ONKOLŠKI INŠTITUT
Knjižnica
LJUBLJANA

ENAJSTA ŠOLA O MELANOMU

dne 20. marca 2015

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

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

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

PROGRAM:

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

12-0214
ŠOLA o
melanomu
11; 2015

12.45 – 13.30	**Kosilo**
13.30 – 13.45	**Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma - kemoterapija** asist.dr. Martina Reberšek, dr. med
13.45 – 14.05	**Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma - imunoterapija** doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
14.05 – 14.25	**Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma - tarčna terapija** Marko Boc, dr. med
14.25 – 14.40	**Klinična pot obravnave bolnika z melanomom in multidisciplinarni pristop k zdravljenju** prof. dr. Marko Hočevar, dr. med. doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med
14.40 – 15.00	**Razprava**
15.00 –15.15	**Odmor**
15.15 – 17.30	**Predstavitev kliničnih primerov bolnikov**

- **Z vidika dermatologa (30 min):**
  Primer 1: Aleksandra Dugonik, dr. med.
  Primer 2: Katarina Šmuc Berger, dr. med.

- **Z vidika kirurga (30 min):**
  Primer 3: dr. Nebojša Glumac, dr. med.
  Primer 4: prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

- **Z vidika internista onkologa (45 min):**
  Primer 5: mag. Tanja Mesti, dr. med.,
  Primer 6: asist.dr. Martina Reberšek, dr. med., Nežka Hribernik, dr. med.
  Primer 7: Milica Miljković, dr.med., mag. Tanja Mesti, dr. med.,

- **Z vidika radioterapevta (15 min):**
  Primer 8: prof. dr. Primož Strojan, dr. med., mag. Uroš Smrdel, dr. med.

- **Primer elektrokemoterapije (15 min):**
  Primer 9: dr. Nebojša Glumac, dr. med., prof. dr. Gregor Serša

ONKOLOŠKI INŠTITUT Knjižnica LJUBLJANA
štv. 16298

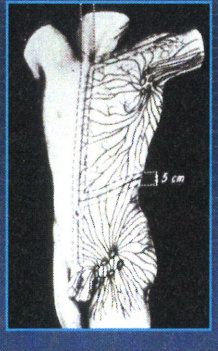
Maligni melanom

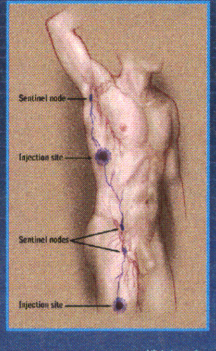
Marko Snoj, Onkološki inštitut Ljubljana

Mr.D, aged 59 years, of light hair and fair complexion, presented on February 6, 1817 with a tumor of his abdominal wall midway between umbilicus and pubis. There had always been the mole on this position, but nine months previously , it began to grow and tumor developed. It was half size of hen´s egg, of a deep brown colour, of a firm and fleshy feel, ulcerated, and discharging s highly foetid ichtiourous fluid.

William Norris, *Edinb Med Surg J. 1820*

1840 – "no remedy is known", "the only chance for benefit depends upon early removal"(S. Cooper)
1851 – prva ekscizija metastatične bezgavke v dimljah(Mr Fergusson)
1885 –ekstenzivna ekscizija malignega melanoma(J. Coates)
1892- radikalna disekcija regionalnih bezgavk(H Snow)
1907- cirkularna ekscizija tumorja z zdravo kožo, podkožjem do mišične fascije, in skupaj z njo; radikalna disekcija bezgavk in amputacije prstov (W.S. Handley)





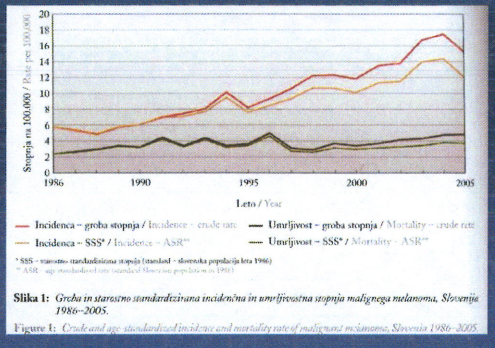
MD Anderson Cancer Center


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma

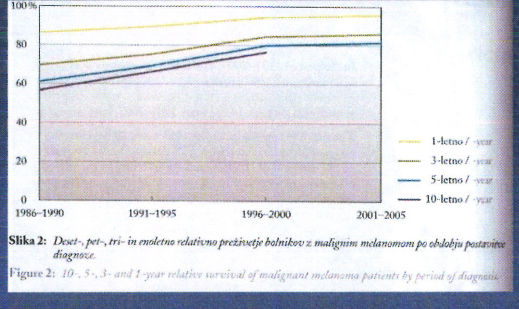
Source	No. of cases	Cutaneous (%)	Ocular(%)
Pemberton 1853	23	61	39
Coley and Hoguet 1916	79	86	12
Broders and McCarty 1916	70	94	6
Coke 1928	43	77	23
Gleave 1929	40	55	45
US National Cancer Data Base(1985-94)	77 370	94	6

Maligni melanom kože (MM) je vse do osemdesetih let veljal v svetu in Sloveniji za relativno redko bolezen (cca 1% vseh rakavih bolnikov). V zadnjih dvajsetih letih pa se stanje spreminja. Incidenca v svetu raste, s podvojitvijo vsakih 6 do 10 let, vzporedno z njo pa žal tudi umrljivost. V Sloveniji letna incidenca MM kože po spolu narašča, pri ženskah nekoliko bolj kot pri moških. Leta 1988 je bila incidenca za moške 5.3, za ženske pa 4.7 (na 100.000), z največjo pogostnostjo v srednjem starostnem obdobju. V letu 1999 pa je bila incidenca pri moških 11 in pri ženskah 13. V otroški dobi in adolescenci je relativno redka bolezen. Leta 1988 je bilo število novoodkritih melanomov pri moških 50 in pri ženskah 47; v letu 1999 pa je bilo 106 novoodkritih melanomov pri moških in 134 pri ženskah. V letu 2006 je bilo novoodkritih 194 melanomov pri moških in 199 pri ženskah.



Slika 1: *Groba in starostno standardizirana incidenčna in umrljivostna stopnja malignega melanoma, Slovenija 1986–2005.*

Figure 1: *Crude and age-standardized incidence and mortality rate of malignant melanoma, Slovenia 1986–2005.*



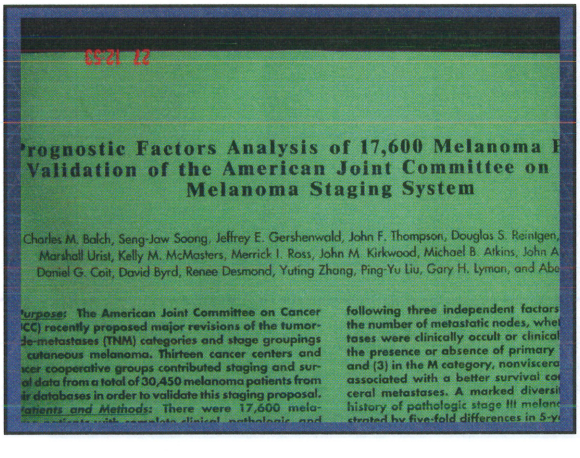
Slika 2: *Deset-, pet-, tri- in enoletno relativno preživetje bolnikov z malignim melanomom po obdobju postavitve diagnoze.*

Figure 2: *10-, 5-, 3- and 1-year relative survival of malignant melanoma patients by period of diagnosis.*

TNM klasifikacija

- Debelina in ulceracija malignega melanoma sta glavna napovedna dejavnika pri lokaliziranem MM(stadija I,II)
- Število metastatskih bezgavk in tumorsko breme sta glavna napovedna dejavnika pri regionalno napredovalem MM (stadij III)
- Lokalizacija oddaljenih metastaz in prisotnost dvignjene LDH so glavni napovedni dejavniki pri metastaskem MM
- Satelitske metastaze in in-transit metastaze so združene kot ena entiteta, v stadiju regionalne bolezni(stadij III)
- Pri določanju stadija se uporabljajo rezultati biopsije varovalne bezgavke
- Ulceracija pri stadijih I, II, III pomeni slabši prognostični znak

AJCC 2002, UICC 2002



Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma P
Validation of the American Joint Committee on
Melanoma Staging System

Charles M. Balch, Seng-Jaw Soong, Jeffrey E. Gershenwald, John F. Thompson, Douglas S. Reintgen, Marshall Urist, Kelly M. McMasters, Merrick I. Ross, John M. Kirkwood, Michael B. Atkins, John A. Daniel G. Coit, David Byrd, Renee Desmond, Yuting Zhang, Ping-Yu Liu, Gary H. Lyman, and Abe

urposes: The American Joint Committee on Cancer CC) recently proposed major revisions of the tumor-de-metastases (TNM) categories and stage groupings cutaneous melanoma. Thirteen cancer centers and cer cooperative groups contributed staging and sur- al data from a total of 30,450 melanoma patients from ir databases in order to validate this staging proposal. *atients and Methods:* There were 17,600 mela-

following three independent factors the number of metastatic nodes, whe tases were clinically occult or clinical the presence or absence of primary and (3) in the M category, nonviscera associated with a better survival co ceral metastases. A marked diversi history of pathologic stage III melan strated by five-fold differences in 5-y

T klasifikacija

T	Debelina	Ulceracija
T1 a	< 1.0 mm	ne, Clark II/III
T1b		da ali Clark IV/V
T2 a	1.01-2.0 mm	ne
T2 b		da
T3a	2.01-4.0 mm	ne
T3b		da
T4a	>4.0 mm	ne
T4b		da

N klasifikacija

N	Št.bezgavk	Mikro/makro
N 1a	1	mikro
N 1b		makro
N 2a	2-3	mikro
N 2b		makro
N 2c		in transit/sateliti
N 3	>4 bezgavk	

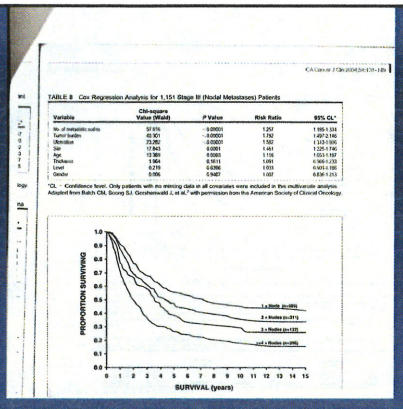
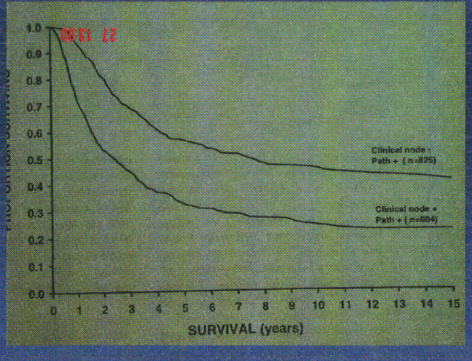


TABLE II Cox Regression Analysis for 1,151 Stage III (Nodal Metastases) Patients

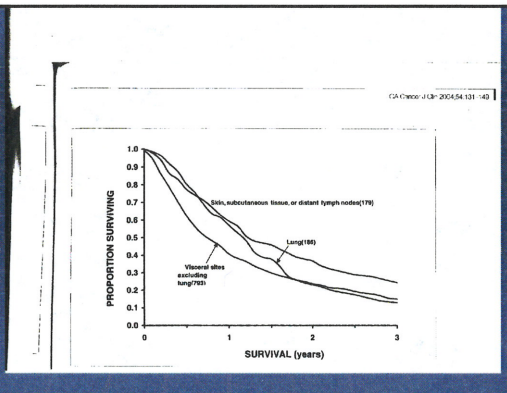
Variable	Chi-square Value (Wald)	P Value	Risk Ratio	95% CL*
No. of metastatic nodes	57.976	0.00001	1.257	1.185-1.334
Tumor burden	43.301	0.00001	1.782	1.497-2.146
Ulceration	23.267	0.00001	1.557	1.313-1.935
Site	17.843	0.0001	1.441	1.225-1.740
Age	12.964	0.0003	1.011	1.005-1.018
Thickness	5.564	0.1011	1.051	0.989-1.233
Level	0.215	0.6396	1.033	0.903-1.195
Gender	0.006	0.9427	1.007	0.836-1.215

*CL = Confidence level. Only patients with no missing data in all covariates were included in this multivariate analysis.
Adapted from Balch CM, Soong SJ, Gershenwald J, et al,* with permission from the American Society of Clinical Oncology.



M klasifikacija

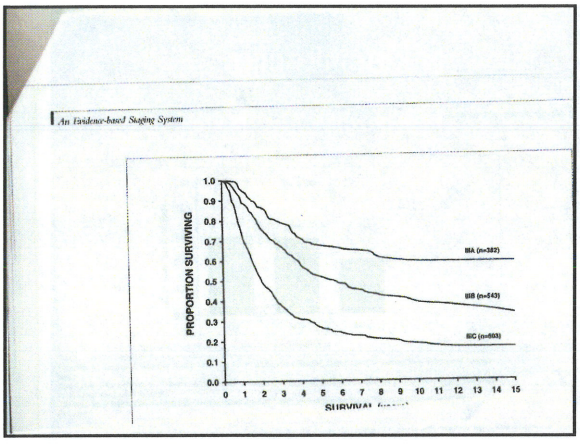
M	Mesto metastaz	Serumska LDH
M 1a	Koža, podkožje, bezgavke	normalna
M 1b	pljuča	normalna
M 1c	Vse druge lokalizacije	normalna
	Katerakoli lokalizacija	zvišana

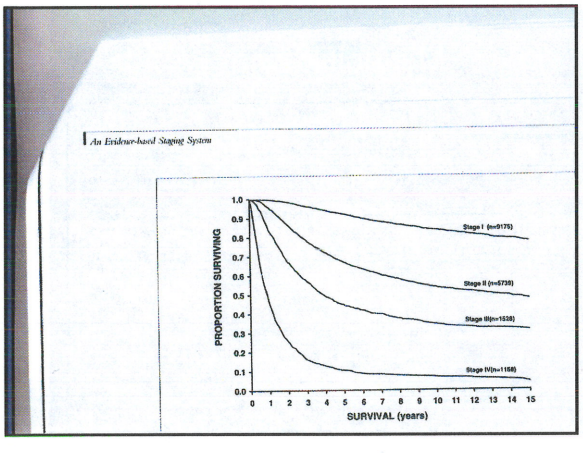


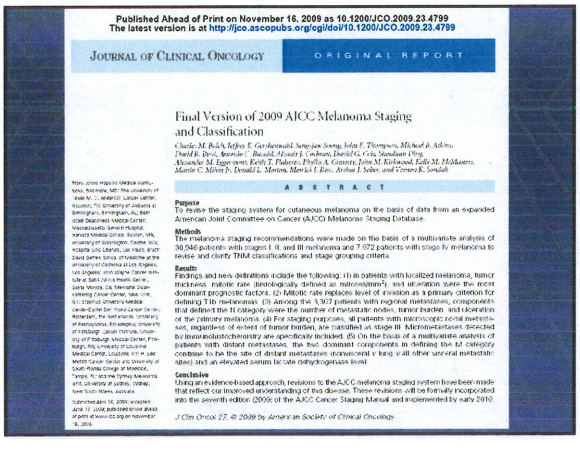
Stadij I,II

Stadij	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	No	M0

Stadij	T	N	M
IIIA	T1-4a	N1a	M0
	T1-4a	N2a	M0
IIIB	T1-4b	N1a	M0
	T1-4b	N2a	M0
	T1-4a	N2b	M0
	T1-4a/b	N2c	M0
IIIC	T1-4b	N1b	M0
	T1-4b	N2b	M0
	T1-4	N3	M0
IV	T1-4	N1-3	M1a-c






Published Ahead of Print on November 16, 2009 as 10.1200/JCO.2009.23.4799
The latest version is at http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2009.23.4799

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY | ORIGINAL REPORT

Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification

Charles M. Balch, Jeffrey E. Gershenwald, Sung-jun Soong, John F. Thompson, Michael B. Atkins, David R. Byrd, Armando C. Buzaid, Alvaro J. Cochran, Daniel G. Coit, Stephen Ding, Alexander M. Eggermont, Keith T. Flaherty, Phyllis A. Gimotty, John M. Kirkwood, Kelly M. McMasters, Martin C. Mihm Jr, Donald L. Morton, Merrick I. Ross, Arthur J. Sober, and Vernon K. Sondak

ABSTRACT

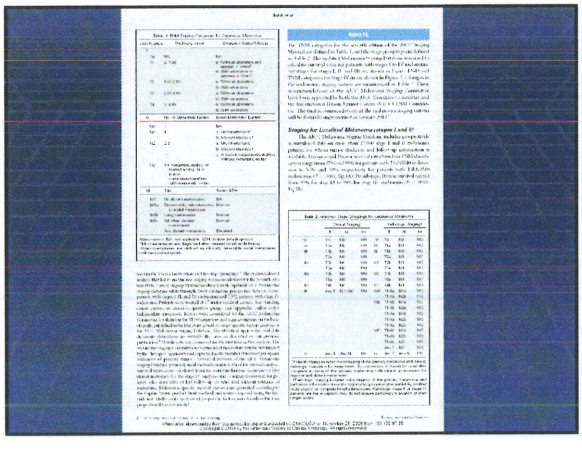
Purpose
To revise the staging system for cutaneous melanoma on the basis of data from an expanded American Joint Committee on Cancer (AJCC) Melanoma Staging Database.

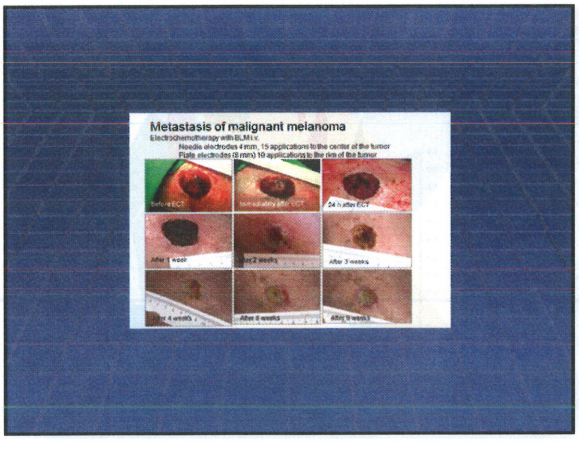
Methods
The melanoma staging recommendations were made on the basis of a multivariate analysis of 30,946 patients with stages I, II, and III melanoma and 7,972 patients with stage IV melanoma to revise and clarify TNM classifications and stage grouping criteria.

Results
Findings and new definitions include the following: (1) in patients with localized melanoma, tumor thickness, mitotic rate (histologically defined as mitoses/mm²), and ulceration were the most dominant prognostic factors. (2) Mitotic rate replaces level of invasion as a primary criterion for defining T1b melanomas. (3) Among the 3,307 patients with regional metastases, components that defined the III category were the number of metastatic nodes, tumor burden, and ulceration of the primary melanoma. (4) For staging purposes, all patients with microscopic nodal metastases, regardless of extent of tumor burden, are classified as stage III. Micrometastases detected by immunohistochemistry are specifically included. (5) On the basis of a multivariate analysis of patients with distant metastases, the two dominant components in defining the M category continue to be the site of distant metastases (nonvisceral v lung v all other visceral metastatic sites) and an elevated serum lactate dehydrogenase level.

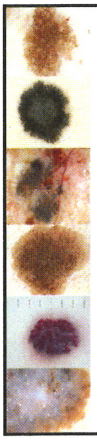
Conclusion
Using an evidence-based approach, revisions to the AJCC melanoma staging system have been made that reflect our improved understanding of this disease. These revisions will be formally incorporated into the seventh edition (2009) of the AJCC Cancer Staging Manual and implemented by early 2010.

J Clin Oncol 27. © 2009 by American Society of Clinical Oncology






NT
Before EGT
1 week after 1st EGT / before 2nd EGT
1 week after 2nd EGT
2 weeks after 2nd EGT
3 weeks after 2nd EGT



Praktični pristop k pregledu pacienta
s pigmentnimi spremembami na koži

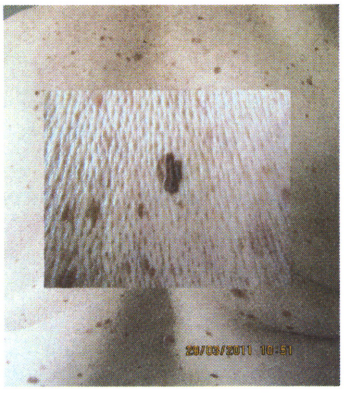
ALEKSANDRA DUGONIK
Oddelek za kožne in spolne bolezni
UKC Maribor

odkrivanje melanoma v zgodnjem stadiju



diagnostične in terapevtske odločitve na osnovi:

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

Tveganje (relativno) je verjetnost, ki se uporablja za prikaz možnosti razvoja bolezni pri dveh različnih skupinah ljudi.
Če uporabimo podatek od prej je verjetnost posameznika, da bo zbolel 10%. Če je relativna verjetnost 2, potem to pomeni, da je možnost druge skupine, da bo zbolela 2 krat večja, kot je možnost prve. Pri drugi skupin bo tako zbolelo dvakrat več ljudi, to je 20%.

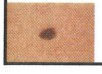


Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multienter case-contol study of the central malignant melanoma Registry of German Dermatological Society. J Invest Dermatol 1994; 102(5): 695-9.

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

Melanocitni nevusi

- faktor tveganja za razvoj KM ≈ 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: multienter case-contol 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

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



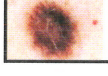
Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multienter case-contol study of the central malignant melanoma Registry of German Dermatological Society. J Invest Dermatol 1994; 102(5): 695-9.

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 veča z večanjem števila atipičnih nevusov
- določanje kriterijev za ANS* zgolj na podlagi kliničnih znakov in ne histološke slike

* sindrom atipičnih nevusov /syndom of atipical nevi



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

Osebe s povečanim tveganjem za razvoj KM

- starejše od 70 let
- predhodni melanom ali nemelanomski rak kože
- melanom v družini
- z velikimi kongenitalnimi nevusi (∅ > 20 cm)
- z velikim številom nevusov (> 100 navadnih, > 5 atipičnih)
- s svetlo in /ali pegasto kožo, rdečimi lasmi
- z znaki aktinične okvare kože

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

Sindrom atipičnih nevusov

- fenotip s številnimi tipičnimi in atipičnimi melanocitnimi nevusi ali z nevusi, ki ležijo na neobičajnih mestih (zadnjica, dojke, lasišče)
- predstavlja zgolj povečan faktor tveganja (nad 20) za razvoj KM in ni »prekurzorski« fenotip za razvoj KM*
- značilen za družine, ki imajo visoko obolevnost za različnimi vrstami raka, z ali brez KM
- ne zaznamo degeneracije nevusov v srednjih letih
- pojavljanje novih nevusov po 30. letu starosti

* v 2% je fenotip AMS prisoten v populaciji brez KM



Bataille V, Bishop JA, Sasieni P, et al. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of nevi: case control study. Br J Cancer 1996, 73: 1605-11.

