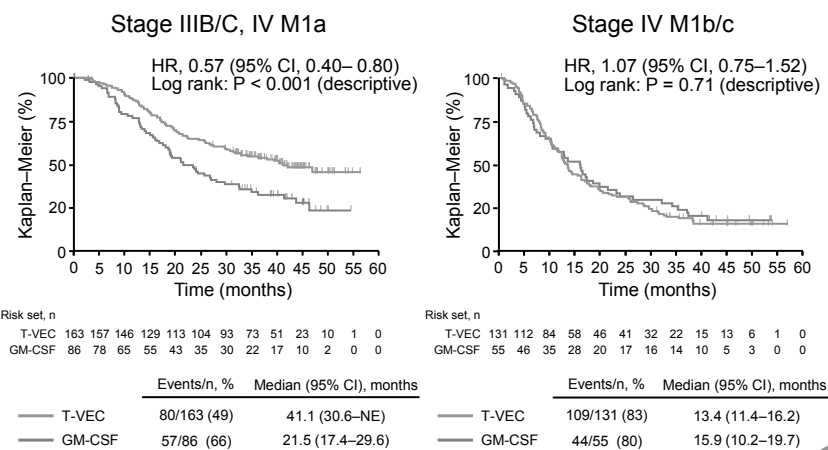
Andtbacka RHI, et al. J Clin Oncol 2015 [Epub ahead of print].

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



Andtbacka RHI, et al. SITC 2014: Abstract P263.

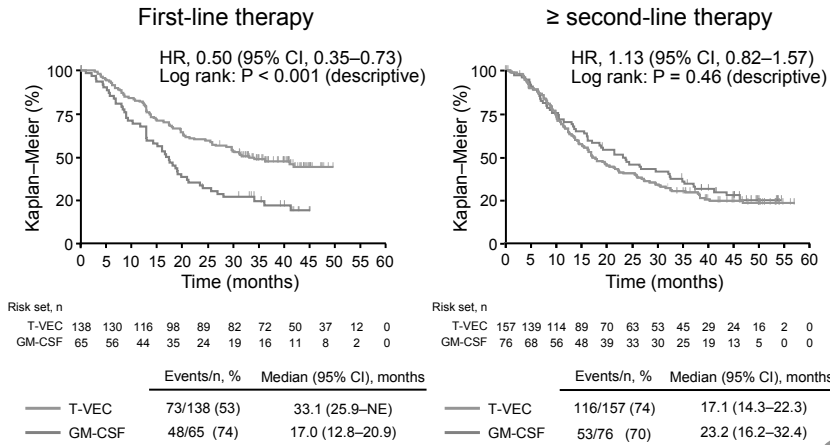
## EXPLORATORY SUBGROUP ANALYSIS OF OS BY DISEASE STAGE



NE, not evaluable.

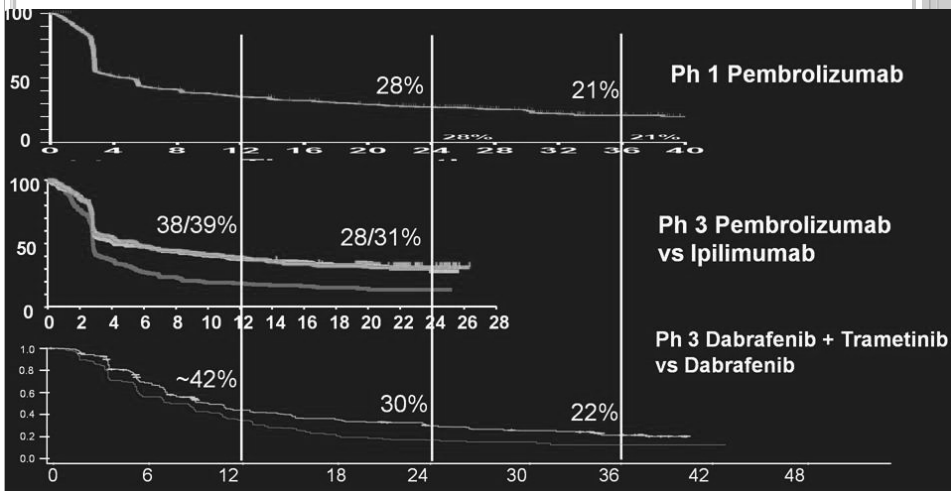
Andtbacka RHI, et al. J Clin Oncol 2015 [Epub ahead of print].

# EXPLORATORY SUBGROUP ANALYSIS OF OS BY TREATMENT LINE



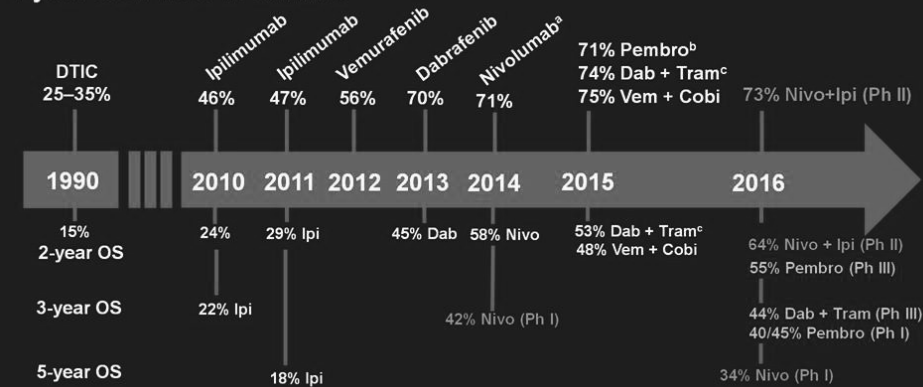
Andtbacka RHI, et al. J Clin Oncol 2015 [Epub ahead of print].

## PFS UPDATE



## Overall Survival Metastatic Melanoma

### 1-year OS Phase III Studies

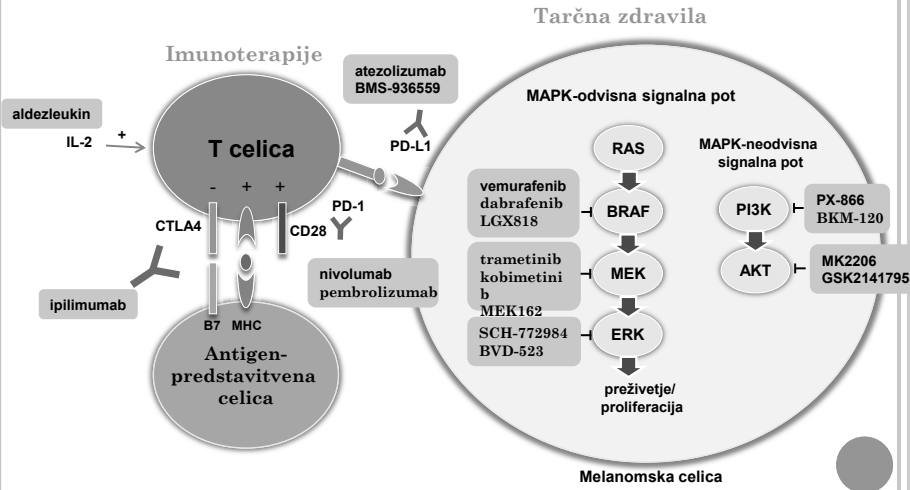


- Anti-CTLA-4 terapija je bolj učinkovita kot KT
- Anti-PD-1 terapija je bolj učinkovita kot KT
- Anti-PD-1 terapija je bolj učinkovita kot anti-CTLA-4 terapija

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

- BRAF inhibitorji so učinkoviti pri BRAF WT bolnikih z napredovalim melanomom.
- MEK inhibitorji so učinkoviti pri BRAF WT bolnikih z napredovalim melanomom.
- Kombinacija BRAF in MEK inhibitorjev je bolj učinkovita kot monoterapija z BRAF inhibitorji pri BRAF WT bolnikih z napredovalim melanomom.

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



Márquez-Rodas I, et al. Clin Transl Oncol 2011;13:787–92; Menzies AM, et al. Ther Adv Med Oncol 2013;5:27–85; Jang S, et al. Clin Pharmacol Ther 2014;95:24–31; Homet B, et al. J Pathol 2014;232:134–41; Atkins MB. Clin Cancer Res 2006;12:2343–58; <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01519427>; <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01902173>



Hvala za pozornost

# IMUNOTERAPIJA PRI METASTATSKEM MELANOMU

## Prikaz primera

MARIJA IGNJATOVIĆ, DR. MED.  
MATEJ PERNEK, DR. MED.  
PROF. DR. JANJA OCVIRK, DR. MED.

### JR (♂, 1945): ANAMNEZA

**FA:** negativna na rakava obolenja

**DB:**

- po operaciji diskus hernije
- AH, BHP

**Th:** zofenopril, finasterid

**SB:** 3 mesece pred pregledom (maj 2010) je žena opazila kožno znamenje na hrbtu

### JR (♂, 1945): IZHODIŠČNA OBRAVNAVA (2.8.2010)

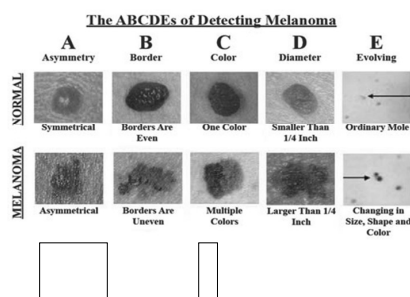
PS po WHO 0

Somatski status bp

- Brez tipno povečanih perifernih bezgavk

Lokalno (Th5): **papilomatozna tvorba**

- *Asimetrična*
- *Rdeče/črna*
- *13 x 10 mm*



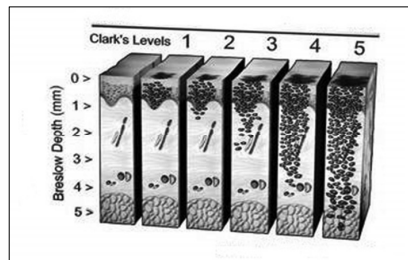
## JR (♂, 1945): OPERATIVNI POSEG

Diagnostična ekscizija

(2 mm varnostni rob)

**HP: MM**

- nodularni
- Clark IV
- Breslow 3.2 mm
- št.mitoz na 1mm<sup>2</sup>: 2
- brez ulceracije
- ne sega v ekscizijske robove



Stadij primarnega tumorja **pT3a**



Ali je s tem posegom kirurška obravnava zaključena?