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)
  tanjše KM

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

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

Kongenitalni nevusi (KMN)

- pri bolnikih s KMN pojavlja KM v 0,05 % do 10,7 %*
- tveganje za razvoj KM pri posameznikih, ki imajo velike KMN je povečano
  RR = 52 do 465***
- 70% KM v velikih KMN se razvije do 10.leta starosti
- **tveganje za razvoj KM v KMN korelira z velikostjo KMN**.**
- ni uporabnih raziskav, ki bi opredelile tveganje za pojav KM v srednje velikih KMN (∅ 1,5 do 20cm)
- tveganje za pojav KM v malih KMN (∅ < 1,5 cm) neznano ;
  težko razločevanje od navadnih melanocitnih nevusov
- za male in srednje velike KMN predvidevajo RR cca 10***,
  razvoj KM v kasnejših letih



*Kvaal S, Hauschild A, Shaefer T. Melanoma risk in congenital melanocytic nevi: a systematic review. Br J Dermatol 2006; 155: 1 8
**Catlif, Sahnif. Melanocytic nevi. In: Williams H, ed. Evidence-based dermatology. 2nd ed. Blackwell Publishing, Oxford 2008; 339
***Psaty EL,Scope A, Halpern AC,Marghoob AA.Defining the patient at high risk for melanoma .International Journalof Dermatology 2010;49:362-376

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)**

Phenotypic traits*		
Hair color	Red vs. Dark	3.64 (2.56–5.37)
	Blond vs. dark	1.96 (1.41–2.74)
	Light brown vs. dark	1.62 (1.11–2.24)
Freckles	High vs. low density	2.10 (1.60–2.45)
Eye color	Light (green, hazel, blues vs. dark	1.5

*Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multinenter case-contol study of the central malignant melanoma Registry of German Dermatological Society. J Invest Dermatol 1994; 102(5): 695-9.
Psaty EL,Scope A, Halpern AC,Marghoob AA.Defining the patient at high risk for melanoma .Internationlnal Journalm of Dermatology 2010;49:362-376

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

KM in druge oblike kožnega raka

- relativno tveganje za razvoj sekundarnega KM je > 10
  1-8% pacientov s KM ima ponovno diagnosticiran sekundarni MM*
- največje v prvih dveh letih po primarnem KM
- **nemelanomske oblike raka** : tveganje zmerno povečano, cca 4

*Stam Posthuma JJ et al. Multiple primary melanomas.J Am Dermatol 2001;44:22-27

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

Družinska obremenjenost s KM

večje pri posamezniku:

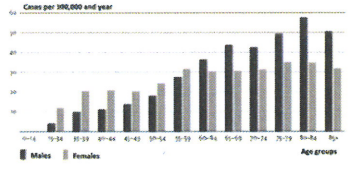
- ki ima vsaj dva sorodnika s KM v prvem kolenu ali več bolj oddaljenih sorodnikov, ki so prav tako oboleli za KM
- sorodnik s KM,ki se je razvil v povprečju 10-20 let prej kot pri sporadičnih primerih
- sorodnik/i s številnimi nevusi in KM in / ali rakom pankreasa
  (CDKN2A,CDK4 avtosomno dominantni tip mutacije)
- sorodniki z multiplimi KM

Family history		
	Any	1.74 (1.41–2.14)[49]
	Parent	2.40 (2.10–2.72)[49]
	Sibling	2.1 (1.6–3.3) for North American males[44]; 4.4 (3.5–5.2) for North American females 2.98 (2.54–3.47)[49] 2.2 (1.6–3.3) for North American males[44]; 4.4 (3.5–5.2) for North American females[49]
	Two first degree relatives	8.50 (4.25–15.31)[47]
	Parent with multiple primary melanomas	61.78 (5.82–227.19)[47]

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

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

starost

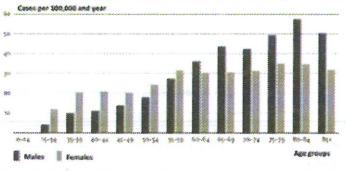


Age-specific incidence rates in the Federal Republic of Germany. Estimates of incidence rates in men (dark bars) and women (light bars) are based on data from several cancer registries in different Federal States

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

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

starost



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

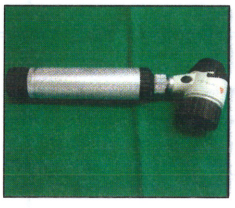
Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. Clinic in dermatology 2009; 27,3-9

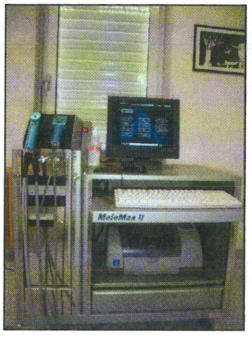
Število novoodkritih primerov malignega melanoma,glede na spol in starost – Slovenija 2011

Šifra MKB	Primarna lokacija	Spol	Vse starosti	Starosti																
				0-	5-	10-	15-	20-	25-	30-	35-	40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-	75-	80+
Čas	Malignant melanoma/kože	M	248	0	0	0	0	1	5	5	16	14	23	25	23	33	34	29	20	29
	Malignant melanoma of skin	Ž	333	0	0	0	0	3	6	14	18	15	27	22	18	29	19	18	24	29

Šifra MKB	Primarna lokacija	Spol	Vse starosti	Starosti																
				0-	5-	10-	15-	20-	25-	30-	35-	40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-	75-	80+
Čas	Melanoma, in situ	M	85	0	0	0	0	0	3	3	5	7	5	5	6	15	11	12	9	8
	Melanoma, in situ	Ž	99	0	0	0	0	2	0	7	10	9	3	7	8	10	10	7	5	9

Kaj je dermoskopija ?





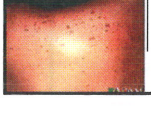
... je tehnika optične povečave in dodatne osvetlitve zgornjih plasti kože, ki omogoča ogled morfoloških struktur v koži

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

Aktinične okvare kože

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

Sun exposure	Intermittent	2.35 (1.78–3.09)[a]
	Chronic	0.98 (0.85–1.12)
	Sunburn history	2.02 (1.73–2.34)
	Tunning Salon	Ever vs. never, 1.15 (1.00–1.31)[b]

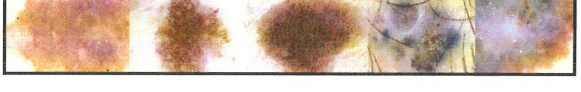


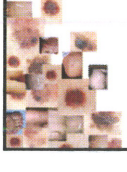
*Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multinenter case-contol study of the central malignant melanoma Registry of German Dermatological Society. J Invest Dermatol 1994; 102(5): 695-9.
Psaty EL,Scope A, Halpern AC,Marghood AA.Defining the patient at high risk for melanoma. International Journal of Dermatology 2010;49:362-376

Strukture v koži

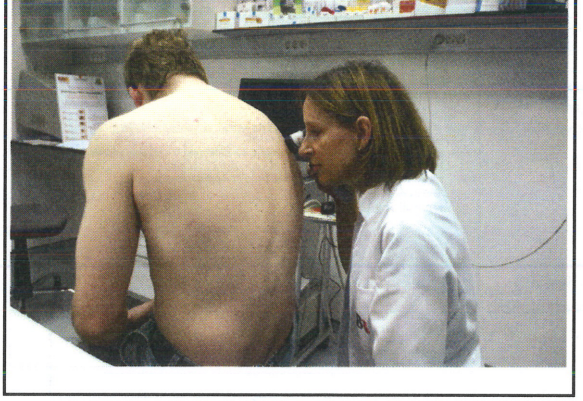
Unna (1885):

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





diagnostične in terapevtske odločitve ob sodobni organizaciji dela



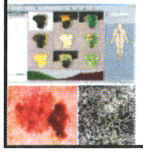
dermatoskopija



NI NADOMESTEK HISTOLOGIJE

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

Nova orodja za diagnostiko MM



- digitalna analiza slike in računalniško asistirana diagnoza
- multispektralna slikovna diagnostika
- konfokalna laserska mikroskopija
- metode biogenomike

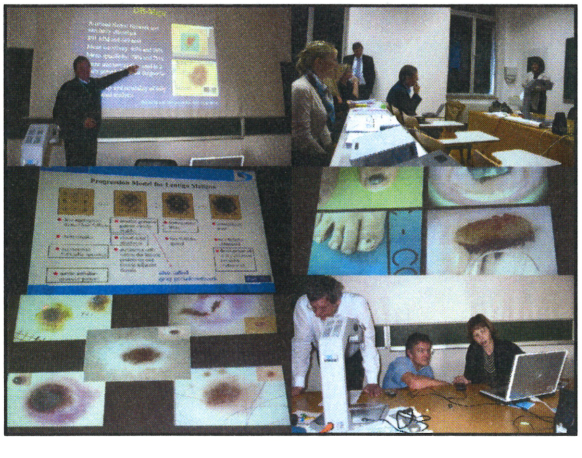
dermatoskopija



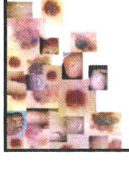
SENZITIVNOST
proporcionalno narašča z izkušnjami
Argenziano 2004

v 60 - 70 % za MM in 70-90% za benigne pigmentne lezije
10 -27 % večja senzitivnost od klinične observacije

2002		2011
11,9-15,9	INCIDENCA	22,4 -24,4
> 1MM	BRESLOW	< 1MM

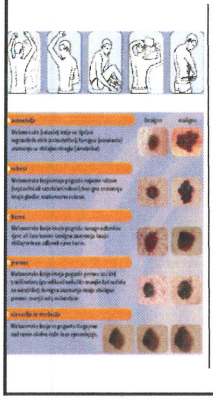


primarna in sekundarna preventiva



Primarna preventiva

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



"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 v službi"

Jan Uderman, 32-letni očka dveh deklic

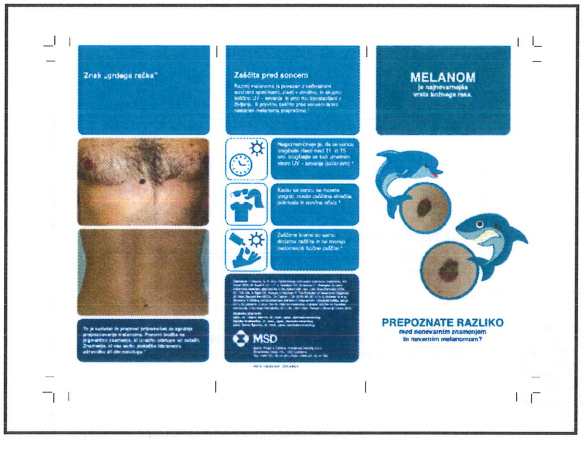
- 44% pacientov opazi KM sama (57,1% žensk : 33,8% moških)
- 25,3 % zdravniki
- 18,6% partnerji (partnerka 26,7% : 8,1% partner)
- 12,1% ostali

Epidemiološka študija /Queensland /vzorec 3772 bolnikov s KM

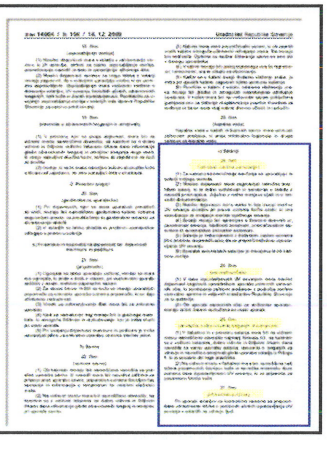
Carli P, Salvini C. Melanocytic nevi. In: Williams H, ed. Evidence-based dermatology. 2nd ed. Blackwell Publishing. Oxford 2008; 339

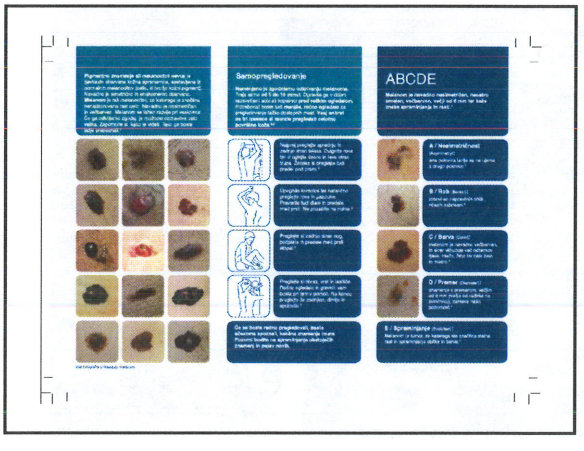


"Projekt Varno s soncem, je zajel 15.000 otrok po Sloveniji



Priporočila za zakonsko omejitev uporabe solarijev
ZSD, maj 2002









AAD Skin Cancer Screening Program

History of previous melanoma
Age > 50
Regular dermatologist absent
Mole changing
Male gender

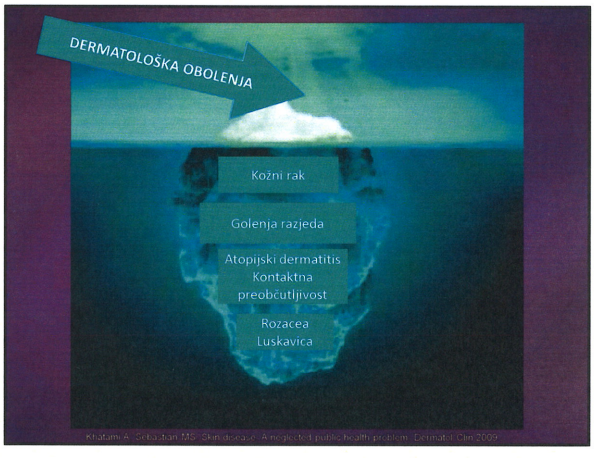
Psaty EL,Scope A, Halpern AC,Marghood AA.Defining the patient at high risk for melanoma.International Journal of Dermatology 2010;49:362-376

Tanja Planinšek Ručigaj

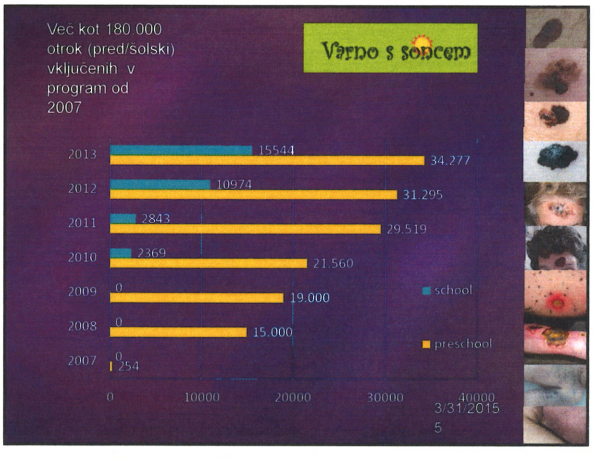
Dermatovenerološka klinika, UKC Ljubljana

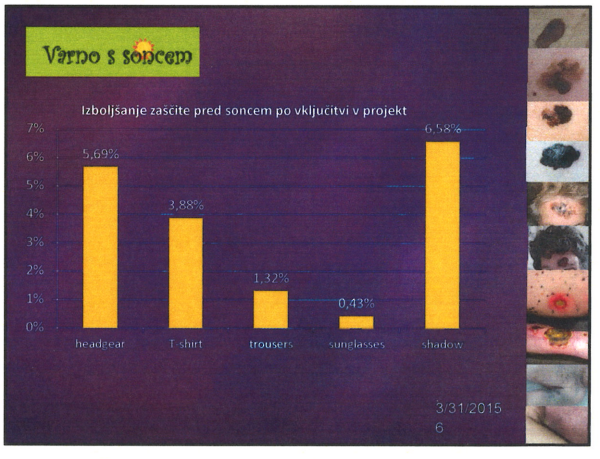
INDIKACIJE ZA NAPOTITEV V DERMATOONKOLOŠKO AMBULANTO













- 2008-2012:
  - 1.863 brezplačnih pregledov
  - 11 MM
- 2013: spot na televiziji
- 2014:
  - 163 brezplačnih pregledov policistov
  - 4 MM; 6 BCC; 1 SCC
- 3 šole dermoskopije (naslednja 2015)
- 1 šola dermatokirurgije
- 10 šol o melanomu na OI
- 3 šole prepoznavanja melanoma in drugih kožnih tumorjev na DK

3/31/2015
7

DAN ZAŠČITE PRED SONCEM

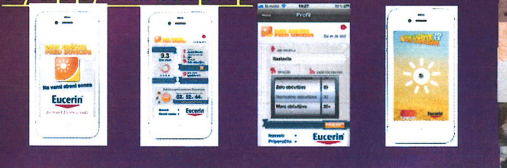
Eucerin

5 Dnevov zašlite pred soncem (15 . Junij)

- www.zascitapredsoncem.si
  - Aplikacija za "pametne telefone"

3/31/2015
8

http://www.zascitapredsoncem.si/app/video.php



Customer Reviews

Dober app ★★★★★
by Vino C.
Lepo narejena aplikacija, ki zna priti prav v poletnih dneh.

5 stars	12
4 stars	0
3 stars	0
2 stars	0
1 star	0

User Reviews

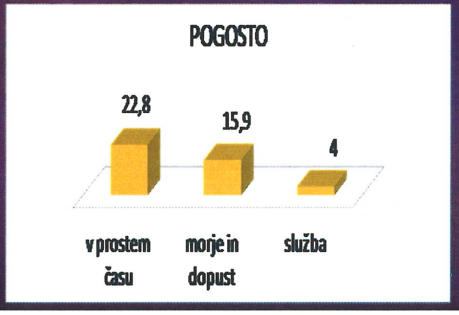
5 star	13
4 star	0
3 star	0
2 star	0
1 star	0

Average rating: 5.0 ★★★★★ 13

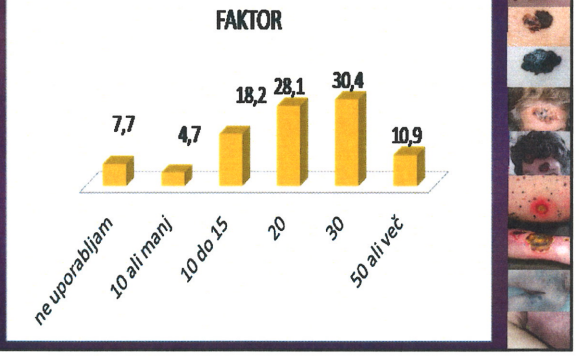
#Sonce2013

3/31/2015
9

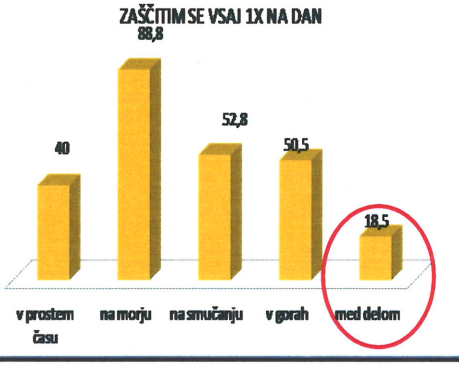
Kako pogosto ste na soncu med 11. 00 - 16.00 uro



Uporaba kreme z zaščitnim faktorjem

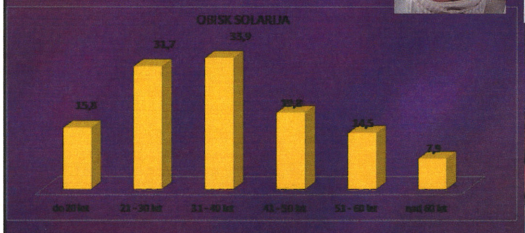


Uporaba zaščitnega faktorja vsaj enkrat na dan



Obisk solarija

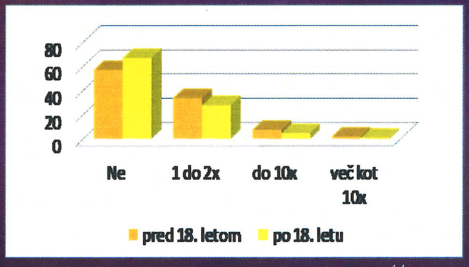




3/31/2015
13



43 % pred 18. letom, vsaj enkrat sončne opekline z mehurji, vsaj 2 dni



14

- Maj 2002; ZSD predlaga priporočila za zakonsko omejitev uporabe solarijev MZ; 2009 UI RS
- 15.1.2009 sprejeta regulativa o obvezni minimalni senci v vrtcih
- V kurikulumu vrtcev je del o gibanju na prostem (pred 10.00) v poletnih mesecih
- Pravilnik o obveznem izobraževanju in pregledovanju solarijev/zaposlenih v solarijih 2011

3/31/2015
15

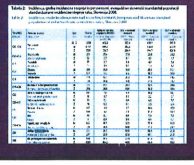
- 44% pacientov opazi melanom sama (57,1% žensk : 33,8% moških)
- 25,3 % zdravniki
- 18,6% partnerji (partnerka 26,7% : 8,1% partner)
- 12,1% ostali

Epidemiološka študija /Queensland /vzorec 3772 bolnikov s KM

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Novi MM	148	202	210	226	395	437	597	654	605	689

umrljivost 2008 95 2009 124 2010 117 2011 126

- Register raka RS
- Register za melanom (2012)



NUJNOST NAPOTITVE

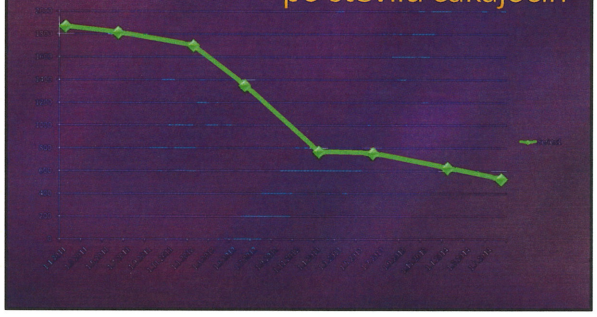
Podatki MZ RS:

v Sloveniji število dermatovenerologov (0,024 dermatovenerologov /1000 prebivalcev)

za polovico manjše od povprečja v 15 Evropskih državah (0,043 dermatovenerologov /1000 prebivalcev)

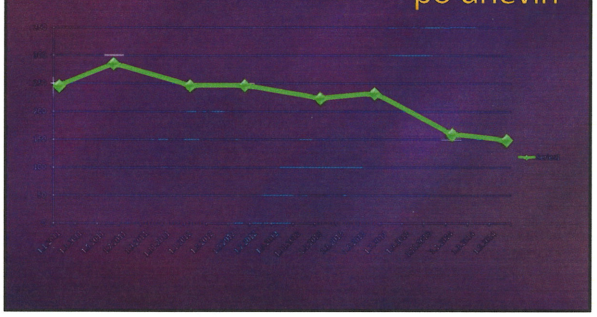
Čakalne dobe v dermatoonkološki ambulanti DK

po številu čakajočih



Čakalne dobe v dermatoonkološki ambulanti DK

po dnevih



Število ambulantnih ur na teden – dermatoonkološka ambulanta DK

št. ur dermatoonkol amb na teden	
leto	ure/teden
2008	20
2010	23
2012	29
2014	35-40

NAPOTITVE – ZAKAJ, ČEMU ?

- **NUJNOST**
  - akutna bolezen
  - kronična bolezen ob hudem poslabšanju
- **DIAGNOSTIKA**
  - presoja diagnoze, provokacije
  - testiranja
    - laboratorijske preiskave
    - probatorne ekscizije

NAPOTITVE – ZAKAJ, ČEMU ?

- **ZDRAVLJENJE**
  - Uvedba, vodenje diferentnejše terapije
  - Neučinkovita terapija
    - Neželeni učinki
- **SLEDENJE**
  - Redno spremljanje bolnika
  - Iskanje kontaktov

NUJNOST

takoj

NUJNO/HITRO

obrazložitev

DIAGNOSTIKA

REDNO

izjemoma HITRO

ZDRAVLJENJE

praviloma REDNO

izjemoma HITRO/NUJNO

SLEDENJE

REDNO

KONTAKTI

HITRO

NUJNOST NAPOTITVE

- 2. člen Pravilnika o čakalnih dobah za posamezne zdravstvene storitve in o vodenju čakalnih seznamov iz septembra 2008: opredeljene stopnje nujnosti zdravstvenih storitev
- NUJNO
- HITRO
- REDNO

Pravilnik o čakalnih dobah URL:RS st. 91 2008, cl. 2

NUJNOST NAPOTITVE

Kategorija	NUJNO	HITRO	REDNO
Čas pregleda	v 24. urah	v treh mesecih	z ZZZS dogovorjene čakalne dobe
Način napotitve	napotnica z oznako NUJNO in pisno obrazložitvijo vzroka za nujnost	napotnica z oznako HITRO in pisno obrazložitvijo vzroka za nujnost	z redno napotnico

NUJNOST NAPOTITVE DK

V času od 1.1.2014-31.12.2014:

hitrih napotitev v dermatoonkološko ambulanto 788

od tega 495 hitrih primerov

NUJNOST NAPOTITVE

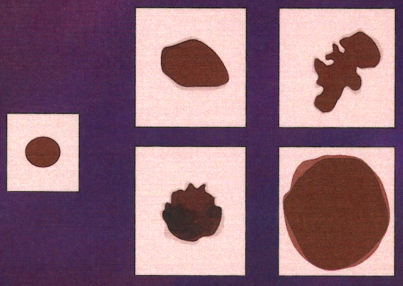
DERMATOONKOLOGIJA

vzrok obiska

- Novo nastala sprememba
- Novo "opažena" sprememba (sam, svojci, zdravnik.....)
- Spreminjajoče se "znamenje"
- Poškodba
- Simptomi "znamenja"
  - Srbenje, bolečina, pekoč občutek...
- Preventivni pregled
  - Osveščenost, družinska anamneza kožnega raka, strah ...
- "Znamenja", ki paciente motijo
  - Funkcionalno
  - Estetsko

Diagnoza	Običajna napotitev	Izjema
Suspektni melanom	NUJNO	

SUSPEKTNI MELANOM



MELANOM





SUSPEKTNI MELANOM



LENTIGO MALIGNA



SUM NA PRIMARNI MELANOM

Suspektna sprememba na koži

↓ v 4 tednih

Diagnostična ekscizija, varnostni rob 2–5 mm, do podkožnega maščevja

Punch biopsija izjemoma

(dermatolog, splošni kirurg, plastični kirurg, kirurg onkolog)

↓ v 3 tednih

Standardiziran patohistološki izvid→ Stadij

Hočevar M. et al. Smernice in klinična pot za obravnavo bolnikov z melanomom. Onkološki inštitut 2010

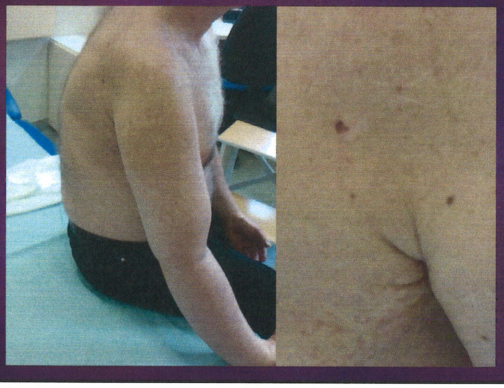
Spremljanje

- Smernice za bolnike z MELANOMOM

Dermatolog:
- 2x letno prvih 5 let
- nato 1x letno do konca življenja

Diagnoza	Običajna napotitev	Izjema
Suspektni melanom	NUJNO	
Melanom (za pregled ostale kože)	3.-6. mesecev po eksciziji primarnega	

MELANOM (za pregled ostale kože)



Diagnoza	Običajna napotitev	Izjema
Suspektni melanom	NUJNO	
Melanom (za pregled ostale kože)	3.-6. mesecev po eksciziji primarnega	
Poškodba pigmentnega nevusa	REDNO	NUJNO: sum na melanom

POŠKODBA PIGMENTNEGA NEVUSA



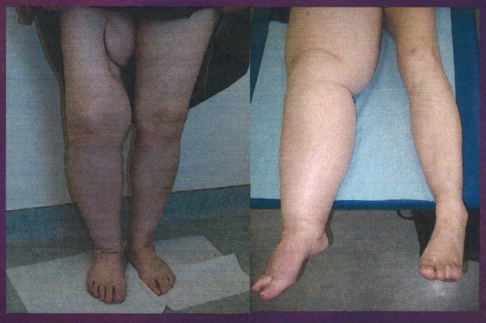
Diagnoza	Običajna napotitev	Izjema
Suspektni melanom	NUJNO	
Melanom (za pregled ostale kože)	3.-6. mesecev po eksciziji primarnega	
Poškodba pigmentnega nevusa	REDNO	NUJNO: sum na melanom
Melanom v družini	REDNO	NUJNO: sum na melanom

MELANOM V DRUŽINI



Diagnoza	Običajna napotitev	Izjema
Suspektni melanom	NUJNO	
Melanom (za pregled ostale kože)	3.-6. mesecev po eksciziji primarnega	
Poškodba pigmentnega nevusa	REDNO	NUJNO: sum na melanom
Melanom v družini	REDNO	NUJNO: sum na melanom
Limfedem po disekciji bezgavk	REDNO	NUJNO: maligni limfedem

LIMFEDEM PO DISEKCIJI BEZGAVK



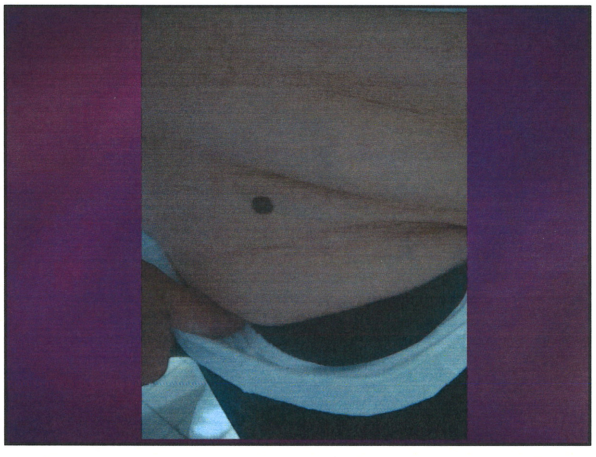
Diagnoza	Običajna napotitev	Izjema
Pigmentni nevusi	(REDNO)	-visoko tveganje za melanom (pozitivna osebna ali družinska anamneza) 1. NUJNO: -sum na melanom
Kongenitalni nevusi	REDNO	1. HITRO: -če je nevus večji od 6 cm ali na izjemno neugodnih lokacijah (obraz, roka, stopalo, spolovilo)

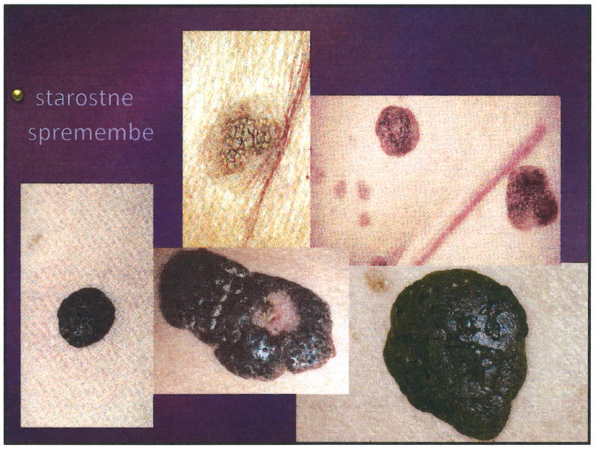




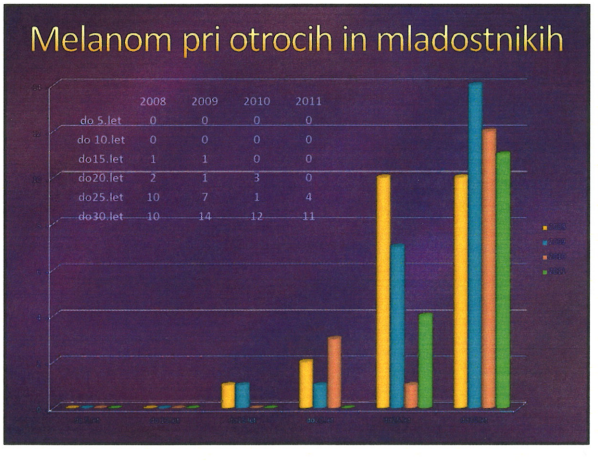

dio
dermlite
dio
dermlite
3Gen


MoleMax II




starostne
spremembe




Melanom pri otrocih in mladostnikih
2008 2009 2010 2011
do 5.let 0 0 0 0
do 10.let 0 0 0 0
do15.let 1 1 0 0
do20.let 2 1 3 0
do25.let 10 7 1 4
do30.let 10 14 12 11

ŠT. ČAKAJOČIH		
Otroška - znamenja	jan.13	jun.13
	129	161

Najkrajša pričakovana ČD v dnevih		
Otroška - znamenja	jan.13	jun.13
	113	207

KONGENITALNI NEVUSI



Diagnoza	Običajna napotitev	Izjema
Pigmentni nevusi	(REDNO)	-visoko tveganje za melanom (pozitivna osebna ali družinska anamneza) 1. NUJNO: -sum na melanom
Kongenitalni nevusi	REDNO	1. HITRO: -če je nevus večji od 6 cm ali na izjemno neugodnih lokacijah (obraz, roka, stopalo, spolovilo)
Nemelanomski kožni rak: -SCC -BCC	REDNO	1. HITRO: -hitro večanje tumorja ali tumor v področju obraza
Mb. Bowen	REDNO	HITRO: 1. sum na skvamoznocelični karcinom 2. premer, večji od 3 cm, in/ali neugodna lokacija

NEMELANOMSKI KOŽNI RAK:









BCC

Nerizični BCC:
- dermatolog: terapija
- osebni zdravnik nadaljne kontrole

Srednje rizični BCC:
- dermatolog: kontrole: 1x/letno, 3 leta

Visoko rizični BCC:
- dermatolog: kontrole: 1x/na 6.mesecev, 3 leta

SCC

Nerizični SCC
- dermatolog: terapija
  kontrole: 1.leto 1x/na 6.mesecev,
  nato do 5. leta 1x/letno

Visoko rizični SCC:
- dermatolog: kontrole: 1x/na 6.mesecev, do 5. leta

Diagnoza	Običajna napotitev	Izjema
Pigmentni nevusi	REDNO	-visoko tveganje za melanom (pozitivna osebna ali družinska anamneza) 1. NUJNO: -sum na melanom
Kongenitalni nevusi	REDNO	1. HITRO: -če je nevus večji od 6 cm ali na izjemno neugodnih lokacijah (obraz, roka, stopalo, spolovilo)
Nemelanomski kožni rak: -SCC -BCC	REDNO	1. HITRO: -hitro večanje tumorja ali tumor v področju obraza
Mb. Bowen	REDNO	HITRO: 1. sum na skvamoznocelični karcinom 2. premer, večji od 3 cm, in/alt neugodna lokacija
Prekanceroze: aktinične karatoze	REDNO	

AKTINIČNE KARATOZE



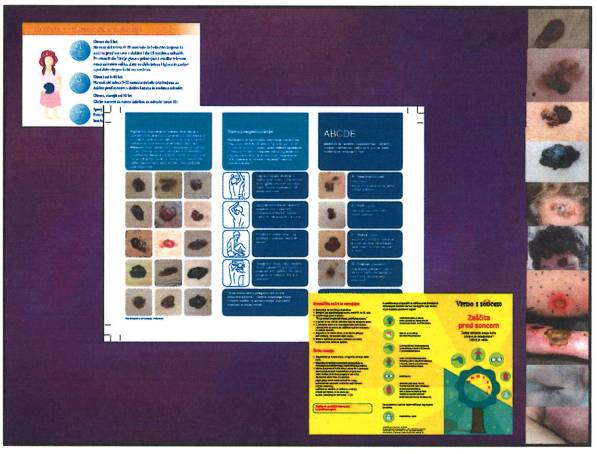
AKTINIČNE KERATOZE

Posamezne AK:
- dermatolog: terapija
- osebni zdravnik nadaljne kontrole

Več AK:
- dermatolog individualno; 1x/letno

NAVODILA BOLNIKU

- Samoopazovanje
- Zaščita pred soncem



SMERNICE

dermatologi, onkologi, kirurgi, patologi

- za melanom 2009, nove 2015
- za BCC 2014
- za AK (v pripravi)

3/31/2015
68

Šola prepoznavanja melanoma in drugih kožnih tumorjev:

jesen 2015, predavalnica DK

- Kviz prepoznavanja malignih in benignih kožnih tumorjev
- Melanocitne proliferacije in melanogeneza
- Melanom (prepoznavanje, s poudarkom na diferencialni diagnozi)
- Bazalnocelični karcinom kože (prepoznavanje, s poudarkom na diferencialni diagnozi)
- Ploščatocelični karcinom kože (prepoznavanje, s poudarkom na diferencialni diagnozi)
- Benigni tumorji kože (prepoznavanje, s poudarkom na diferencialni diagnozi)
- Pristop k bolniku z melanomom
- Pristop k bolniku s številnimi melanocitnimi nevusi
- Kviz prepoznavanja malignih in benignih kožnih tumorjev

- V 2012 PRVIČ DEBELINA MELANOMA V POVPREČJU POD 1 mm
- v letu 2003 še 2,3 mm

3/31/2015
70

Tanja Planinšek Ručigaj

Hvala za pozornost

INDIKACIJE ZA NAPOTITEV V DERMATOONKOLOŠKO AMBULANTO

Slikovne preiskave pri bolnikih z malignim melanomom

asist dr. Maja Mušič, spec. radiologije
Oddelek za radiologijo, OI

marec 2014

Slikovne preiskave pri MM

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

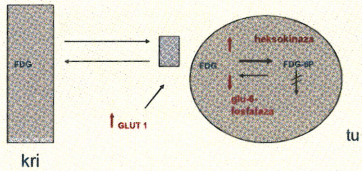
Slikovne preiskave

Morfološke :
- UZ
- Rtg
- CT
- MR

Funkcionalne:
- PET/CT
- CT perfuzija
- MR
  - Specifična KS
  - Difuzija
  - Spektoskopija

PET/CT

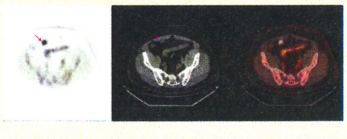
- uporaba FDG (fluor - deoksi glukoza)
- oddaja pozitrone , detekcija in pretvorba v signal
- povišan metabolizem glukoze v malignih tumorjih



Z dovoljenjem dr. Vidergar

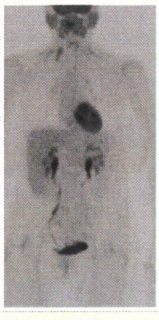
PET/CT

- kombinacija anatomske in fiziolške metode
- superiorna glede na PET
- najbolj zanesljiva metoda za oceno razširjenosti bolezni pri stadiju 3
- Pomembna za krg

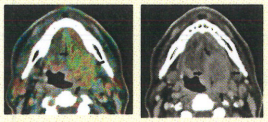


PET/CT- lažno pozitivno kopičenje

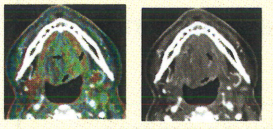
- po punkciji ali oper. posegu (celjenje rane)
- fiziološko
- rastni faktorji (kopičenje v kostnem mozgu in vranici)
- benigne lezije (priželjc, paratroid. adenom, ginekomastija, polipi, miomi)
- po radio in/ali kemoterapiji
- artefakti



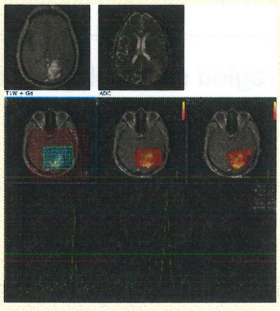
Perfuzija, Spektroskopija



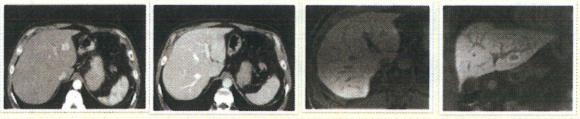
Visok BV pred th



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



MR – specifična KS



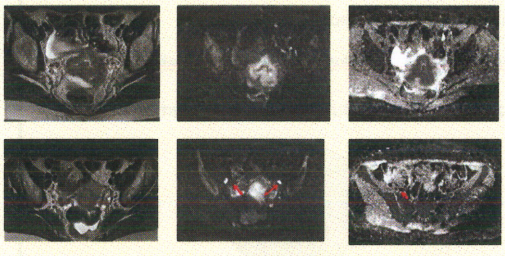
30 s 70s 20 min adenom



FNH

Gd – EOB -DTPA ekstravaskularano in jetrno spec. KS

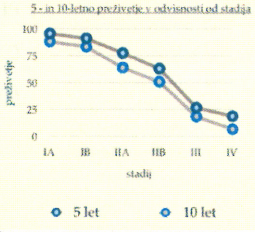
MR-difuzija (DWI)



Restrikcija prostega gibanja molekul vode v tkivu

Napovedni dejavniki -MM

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



AJCC 2001

Postopek ob sumu na MM

1

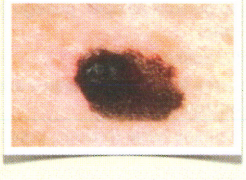
- Diagnostična ekscizija sumljive pigmentne lezije (PL) z varnostnim robom 2- 5 mm

2

- Radikalna ekscizija in biopsija varovalne bezgavke (BVB)

3

- Disekcija bezgavčne lože

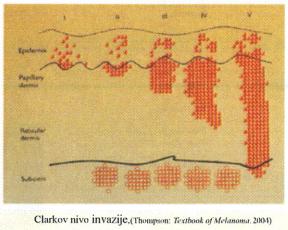


Hočevar in sod. Klinična prak. 01, 2007

Biopsija varovalne bezgavke (BVB)

Je indicirana pri vseh bolnikih z MM, ki so:

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



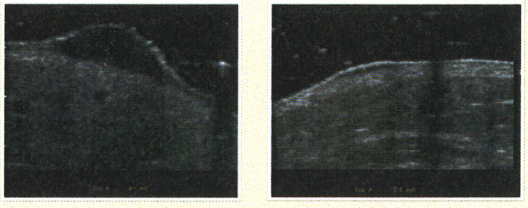
Clarkov nivo invazije,(Thompson: *Textbook of Melanoma*. 2004)

Pomen UZ preiskave

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

Harland C.C. et all., Br J Dermatol. 2000
Binder M., et al., Eur J Cancer, 1997

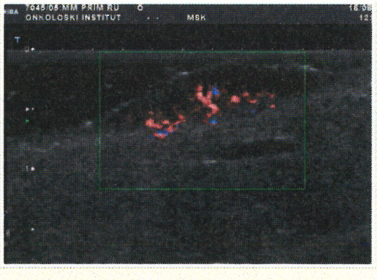
UZ – primarni MM



4 mm 0.4 mm

UZ izgled MM

Primarni MM - prekrvavitev



UZ- primarni MM

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

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

Biopsija varovalne bezgavke(SNB)

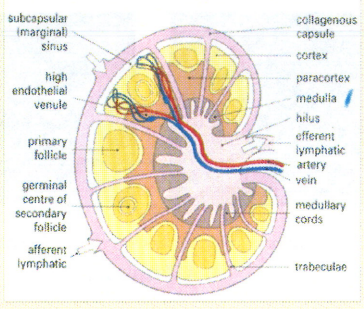
- je minimalno invazivna
- zanesljivo pokaže prizadetost regionalnih bezgavk
- opredeli bolnike z okultnimi metastazami, pri katerih nato napravimo terapevtsko disekcijo celotne bezgavčne lože

Morton et al. Arch Surg. 1992

UZ bezgavčne lože

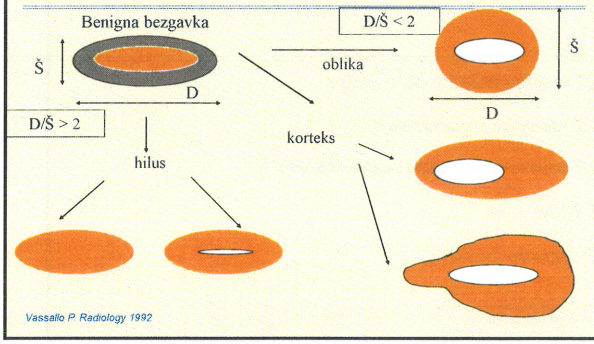
- Neinvazivna metoda
- Relativno poceni
- Dostopna
- Izmerimo največji premer bezgavke
- Odvisna od izvajalca

Reaktivna bezgavka



Roit: Immunology 2000

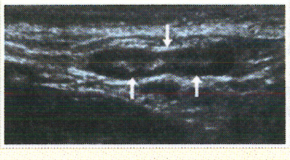
Spremembe v bezgavkah

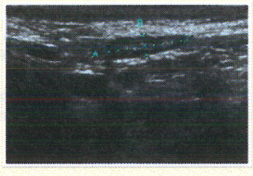


Vassallo P. Radiology 1992

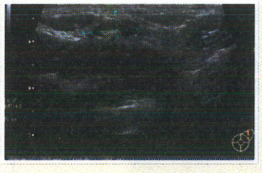
UZ- Benigna bezgavka

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

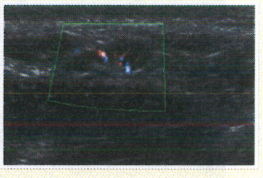




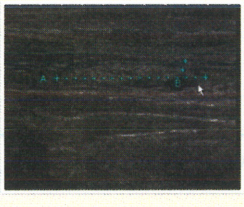
Benigna bezgavka - UZ

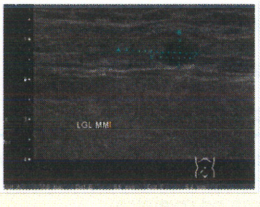


Hilusni tip prekrvavitve



Maligna bezgavka

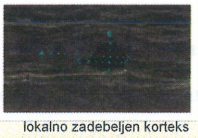




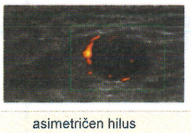
Maligna bezgavka



reaktivna bezgavka



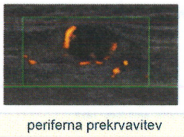
lokalno zadebeljen korteks



asimetričen hilus



spremenjeno razmerje D/Š



periferna prekrvavitev

UZ- bezgavčna loža

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

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

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

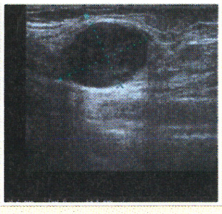
Slikovne preiskave za zamejitev MM

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

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

UZ region. bezgavčne lože- follow up

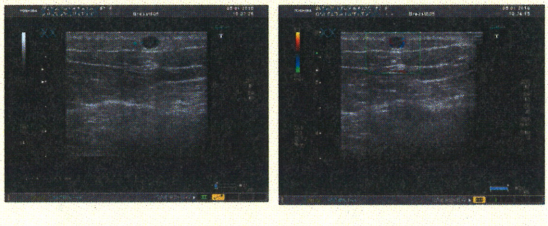
- UZ preiskava regionalne bezgavčne lože je visoko občutljiva
- Bolj občutljiva od palpacije
- + TIAB : dokončna dg
- Podaljšuje preživetje
- Različna senzitivnost, specifičnost



Blum A., et al. Cancer 2000

Vuri Semin Onc 2002

In-transit metastaza



Razsoj MM

- Koža in podkožne strukture
- pljuča
- jetra
- CŽS
- skelet
- GI trakt .....

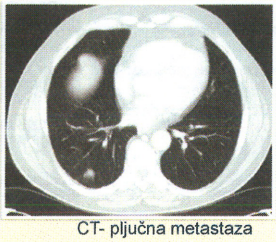
UZ preiskava trebuha - MM




UZ – jetrne metastaze

Ponovitev bolezni- CT

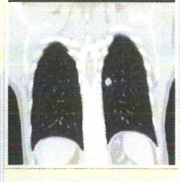
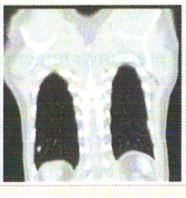
MM najpogosteje zaseva v pljuča

CT- pljučna metastaza

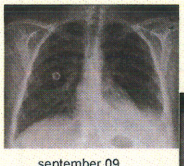
Progres pljuča



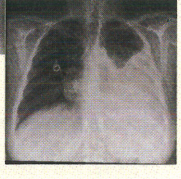



CT je superioren nad rtg.p.c.