- a) Da, melanom je bil izrezan v zdravo
- b) Ne, potreben je varnostni rob velikosti 0,5 cm
- c) Ne, potreben je varnostni rob velikosti 2 cm
- d) Ne, potreben je varnostni rob velikosti 5 cm

## JR(♂, 1945): REEKSCIZIJA

| T       | DEBELINA         | VARNOSTNI ROB |
|---------|------------------|---------------|
| pTis    | Melanoma in situ | 0.5 cm        |
| pT1/pT2 | < 2 mm           | 1 cm          |
| pT3/pT4 | > 2 mm           | 2 cm          |

**HP: brazgotina brez rezidualnega melanoma**



## Ali je s tem diagnostična obravnava zaključena?

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

| T           |                                   |
|-------------|-----------------------------------|
| pT1a        | Brez drugih zamejitvenih preiskav |
| pT1b - pT3a | UZ bezgavk + SLNB                 |
| pT3a - pT4  | CT/PET CT                         |

### JR (♂, 1945): BIOPSIJA VAROVALNIH BEZGAVK (30.9.2010)

#### Predoperaivna limfoscinitografija

- Desna pazduha: 2 vroči bezgavki
- Proti nadlahti: 1 vroča bezgavka

#### Odstranjene bezgavke

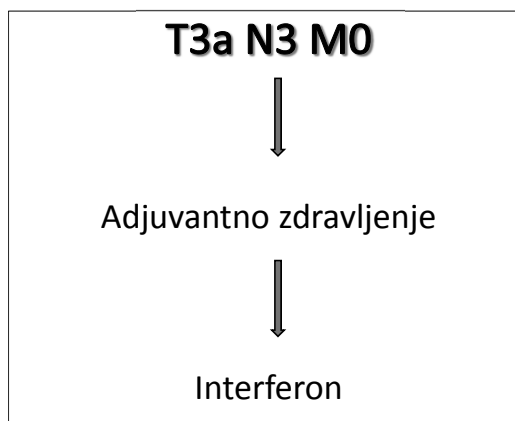
- 1. reda (3 – vroče, modre in aktivne)
- 2. reda (1 – modra in slabo aktivna)

**HP: mikrozasevki MM**

PET CT: brez jasnih patoloških kopičenj

### JR (1945, ♂): STADIJ - IIIc

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



## JR (♂, 1945): INTERFERON

---

December 2010 – december 2011

20 MIE/m<sup>2</sup> (20x, iv, 5xT) → 10 MIE/m<sup>2</sup>(sc, 3xT)

SU:

- Suha usta, kovinski okus, slabši apetit, izguba TT
- Občasni glavobol
- Prehodna subfebrilnost
- Utrujenost

## JR (1945,♂): REDNE KONTROLE

---

December 2011 – maj 2014

(kirurgi)

12.5.2014 (+3 leta in 9 mesecev):

- Povečane bezgavke

L supraklavikularno & L aksilarno

**LABORATORIJ**

- LDH v mejah normale
- S-100 (0,114)

**CITOLOŠKA PUNKCIJA**

- Metastaze MM

**PET CT**

- Metastaze v bezgavkah L supraklavikularno, L aksilarno, L subpektoralno

## JR (♂, 1945): RAZSOJ BOLEZNI V BEZGAVKE, B-raf mutiran tumor (V600E)

---

**BRAF INHIBITOR:** Vemurafenib 240 mg tbl

Fototoksičnost, srbečica kože, hiperkeratoza pet, cornu cutaneum

4 tbl./12h → 3 tbl./12h → 2 tbl./12h

**PET CT**

- September 2014: regres bolezni - brez patološkega kopičenja v bezgavkah

18.6.2014-30.1.2015



## JR (♂, 1945): PROGRES (+7.5 mesecev po uvedbi vemurafeniba)

---

L aksila: tipni 2 bezgavki (cca. 2 cm)

**Laboratorij:**

- LDH & S-100 → n

PET CT (januar 2015): patološko kopičenje v bezgavkah

- L supraklavikularno
- L aksilarno
- L subpektoralno

II linija terapije (5.2.2015)



Ipilimumab  
(3mg/kgTT/3T)



4 cikle

## JR (1945, ♂): Ocena zdravljenja z ipilimumabom

---

L aksila: tipni 2 bezgavki (velikost 3 cm oz. 2 cm)

Laboratorij: bp

PET CT (junij 2015):

**nadaljnji progres metastaz v bezgavkah**

- L supraklavikularno
- L aksilarno
- L subpektoralno

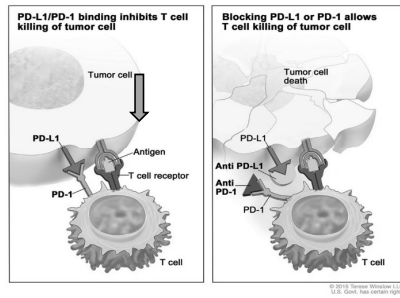


## Kako naprej?

---

- Bolezen je na imunoterapiji napredovala, specifična onkološka terapija je izčrpana
- Ponovno uvedemo zdravljenje z B-RAF inhibitorjem
- Na voljo imamo tudi druge oblike imunoterapije
- Pričnemo s kemoterapijo

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



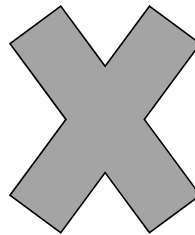
PD1 protitelo

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

## JR (♂, 1945): Pembrolizumab

Najpogostejši stranski učinki

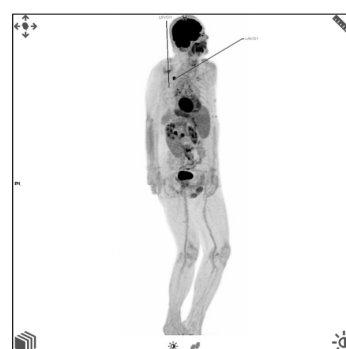
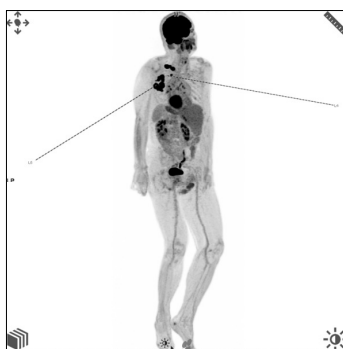
- Splošna utrujenost
- Izpuščaj
- Artralgija
- Kašelj
- Inapetenca
- Vitiligo
- Glavobol
- Driska



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

PET CT: **Izrazit regres**

- Normalizacija metabolne aktivnosti v aksilarnih bezgavkah

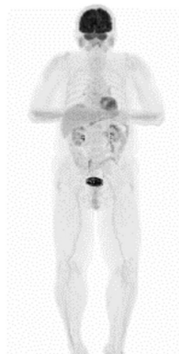


JR (♂, 1945): Ocena zdravljenja s pembrolizumabom  
(marec 2016, avgust 2016, januar 2017)

---

PET CT – stagnacija

Klinično bp, brez SU



W/L= 72486/36225



---

## Povzetek

---

Avgust 2010: diagnoza in ekscizija

December 2010 – december 2011: adjuvantna terapija z interferonom

Maj 2014: razsoj bolezn v oddaljene bezgavke

Junij 2015 – januar 2015: terapija z BRAF inhibitorjem (+7.5 mesecev, mPFS 7.2 meseca)

Februar 2015 – junij 2015: progres na terapiji z ipilimumabom

Julij 2015: uvedba pembrolizumaba – regres bolezn

Januar 2017 (+31 mesecev): PET CT - stagnacija



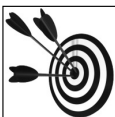
Hvala za pozornost!

# TARČNO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA MALIGNEGA MELANOMA

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

13. ŠOLA MALIGNEGA MELANOMA

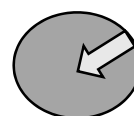
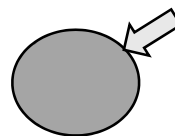
10.03.2017



## METASTATSKI MALIGNI MELANOM SISTEMSKA TERAPIJA - TARČNO ZDRAVLJENJE

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

IMUNOMODULATORNO  
ZDRAVLJENJE



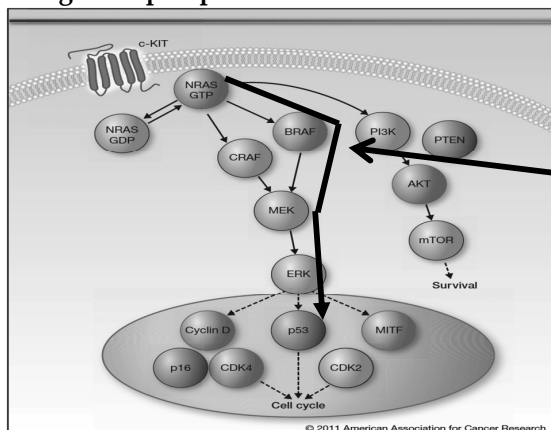
PD-1 - "anti-programmed-death-receptor-1"  
PD-L1 - "programmed-death-ligand-1"

CTLA-4 - cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4-receptor



## METASTATSKI MALIGNI MELANOM SISTEMSKA TERAPIJA - TARČNO ZDRAVLJENJE BRAFI INHIBITORJI

Signalne poti pri melanomu<sup>1</sup>:



BRAF-MAPK  
celična pot

~ 50% bolnikov ima prisotno  
BRAFF<sup>V600</sup> mutacijo<sup>2</sup> (exon 15)

~80-90% BRAFF<sup>V600E</sup>

BRAFF<sup>V600K</sup>

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



## METASTATSKI MALIGNI MELANOM SISTEMSKA TERAPIJA - TARČNO ZDRAVLJENJE BRAF INHIBITORJI - monoterapija

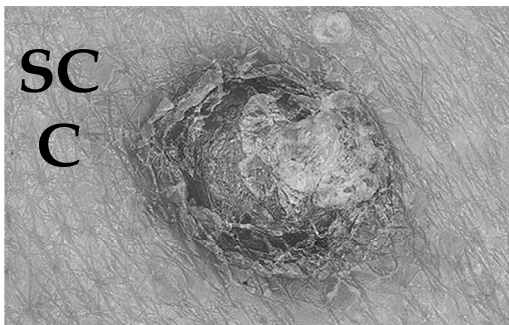
- ▶ VEMURAFENIB<sup>1</sup> (BRIM 3)
  - ▶ mPFS: 6.9 vs 1.6 meseca, HR = 0.38, P<.0001
    - ▶ V600E; 6.9 vs 1.6 meseca, HR = 0.39, P < .0001 (91% bolnikov)
    - ▶ V600K; 5.9 vs 1.7 meseca, HR = 0.30, P < .0001 (9% bolnikov)
  - ▶ mOS: 13.6 vs 9.7 meseca, HR = 0.70, P = .0008
    - ▶ V600E; 13.3 vs 10.0 meseca, HR = 0.75, P = .0085
    - ▶ V600K; 14.5 vs 7.6 meseca, HR = 0.43, P = .024
  - ▶ ORR: 57%
- ▶ DABRAFENIB<sup>2</sup> (BREAK-3)
  - ▶ mPFS: 6.9 vs 2.7 meseca; HR 0.37; p<0.0001
  - ▶ mOS: 18.2 vs. 15.6 meseca; HR 0.76; p=NS; S<sub>21</sub> = 45%
  - ▶ ORR: 53%<sup>3</sup>

mPFS - srednje preživetje brez progressa  
mOS - srednje celokupno preživetje  
mFU - srednji čas sledenja  
ORR - objektivni odgovor (CR+PR)

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



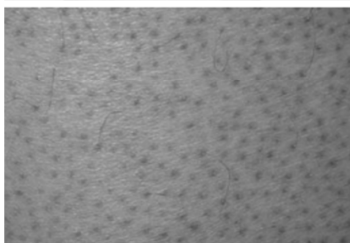
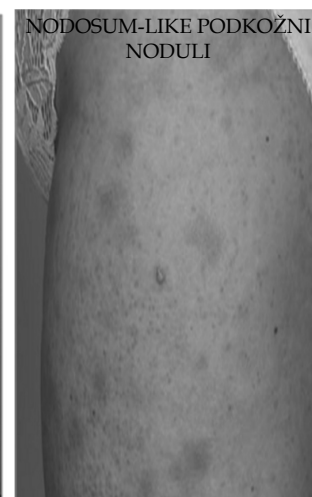
## METASTATSKI MALIGNI MELANOM SISTEMSKA TERAPIJA - TARČNO ZDRAVLJENJE BRAF INHIBITORJI - KOŽNA TOKSIČNOST 1/3