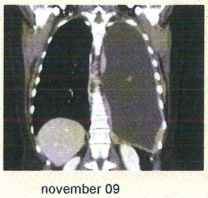
MM- plevra



september 09

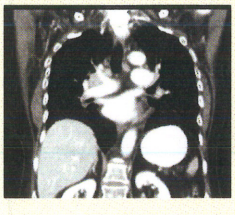
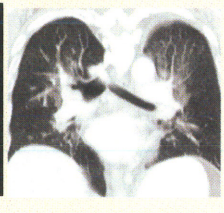


november 09



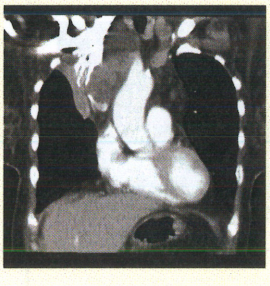
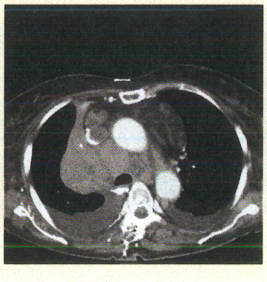
november 09

Razsoj mediastinum

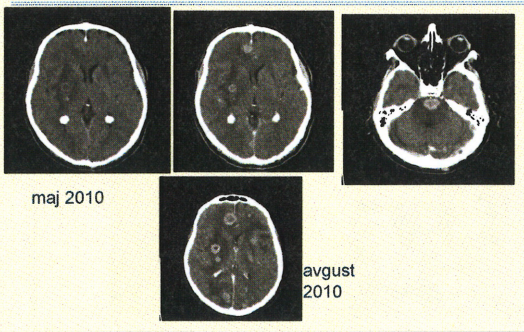



mediastinalne bezgavke in posledična obstrukcija

Sindrom zgornje vene cave

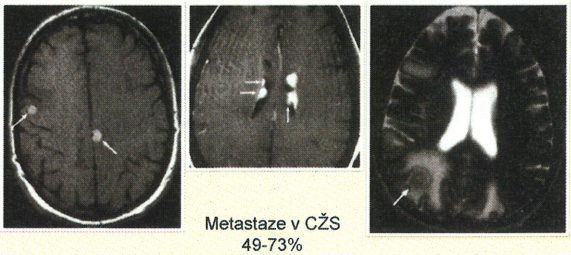
MM- progres v CŽŠ



maj 2010

avgust 2010

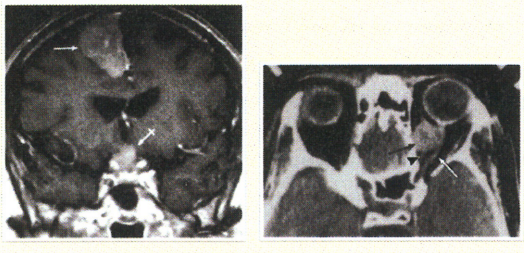
MM- možganske metastaze



Metastaze v CŽS 49-73%

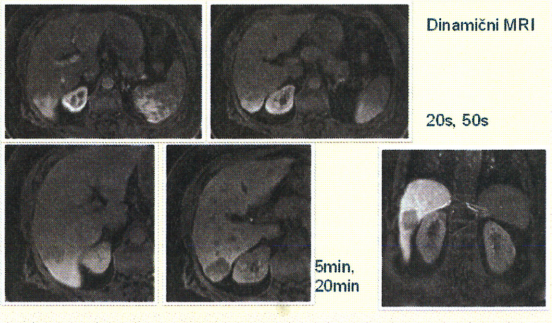
©2001 by Radiological Society of North America

MM – infiltracija dure in orbite



©2001 by Radiological Society of North America

MM – ponovitev bolezni

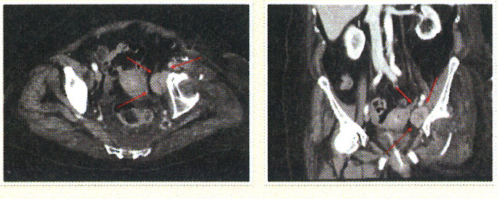


Dinamični MRI

20s, 50s

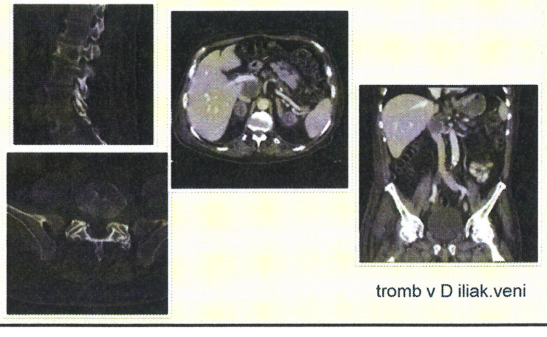
5min, 20min

Ponovitev bolezni - CT



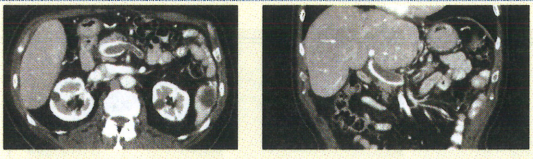
Metastaza L ingvinalno

Ponovitev bolezni



tromb v D iliak.veni

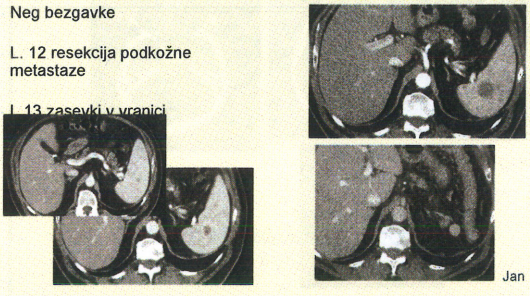
Naključna najdba



Tromboza lienalne v. in v. portae

Primer

- L. 2009 MM, Breslow 4,5 ,uceracija
- Neg bezgavke
- L. 12 resekcija podkožne metastaze
- L. 13 zasevki v vranici



Jan 15

Zakaj potrebujemo kriterije za oceno odgovora (response evaluation)

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

RECIST - response evaluation criteria in solid tumors

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

RECIST- osnovna preiskava

Tarčne lezije

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

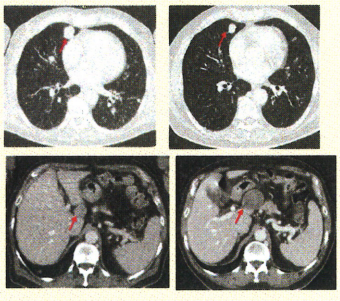
Ne-tarčne lezije

- opišemo v izvidu

Ocena odgovora na zdravljenje

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

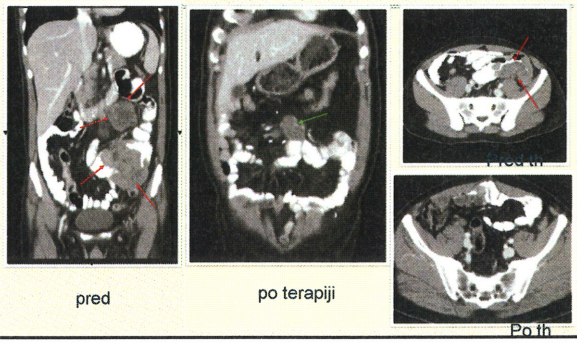
Ocena odgovora na terapijo



regres

progres

RECIST - regres

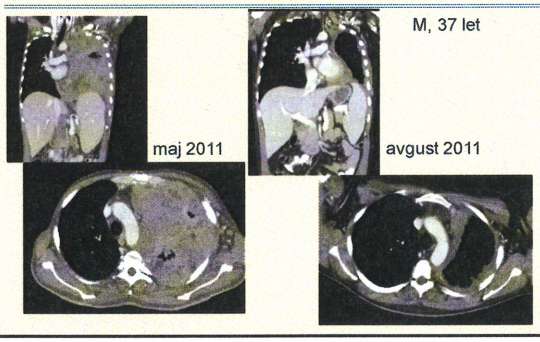


pred

po terapiji

Po th

Odgovor na zdravljenje – biološko zdravilo

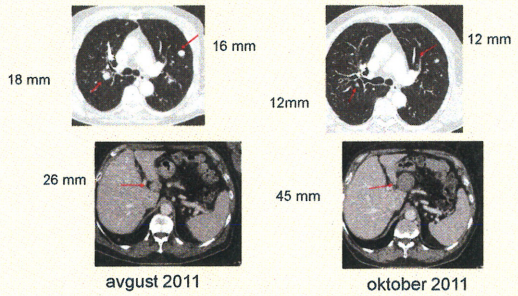


M, 37 let

maj 2011

avgust 2011

Odgovor na zdravljenje – dvojen učinek, 67- letni moški



18 mm

16 mm

12mm

12 mm

26 mm

45 mm

avgust 2011

oktober 2011

HVALA ZA POZORNOST

VLOGA PATOLOGA V DIAGNOSTIKI MELANOMA

Boštjan Luzar
Inštitut za patologijo
Medicinska fakulteta Ljubljana
Slovenija
(20. marec 2015)

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

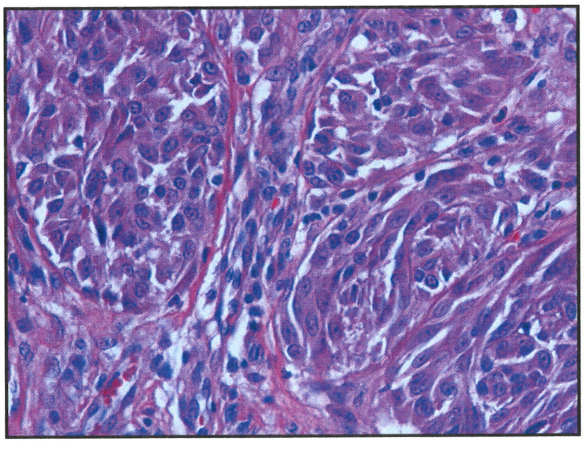
Maligna lezija, opredeljena kot benigna	• Dezmoplastični/nevrotropni melanom • Nevoidni melanom • Spizoidni melanom
Benigna lezija, opredeljena kot maligna	• Rekurentni melanocitni nevus • Pagetoidni Spitz nevus • Spitz nevus (izven obdobja adolescence)

Nekaj dejstev o melanocitnih lezijah

Melanocitne spremembe lahko ustrezno in zanesljivo opredelimo (95%)	Melanocitni nevus	Melanom
Zanesljiva diagnoza občasno problematična (do 5%)	**Atipični Spitz tumor**	Atipični blue nevus
Natančna histološka diagnoza izjemoma ni mogoča	Melanocitna lezija nejasnega malignega potenciala	

SPEKTER SPITZOIDNIH LEZIJ

SPITZ NEVUS → **ATIPIČNI SPITZ TUMOR** → SPITZOIDNI MELANOM



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§*

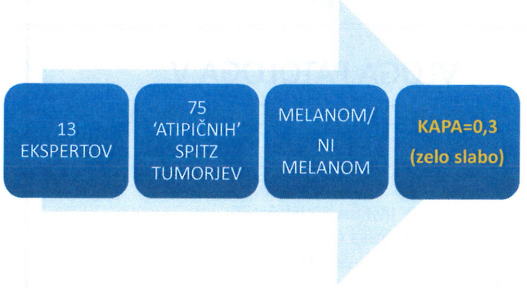
Abstract: Predicting clinical behavior of atypical Spitz tumors remains problematic. In this study, we assessed interobserver agreement of diagnosis by 13 expert dermatopathologists for atypical Spitz tumors (n = 75). We determined which histomorphologic features were most heavily weighted for their 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 (κ = 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.

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

(*Am J Surg Pathol* 2014;38:934–940)

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

ATYPICAL SPITZ TUMOR
- Konceptualni problem -



- PAGETOIDNA PROLIFERACIJA
- PORABA EPIDERMISA
- MATURACIJA
- LIMFATIČNI AGREGATI

NIMAJO NAPOVEDNE VREDNOSTI

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

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

Abstract: The use of molecular diagnostic methods such as fluorescence in situ hybridization (FISH) for challenging melanocytic neoplasms is becoming more widespread. In light of the diagnostic difficulty they pose, spitzoid melanocytic neoplasms constitute an area of greatest potential utilization. In this study we wished to evaluate the sensitivity of the currently used melanoma FISH probe assay in a group of unambiguous spitzoid melanomas. On the basis of comparative genomic hybridization data, copy number losses at chromosome 9 have long been recognized as a complementary to the standard melanoma FISH assay. Hence, in this study, we validated the efficacy of 9p21 Cep9 as a diagnostic FISH assay in melanoma, and demonstrated its complementary effect to the standard FISH assay. 9p21 may be particularly helpful in lesions with spitzoid morphology.

Key Words: spitzoid melanoma, FISH, 9p21

(*Am J Surg Pathol* 2012;36:81–88)

HOMOZIGOTNA DELECIJA 9p21

OMOGOČA RAZLIKOVANJE MED SPITZOIDNIM MELANOMOM

IN

SPITZOIDNIMI PROLIFERACIJAMI Z BENIGNIM POTEKOM

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

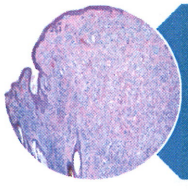
Yazdan et al. Am J Surg Pathol 2014; 38: 638-645.

ATIPIČNI SPITZ TUMOR

? ? ?

ATIPIČNI SPITZ TUMOR

DELECIJA 9p21 ? ?



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.

WIESNERJEV MELANOCITNI NEVUS

AUTOSOMNO DOMINANTNO DEDOVANJE

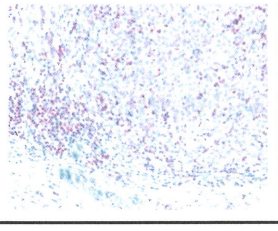
'Germline' *BAP1* MUTACIJE

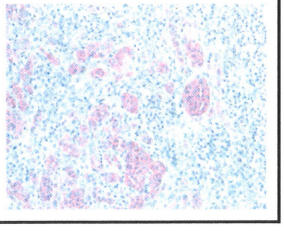
BRAF MUTACIJE

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

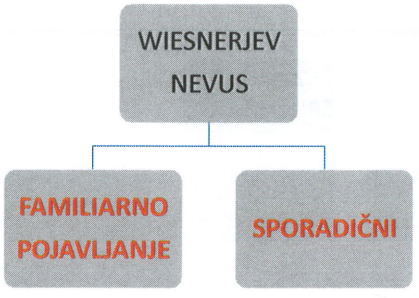
WIESNERJEV MELAOCITNI NEVUS
- Molekularna genetika -

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





WIESNERJEV MELANOCITNI NEVUS

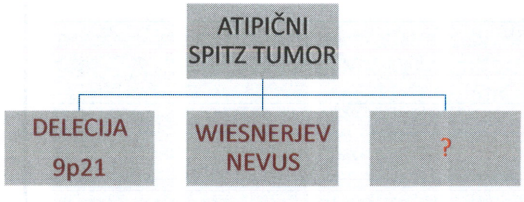


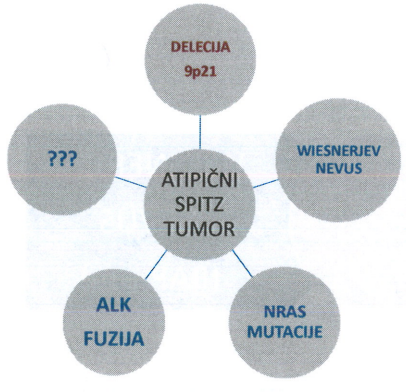
Wiesner T et al. Am J Surg Pathol 2012; 36: 818-830.

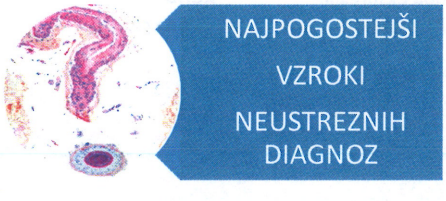
MELANOCITNI IN OSTALI TUMORJI Z MUTACIJO *BAP1*

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

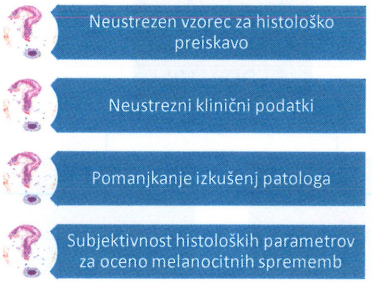
Wiesner T et al. J Clin Oncol 2012; 30: 337-340.

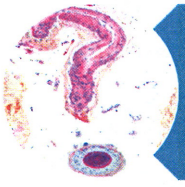






Najpogostejši vzroki neustreznih diagnoz

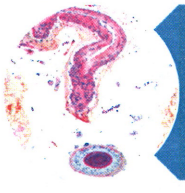




NEUSTREZEN VZOREC

DELNE EKSCIZIJA/BIOPSIJA

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

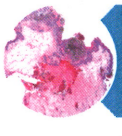


KLINIČNI PODATKI

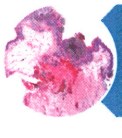
KLINIČNI PODATKI

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

Melanocitni nevusi na posebnih mestih

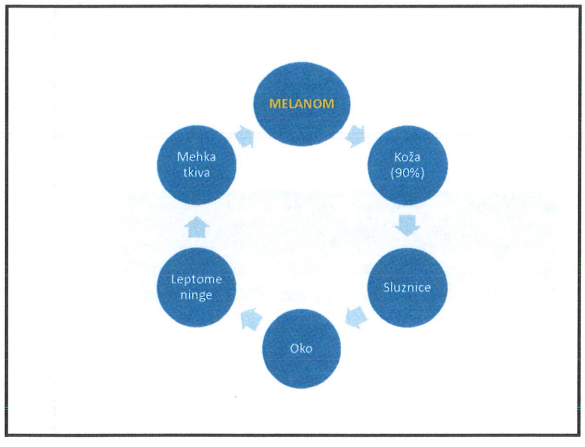


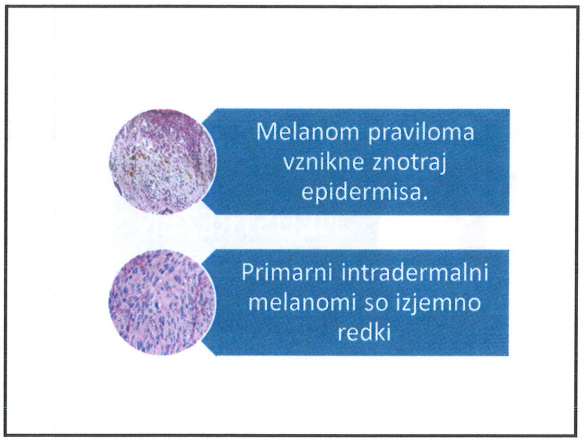
Arhitekturne in citološke posebnosti,

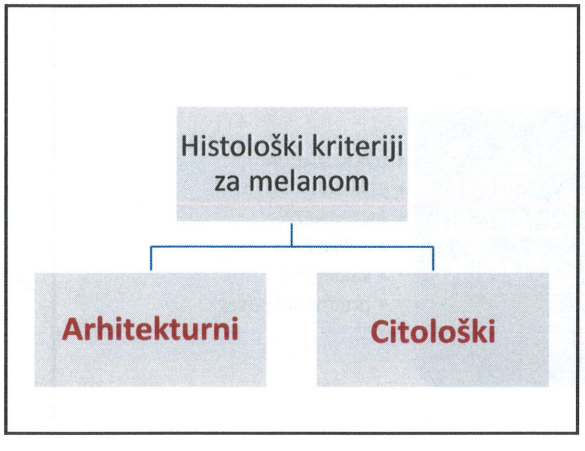


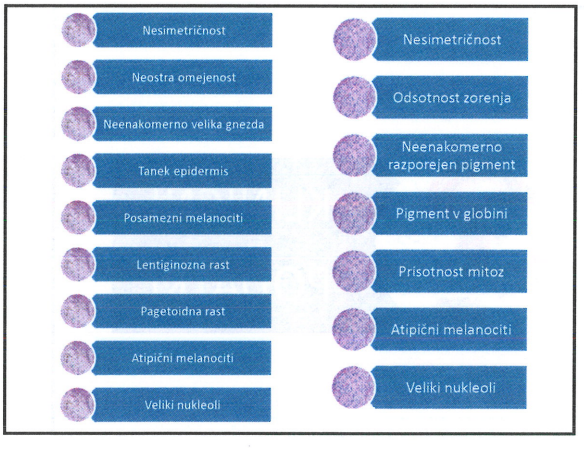
ki na običajnih mestih niso prisotne!

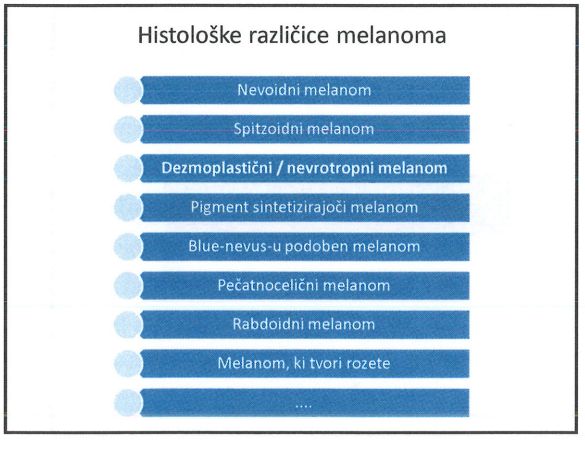
Klinični podatki so KLJUČNI za ustrezno vrednotenje histoških vzorcev

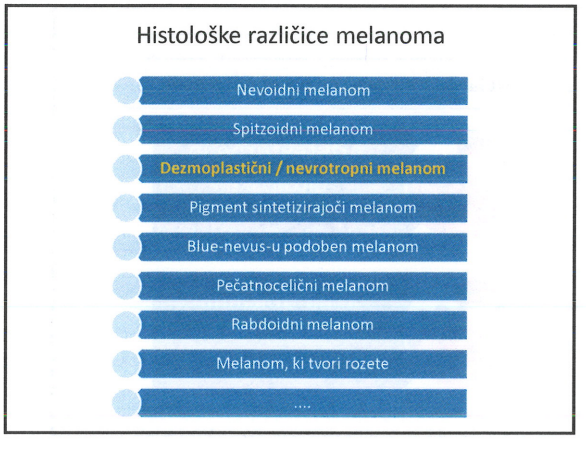

MELANOM
Koža (90%)
Sluznice
Oko
Leptomeninge
Mehka tkiva


Melanom praviloma vznikne znotraj epidermisa.
Primarni intradermalni melanomi so izjemno redki


Histološki kriteriji za melanom
Arhitekturni
Citološki


Nesimetričnost
Neostra omejenost
Neenakomerno velika gnezda
Tanek epidermis
Posamezni melanociti
Lentiginozna rast
Pagetoidna rast
Atipični melanociti
Veliki nukleoli
Nesimetričnost
Odsotnost zorenja
Neenakomerno razporejen pigment
Pigment v globini
Prisotnost mitoz
Atipični melanociti
Veliki nukleoli


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

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

Neurotropic melanoma

A variant of desmoplastic melanoma

ABSTRACT. We report a group of recurrent, 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 metastasis. Its microscopic picture is characterized by atypical "neuroma-like" patterns, by poorly defined margins, and by neurotropism. Its early or precursor melanocytic dysplasias include benign malignes (actinic or benign malignes variant), and a melanoma with borderline cytologic characteristics (mineral deviation variant). A third type is not preceded by a recognizable melanocytic dysplasia; it has "neuroma-like" qualities at its margins (desmoplastic variant).

In our 22 cases, the preponderant sites were the head, neck, and hip. The patients were fair-haired, and 14 of the patients were over 40 years old. Seventeen patients had one or more recurrences. Of 16 patients with follow-up reported 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.[1-6] If melanogenesis is not a feature of a problem spindle-cell melanoma, the choice between a melanocyte and a Schwann cell, as a cell origin, is often arbitrary.

Desmoplastic melanomas are uncommon fibrous tumors whose individual spindle cells are isolated in a dense fibrous matrix.[3,4,7,8] Desmoplasia is most commonly associated with a lentiginous radial component and a spindle cell vertical component in actinal 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.[3,7]

Cutaneous Desmoplastic Melanoma

Reappraisal of Morphologic Heterogeneity and Prognostic Factors

Khaled F. Busam, MD, Ueva Mujumdar, MPH,† Amanda J. Hummer, MS,† Jennifer Nobriga, 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 fibrotic nodules variably 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 desmoplastic features in 92 patients seen at a single institution between 1980 and 2003. Thirty-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 (CL) vs. V ($P = 0.005$), DM subtype (pure vs. combined, $P = 0.01$), tumor mitotic rate (< 1, 1–4, > 4 mitoses/mm^2, $P = 0.011$), 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 desmoplastic 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."[3,4] They termed a related variant of spindle cell melanoma with "neuroma-like" features "neurotropic melanoma."[3]

DM may be confused with a variety of benign or malignant nonmelanocytic spindle cell proliferations, such as dermal scar, dermatofibroma, sarcomatoid, especially fibrosarcoma, atypical fibroxanthoma, nerve sheath tumors, and even sarcomatoid carcinomas.[2,5,6,9,10] The misdiagnosis of DM is a recurring issue of malpractice claims related to melanoma.[11] 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 areas in association with a "conventional" melanoma. Our review of tumors from patients referred to our institutions with a diagnosis of DM is further testament to this heterogeneity. Some pathologists use the term "desmoplastic melanoma" quite liberally, for any spindle cell melanoma with or without neurotropism, even if desmoplasia is only a focal and minor feature. Others reserve the term for melanomas with prominent fibrosis throughout the entire invasive tumor component. In this review, we describe our experience with 92

Desmoplastic melanoma: čisti *vs.* mešani

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

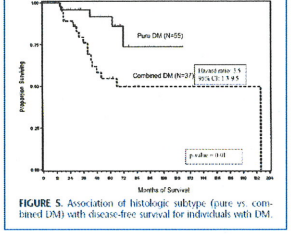


FIGURE 5. Association of histologic subtype (pure vs. combined DM) with disease-free survival for individuals with DM.

Journal of Cutaneous Pathology

Continuing Medical Education Article

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

Sean George[1], Susannah E. McClain[2], Craig L. Slingluff[3], Nayak L. Polissar[4] and James W. Patterson[5]*

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

Methods: We reviewed 81 cases of DM comparing the histologic and clinical features of PDM (n = 44) to MDM (n = 37).

Results: At surgical staging, there were LN metastases in 5 of 23 (22%) MDM patients, whereas all 17 PDM patients had negative LNs ($p = 0.006$). PDM was also often clinically pigmented (76% vs. 32%) and had a lower mean mitotic index (3 vs. 5.0).

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 S, 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: 427–432 © 2008 Blackwell Munksgaard

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)[7]	92	1 (1%)	39	7 (18%)
†Pawlik et al. (MDA)[8]	46	1 (2%)	19	3 (16%)
‡George et al. (UVA) (this study)	17	0	23	5 (22%)
Total	155	2 (1.4%)	81	15 (18.5%)

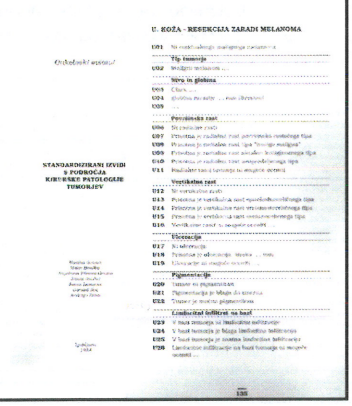
MDA, M. D. Anderson Cancer Center; MDM, mixed desmoplastic melanoma; MSK, New York Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; PDM, pure desmoplastic melanoma; + RLN, regional lymph nodes positive for metastatic melanoma at the time of initial surgical staging; SLN, sentinel lymph node; UVA, University of Virginia Health System.
*The number of patients who were staged by SLN biopsy is not indicated.
†All patients in this study were staged by SLN biopsy.
‡SLN biopsy was the initial surgical staging procedure in greater than 80% of surgically staged patients.

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



Katere podatke vsebuje histopatološki izvid pri melanomu?




U. KOŽA - RESEKCIJA ZARADI MELANOMA

STANDARDIZIRANI IZVIDI S PODROČJA KIRURŠKE PATOLOGIJE TUMORJEV

Koža, lokacija: Melanom

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

NEODVISNI HISTOLOŠKI NAPOVEDNI DEJAVNIKI

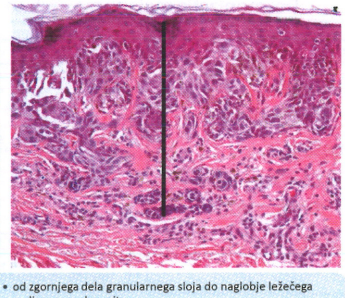
- DEBELINA INVAZIJE (BRESLOW)
- ULCERACIJA
- MITOZE V INVAZIVNI KOMPONENTI

Debelina melanoma (Breslow)

Najpomembnejši neodvisni napovedni dejavnik

Osnova za določanje stadija T

Merimo v milimetrih, na eno decimalno mesto

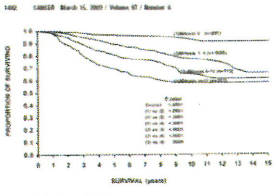


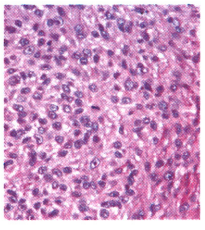
Princip merjenja:

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

Število mitoz
(za melanome v vertikalni fazi rasti)

- Število na 1 mm^2
- Zelo pomemben neodvisni napovedni dejavnik

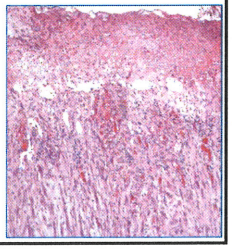




Azzola MF et al, 2003

ULCERACIJA

- ODSOTNOST EPIDERMISA NAD TUMORJEM



Stage		TNM	Description	Image
Clinical[a]	Pathological[b]			
IA	IA	T1a	Melanoma ≤ 1.0 mm in the dermis without ulceration; mitosis < 1/mm²	
		N0	No regional nodal metastases detected	
		M0	No detectable evidence of distant metastases	
IB	IB	T1b	Melanoma ≤ 1.0 mm in thickness with ulceration or mitosis ≥ 1/mm²	
		T2a	Melanoma 1.01–2.0 mm in thickness without ulceration	
		N0	No regional metastases detected	
		M0	No detectable evidence of distant metastases	

SKLEPI

- Pogostost melanoma v Sloveniji naraščа
- Nujnost usklajenega delovanja
  - Referenčni centri
- Pomen patologa
  - Postavitev pravilne diagnoze
  - Opredeliti napovedne dejavnike

Maligni melanom – kirurško zdravljenje

Marko Hočevar
Onkološki inštitut

Primarna lezija - histologija

- Benigno
- In situ melanom

} 2-5 mm

- Invazivni melanom ⟶ ≥1 cm

Melanom - kirurgija

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

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

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

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

Melanoma TNM Classification

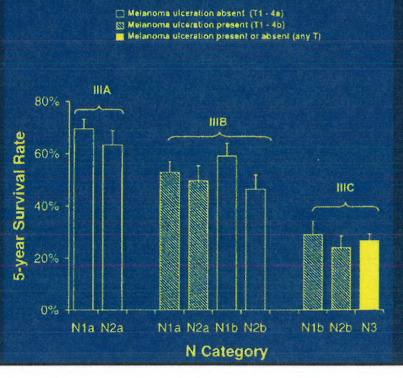
N1	1 node	a:micrometastasis b:macrometastasis
N2	2-3 nodes	a:micrometastasis b:macrometastasis c:in transit met(s)/satellite(s) without metastatic nodes
N3	4 or more metastatic nodes, or matted nodes, or in transit met(s)/satellite(s) with metastatic nodes	

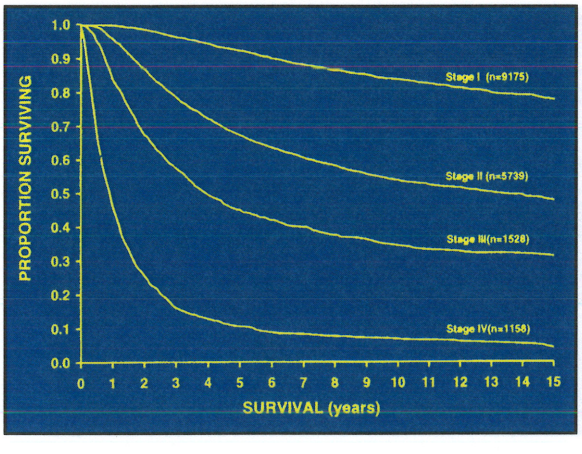
Melanom – regionalne metastaze

- Najpomembnejši prognostični dejavnik
- 65% bolnikov → sistemski razsoj

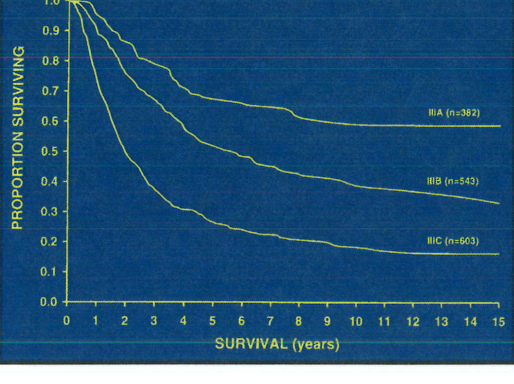
Shaw HM. Pathology 1985; 17: 271-274

Regionalne metastaze





Regionalne metastaze



Regionalne metastaze

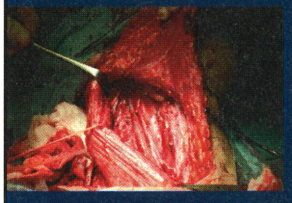
Klinično ugotovljene

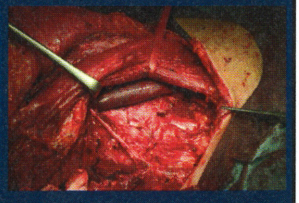
- Radikalna limfadenektomija
  - En-block odstranitev celotne bezgavčne lože

Klinično okultne

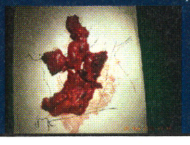
- SLNB (biopsija sentinel bezgavke)

Vratna limfadenektomija





- Nivoji I-III
- Nivoja V, V

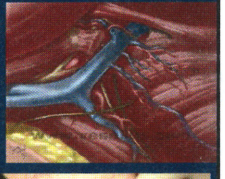


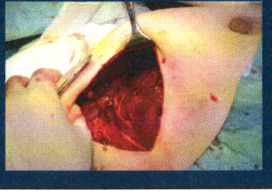
Radikalna limfadenektomija

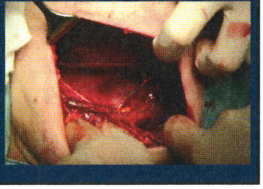
- Vrat (≥15LN)
- Aksila (≥10LN)
- Ingvine (≥5LN)

Aksilarna limfadenektomija

- Kompletna
  - Nivoji I-III



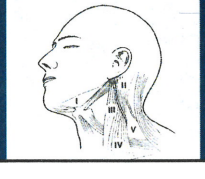




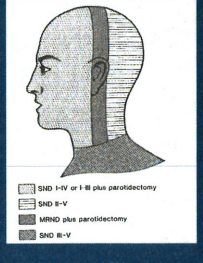
Vratna limfadenektomija

Kompletna

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



Selektivna



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

Ingvinalna limfadenektomija

- Superficialna (ingvinalna)
- Globoka (ingvinoiliakalna)



Biopsija sentinel bezgavke

- Nuklearna medicina
- Kirurgija
- Patologija
- Bolnik





Biopsija sentinel bezgavke

patologija

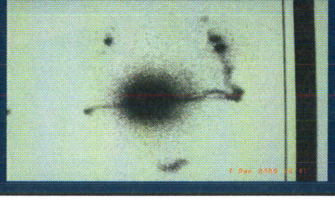
serijsko rezanje
imunohistokemija
RT-PCR

Biopsija sentinel bezgavke

Nuklearna medicina

↓

limfoscintigrafija



Biopsija sentinel bezgavke

Bolnik

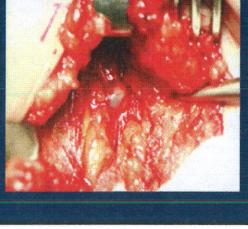
↓↓

individualni pristop
minimalno invaziven
↑ histopatologška občutljivost

Biopsija sentinel bezgavke

kirurgija





Biopsija sentinel bezgavke

- Breslow > 1mm
- Breslow < 1 mm
  - Ulcercija
  - Mitoze ≥ 1/mm^2

Melanom - kirurgija

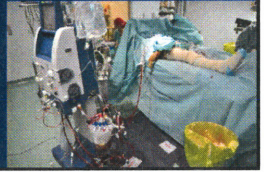
- Primarna lezija
- Regionalne bezgavke
- In transit metastaze
- Oddaljene metastaze

Metastazektomija

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

In transit metastaze

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



Melanom - kirurgija

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

MESTO RADIOTERAPIJE V ZDRAVLJENJU MELANOMA

Primož Strojan

Sektor radioterapije
Onkološki inštitut Ljubljana
20.3.2015

UVOD

PRVE IZKUŠNJE:

- **Primitivne obsevalne naprave**
- **Nepoznavanje radiobioloških značilnosti**
- **Napredovali tumorji**

RT = neučinkovita → paliacija

UVOD

70 leta – OBNOVLJENO ZANIMANJE ZA RT:

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



UVOD

RT DANES:

- **Najbolj učinkovit ne-kirurški način zdravljenja**
- **Lokoregionalno zdravljenje**

→ **INTEGRALNI DEL MULTIDISCIPLINARNE OBRAVNAVE BOLNIKOV Z MELANOMOM**

RADIOBIOLOGIJA

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

RADIOBIOLOGIJA
INTRINZIČNA RADIOSENZIBILNOST

- **Visoka zmožnost popravila subletalnih okvar DNA**
- **Vloga:**
  - **glutationa**
  - **imunski odgovor**
  - **oksigenacija**
  - **nagnjenost k apoptozi**

RADIOBIOLOGIJA
FRAKCIONACIJA

So visoke doze/fr res učinkovitejše???

- **le ena randomizirana raziskava: RTOG 83-05**
  (Sause et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20: 429-32)
  - **RT režim (126 bol.): 50 Gy/20 fr vs. 32 Gy/4 fr**
  - **brez razlike v deležu odgovorov na RT (PO+DO ≅ 60%)**
  - **ni podatkov o trajanju odgovorov**

INDIKACIJE ZA RT

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

INDIKACIJE
RT KOT PRIMARNO ZDRAVLJENJE

REDKO:

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

LENTIGO MALIGNA MELANOM



Harwood AR. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9: 1019-

Schmid-Wendtner MH et al. J Am Acad Dermatol 2000; 4. 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)
- **zgodnji ali multipli lokalni recidivi**
- **obsežna satelitoza**

Johanson CR et al. Cancer 1983; 51: 2
Kelly JW et al. Ann Surg 1984; 200: 75
Leon P et al. Arch Surg 1991; 126: 146
Stevens G et al. Cancer 2000; 88: 88-9
Cooper JS et al. Cancer J 2001; 7: 498

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

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 izboljaša LK**
  še posebej po neradikalni resekciji
  ±
  - **veliki primarni Tu**
  - **perinevralna invazija**
  - **primarni Tu v nosni votlini/obnosnih sinusih**
- ➢**najbolj učinkovit način zdravljenja obsežne nerezektabilne bolezni**
- ➢**vloga elektivne RT bezgavčnih regij = ?**
- ➢**brez vpliva na preživetje**

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

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

INDIKACIJE
ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

Po operaciji
področnih zasevkov v bezgavkah

- **Neradikalna operacija**
- **Ekstrakapsularno širjenje Tu**
- **Premer prizadete bezgavke ≥3→4 cm**
- **Multiple prizadete bezgavke ≥1→3**
- **Recidiv po predhodni operaciji**

RR ≤60%

Surgery			Surgery plus radiotherapy		
Author, year[Ref]	No. of pts.	Nodal basin recurrence (%)	Author, year[Ref]	No. of pts.	Nodal basin recurrence (%)
Parotid & neck			*Parotid & neck*		
Bayers, 1986[54]	28	50	Ang et al., 1994[45]	95	8
Calabro et al. 1989[55]	287	15	O'Brian et al., 1997[47]	45	7
O'Brian et al., 1997[47]	107	19	Shen et al., 2000[43]	21	14
Shen et al., 2000[24]	196	14	Ballo et al., 2002[63]	160	8
Pidhorecky et al., 2001[52]	44	43	Strojan et al., 2010[22]	45	18
Strojan et al., 2010[22]	42	40	*Total*	*366*	*10*
Total	*704*	*20*			
Axilla			*Axilla*		
Bowsher et al., 1986[53]	22	14	Ballo et al, 2002[64]	89	10
Calabro et al. 1989[55]	438	15	Beadle et al., 2009[65]	200	10
Pidhorecky et al., 2001[52]	116	30	*Total*	*289*	*10*
Kretschmer, et al., 2001[29]	63	10			
Total	*639*	*17*			
Groin			*Groin*		
Bowsher et al., 1986[53]	36	8	Ballo et al., 2004[66]	40	23
Kissin et al., 1987[56]	44	34	Gojković-Horvat et al., 2012	36	14
Calabro et al. 1989[55]	276	17			
Hughes et al., 2000[57]	132	19			
Pidhorecky et al., 2001[52]	93	19			
Kretschmer et al., 2001[58]	104	34			
Allan et al., 2008[59]	72	8			
Total	*757*	*20*			
All sites			*All sites*		
Bowsher et al., 1986[53]	66	15	Burmeister et al., 1995[67]	26	12
Calabro et al. 1989[55]	1001	16	Corry et al., 1999[23]	42	21
Miller et al., 1992[59]	55	18	Stevens et al., 2000[68]	174[1]	11
Monsour et al., 1993[48]	48	52	Cooper et al., 2001[44]	40[1]	8
Pidhorecky et al., 2001[52]	253	28	Fuhrmann et al., 2001[69]	58	16
Mayer et al., 2002[60]	140	34	Chang et al., 2006[51]	54	12
Henderson et al., 2009[64]	108	31	Burmeister et al., 2006[24]	234	7
Agrawal et al., 2009[61]	106	41	Ballo et al., 2006[70]	466	9
Total	*1777*	*23*	Henderson et al., 2009[62]	123	18
			Agrawal et al., 2009[61]	509	10
			Total	*1726*	*11*

Strojan P, Radiol Oncol 2010.

INDIKACIJE
ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

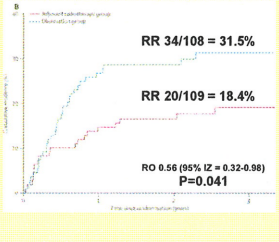
Henderson MA, Burmeister B, Thompson JF, Di Iulio J, Fisher R, Hong A, et al.
Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: results of an intergroup randomized trial (ANZMTG 01.02/TROG 02.01).
Lancet Oncol 2012; 13: 589-97

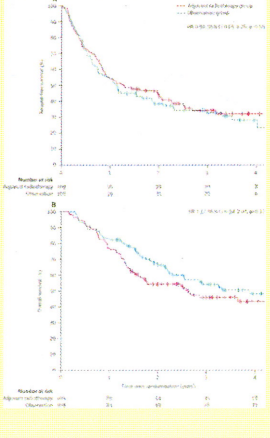
Stadij III, Visoko tveganje za RR → **KRG** → **Št. N+:**
- **parotis ≥1**
- **vrat/aksila ≥2**
- **dimlje ≥3**

PBK+
Naj. premer:
- **vrat/aksila ≥3 cm**
- **dimlje ≥ 4 cm**

→ **OBS** / **RT**

FUP$_{mediana}$ = 40 mes

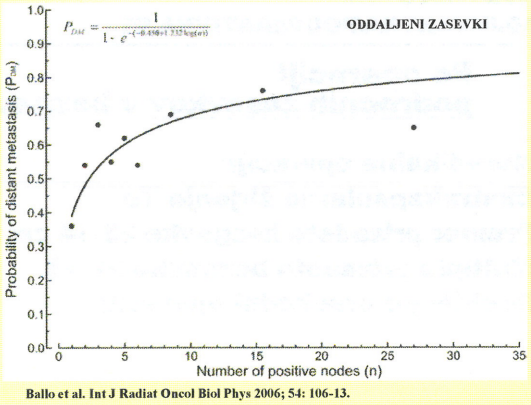




- **Pri 50-60% se bodo pojavile oddaljeni zasevki**
- **Ni izboljšanja preživetja**



KDAJ *ne* obseva i



Ballo et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 54: 106-13.

INDIKACIJE
ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

DRAV JENJE RE IDUA NE O E NI

➢ Po V

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

➢ Po te ni no ne s rezni opera iji

eks izija lini no evi entne bez a ne eta taze

po rebna je dodatna bolj ob ežna opera ija ki pa ni izvedljiva ali nanjo bolnik ne pris ane

(Ballo et al, Head Neck 2005)

INDIKACIJE
RT KOT DE PA IATIVNE A DRAV JENJA

KDAJ

➢ kir r ija

- ni ožna neoperabilni zasevki labo plošno s anje bolnika
- ni s iselna ilipli zasevki lor anska prizade os

KAJ

➢ vse vrs e zasevkov ožni bez av ni kos ni vis eraini

AKAJ

anjšati zna e pto e
l j povzro a bolezen

INDIKACIJE
ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

➢ N ATIČNI ZASEVKI

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

➢ MOŽGANSKI ZASEVKI

- multipli: RT možgan + kortikosteroidi Urist M et al. Cancer 1983;51:2152-6.
  → podaljšanje srednjega preživetja za 1-2 mes
  → merljivo ↑ stanja zmogljivosti pri 60-70% bolnikih
- 1-3 zasevki, 2r <3 cm: stereotaktična RT + RT možgan
  → lokalna kontrola ≥90%
  → glavni vzrok smrti: zasevki izven 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

KAKO OBSEVAMO

➢ telekobalt / linearni pospeševalnik / RTG fotoni / elektroni

➢ RT režimi:

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

B/ PALIATIVEN NAMEN
- višje dnevne fr, 4-10 Gy
- nižja skupna TD (10x3 Gy, 5x4 Gy, 2x8Gy)

RT REŽIM prilagojen:
- BOLNIKU
- KLINIČNI SITUACIJI

□□□ □□□ Č□ I

1) **KIRURGIJA**
2) **Neradikalna KRG in/ali neu□□dni p□□□n□s□□ni dejavniki □ ADJUVANTNO zdravljenje**
3) **RT □ u□ink□vi□a (k□rativna, paliativna)**
   □ varna

N□□□□□□□□□□ DEL

MULTIDISCIPLINARNE OBRAVNAVE

BOLNIKOV □ MELANOMOM

Adjuvantno sistemsko zdravljenje melanoma

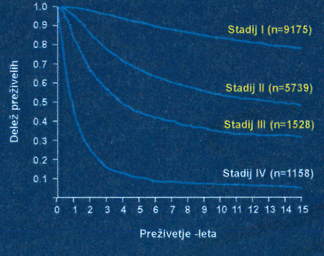
Doc.dr. Janja Ocvirk, dr.med.

BOLNIKI Z VISOKIM TVEGANJEM ZA PONOVITEV BOLEZNI PO AJCC

	TNM	DEFINICIJA	5 LETNO PREŽIVETJE
IIB	T3b N0M0	T 2.01-4.0 mm, ulceracija	63%
	T4a N0M0	T >4.0 mm, no ulceracija	67%
IIC	T4b N0M0	T >4.0 mm, ulceracija	45%
IIIA	VsakTN1a M0	1 mikro bezg., ni ulceracije	69%
	vsakTN2a M0	2-3 mikro bezg., ni ulceracije	63%
IIIB	vsakTN1a M0	1 mikro bezg., ulceracija	53%
	vsakTN2a M0	2-3 mikro bezg., ulceracija	50%
	vsakTN1b M0	1 makro bezg., ni ulceracije	59%
	vsakTN2b M0	2-3 makro bezg.; ni ulceracije	46%
IIIC	vsakTN1b M0	1 makro bezg., ulceracija	29%
	vsakTN2b M0	2-3 makro bezg., ulceracija	24%
	vsakTN3 M0	≥4 bezgavke ali bezgavke + in-transit metastaze	27%

J Clin Oncol. 2001;19:3635-3648.