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



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





# METASTATSKI MALIGNI MELANOM

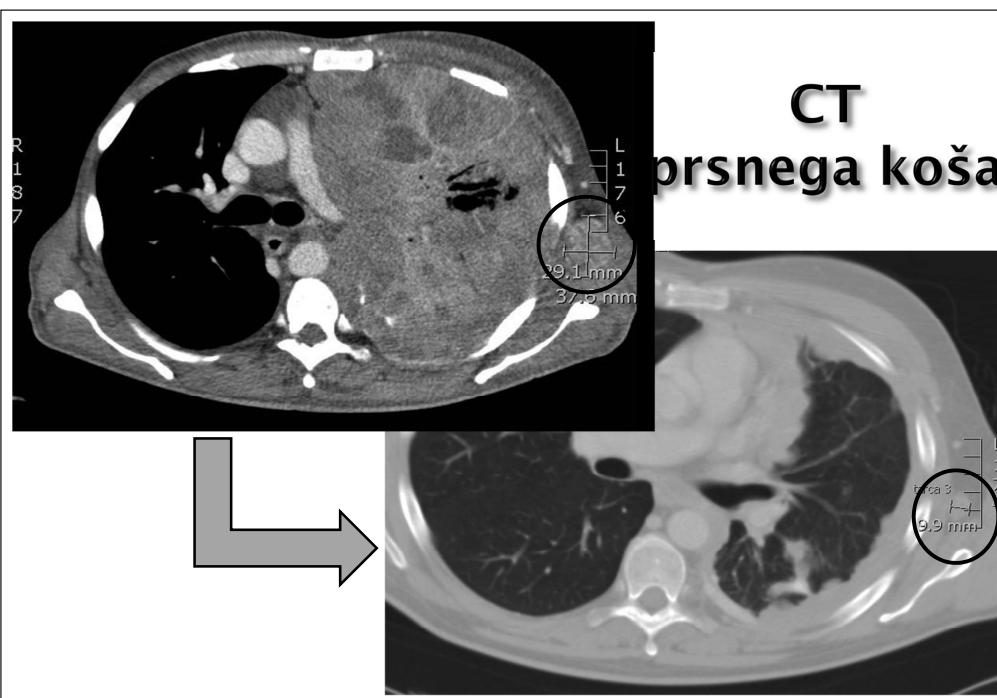
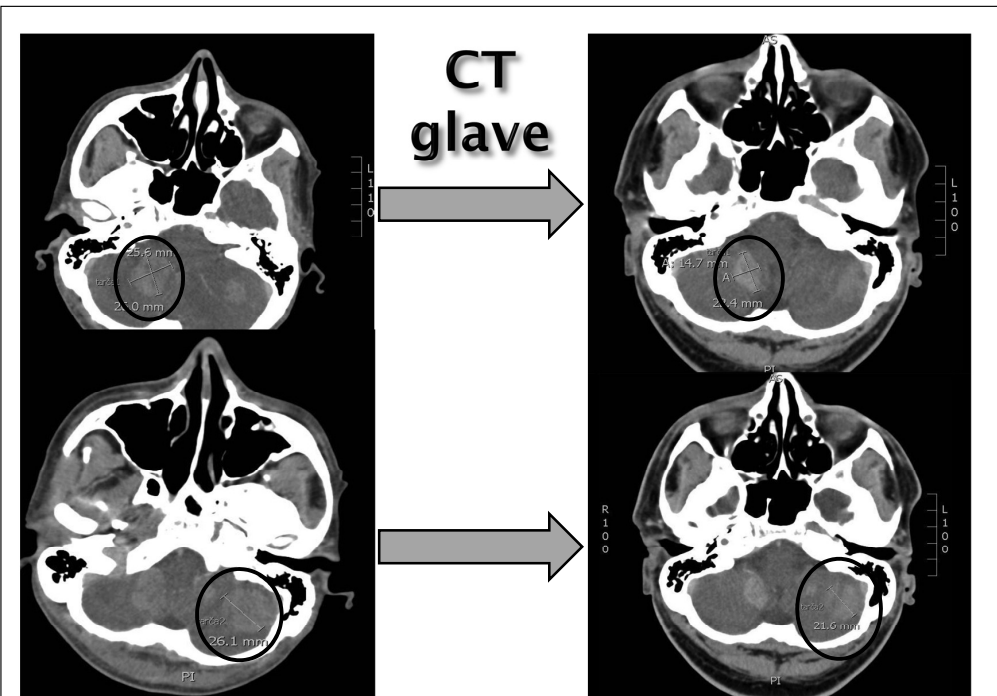
## SISTEMSKA TERAPIJA - TARČNO ZDRAVLJENJE

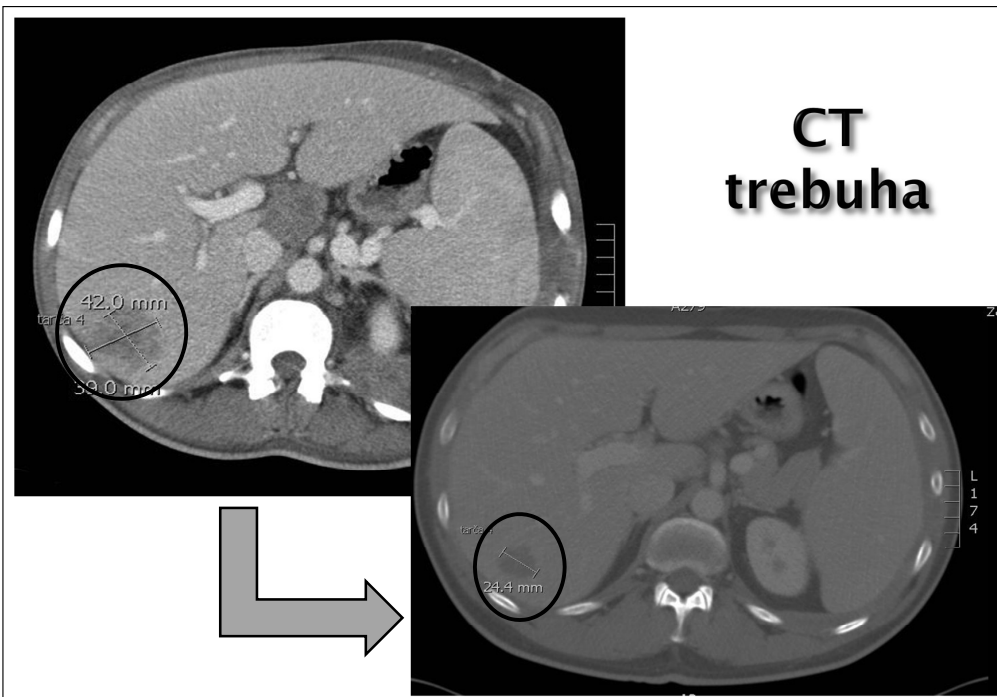
### BRAF INHIBITORJI - KOŽNA TOKSIČNOST 3/3



## FOTOSENZITIVNOST

ŽE V PRVEM TEDNU ZDRAVLJENJA OB  
IZPOSTAVLJENOSTI SONCU





**CT  
trebuha**

**METASTATSKI MALIGNI MELANOM  
SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE  
BRAE INHIBITORJI – NEŽELJENI UČINKI VEMURAFENIBA**

|                                   | Dacarbazine (n=287) |         |         | Vemurafenib (n=337) |          |         |
|-----------------------------------|---------------------|---------|---------|---------------------|----------|---------|
|                                   | Grade 1-2           | Grade 3 | Grade 4 | Grade 1-2           | Grade 3  | Grade 4 |
| Arthralgia                        | 8 (3%)              | 3 (1%)  | --      | 169 (50%)           | 20 (6%)  | --      |
| Rash                              | 6 (2%)              | --      | --      | 108 (32%)           | 30 (9%)  | --      |
| Fatigue                           | 94 (33%)            | 6 (2%)  | --      | 146 (43%)           | 10 (3%)  | --      |
| Photosensitivity                  | 13 (5%)             | --      | --      | 124 (37%)           | 13 (4%)  | --      |
| Increase in LFTs                  | 16 (6%)             | 6 (2%)  | --      | 83 (25%)            | 35 (10%) | 3 (1%)  |
| Cutaneous squamous-cell carcinoma | --                  | 2 (<1%) | --      | --                  | 65 (19%) | --      |
| Keratoacanthoma                   | --                  | 2 (<1%) | --      | 3 (<1%)             | 34 (10%) | --      |
| Skin papilloma                    | 1 (<1%)             | --      | --      | 94 (28%)            | 2 (<1%)  | --      |
| Nausea                            | 123 (43%)           | 5 (2%)  | --      | 121 (36%)           | 7 (2%)   | --      |
| Neutropenia                       | 8 (3%)              | 17 (6%) | 9 (3%)  | 1 (<1%)             | --       | 1 (<1%) |
| New primary melanoma              | --                  | --      | --      | 2 (<1%)             | 6 (2%)   | --      |

Data are number of patients (%). LFT= liver function test.

Table 4: Summary of selected adverse events in treated patients (safety population)

|                                   | BRAF <sup>V600E</sup> (n=295)        | BRAF <sup>WT</sup> (n=33) |
|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
|                                   | Total patients with ≥1 adverse event | 294 (100%)                |
| Arthralgia                        | 171 (58%)                            | 13 (39%)                  |
| Rash                              | 123 (42%)                            | 13 (39%)                  |
| Fatigue                           | 133 (45%)                            | 18 (55%)                  |
| Photosensitivity                  | 120 (41%)                            | 12 (36%)                  |
| Cutaneous squamous-cell carcinoma | 57 (19%)                             | 8 (24%)                   |
| Keratoacanthoma                   | 29 (10%)                             | 7 (21%)                   |
| Skin papilloma                    | 85 (29%)                             | 9 (27%)                   |
| Nausea                            | 117 (40%)                            | 8 (24%)                   |

Data are number of patients (%).

Table 5: Selected adverse events in patients treated with vemurafenib, by mutational status

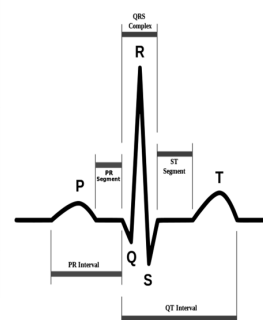
McArthur GA, et al. Lancet Oncol 2014; 15: 323-32.

**METASTATSKI MALIGNI MELANOM  
SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE  
BRAE INHIBITORJI – NEŽELJENI UČINKI VEMURAFENIBA**

| QTc value   | Recommended dose modification  |
|---|--|
| QTc > 500 ms at baseline  | Treatment not recommended.   |
| QTc increase meets values of both > 500 ms and > 60 ms change from pre-treatment values                         | Discontinue permanently.   |
| 1 <sup>st</sup> occurrence of QTc > 500 ms during treatment and change from pre-treatment value remains < 60 ms | Temporarily interrupt treatment until QTc decreases below 500 ms. See monitoring measures in section 4.4. Resume dosing at 720 mg twice daily (or 480 mg twice daily if the dose has already been lowered).                            |
| 2 <sup>nd</sup> occurrence of QTc > 500 ms during treatment and change from pre-treatment value remains < 60ms  | Temporarily interrupt treatment until QTc decreases below 500 ms. See monitoring measures in section 4.4. Resume dosing at 480 mg twice daily (or discontinue permanently if the dose has already been lowered to 480 mg twice daily). |
| 3 <sup>rd</sup> occurrence of QTc > 500 ms during treatment and change from pre-treatment value remains < 60ms  | Discontinue permanently.   |

**QTc doba**

- moški < 450ms
- ženske < 470ms





## METASTATSKI MALIGNI MELANOM

### SISTEMSKA TERAPIJA - TARČNO ZDRAVLJENJE

#### BRAF INHIBITORJI - NEŽELJENI UČINKI VEMURAFENIBA

- možnost napredovanja malignosti povezanih z mutacijo RAS
- ob regresu melanoma progres obstoječe kronične mielomonocitne levkemije z mutacijo NRAS → proliferacija levkemičnih celic je bila reverzibilna in od odmerka odvisna\*
- **ZDRAVILO VEMURAFENIB JE POTREBNO UPORABLJATI S PREVIDNOSTJO PRI BOLNIKI, KI SO IMELI ALI IMAJO RAKA POVEZANEGA Z MUTACIJO NRAS**

\*N Engl J Med. 2012 Dec 13;367(24):2316-21.



## METASTATSKI MALIGNI MELANOM

### SISTEMSKA TERAPIJA - TARČNO ZDRAVLJENJE

#### BRAF INHIBITORJI - NEŽELJENI UČINKI VEMURAFENIBA

- možnost nastanka sindroma DRESS
- huda preobčutljivostna reakcija na zdravilo
  - povišana telesna temperatura
  - kožni izpuščaj (morbiliformen ali difuzen, konfluenten, infiltrirajoč)
  - limfadenopatija
  - eozinofilija > 700 $\mu$ l in/ali atipična limfocitoza
  - obrazni edem
  - nenormalnost jetrnih testov (povišane transaminaze)
  - ledvična okvara
  - intersticijska pljučnica in/ali plevralni izliv
  - miokarditis
- tipični čas do začetka pri je bil 7-25 dni
- brez smrtnih primerov
- **ZDRAVLJENJE JE POTREBNO TRAJNO PREKINITI**



## METASTATSKI MALIGNI MELANOM

### SISTEMSKA TERAPIJA - TARČNO ZDRAVLJENJE

#### BRAF INHIBITORJI - NEŽELJENI UČINKI DABRAFENIBA<sup>1</sup>

| SU pri $\geq 10\%$ | SU, n (%)                     | Dabrafenib (n=187) |                     |         |
|--------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---------|
|                    |                               | All grades         | Grade 3             | Grade 4 |
| KOŽA               | Hiperkeratoza                 | 76 (41)            | 2 (1)               | 1 (<1)  |
|                    | Alopecija                     | 55 (29)            | 1 (<1)              | 0       |
|                    | Kožni papilom                 | 49 (26)            | 0                   | 0       |
|                    | Palmo-plantarna hiperkeratoza | 38 (20)            | 4 (2)               | 0       |
|                    | Izpuščaj                      | 35 (19)            | 0                   | 0       |
|                    | Suha koža                     | 24 (13)            | 0                   | 0       |
|                    | SCC/KA                        | 19 (10)            | 14 (7) <sup>2</sup> | 0       |
|                    | Aktinična keratoza            | 20 (11)            | 1 (<1)              | 0       |
|                    | Eritem                        | 18 (10)            | 0                   | 0       |
|                    | Seboroična keratoza           | 18 (10)            | 0                   | 0       |
| GIT                | Slabost                       | 55 (29)            | 0                   | 1 (<1)  |
|                    | Bruhanje                      | 41 (22)            | 1 (<1)              | 1 (<1)  |
|                    | Driska                        | 31 (17)            | 2 (1)               | 0       |
|                    | Zaprteje                      | 27 (14)            | 2 (1)               | 1 (<1)  |
|                    | Inapetenca                    | 25 (13)            | 0                   | 0       |
| OSTALI             | Bolečine v sklepih            | 70 (37)            | 3 (2)               | 0       |
|                    | Glavobol                      | 68 (36)            | 0                   | 0       |
|                    | Povišana telesna temperatura  | 61 (33)            | 7 (4)               | 0       |
|                    | Utujenost                     | 48 (26)            | 3 (2)               | 0       |
|                    | Bolečina v križu              | 38 (20)            | 8 (4)               | 0       |
|                    | Astenija                      | 37 (20)            | 1 (<1)              | 0       |
|                    | Nazofaringitis                | 34 (18)            | 1 (<1)              | 0       |
|                    | Kašelj                        | 33 (18)            | 0                   | 0       |
|                    | Bolečine v mišicah            | 31 (17)            | 0                   | 0       |
|                    | Bolečina v okončinah          | 29 (16)            | 1 (<1)              | 0       |
|                    | Mrzlica                       | 23 (12)            | 0                   | 0       |
|                    | Dispneja                      | 21 (11)            | 2 (1)               | 0       |
|                    | Muskuloskeletna bolečina      | 19 (10)            | 1 (<1)              | 0       |

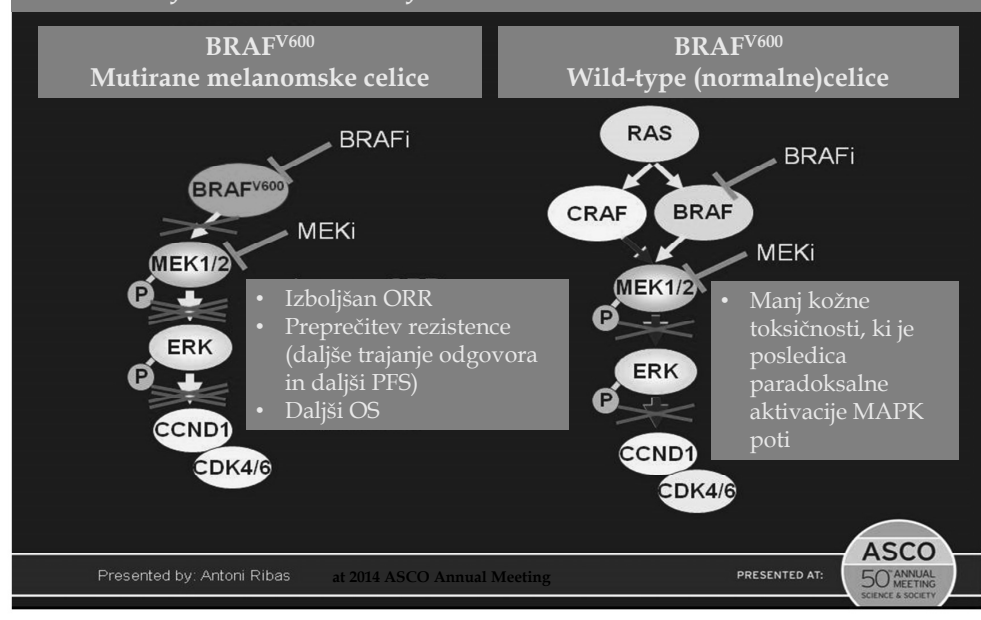
FOTOSENZITIVNOST 2%<sup>2</sup>

Data cut-off January 2014.

1. Hauschild A, et al. Poster presentation at ASCO 2014, Abstract 1092PD.  
2. Hauschild A, et al. Poster presentation at ASCO 2013.

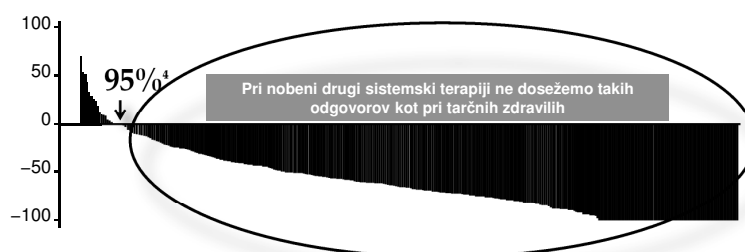


## DVOJNA INHIBICIJA ONKOGENE POTI PRI MM



## METASTATSKI MALIGNI MELANOM SISTEMSKA TERAPIJA - TARČNO ZDRAVLJENJE UČINKOVITOST KOMBINIRANEGA ZDRAVLJENJA

| BRAFi + MEKi         | ORR | CR  | DoR     | Med PFS | Med OS  |
|----------------------|-----|-----|---------|---------|---------|
| COMBI-d <sup>1</sup> | 69% | 16% | 12.9 mo | 11.0 mo | 25.1 mo |
| COMBI-v <sup>2</sup> | 67% | 19% | 13.8 mo | 12.1 mo | 26.1 mo |
| coBRIM <sup>3</sup>  | 70% | 16% | 13.0 mo | 12.3 mo | 22.3 mo |



1. Long GV et al. Lancet 2015
2. Robert et al. Oral, ESMO 2016
3. Ascierto PA et al Lancet Onc 2016;
4. Long GV et al.

## METASTATSKI MALIGNI MELANOM SISTEMSKA TERAPIJA - TARČNO ZDRAVLJENJE NEŽELJENI UČINKI KOMBINIRANEGA ZDRAVLJENJA

| AESI, n (%)  | P + V <sup>a</sup><br>(n = 245)<br>20 June 2016 | C + V<br>(n = 248)<br>20 June 2016 |
|--|---|------------------------------------|
| Grade ≥ 2 LVEF reduction                                     | 12 (5)  | 31 (13)                            |
| Grade ≥ 3 Photosensitivity                                   | 0   | 11 (4)                             |
| Grade ≥ 3 QT prolongation                                    | 4 (2)   | 6 (2)                              |
| Grade ≥ 3 Rash   | 40 (16)   | 42 (17)                            |
| Grade ≥ 3 LFTs   | 36 (15)   | 60 (24)                            |
| Cutaneous malignancies (any grade)                           | 56 (23)   | 31 (13)                            |
| Retinal detachment or central serous retinopathy (any grade) | 9 (4)   | 68 (27)                            |
| Retinal vein occlusion (any grade)                           | 1 (0.4)   | 1 (0.4)                            |

<sup>a</sup>Only includes AEs prior to crossover  
AESI, adverse events of special interest; C, cobimetinib; P, placebo; V, vemurafenib.

# METASTATSKI MALIGNI MELANOM

## SISTEMSKA TERAPIJA - TARČNO ZDRAVLJENJE

### NEŽELJENI UČINKI KOMBINIRANEGA ZDRAVLJENJA

| Adverse Event, n (%)      | Dabrafenib + Trametinib (n = 350) |                        | Vemurafenib (n = 349) |                        |
|---------------------------|-----------------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
|                           | All Grades                        | Grade ≥ 3 <sup>a</sup> | All Grades            | Grade ≥ 3 <sup>a</sup> |
| <b>Any event</b>          | <b>345 (99)</b>                   | <b>204 (58)</b>        | <b>345 (99)</b>       | <b>229 (66)</b>        |
| Pyrexia                   | 201 (57)                          | 16 (5)                 | 77 (22)               | 3 (<1)                 |
| Nausea                    | 128 (37)                          | 2 (<1)                 | 131 (38)              | 2 (<1)                 |
| Diarrhea                  | 125 (36)                          | 4 (1)                  | 136 (39)              | 2 (<1)                 |
| Chills                    | 122 (35)                          | 4 (1)                  | 28 (8)                | 0                      |
| Headache                  | 116 (33)                          | 4 (1)                  | 86 (25)               | 2 (<1)                 |
| Fatigue                   | 115 (33)                          | 4 (1)                  | 117 (34)              | 7 (2)                  |
| Vomiting                  | 110 (31)                          | 5 (1)                  | 57 (16)               | 3 (<1)                 |
| Hypertension              | 109 (31)                          | 53 (15)                | 83 (24)               | 34 (10)                |
| Arthralgia                | 99 (28)                           | 3 (<1)                 | 182 (52)              | 15 (4)                 |
| Rash                      | 87 (25)                           | 3 (<1)                 | 151 (43)              | 30 (9)                 |
| Cough                     | 83 (24)                           | 0                      | 40 (11)               | 0                      |
| Myalgia                   | 72 (21)                           | 0                      | 57 (16)               | 4 (1)                  |
| Alopecia                  | 24 (7)                            | 0                      | 135 (39)              | 0                      |
| Hyperkeratosis            | 22 (6)                            | 0                      | 88 (25)               | 1 (<1)                 |
| Photosensitivity reaction | 15 (4)                            | 0                      | 86 (25)               | 2 (<1)                 |
| Skin papilloma            | 9 (3)                             | 0                      | 83 (24)               | 2 (<1)                 |
| Pruritus                  | 39 (11)                           | 0                      | 80 (23)               | 3 (<1)                 |
| Decreased appetite        | 46 (13)                           | 2 (<1)                 | 72 (21)               | 0                      |
| Dry skin                  | 35 (10)                           | 0                      | 71 (20)               | 1 (<1)                 |

SCC/KA: 6 patients (2%) on dabrafenib + trametinib and 68 patients (19%) on vemurafenib

19

AE, adverse event; KA, keratoacanthoma; SCC, squamous cell carcinoma.