15-LETNO PREŽIVETJE PO STADIJIH

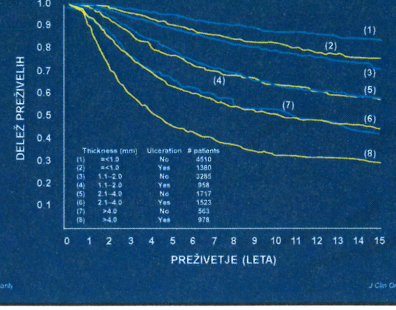


Reproduced with permission from Ba.

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.

15-LETNO PREŽIVETJE GLEDE NA DEBELINO IN ULCERACIJO



*Stage I and II only.

J Clin Oncol. 2001;19:3622-3634.

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

ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

- IFN-α2b v visokih odmirkih je edini izkazal učinkovitost v adjuvantnem zdravljenju bolnikov z melanomom z visokih tveganjem za ponovitev bolezni. Tovrstno zdravljenje podaljša celokupno preživeteje in preživetje do ponovitve bolezni.

REZULTATI E1684

Vpliv visokodoznega IFN-α2b pri 6.9 letnem sledenju:

- Značilno izboljša srednje preživetje brez ponovitve bolezni
  - 1.72 leta vs 0.98 leta (*P*=.0023)
- Izboljša srednje celokupno preživetje
  - 3.82 leta vs 2.78 leta (*P*=.0237)
- 5-letno PBB : 37% vs 26%
- 5-letno CP: 46% vs 37%

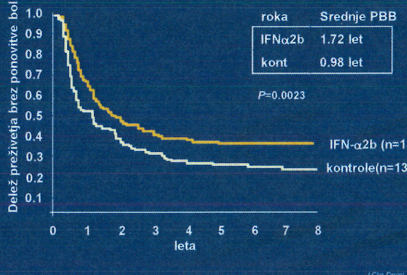
*Intent-to-treat analysis

J Clin Oncol 1996;14:7-17

REZULTATI KLINIČNIH RAZISKAV

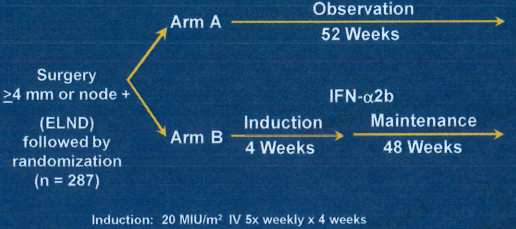
Cooperative Eligibility	n	Treatment agent / dosage / duration	DFS	Impact on group / PI OS
ECOG 1684 Kirkwood	T4, N1	287	IFNα2b 20 MU/M2/D IVx1 mo 10 MU/M2 SC TIW for 11 mos	– / @6.9 yrs
NCCTG 83-052 Creagan	T3-4, N1	262	IFNα2a 20 MU/M2/D IM TIW x3 mos	–
WHO #16 Cascinelli	N1-2	444	IFNα2a 3 MU/D SC TIW x5 yrs	–
EORTC 18871 Kleeberg	T3-4, N1	830	IFNα2b 1 MU/D SC QODx1 yr vs IFNg 0.2 mg/D SC QODx1yr	–
E1690 Intergroup Kirkwood	T4, N1	642	IFNα2b 20 MU/M2/D IVx1 mo 10 MU/M2 SC TIWx11 mos vs 3 MU/D SC TIWx2 yrs	– / @ 4.3 yrs
E1694 Intergroup Kirkwood	T4, N1	880	IFNα2b 20 MU/M2/D IVx1 mo 10 MU/M2 SC TIWx11 mos vs GMK vaccine x 96 wks	– / @1.3 yrs
ECOG 2696 Kirkwood	T4, N1, M1 (0)*		GMK + IFN or → IFN vs GMK	– / @ 1.4 yrs

PREŽIVETJE BREZ PONOVITVE BOLEZNI



J Clin Oncol 1996;14:7-17

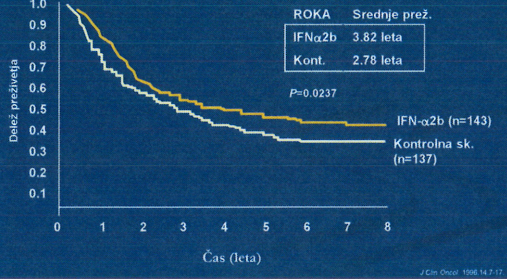
E1684: ZASNOVA KLINIČNE RAZISKAVE



Induction: 20 MIU/m² IV 5x weekly x 4 weeks
Maintenance: 10 MIU/m² SC TIW x 48 weeks

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
- Avtoimune bolezni

Učinkovito zdravljenje

je mogoče le z:

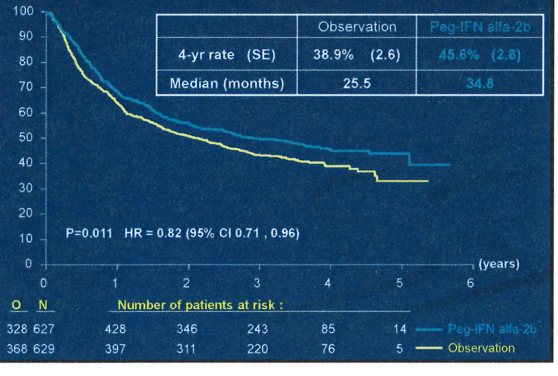
- Edukacijo bolnikov, podporo, motivacijo
- Sodelovanje bolnikov ⟶ večja dobrobit zdravljenja
- Zaupanje

NAJPOGOSTEJŠI NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA z IFN-α2b

Simptomi		Znaki
Fatigue		Nevtropenija/
Mialgija		↑ AST/ALT
Glavobol	Gripozni	Alopecija
↑ TT	sindrom	
Mrzlica		

Nausea/Vomiting
Diareja
Spr. volje/depresija
Anoreksija

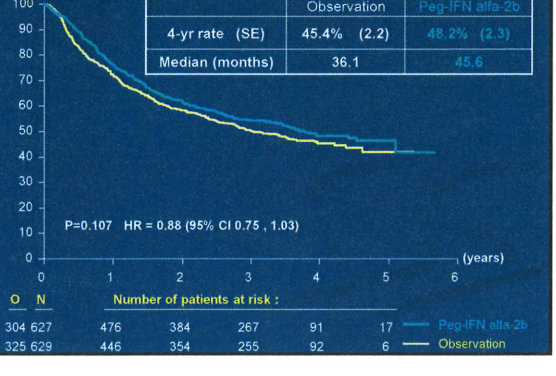
Relapse-Free Survival (ITT)

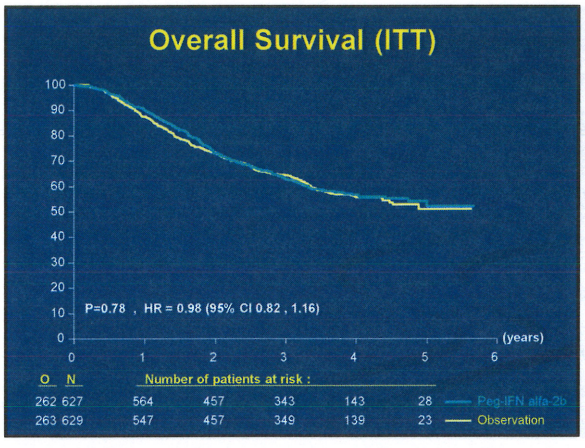


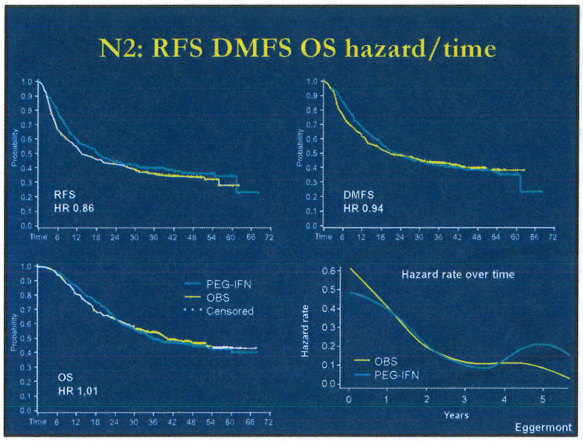
Obvladovanje neželenih učinkov

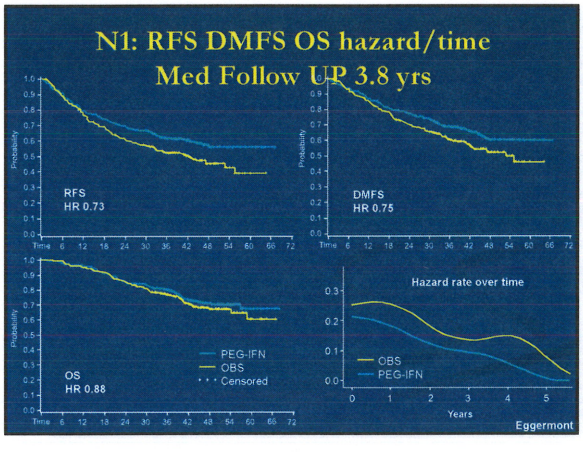
- Uporaba paracetamola, antiemetikov
- Dobra hidracija
- Nesteroidni antirevmatiki pri glavobolu in mialgiji
- Pomen prehrane in prehranjevanja
- Zgodnja detekcija depresije
- Pravilne nega suhe kože

DMFS (ITT)

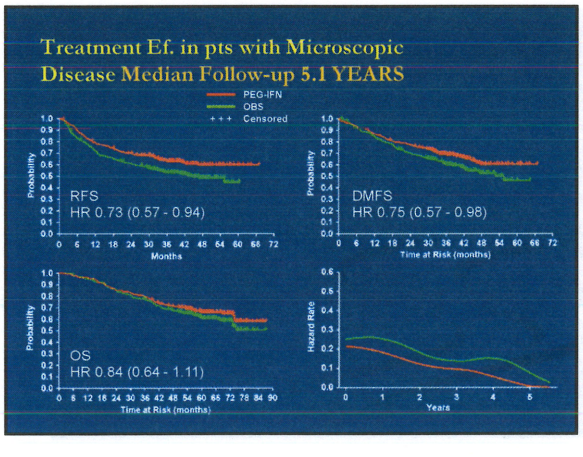


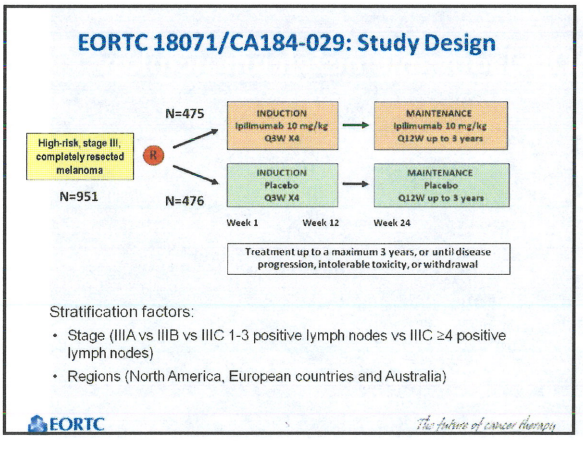






- PEG intron ima manj neželenih učinkov, aplikacije so samo enkrat tedensko, kar pomeni večjo kakovost življenja bolnikov.
- Jasno izražena dobrobit na podaljšanje časa do ponovitve bolezni, rezultati preživetja še niso na voljo, saj je še premalo dogodkov za dokončno analizo.
- Potrebno bo počakati registracijo zdravila.

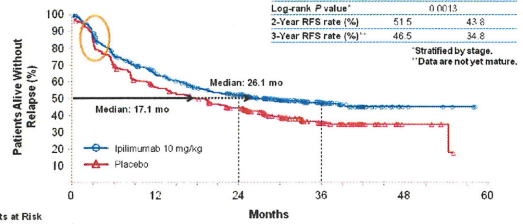




Primary Endpoint: Recurrence-free Survival (IRC)

	Ipilimumab	Placebo
Events/patients	234/475	294/476
HR (95% CI)*	0.75 (0.64–0.90)	
Log-rank *P* value*	0.0013	
2-Year RFS rate (%)	51.5	43.8
3-Year RFS rate (%)**	46.5	34.8

*Stratified by stage.
**Data are not yet mature.



Patients at Risk	O	N					
Ipilimumab	234	475	276	205	67	5	0
Placebo	294	476	260	193	62	4	0

EORTC

The future of cancer therapy

Summary/Conclusions

- Study EORTC 18071/CA184-029 met its primary endpoint of a significant improvement in RFS with 10 mg/kg ipilimumab vs placebo
  - Median RFS ipilimumab 26.1 mo vs placebo 17.1 mo; HR (95% CI)=0.75 (0.64–0.90), *P*=0.0013
- Results from prespecified subgroup and sensitivity analyses show a consistent pattern with HRs favoring ipilimumab relative to placebo
- Data remain blinded for OS and DMFS and will be reported at future congresses
- Safety profile is generally consistent with that observed in advanced melanoma, although the incidence of some irAEs (e.g., endocrinopathies) was higher in this study
  - Most irAEs were managed and resolved with established treatment algorithms
- Ongoing second phase III study in adjuvant setting (E1609), evaluating ipilimumab at 3 or 10 mg/kg vs high-dose IFN

EORTC

The future of cancer therapy

Resolution of Grade 2-4 irAEs

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

NR=not reached.

EORTC

The future of cancer therapy

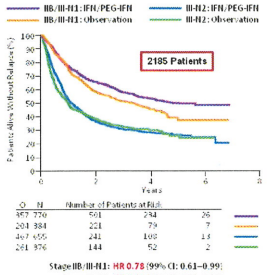
ZAKLJUČKI

- Zdravljenje bolnikov z melanomom z visokim tveganjemza ponovitev bolezni z IFN-α2b v visokih odmirkih po operaciji podaljša celokuno preživetje in preživetje do ponovitve bolezni.
- Glede na rezultate E1684 je zdravljenje z IFN-α2b bilo registrirano v ZDA in v Evropi.
- IFN-α2b v visokih odmirkih je edino priporočeno adjuvantno zdravljeje.

J Clin Oncol. 2000;18:2444-2458

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

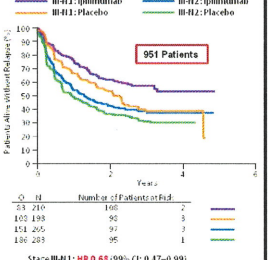
Interferon (IFN)/PEG-IFN
EORTC 18952/EORTC 18991[1]



O	N	Number of Patients at Risk			
357	770	501	234	26	
204	384	221	79	7	
467	955	241	108	15	
241	376	144	52	2	

Stage IIB/III-N1: HR 0.78 (99% CI: 0.61–0.99)
Stage III-N2: HR 0.91 (99% CI: 0.74–1.12)

Ipilimumab
EORTC 18071



O	N	Number of Patients at Risk			
83	210	168	2		
103	198	98	3		
151	295	97	3		
186	288	95	1		

Stage III-N1: HR 0.68 (99% CI: 0.47–0.99)
Stage III-N2: HR 0.83 (99% CI: 0.63–1.10)

[1]Eggermont AM, et al. *Eur J Cancer*. 2012;48:218–25.

EORTC

The future of cancer therapy

Hvala za pozornost



SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA MELANOMA – KEMOTERAPIJA

11.šola o melanomu

Asist.dr.Martina Reberšek, dr.med.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA MELANOMA

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

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

TNM klasifikacija

NCCN Guidelines Version 3.2015 Staging
Melanoma

NCCN Guidelines Index
Melanoma Table of Contents
Discussion

Distant Metastasis (M)		
M0	No evidence/evidence of distant metastases	
M1a	Metastases to skin, subcutaneous, or distant lymph nodes	
M1b	Metastases to lung	
M1c	Metastases to all other visceral sites or distant metastases to any site combined with an elevated serum LDH	
Note: Serum LDH is incorporated into the M category as shown below:		
M Classification	Site	Serum LDH
M1a	Distant skin, subcutaneous, or nodal met's	Normal
M1b	Lung metastases	Normal
M1c	All other visceral metastases	Normal
	Any distant metastasis	Elevated

Anatomic Stage/Prognostic Groups			
Clinical Staging*			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
Stage IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage III	Any T	cN1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

*Clinical staging includes microstaging of the primary melanoma and clinicopathologic evaluations for metastases. By convention, it should be used after complete excision of the primary melanoma with clinical assessment for regional and distant metastases.

Pathologic Staging*			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
Stage IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage IIIA	T1–4a/b	N1a	M0
	T1–4a/b	N2a	M0
Stage IIIB	T1–4a/b	N1b	M0
	T1–4a/b	N2b	M0
	T1–4a/b	N2c	M0
Stage IIIC	T1–4a/b	N1b	M0
	T1–4a/b	N2b	M0
	T1–4a/b	N2c	M0
	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

*Pathologic staging includes microstaging of the primary melanoma and pathologic information about the regional lymph nodes after partial or complete lymphadenectomy. Pathologic Stage 0 or Stage IA patients are the exception. They do not require pathologic evaluation of their lymph nodes.

Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer Science+Business Media, LLC (SBM). (For complete information and more recent updates to the staging tables, visit www.springer.com.) Any citation or quotation of this material must be consistent with the AJCC's style for citation. Any posting or reproduction of this material shall be limited to Stage Groups and TNM definitions; in the event the original edition of the work is changed, the AJCC shall not be responsible for any such alteration. Permission to post or reproduce this material beyond the limitations stated herein may be granted only by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the specific author(s) and/or editor(s) of the material. Contact the AJCC at www.cancerstaging.org. For any exceptions, please contact Springer SBM at permissions@springer.com. For commercial reprints, please contact Rightslink. Permission granted by the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer Science+Business Media, LLC (SBM). (For complete information and more recent updates to the staging tables, visit www.springer.com.) Any citation or quotation of this material must be consistent with the AJCC's style for citation. Any posting or reproduction of this material shall be limited to Stage Groups and TNM definitions; in the event the original edition of the work is changed, the AJCC shall not be responsible for any such alteration. Permission to post or reproduce this material beyond the limitations stated herein may be granted only by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the specific author(s) and/or editor(s) of the material. Contact the AJCC at www.cancerstaging.org. For any exceptions, please contact Springer SBM at permissions@springer.com. For commercial reprints, please contact Rightslink. Permission granted by the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer Science+Business Media, LLC (SBM). (For complete information and more recent updates to the staging tables, visit www.springer.com.) Any citation or quotation of this material must be consistent with the AJCC's style for citation. Any posting or reproduction of this material shall be limited to Stage Groups and TNM definitions; in the event the original edition of the work is changed, the AJCC shall not be responsible for any such alteration. Permission to post or reproduce this material beyond the limitations stated herein may be granted only by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the specific author(s) and/or editor(s) of the material. Contact the AJCC at www.cancerstaging.org. For any exceptions, please contact Springer SBM at permissions@springer.com. For commercial reprints, please contact Rightslink. Permission granted by the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer Science+Business Media, LLC (SBM). (For complete information and more recent updates to the staging tables, visit www.springer.com.) Any citation or quotation of this material must be consistent with the AJCC's style for citation. Any posting or reproduction of this material shall be limited to Stage Groups and TNM definitions; in the event the original edition of the work is changed, the AJCC shall not be responsible for any such alteration. Permission to post or reproduce this material beyond the limitations stated herein may be granted only by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the specific author(s) and/or editor(s) of the material. Contact the AJCC at www.cancerstaging.org. For any exceptions, please contact Springer SBM at permissions@springer.com. For commercial reprints, please contact Rightslink. Permission granted by the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer Science+Business Media, LLC (SBM). (For complete information and more recent updates to the staging tables, visit www.springer.com.) Any citation or quotation of this material must be consistent with the AJCC's style for citation. Any posting or reproduction of this material shall be limited to Stage Groups and TNM definitions; in the event the original edition of the work is changed, the AJCC shall not be responsible for any such alteration. Permission to post or reproduce this material beyond the limitations stated herein may be granted only by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the specific author(s) and/or editor(s) of the material. Contact the AJCC at www.cancerstaging.org. For any exceptions, please contact Springer SBM at permissions@springer.com. For commercial reprints, please contact Rightslink.

TNM kriteriji

- Skupine M glede na mesto zasevanja in vrednost LDH

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

1- letno preživetje 40- 60%

ZNAČILNOSTI MELANOMA STADIJA IV

- Srednja starost ob diagnozi 40- 50 let

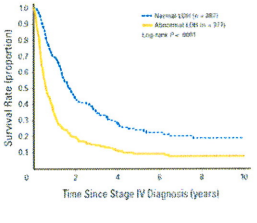
- Srednje preživetje ~ 9 mesecev:
  - Nevisceralne metastaze ~ 14 mesecev (M1a) in ~ 16 mesecev (M1b- pljuča)
  - Visceralne metastaze ~ 7 mesecev (M1c)
  - CŽS ~ 3 mesece

- Preživetje odvisno od:
  - mesta prvega razsoja
  - števila metastatskih lokalizacij
  - odgovora na zdravljenje na predhodno terapijo

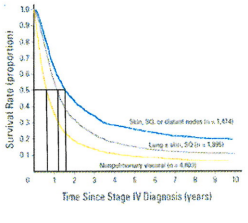
Historically poor survival prognosis in Stage IV melanoma

Survival of patients with stage IV melanoma

Survival by LDH status



Survival by site of metastatic disease



LDH=lactate dehydrogenase; SQ=subcutaneous

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

ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI

- Sistemska kemoterapija
- Imunoterapija
- Tarčna zdravila

SISTEMSKA MONOKEMOTERAPIJA (1)

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

DAKARBAZIN (DTIC)

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

TEMOZOLOMID

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

SISTEMSKA MONOKEMOTERAPIJA (2)

- Analogi platine:
  - cisplatin, karboplatin učinkovita v 15- 20%, nekajmesečno trajanje odgovora
  - oksaliplatin neučinkovit
- Analogi nitrozaureje: karmustin, lomustin, semustin, fotemustin

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

- Vinka alkaloidi: odgovor v 14%
- Taksani: odgovor v 16-17% (nab-paklitaksel v 22-26%)

KOMBINIRANA SISTEMSKA KEMOTERAPIJA IN IMUNOTERAPIJA

- **Polikemoterapija**

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

Dortmouthov režim (cisplatin,karmustin,DTIC)
- v kombinaciji s tamoksifenom vs polikemoterapija,odgovor v 30% vs 21%, v kombinaciji s tamoksifenom vs DTIC, odgovor 18.5% vs 10.2%

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

Polikemoterapija v kombinaciji s hormonsko terapijo ali kombinaciji z imunoterapijo:

META- ANALIZA 6 randomiziranih kliničnih raziskav
- kemoterapija vs kemoterapija z imunoterapijo s ali brez tamoksifena → brez razlike v preživetju in učinkovitosti zdravljenja med skupinami

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

ODGOVOR (%)

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

NCCN smernice za sistemsko kemoterapijo in imunoterapijo napredovalega in metastatskega melanoma

Printed by matthias eberhardt on 3/4/2015 8:48:59 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2015 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.