<sup>a</sup> Includes 4 grade 5 AEs in each study arm; no new grade 5 AEs were observed since the last data cutoff (March 2015).

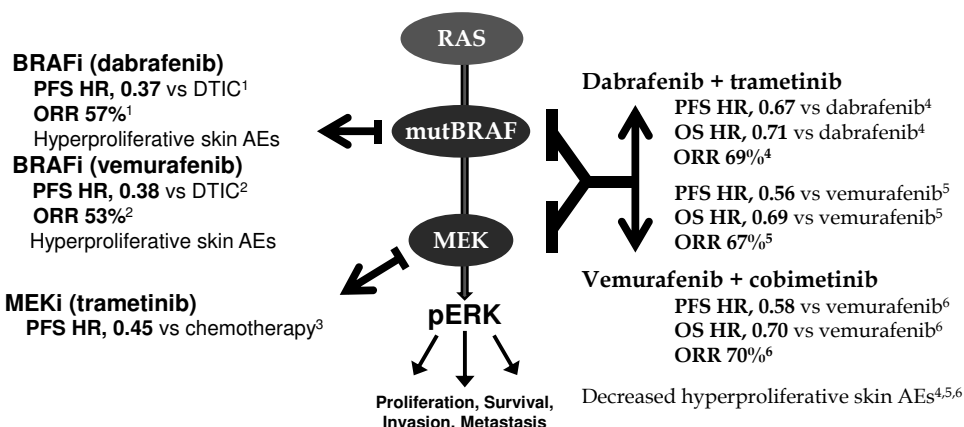
## NEODVISNI NEGATIVNI PROGNOSTIČNI DEJAVNIK

PFS ← **LDH** → OS  
(laktatna dehidrogenaza)

NE GLEDE NA IZBRANO  
TERAPIJO!!!

## METASTATSKI MALIGNI MELANOM

### SISTEMSKA TERAPIJA - TARČNO ZDRAVLJENJE



AE, adverse event; BRAF, v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFi, BRAF inhibitor; DTIC, dacarbazine; HR, hazard ratio; MEK, mitogen-activated protein kinase kinase; MEKi, MEK inhibitor; mut, mutant; OS, overall survival; pERK, phospho-extracellular signal-regulated kinase; PFS, progression-free survival; ph, phase.

1. Hauschild A, et al. *Lancet* 2012;380:358; updated in *J Clin Oncol* 2013 (suppl) [abstract 9013]; 2. McArthur GA, et al. *Lancet Oncol* 2014;15:323-332; 3. Flaherty KT, et al. *N Engl J Med* 2012;367:107-114; 4. Long GV, et al. *Lancet* 2015;386:444-451; 5. Robert C, et al. *N Engl J Med* 2015;372:30-39; 6. Atkinson V, et al. *SMR*. 2015.

ASCO 2016 - Presented by: Keith T. Flaherty, MD

# Zdravljenje s tarčno terapijo

*Primer bolnika*

Marko Boc, dr. med.

Nina Fokter Dovnik, dr. med.

## Primarno zdravljenje

- ♂, 1967
- 7/2009: ekscizija melanoma na koži trebuha + SNB
  - Breslow 2 mm, v 1/3 bezgavk mikrozasevek
- 8/2009: disekcija bezgavk levo ingvinalno
  - 0/8 bezgavk pozitivnih
  - T2aN1aM0 → stadij IIIA
- 10/2009 – 10/2010: dopolnilno zdravljenje z visokodoznim interferonom  $\alpha$

## Ponovitev bolezni

- 8/2013: zatrdlina levo ingvinalno (citologija: zasevek melanoma)
- PET/CT: recidiv v brazgotini levo ingvinalno in paketu bezgavk levo obturatorno
- 9/2013: operativna odstranitev (R1)
  - BRAF mutiran tumor
- 11/2013: RT 50 Gy na ležišče prizadetih bezgavk
- Kontrolni CT: brez patoloških sprememb → sledenje

## 2. ponovitev bolezni

- 4/2016: patološki zlom leve stegenice → osteosinteza
  - histo: obilna metastatska infiltracija melanoma
- PET/CT: hipermetabolen proces z destrukcijo kostnine v distalni tretjini levega femurja, lezija v levem radiusu
- RT 30 Gy na zasevek v levi stegenici
- 5/2016 – 12/2016: pembrolizumab

## Progres bolezni

- 12/2016: S-100
- PET/CT: progres lezij v levem radiusu in levem femurju, novi metastazi v mišicah levega stegna lateralno
- EKG, UZ srca bp.
- 5. 12. 2016: uvedba sistemske terapije 2. reda:
  - vemurafenib 960 mg/12 h
  - kobimetinib 60 mg/dan 3 tedne v 4-tedenskem ciklu

## Pojav neželenih učinkov

- 11. dan terapije:
  - febrilnost
  - nesrbeč kožni izpuščaj
  - ranice po ustni sluznici
- Status: makulopapulozni izpuščaj G3, ne
- CRP 130, PCT 0,2



## Vprašanje 1

- Kako bi ukrepali ob navedenih simptomih?
  - A. Znižanje odmerka vemurafeniba in kobimetiniba, kortikosteroidno mazilo
  - B. Prekinitev kobimetiniba, nadaljevanje z vemurafenibom, sistemski kortikosteroidi
  - C. Prekinitev vemurafeniba, nadaljevanje s kobimetinibom, sistemski kortikosteroidi
  - D. Prekinitev obeh zdravil, sistemski kortikosteroidi
  - E. Prekinitev obeh zdravil, kortikosteroidno mazilo

## Zdravljenje

- Prekinitev terapije z vemurafenibom in kobimetinibom
- Metilprednizolon 1 mg/kg i.v. 3 dni, nato p.o. postopno zniževanje
  - hitro izboljšanje stanja kože
- Empirično amoksicilin + klavulanska kislina
  - febrilnost izzveni, CRP upade (okužba? neželeni učinek terapije?)

## Nadaljevanje zdravljenja

- 5. 1. 2017: ponovna uvedba terapije v znižanem odmerku:
  - vemurafenib 480 mg/12 h
  - kobimetinib 40 mg/dan 3 tedne v 4-tedenskem ciklu
- Takoj po prvem odmerku vemurafeniba:
  - mravljinčenje po telesu
  - otekanje grla z občutkom blagega dušenja
  - izpuščaji po zgornjem delu telesa

## Vprašanje 2

- Kako bi ukrepali sedaj?
  - A. Prekinitev terapije, sistemski kortikosteroidi, uvedba istih zdravil v dodatno znižanih odmerkih po izzvenenju simptomov
  - B. Prekinitev terapije, sistemski kortikosteroidi, nadaljevanje z vemurafenibom v monoterapiji po izzvenenju simptomov
  - C. Dokončna ukinitvev terapije, sistemski kortikosteroidi, menjava terapije po izzvenenju simptomov

## Ukrepi

- Dokončna prekinitev terapije
- Metilprednizolon p.o.
- Težave hitro izzvenijo

## Menjava zdravljenja

- 23. 1. 2017: zamenjava BRAF inhibitorja:
  - dabrafenib 75 mg/12 h (50 % odmerok)
- 30. 1. 2017: dabrafenib dobro prenaša, zamenjava MEK inhibitorja:
  - trametinib 1 mg/dan (50 % odmerok)
- Brez kožne toksičnosti
- S-100 v mejah normale
- Nadaljuje zdravljenje



# ZDRAVLJENJE MELANOMA Z OBSEVANJEM

Primož Strojani

Sektor radioterapije  
Onkološki inštitut Ljubljana

10.3.2017

## UVOD

---

### PRVE IZKUŠNJE:

- Primitivne obsevalne naprave
- Nepoznavanje radiobioloških značilnosti
- Napredovali tumorji

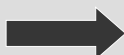
**RT = neučinkovita → paliacija**

## 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) **RT KOT DEL PALIATIVNEGA ZDRAVLJENJA**

1

### INDIKACIJE

#### RT KOT PRIMARNO ZDRAVLJENJE

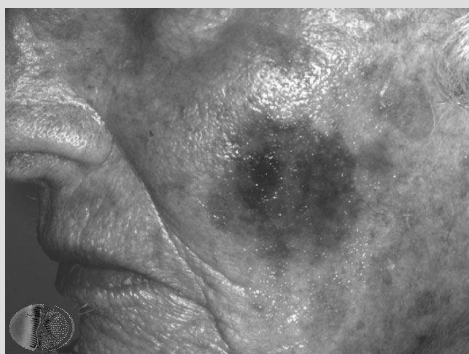
---

##### **REDKO:**

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

1

### 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 bezgavčnih regij = ? (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 Plovec<sup>1</sup>, Jasna Bu-Hadid<sup>2</sup>, Aleksandar Arvič<sup>2</sup>, Božjan Lavričnik<sup>3</sup>, Vajslav Didanović<sup>4</sup> and Primoz Stegaj<sup>1\*</sup>

## INDIKACIJE ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

### Po operaciji področnih zasevkov v bezgavkah

- Neradikalna operacija
- Ekstrakapsularno širjenje Tu
- Premer prizadete bezgavke  $\geq 3 \rightarrow 4$  cm
- Multiple prizadete bezgavke  $\geq 1 \rightarrow 3$
- Recidiv po predhodni operaciji

RR  
 $\leq 60\%$

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

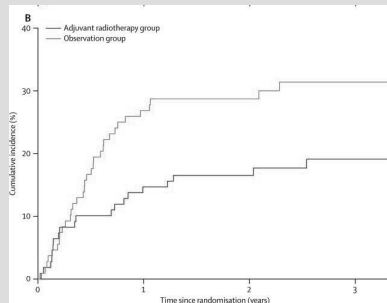
Strojan P, Radiol Oncol 2010.

## INDIKACIJE ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

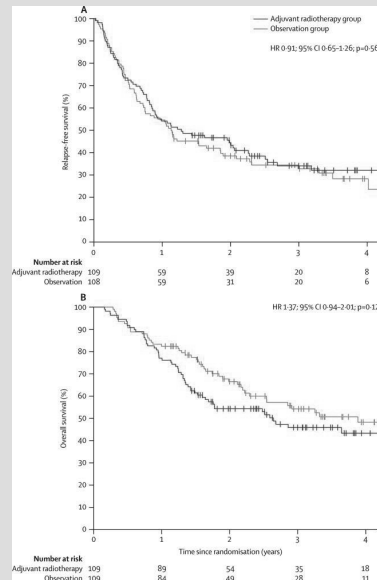
Henderson MA, Burmeister B, Thompson JF, Di Iulio J, Fisher R, Hong A, et al.  
Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: results of an intergroup randomized trial (ANZMTG 01.02/TROG 02.01).  
Lancet Oncol 2012; 13: 589-97 in Lancet Oncol 2015; 16: 1049-60



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



FUP mediana = 40 mes



## INDIKACIJE ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

### ZDRAVLJENJE REZIDUALNE BOLEZNI:

#### ➤ Po BVB<sub>+</sub>

(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

### ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

#### ➤ 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

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

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

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

## INDIKACIJE

### ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

#### ➤ KOSTNI ZASEVKI

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

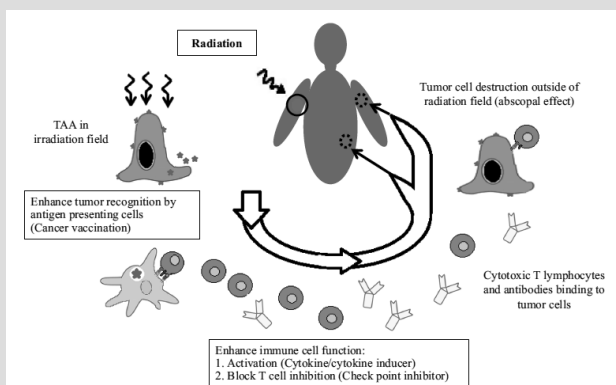
#### ➤ ZASEVKI KI POVZROČAJO KOMPRESIJO HRBTENJAČE

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

## NOVI TRENDI

### RT + IMUNOTERAPIJA

- **Sinergistični učinek**
- **Abskopalni učinek (Lat. *ab* – izven & *scopus* – tarča)**



Ishihara et al., Cancer Immunol Immunother 2016

# ZAKLJUČKI

---

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



**NEPOGREŠLJIV DEL  
MULTIDISCIPLINARNE OBRAVNAVE  
BOLNIKOV Z MELANOMOM**



# STEREOTAKTIČNA RADIOKIRURGIJA PRI MELANOMU

Uroš Smrdel  
10.3.2016

## STEREOTAKTIČNA RADIOKIRURGIJA (SRS)

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



## SRS pri možganskih metastazah

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



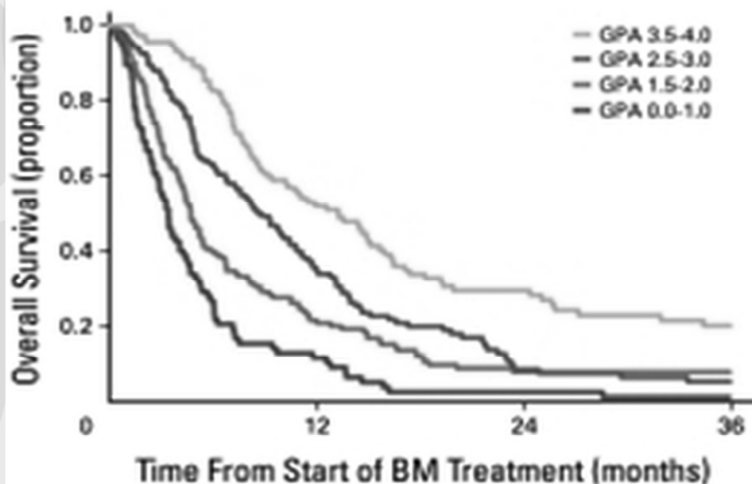
# KOGA ZDRAVITI S SRS

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



## REKURZIVNA PARTICIJSKA ANALIZA

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



GRADED PROGNOŠTIČNA OCENA

Sperduto et al. J Clin Oncol. 2012

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

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

## SRS v Sloveniji

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



## SRS pri možganskih metastazah malignega melanoma

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



## Rezultati

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





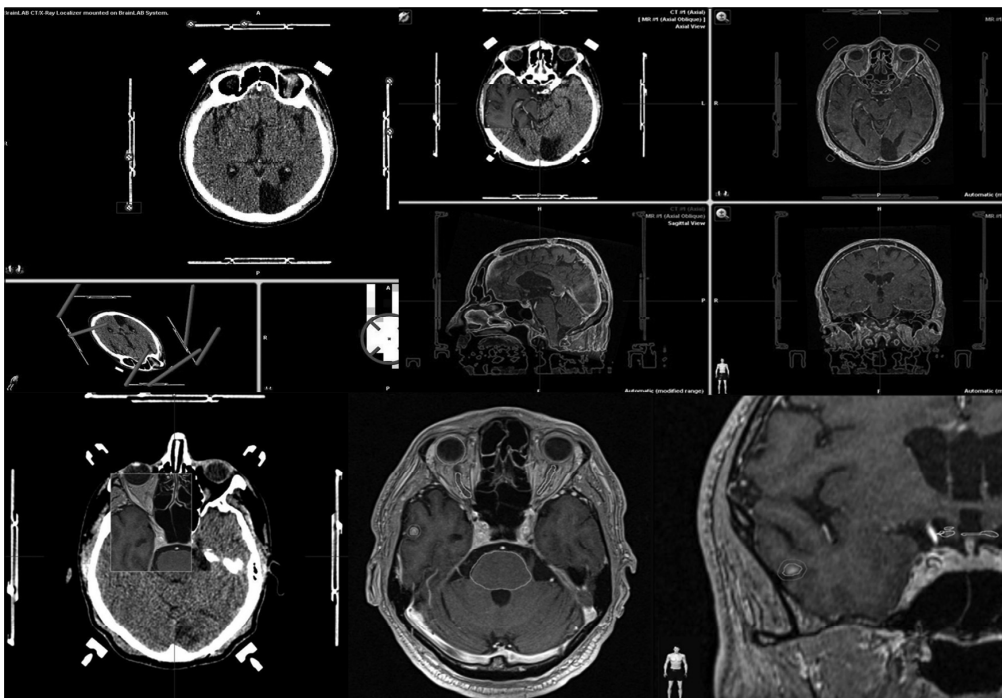
## Primer 1

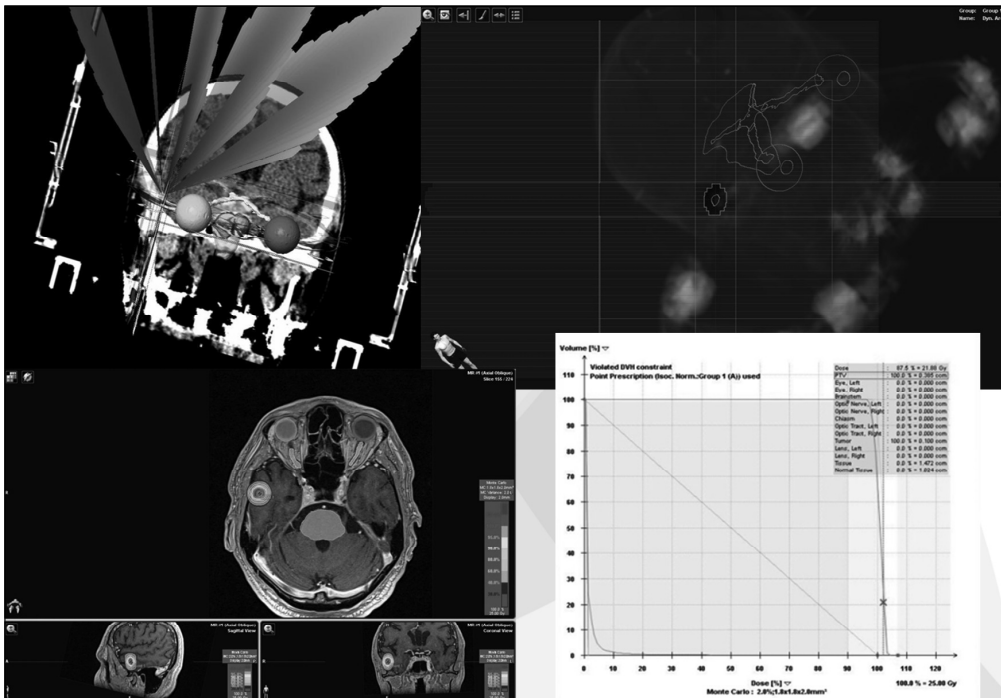
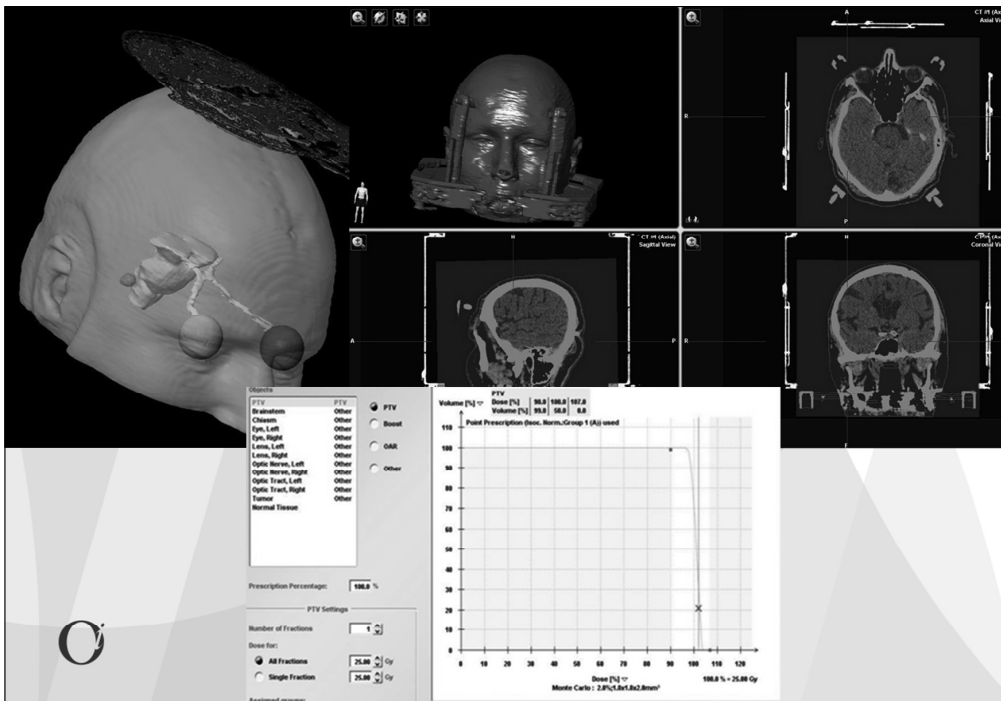
- 47 letni bolnik
- Neznana primarna lezija
- Disekcija ingvinalnih bezgavk, brez pooperativnega zdravljenja (2008)
- 5 cm zasevek okcipitalno, 3 mm sumljiva lezija d temporalno
- Operacija okcipitalno, WBRT 30 Gy #10 frakcij (10/2010)
- Temozolomid
- Progres lezije d temporalno (03/2011)