NCCN Guidelines Version 3.2015
Melanoma

NCCN Guidelines Index
Melanoma Table of Contents
Discussion

SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC OR UNRESECTABLE DISEASE

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

Biochemotherapy
- Dacarbazine/cisplatin/vinblastine with or without IL-2 and interferon alfa (category 2B)
- Temozolomide/cisplatin/vinblastine with or without IL-2 and interferon alfa (category 2B)

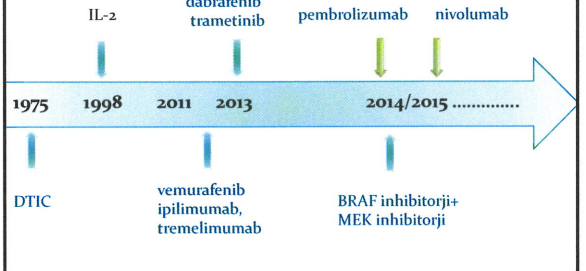
ZAKLJUČKI O SISTEMSKI KEMOTERAPIJI METASTATSKEGA MELANOMA

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

IMUNOTERAPIJA in TARČNA ZDRAVILA

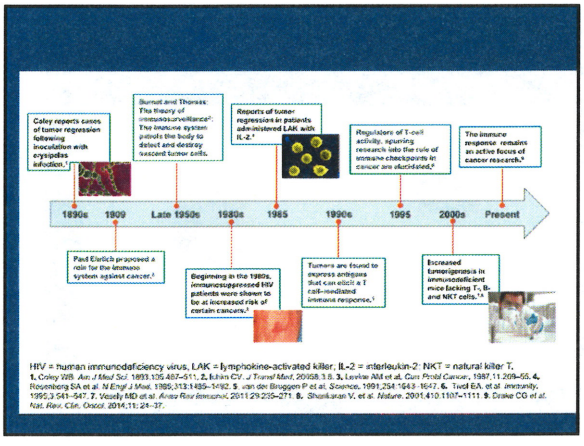
- **Anti CTLA 4 monoklonalna protitelesa** (IPILIMUMAB, TREMELIMUMAB)
- **BRAF inhibitorji** (VEMURAFENIB, DABRAFENIB)
- **MEK inhibitorji** (TRAMETINIB, KOBIMETINIB)
- **Anti- PD- 1 monoklonalna protitelesa** (PEMBROLIZUMAB, NIVOLUMAB)
- **Anti PD- L1 monoklonalna protitelesa**

Razvoj sistemske terapije metastatskega melanoma

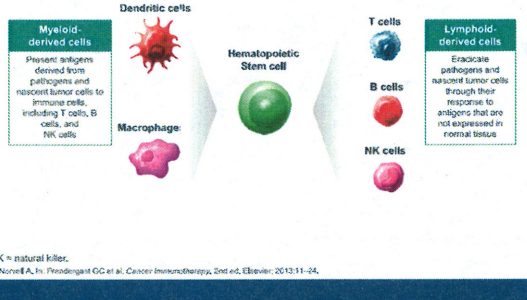


Imunoterapija in melanom

Doc.dr.Janja Ocvirk, dr.med.

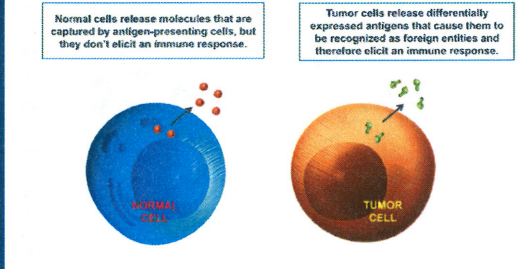


Imunski sistem v boju proti rakastim



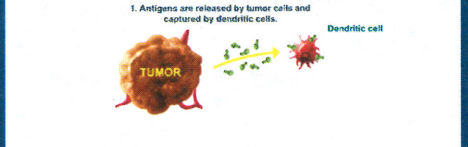
NK = natural killer.
1. Norell A. In: Prendergast GC et al. Cancer Immunotherapy. 2nd ed. Elsevier; 2013:11–24.

Tumorske celice izražajo antigene, ki jih ni na normalnih celicah



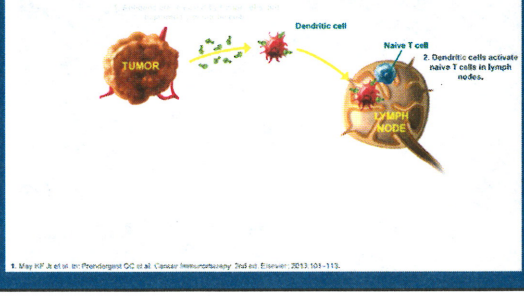
1. Finn OJ. N Engl J Med. 2008;359:2704–2713.

T celice so pomembne za razpoznavo in uničevanje tumorskih celic

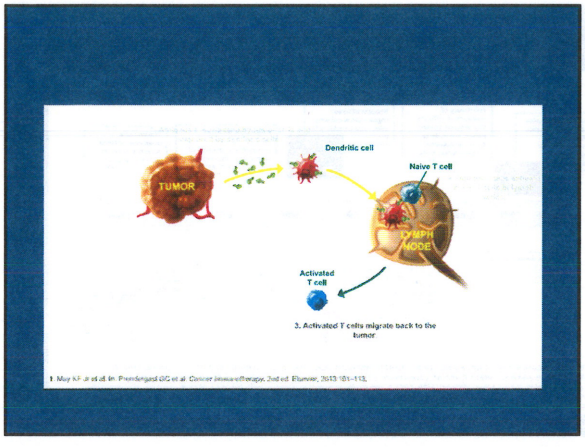


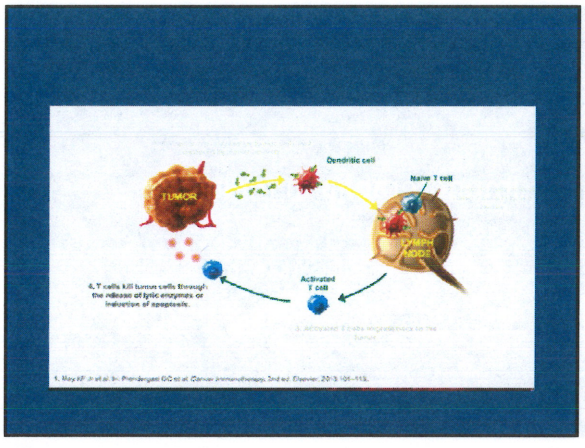
1. May KF Jr et al. In: Prendergast GC et al. Cancer Immunotherapy. 2nd ed. Elsevier; 2013:101–113.

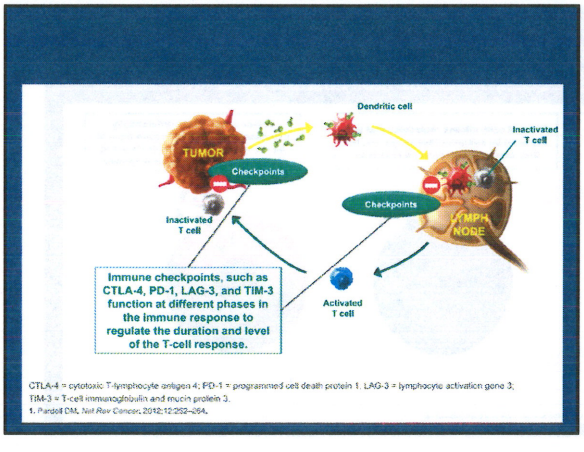
T celice so pomembne za razpoznavo in uničevanje tumorskih celic



1. May KF Jr et al. In: Prendergast GC et al. Cancer Immunotherapy. 2nd ed. Elsevier; 2013:101–113.







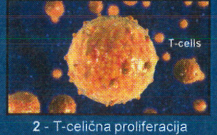
CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; PD-1 = programmed cell death protein 1; LAG-3 = lymphocyte activation gene 3; TIM-3 = T-cell immunoglobulin and mucin protein 3.

1. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252–264.

Želeni T-celični odgovor na tumor



1 - T-celiča aktivacija



2 - T-celična proliferacija



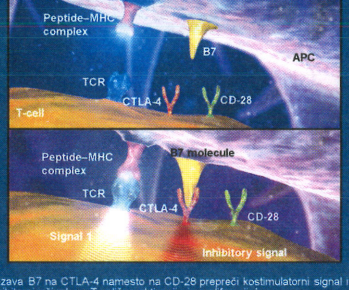
3 - Infiltracija tumorja



4 – Destrukcija tumorskih celic

Tumorji imajo sposobnost, da zaobidejo imunski sistem in T-celično aktivacijo. Strategija imunotherapije je ojačanje naravnega odgovora.

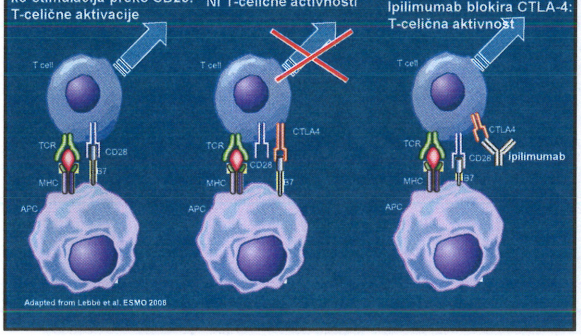
Delovanje CTLA-4 pri imunskem odgovoru na tumor



Vezava B7 na CTLA-4 namesto na CD-28 prepreči kostimulatorni signal in inducira inhibitorni učinek na T-celično aktivacijo in proliferacijo[1]

[1]Gabrilovich DI & Lattime EC. *Clin Cancer Res* 2007; 13 (3): 785-788.

Ipilimumab blokira negativni signal CTLA4



Adapted from Lebbé et al. ESMO 2008

Ipilimumab

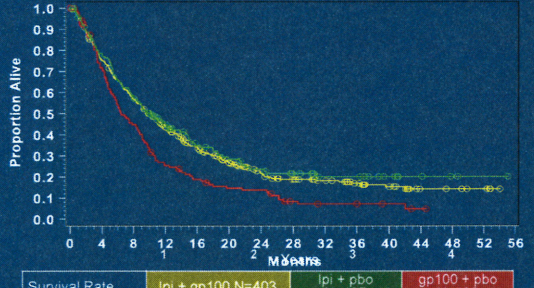
- Protitelo proti CTLA- 4
- Klinična raziskava faze III:
- Ipilimumab+ gp 100 vs. Ipilimumab vs. Gp 100
- Dobrobit na preživetje (44% vs 46% vs 25%)., odgovor na zdravljenje, kontrolo bolezni (20,1% vs. 28,5% vs. 11%)

MDX010-20: Study Design Details

- Accrual: September 2004 – July, 2008
  - 125 Centers in 13 Countries
- Randomized (3:1:1), Double-Blind
- Stratified for M-Stage and prior IL-2
- Induction
  - Ipilimumab: 3 mg/kg q 3 weeks X 4 doses
  - gp100: 1mg q 3 weeks X 4 doses
- Re-induction (same regimen) in eligible patients

14

Kaplan-Meier analiza preživetja



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

15

Neželeni učinki ipilimumaba

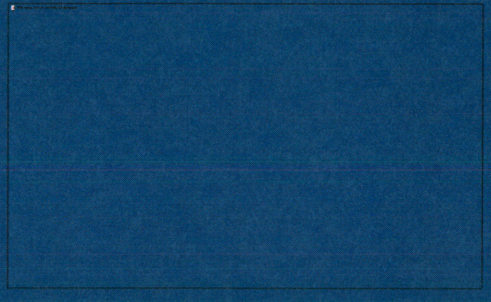
Večinoma nastajajo zaradi imunskega odgovora:

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

Ipilimumab + DTIC

- 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 zdravvljenje 19,3 meseca vs. 8,1 meseca

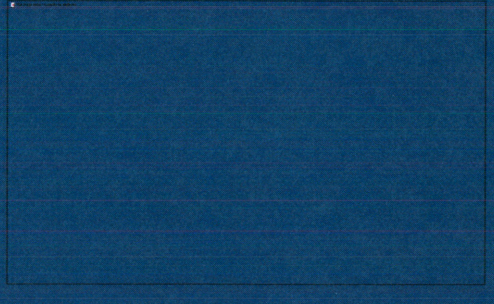
Odpoved imunskega sistema – nastajajoča značilnost raka



Tumorske celice lahko zaobidejo imunski sistem na več načinov:

- Izguba exspresije antigenov
- Sekrecija imunosupresivnih citokinov in zaposlovanje imunosupresivnih celic
- Izkoriščanje imunskih preglednih mest poti, kot so PD-1 pot

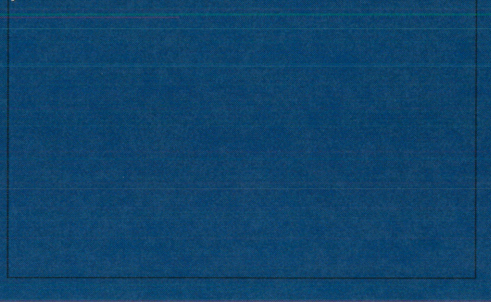
Izguba ekspresije antigena



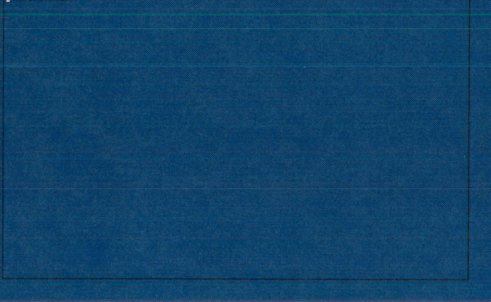
Sekrecija imunosupresivnih citokinov in zaposlovanje imunosupresivnih celic



Izkoriščanje imunskih preglednih mest poti, kot so PD-1 pot

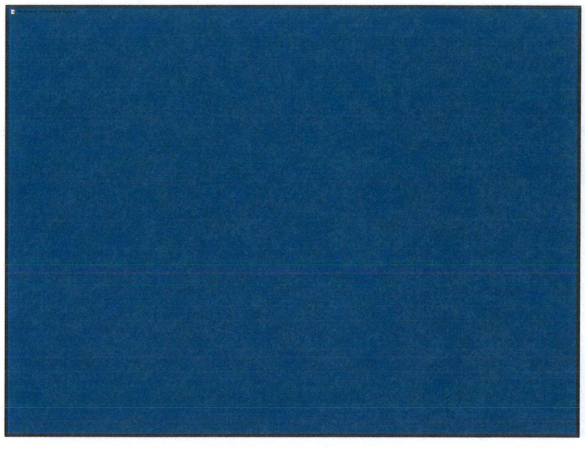


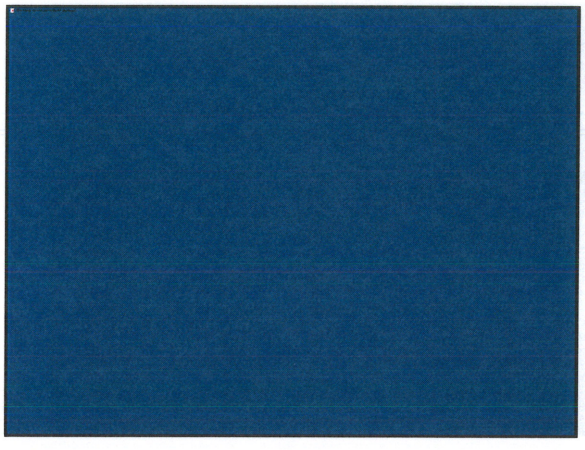
Izkoriščanje imunskih preglednih mest poti, kot so PD-1 pot

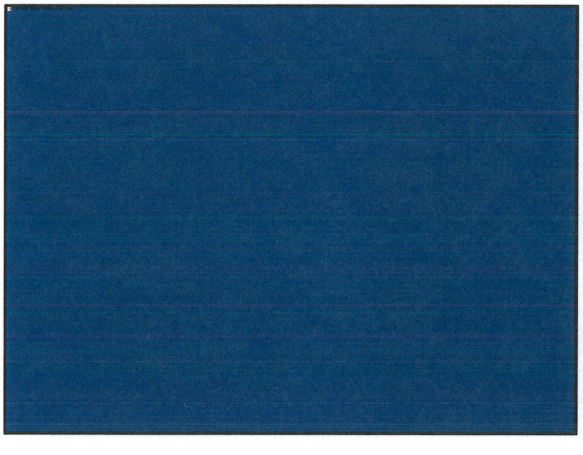


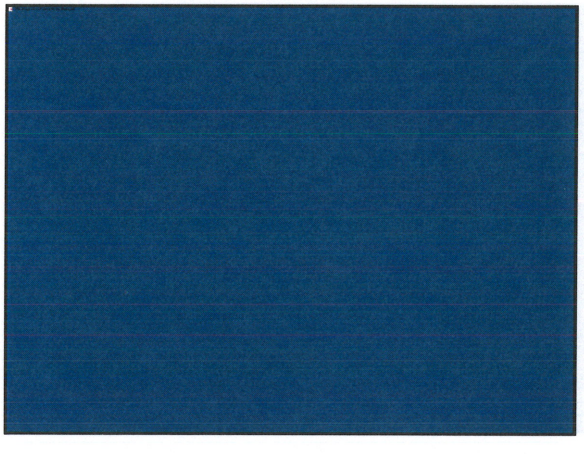
PD-L1 in PD-l2 so lahko izraženi na nekaterih tumorskih celicah

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

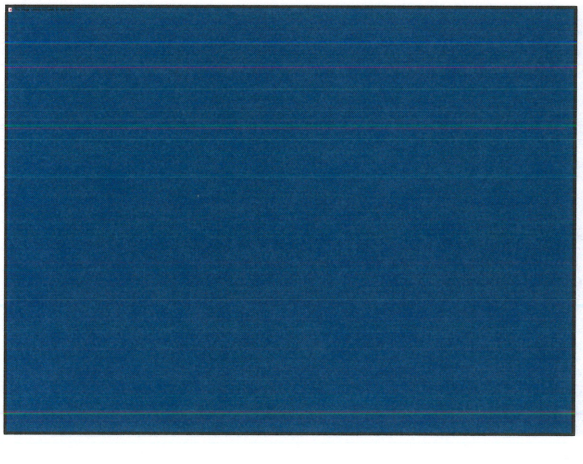












SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA MALIGNEGA MELANOMA-TARČNA ZDRAVILA

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

11. ŠOLA MALIGNEGA MELANOMA — 20. MAREC 2015

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

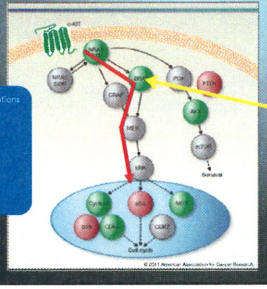
MULTIDISCIPLINARNO ZDRAVLJENJE

- tirozin-kinazni inhibitorji (male molekule)
  - vemurafenib (BRAFi)
  - dabrafenib (BRAFi)
  - trametinib (MEKi)
  - BRAFi + MEKi → vemurafenib + cobimetinib; dabrafenib + trametinib

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

METASTATSKI MALIGNI MELANOM
SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE
BRAF INHIBITORJI

Signalne poti pri melanomu[1]:



Numerous genetic alterations have been identified:
- NRAS (1985)
- BRAF (2002)
- CDK4 (2005)
- cKIT (2006)
- GNAQ (2009)
- erbB4 (2009)

BRAF-MAPK celična pot

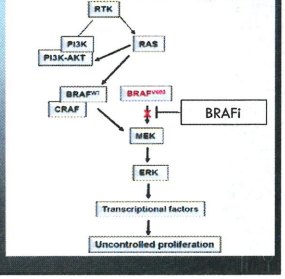
~ 50% bolnikov ima prisotno $BRAF^{V600}$ mutacijo[2] (exon 15)

[3]80-90% $BRAF^{V600E}$ — $BRAF^{V600K}$

1. Flaherty KT, Fisher DE. Clin Cancer Res 2011;17:4922-4928.
2. Jakob JA, et al. Cancer 2012;118:4014-4023.
3. Long, et al. PLoS One 2012; 7(4): e35390.

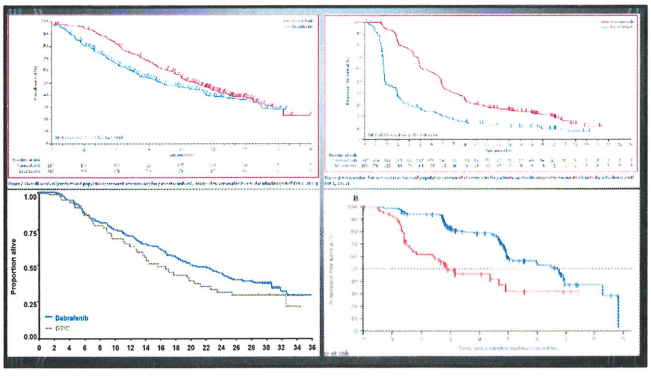
METASTATSKI MALIGNI MELANOM
SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE
BRAF INHIBITORJI

- peroralni TKI
- samostojno zdravljenje bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim malignim melanomom
- potrebna je prisotnost $BRAF^{V600E,K}$ mutacije
  - VEMURAFENIB
  - DABRAFENIB

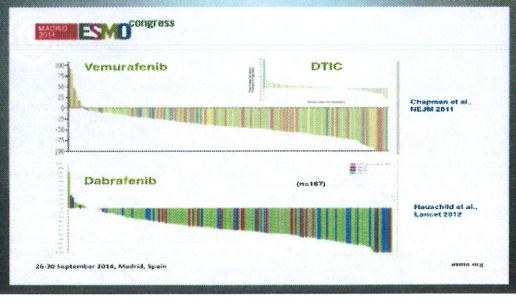


METASTATSKI MALIGNI MELANOM

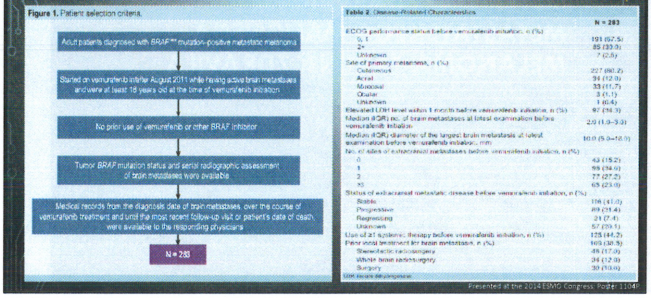
	BRIM3 (randomizirana, odprta raziskava faze III)		BREAK-3 (randomizirana, odprta raziskava faze III)	
	vemurafenib	DITC	dabrafenib	DITC
N	337	338	187	63
starost	56,0	52,5	53,0	50,0
delež moških	59%	54%	60%	59%
PS 0	68%	68%	66%	70%
PS 1	32%	32%	34%	30%
neoperabilni IIIc	6%	4%	3%	2%
M1a	10%	12%	12%	16%
M1b	18%	19%	18%	19%
M1c	66%	65%	66%	63%
povišan LDH	42%	42%	36%	30%



METASTATSKI MALIGNI MELANOM
SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE
BRAF INHIBITORJI



METASTATSKI MALIGNI MELANOM
SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE
VEMURAFENIB IN MOŽGANSKI ZASEVKI 1/3



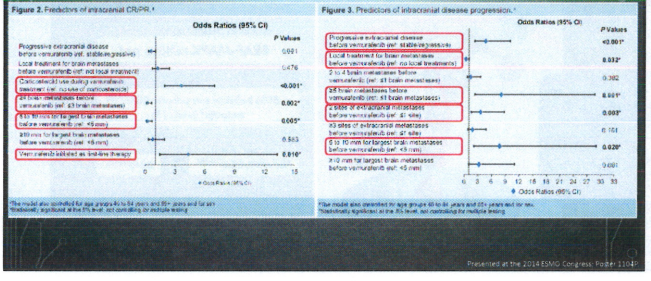
METASTATSKI MALIGNI MELANOM
SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE
VEMURAFENIB IN MOŽGANSKI ZASEVKI 2/3

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

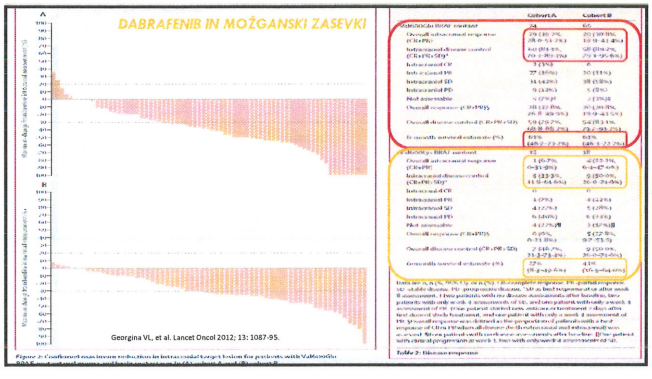
	N = 283	
Best response while on vemurafenib , n (%)	Intracranial	Extracranial
CR or PR	136 (48.1)	129 (45.6)
CR: disappearance of all target lesions	40 (14.1)	32 (11.3)
PR: decreased size in majority of target lesions, with no new lesions	96 (33.9)	97 (34.3)
PD	49 (17.3)	53 (18.7)
Enlargement of existing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

Presented at the 2014 ESMO Congress: Poster 1104P

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



DABRAFENIB IN MOŽGANSKI ZASEVKI



METASTATSKI MALIGNI MELANOM
SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE
BRAF 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%)	..	171 (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.