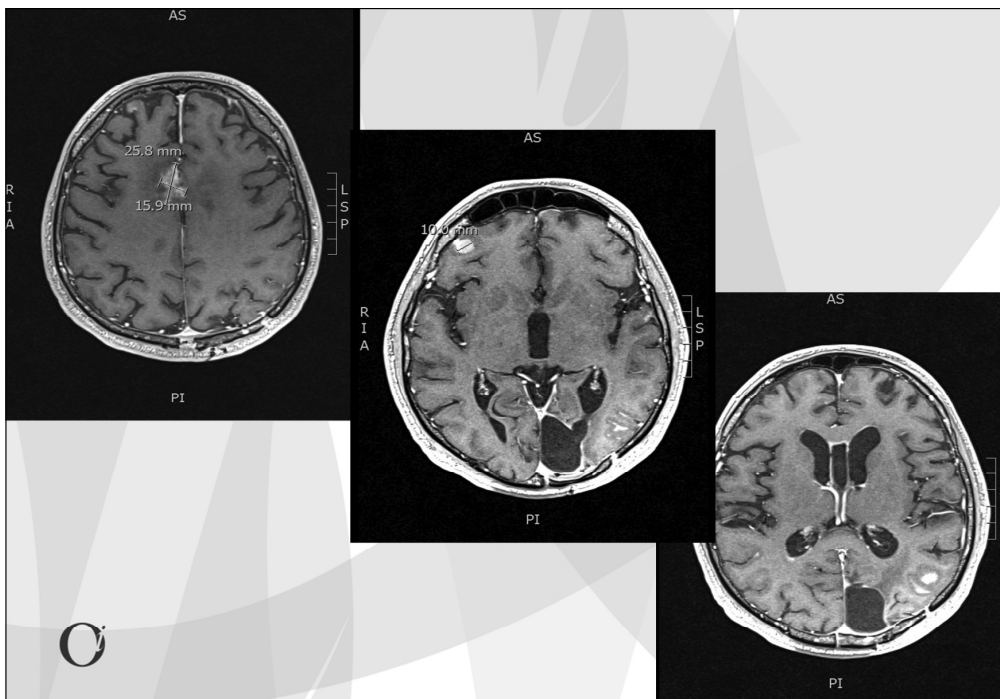


## Primer 1

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







O

## 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

O

## Primer 2

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

O

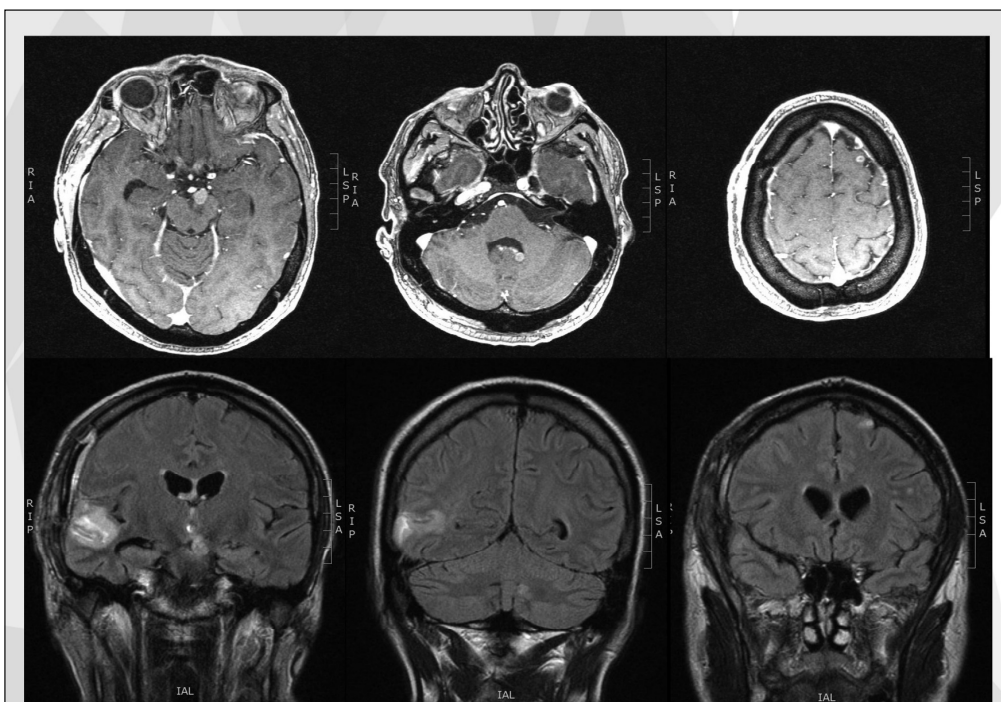
## Primer 2

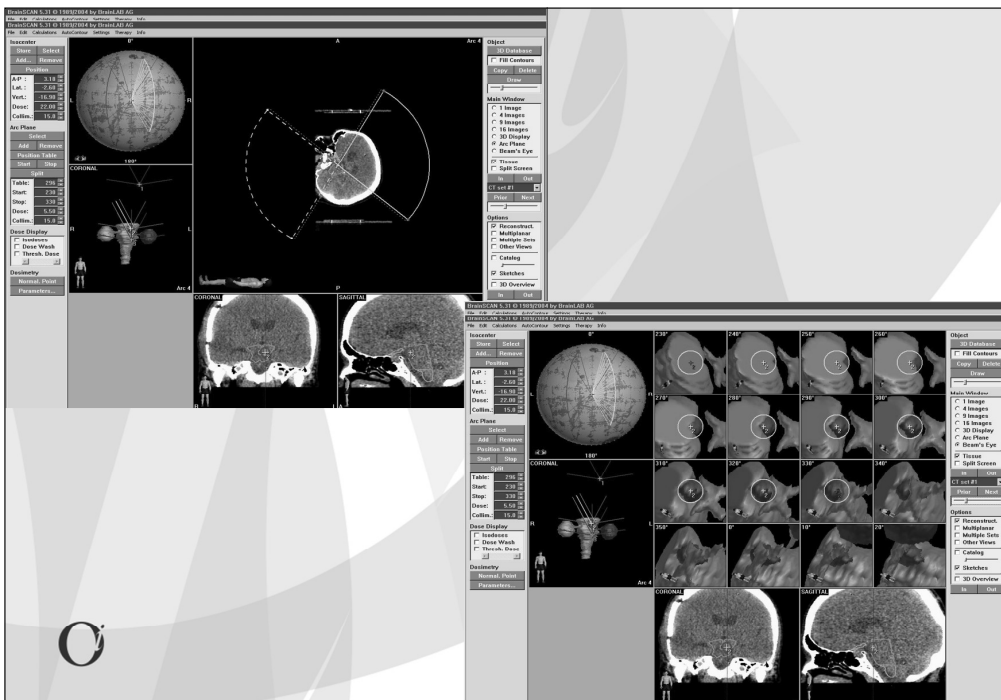
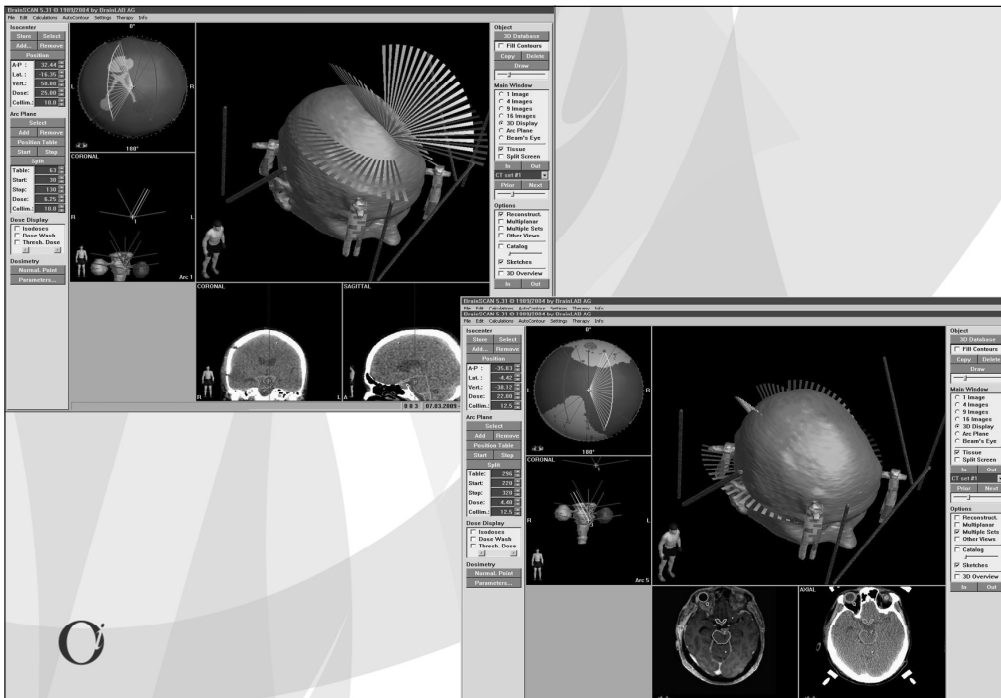
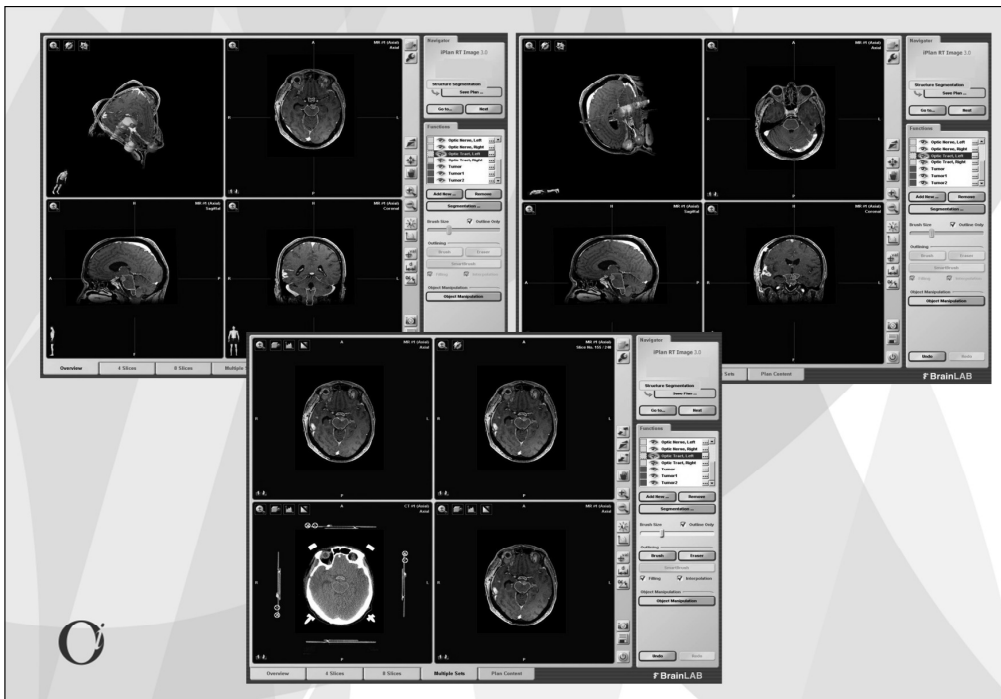
- 01/2009 metastaza temporoparietalno desno 3x2 cm, manjša v levi polovici ponsa
- PET-CT: meta. tik za levim m. rectus abdominis, L3, d temporoparietalno
- operacija zasevka d temporoparietalno; WBRT TD 30 Gy #10 frakcij
- Načrtovana SRS: MRI za načrtovanje: T1, KS, 0,8 mm
  - poleg odstranjene metastaze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



## Primer 2

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

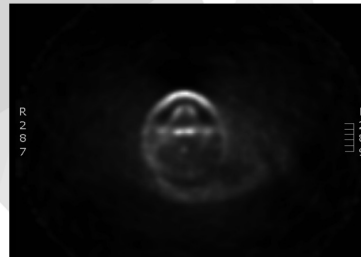






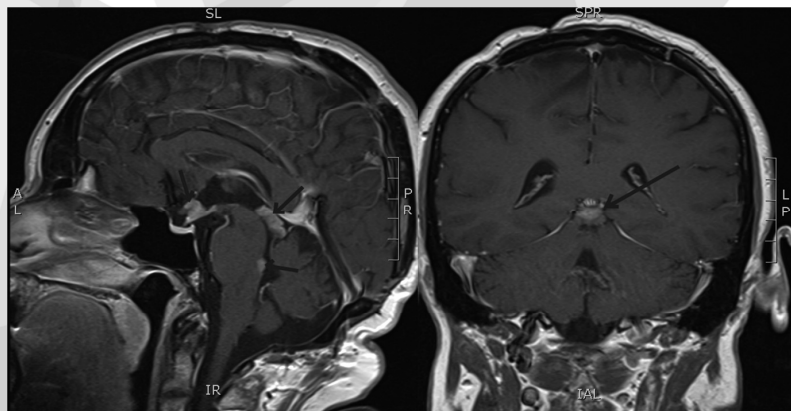
## Primer 3

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



## Primer 3

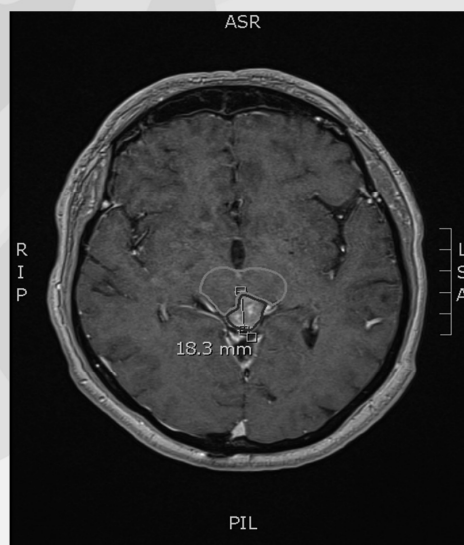
11.3.2015 MR sum na ponovitev melanoma v CZŠ  
nevrokirurg: spremembe niso operabilne



## Primer 3

možgansko deblo v  
neposredni bližini  
tumorja

SRS omejitev  
možgansko deblo:  
<1ccm 12 Gy

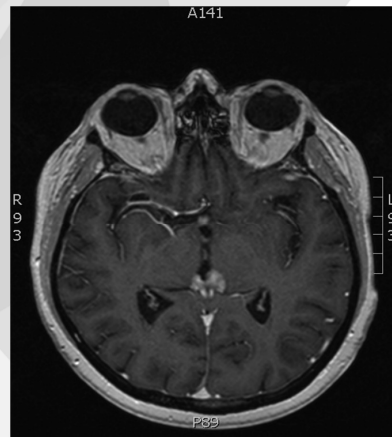




## Primer 3

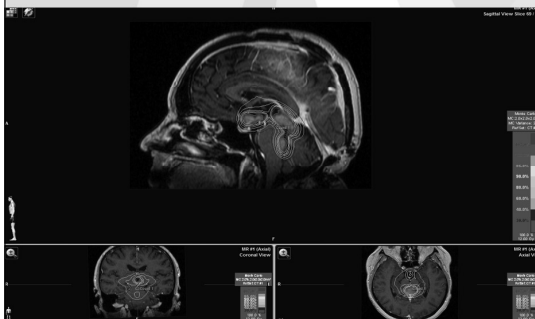
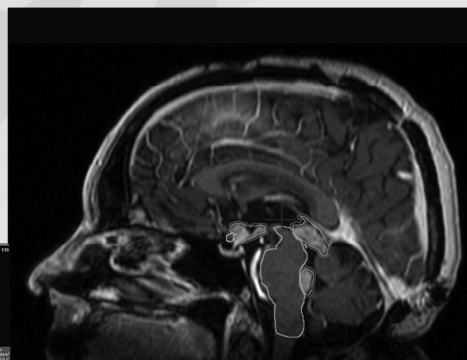
obsevanje ventrikularnega sistema  
36 Gy # 12 frakcij po 3 Gy  
CT 11. 11. 2015 regres

še stereotaktični boost



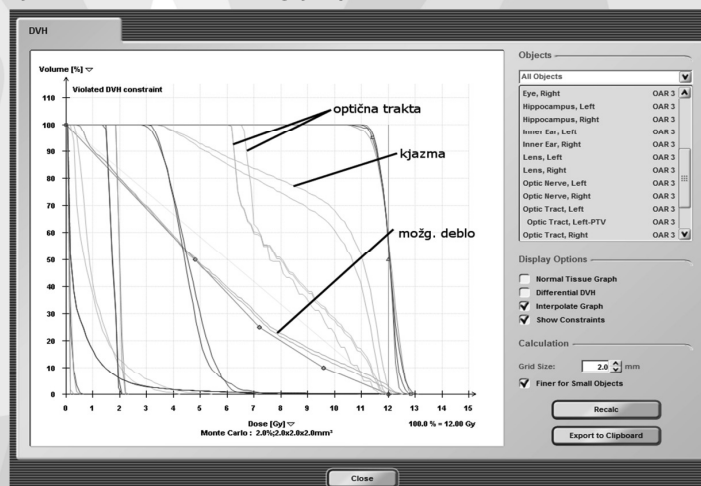
## Primer 3

dodatek:  
12 Gy # 3 frakcije  
po 4 Gy



## Primer 3

omejitve za radiokirurgijo presežene, možna SRT





## Primer 3

Tumorji kontrolirani 10 mesecev nato progres

V vmesnem času zdravljena še s tarčno terapijo zaradi karcinoma pljuč



## SRS

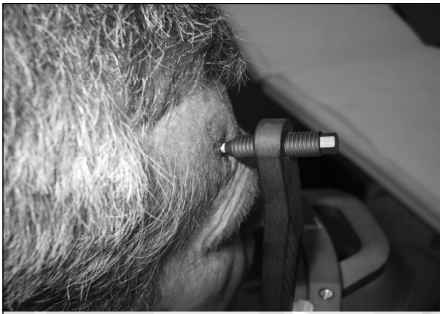
- SRS je lahko učinkovita kot reševalna terapija po operaciji
- SRS ne more odpraviti učinka mase, ki ga povzroča tumor
- SRS ne zmanjša edema
- Večinoma so progresi izven obsevanega področja (lokalna terapija)
- Možno je frakcionirano obsevanje (npr. Možgansko deblo)
- Ob uporabi maske je udobje bolnika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



## OMEJITVE SRS

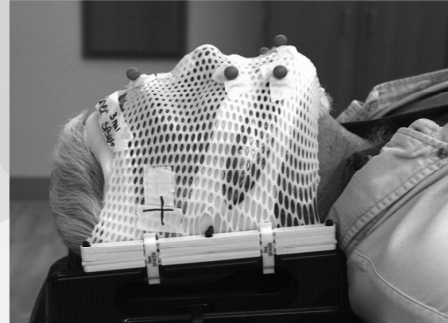
- ni primerna za tumorje, kjer težave povzroča učinek mase
- možgansko deblo: v 1 frakciji največ 1 ml 12 Gy
- radionekroza odvisna od volumna in odmerka
- SRT (lokalna RT visoke natančnosti)
  - primerna za večje lezije, za lezije v predelih, kjer bi s SRS povzročili nove izpade
  - ker je frakcionirana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





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

fiksacija z masko  
fiksacija slabša  
IGRT  
možna frakcionacija  
enostavna



## Zaključki

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



## ZAKLJUČKI

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



## ZAKLJUČKI

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





# PRIMER ZDRAVLJENJA Z ELEKTROKEMOTERAPIJO

N. Glumac, M. Snoj, G. Serša

13. šola melanoma

Ljubljana, 10.3.2017

## POVZETEK II.

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



## ELEKTROKEMOTERAPIJA

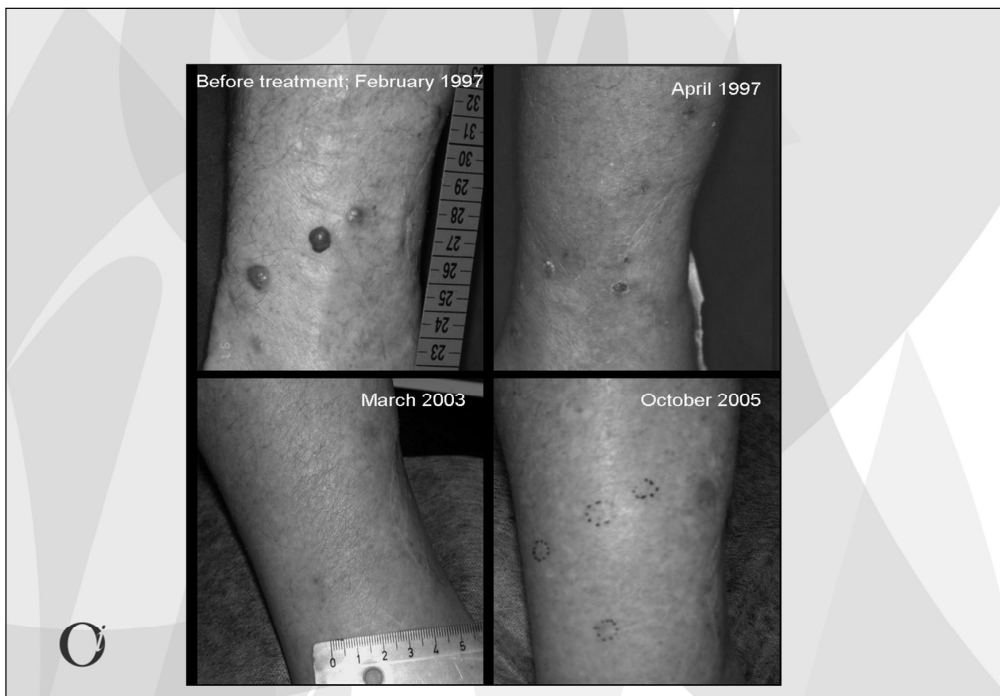
- Intratumorska ali iv. injekcija cisplatina (Platinol, 1 mg/100 mm<sup>3</sup>)
- Interval med injekcijo cisplatina in aplikacijo električnih impulzov je med 1 in 8 minutami
- Električni impulzi dolžine 100  $\mu$ s, amplitude 910 V in frekvence 1 Hz – preko 2 kovinskih elektrod z medsebojno razdaljo 7 mm
- Vozliči večji od 7 mm so tretirani večkrat, tako da je zajeta celotna površina tumorja



## ELEKTROKEMOTERAPIJA

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

O



O

## ELEKTROKEMOTERAPIJA

- FILM

KOKIC NE STREŽEMO

O

## PRIMER BOLNICE

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



## PRIMER BOLNICE

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



## ELEKTROKEMOTERAPIJA

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



## ELEKTROKEMOTERAPIJA

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



## ELEKTROKEMOTERAPIJA

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



## POVZETEK I.

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



## POVZETEK II.

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

O

13. šola melanoma

# THE END

O

13. šola melanoma

# THE END



O



**13. ŠOLO MELANOMA SO PODPRLE NASLEDNJE  
DRUŽBE:**

**MSD**

**ROCHE**

**NOVARTIS**

**AMGEN**

**SERVIER**

**MEDIAS**

**TEVA**

**PFIZER**