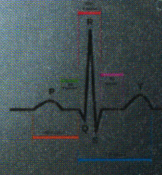
Table 4: Summary of selected adverse events in treated patients (safety population)

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

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

QTc doba
- moški < 450ms
- ženske < 470ms

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 value	Discontinue permanently.
1st 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).
2nd 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).
3rd occurrence of QTc >500 ms during treatment and change from pre-treatment value remains <60ms	Discontinue permanently.



http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500129555.pdf

METASTATSKI MALIGNI MELANOM
SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE
BRAF INHIBITORJI – NEŽELJENI UČINKI VEMURAFENIBA
POSEBNA PRIPOROČILA 1/2

- 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 BOLNIKIH, 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
POSEBNA PRIPOROČILA 2/2

- možnost nastanka sindroma DRESS
- huda preobčutljivostna reakcija na zdravilo
  - povišana telesna temperatura
  - kožni izpuščaj (morbiliformna ali difuzen, luskotusen, edematozen)
  - limfadenopatija
  - eozinofilija > 700/µl in/ali atipična limfocitoza
  - obrazni edem
  - nenormalnost jetrnih testov (povišanje transaminaze)
  - ledvična okvara
  - intersticijska pljučnica in/ali plevralni izliv
  - miokarditis
- tipični čas do začetka pri je bil 7-25 dni
- brez smrtnih primerov
- **Z VEMURAFENIB-om JE POTREBNO TRAJNO PREKINITI**

METASTATSKI MALIGNI MELANOM
SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE
BRAF INHIBITORJI – NEŽELJENI UČINKI DABRAFENIBA

Manjša kožna toksičnost[1]:
- večja specifičnost za mutiran BRAF
- odmerek ni T_{max}

FOTOSENZITIVNOST ❌ [1,2]

	Dabrafenib dose	Patients, n (total n=184)	Treatment-related grade 2 or higher AEs (≥5% of patients)			Ipilimumab (n=187)
			CuSCC, n (%)	Fatigue, n (%)	Pyrexia, n (%)	
KOŽA						0 (32)
						13 (7)
	≤75 mg twice daily	54	4 (7)	4 (7)	2 (4)	10 (5)
						6 (3)
	100 mg twice daily	10	0	2 (20)	2 (20)	4 (2)
						3 (2)
GIT	100 mg three times daily	20	5 (25)	0	1 (5)	3 (2)
						3 (2)
	150 mg twice daily	70	5 (7)	3 (4)	4 (6)	2 (1)
						2 (1)
	200 mg twice daily	20	4 (20)	3 (15)	1 (5)	2 (1)
						2 (1)
OSTALI	300 mg twice daily	10	2 (20)	2 (20)	1 (10)	2 (1)
						2 (1)

	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
	Musculoskeletna bolečina	19 (10)	1 (<1)	0

1. Koutsidi A, et al. Poster presentation at ASCO 2014. Abstract 10021f.
2. Rouhani A, et al. Poster presentation at ASCO 2013.
3. Vincenzi AR, et al. Curr Oncol Rep. 2013; 15: 249-259.
4. Falchook GS, et al. Lancet 2012; 379: 1893–901.

Data cut-off January 2014.

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

SCC





- Najbolj pogosto v prvih 7-8 tednih zdravljenja
- Dobro diferencirana neoplazma z nizko stopnjo malignosti
- Terapija → EKSCIZIJA
- ZDRAVLJENJE SE NADALJUJE

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

PRVA 2 TEDNA ZDRAVLJENJA

FOLIKULARNI EPITEMATOZNI IZPUŠČAJ | FOLIKULARNE EROZIJE | PODKOŽNI OBRAZNI PODKOŽNI NODULI

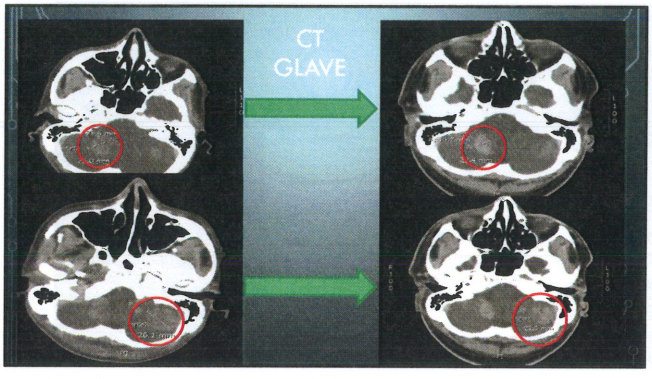


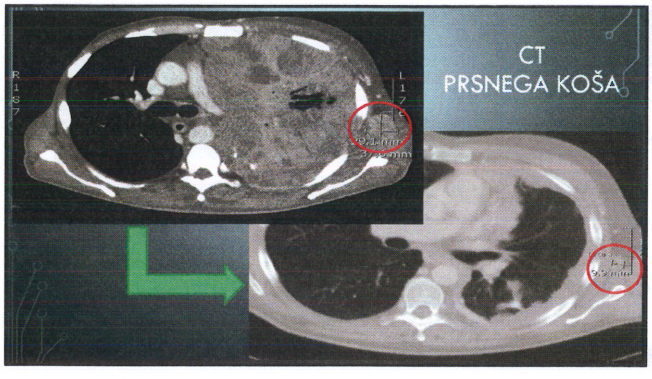
METASTATSKI MALIGNI MELANOM
SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE
BRAF INHIBITORJI – KOŽNA TOKSIČNOST 3/3

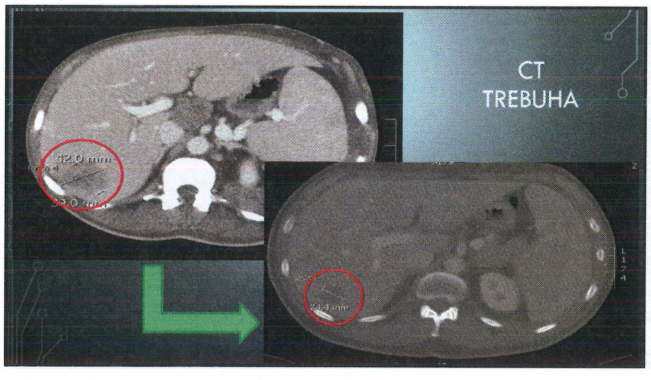


FOTOSENZITIVNOST

ŽE V PRVEM TEDNU OB IZPOSTAVLJENOSTI SONCU







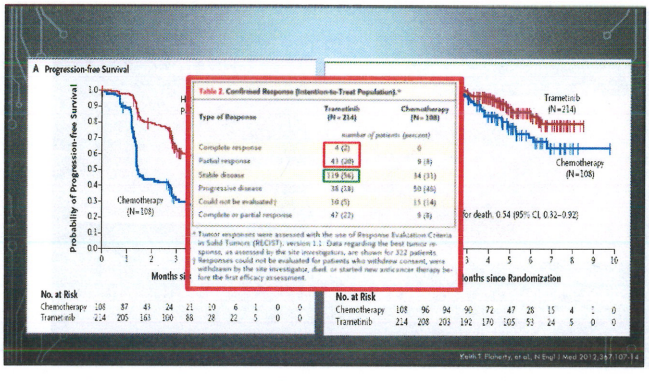
METASTATSKI MALIGNI MELANOM
SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE
MEK INHIBITORJI SAMOSTOJNO - TRAMETINIB

- peroralni TKI
- selektivni MEK1 & MEK2 inhibitor

- trametinib vs. DTIC (322 bolnikov z $BRAF^{V600E/K}$ mutacijo)
- mPFS 4.8 vs. 1.5 meseca; HR 0,45; p < .001
- mOS: NE → S_{6mj} 81% vs. 67%; HR 0.54; p= .01 (47% „crossover" KT→trametinib)
- ORR 22 vs. 8%
- Srednji čas trajanja odgovora pri trametinibu 5.5 meseca

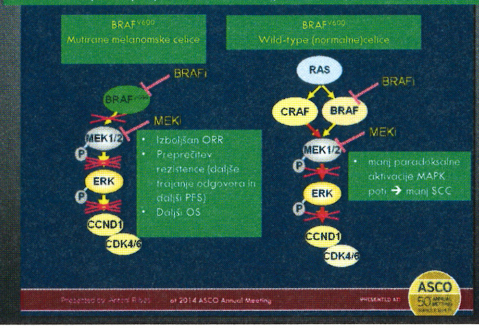
- Neželeni učinki: izpuščaj, driska, periferni edem, ↓LVEF, okularna toksičnost, ni kožnih tumorjev
- POTREBNA JE PRISOTNOST $BRAF^{V600E/K}$ MUTACIJE
- nobenega odgovora na zdravljenje pri bolnikih, ki so rezistentni na BRAFi

Flaherty KT, et al. N Engl J Med 2012;367:107-14



Flaherty KT, et al. N Engl J Med 2012;367:107-14

Srednje trajanje učinka BRAFi je kratko (6-7 mesecev)



METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

KOMBINACIJA BRAF IN MEK INHIBITORJEV

- coBRIM
  (vemurafenib+cobimetinib vs. vemurafenib)
- COMBI-d
  (dabrafenib+trametinib vs. dabrafenib)
- COMBI-v
  (dabrafenib+trametinib vs. vemurafenib)

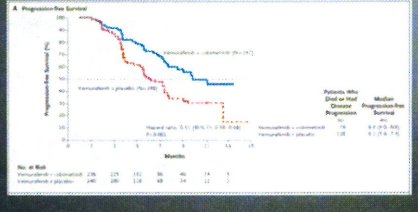
METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE
BRAFi+MEKi

coBRIM PFS

mPFS: 9.9 vs 6.2 meseca, HR = 0.51, P<0.0001



Larkin J, et al. N Engl J Med 2014; 371:1867-76.

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

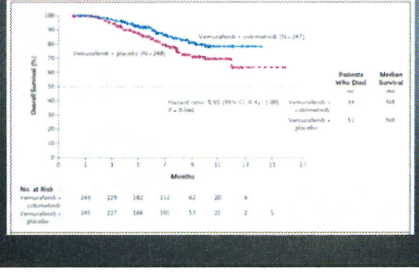
SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE
BRAFi+MEKi

coBRIM OS

mOS: NR

S_{9m} 81 % vs 73%, HR = 0.65, P =0.046



Larkin J, et al. N Engl J Med 2014; 371:1867-76.

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE
BRAFi+MEKi

coBRIM RR

	Vemurafenib and Placebo (N = 248)	Vemurafenib and Cobimetinib (N = 247)
Best response — no. (%)		
Complete response	31 (4)	29 (10)
Partial response	100 (40)	142 (57)
Stable disease	105 (42)	49 (20)
Progressive disease	25 (10)	19 (8)
No complete response or progressive disease	1 (<1)	0
Could not be evaluated‡	6 (2)	12 (5)
Complete or partial response		
No. of patients	131	267
Percent of patients (95% CI)	45 (38–51)	68 (61–73)
P value	Reference	<0.001
Median duration of response — mo (95% CI)	7.3 (5.8–NR)	NR (9.3–NR)

Larkin J, et al. N Engl J Med 2014; 371:1867-76.

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE
BRAFi+MEKi

coBRIM SU

Table 3. Common Adverse Events.*

Adverse Event	Vemurafenib and Placebo (N = 239)				Vemurafenib and Cobimetinib (N = 214)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	number of patients (percent)							
Any adverse event	21 (9)	70 (29)	117 (49)	22 (9)	18 (7)	46 (20)	125 (58)	34 (15)
Most common adverse events†								
Diarrhea	51 (21)	16 (7)	0	0	99 (39)	29 (11)	16 (6)	0
Nausea	43 (18)	12 (5)	2 (1)	0	71 (30)	22 (9)	2 (1)	0
Vomiting	21 (9)	6 (3)	2 (1)	0	41 (16)	10 (4)	3 (1)	0
Rash	46 (19)	27 (11)	12 (5)	0	55 (22)	29 (13)	13 (6)	2 (1)
Photosensitivity reaction	25 (10)	12 (5)	0	0	48 (19)	18 (8)	6 (2)	0
Hyperkeratosis	49 (21)	14 (6)	3 (2)	0	23 (9)	5 (2)	0	0
Fatigue	42 (18)	24 (10)	7 (3)	0	48 (19)	24 (9)	9 (4)	0
Pyrexia	43 (18)	20 (8)	0	0	49 (19)	13 (6)	6 (2)	0
Arthralgia	53 (22)	31 (13)	12 (5)	0	54 (21)	23 (9)	6 (2)	0
Alopecia	55 (23)	14 (6)	1 (<1)	0	33 (13)	1 (<1)	1 (<1)	0
Increased alanine aminotransferase	17 (7)	11 (5)	14 (6)	1 (<1)	16 (6)	15 (6)	28 (13)	3 (1)
Increased aspartate aminotransferase	15 (6)	20 (8)	4 (2)	1 (<1)	17 (7)	18 (7)	21 (9)	0
Increased creatine kinase	6 (3)	1 (<1)	0	0	23 (9)	27 (13)	17 (7)	8 (4)
Selected adverse events								
Cutaneous squamous cell carcinoma	0	0	27 (11)	0	0	1 (<1)	6 (3)	0
Keratoacanthoma	1 (<1)	1 (<1)	18 (8)	0	0	0	2 (1)	0
Chemoretinopathy	1 (<1)	0	0	0	17 (7)	12 (5)	1 (<1)	0
Retinal detachment	0	0	0	0	9 (4)	4 (2)	5 (2)	1 (<1)
Decreased ejection fraction	0	4 (2)	3 (1)	0	2 (1)	14 (6)	3 (1)	0
QT interval prolongation	8 (3)	2 (1)	3 (1)	0	6 (3)	2 (1)	1 (<1)	0

Larkin J, et al. N Engl J Med 2014; 371:1867-76.

- coBRIM
  (vemurafenib+cobimetinib vs. vemurafenib)
- COMBI-d
  (dabrafenib+trametinib vs. dabrafenib)
- COMBI-v
  (dabrafenib + trametinib vs. vemurafenib)

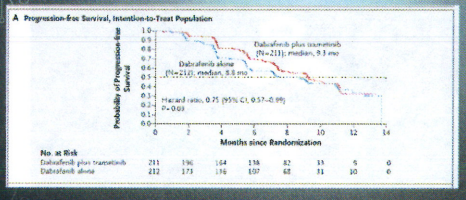
METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

KOMBINACIJA BRAF IN MEK INHIBITORJEV

mPFS: 9.3 vs 8.8 meseca; HR 0.75; p=0.035



Long et al., N Engl J Med 2014; 371: 1877-88

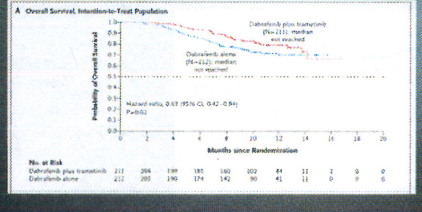
METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE
BRAFi+MEKi

COMBI-d PFS

mOS: NR
S_{6m} 93% vs. 85%; HR 0.63; p=0.023



Long et al., N Engl J Med 2014; 371: 1877-88

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE
BRAFi+MEKi

COMBI-d OS

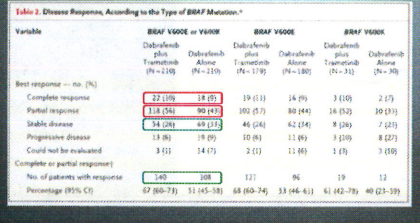


Table 2. Disease Response, According to the Type of *BRAF* Mutation.*

Variable	*BRAF* V600E or V600K		*BRAF* V600E		*BRAF* V600K	
	Dabrafenib plus Trametinib (N = 210)	Dabrafenib Alone (N = 210)	Dabrafenib plus Trametinib (N = 179)	Dabrafenib Alone (N = 180)	Dabrafenib plus Trametinib (N = 31)	Dabrafenib Alone (N = 30)
Best response — no. (%)						
Complete response	22 (10)	18 (9)	19 (11)	14 (9)	3 (10)	2 (7)
Partial response	118 (56)	90 (43)	102 (57)	80 (44)	16 (52)	10 (33)
Stable disease	54 (26)	69 (33)	46 (26)	62 (34)	8 (26)	7 (23)
Progressive disease	13 (6)	19 (9)	10 (6)	11 (6)	3 (10)	8 (27)
Could not be evaluated	3 (1)	14 (7)	2 (1)	11 (6)	1 (3)	3 (10)
Complete or partial response†						
No. of patients with response	140	108	121	94	19	12
Percentage (95% CI)	67 (60–73)	51 (45–58)	68 (60–74)	53 (46–61)	61 (42–78)	40 (23–59)

Long et al., N Engl J Med 2014; 371: 1877-88

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE
BRAFi+MEKi

COMBI-d RR

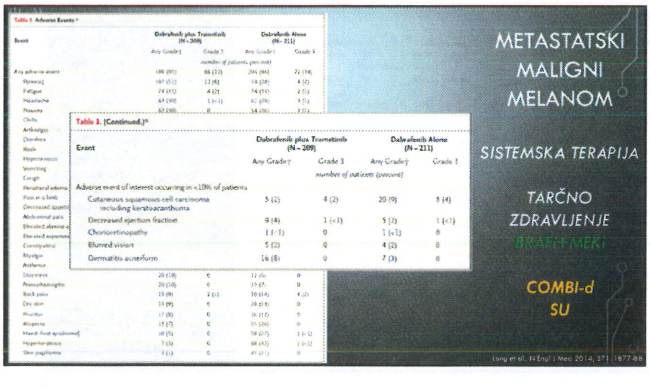


Table 3. (Continued.)*

Event	Dabrafenib plus Trametinib (N = 209)		Dabrafenib Alone (N = 211)	
	Any Grade†	Grade 3	Any Grade†	Grade 3
	number of patients (percent)			
Adverse event of interest occurring in <10% of patients				
Cutaneous squamous-cell carcinoma including keratoacanthoma	5 (2)	4 (2)	20 (9)	8 (4)
Decreased ejection fraction	9 (4)	1 (<1)	5 (2)	1 (<1)
Chorioretinopathy	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Blurred vision	5 (2)	0	4 (2)	0
Dermatitis acneiform	16 (8)	0	7 (3)	0

Long et al., N Engl J Med 2014; 371: 1877-88

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

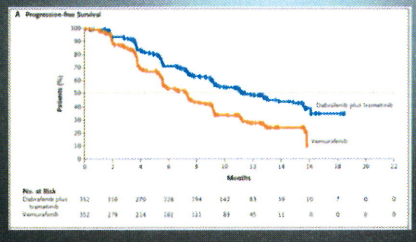
SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

KOMBINACIJA BRAF IN MEK INHIBITORJEV

- coBRIM
  (vemurafenib+cobimetinib vs. vemurafenib)
- COMBI-d
  (dabrafenib+trametinib vs. dabrafenib)
- COMBI-v
  (dabrafenib+trametinib vs. vemurafenib)

mPFS: 11.4 vs 7.3 meseca; HR 0.56; p<0.001



METASTATSKI MALIGNI MELANOM

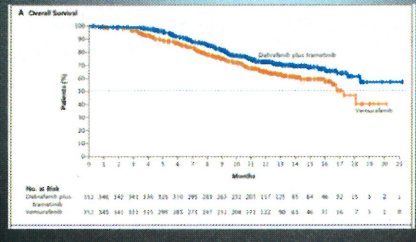
SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

COMBI-v PFS

Robert C, et al. N Engl J Med 2015; 372: 30-9

mOS: NR vs. 17.2 meseca; HR 0.69; p=0.005



METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

COMBI-v OS

Robert C, et al. N Engl J Med 2015; 372: 30-9

Table 2. Investigator-Assessed Best Response (Intention-to-Treat Population).*

Response	Dabrafenib plus Trametinib (N = 351)	Vemurafenib (N = 352)
Type of response — no. (%)		
Complete	47 (13)	27 (8)
Partial	179 (51)	153 (44)
Stable disease	92 (26)	106 (30)
Progressive disease	22 (6)	58 (16)
Not evaluated	11 (3)	26 (7)
Objective response rate		
No. of patients with response (%)†	226 (64)	180 (51)
95% CI	59.1–69.4	46.1–56.8
Duration of response (95% CI) — mo	13.8 (12.0–NR)	7.5 (7.3–9.3)

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

COMBI-v RR

Robert C, et al. N Engl J Med 2015; 372: 30-9

Table 3. Adverse Events.*

Event	Dabrafenib plus Trametinib (N = 350)		Vemurafenib (N = 349)	
	Any Grade†	Grade 3	Any Grade†	Grade 3
	number of patients (percent)			
Clinically significant adverse events occurring in ≥10% of patients				
Any event	343 (98)	167 (48)	345 (99)	198 (57)
Pyrexia‡	184 (53)	15 (4)	73 (21)	2 (1)
Nausea	121 (35)	1 (<1)	125 (36)	2 (1)
Diarrhea	112 (32)	4 (1)	131 (38)	1 (<1)
Chills	110 (31)	3 (1)	27 (8)	0
Vomiting	101 (29)	4 (1)	58 (17)	3 (1)
Arthralgia	84 (24)	3 (1)	178 (51)	15 (4)
Rash	76 (22)	4 (1)	148 (43)	30 (9)
Alopecia	20 (6)	0	132 (38)	1 (<1)
Hand–foot syndrome§	14 (4)	0	87 (25)	1 (<1)
Hyperkeratosis	15 (4)	0	86 (25)	2 (1)
Skin papilloma	9 (2)	0	80 (23)	2 (1)
Photosensitivity reaction	13 (4)	0	78 (22)	1 (<1)
Adverse events of interest occurring in <10% of patients				
Cutaneous squamous-cell carcinoma (including keratoacanthoma)	5 (1)	5 (1)	61 (18)	60 (17)
Decrease in ejection fraction	29 (8)	13 (4)	0	0
Chorioretinopathy	2 (1)	0	1 (<1)	0
Dermatitis acneiform	22 (6)	0	20 (6)	4 (1)

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

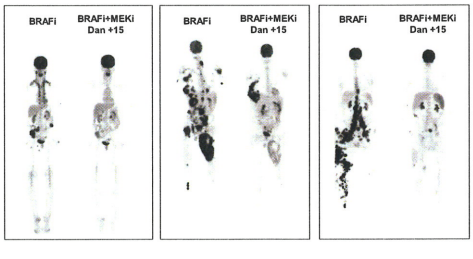
SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

COMBI-v SU

Robert C, et al. N Engl J Med 2015; 372: 30-9

Dodatek MEK inhibitorja BRAF inhibitorju po progresu na BRAF inhibitor



Cases from UCLA
Presented on ESMO 2014

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

ZAKLJUČKI 1/2

	mPFS (m)	mOS(m) S_x(%)	ORR(%)	Srednji čas do odgovora(m)
Ipilimumab[1]	2,86 HR=0,64	10,1 HR=0,66 p<,003	11	3,8 (povprečje)
Dabrafenib[2,3]	6,9 HR=0,37 p<,0001	20 HR=0,77 P=NS	53	1,42 (srednje)
Trametinib[4]	4,8 HR=0,45 p<,001	S_{6m} 81% HR=0,54 p=,01	22	NE
Vemurafenib[5,6]	6,9 HR=0,38 p<,0001	13,6 HR=0,70 p<,0008	57	1,45 (srednje)

1. Hodi SF, et al. N Engl J Med. 2010;363(8):711-723.
2. Hauschild AG, et al. Lancet. 2012;380(9839):358-365.
3. Hauschild AG, et al. Ann Oncol. 2014;25(suppl 4):in 378. Abstract 1692PD.
4. Flaherty KT, et al. N Engl J Med. 2012;367(2):107-114. [2012a].
5. Chapman PB, et al. N Engl J Med. 2011;364(26):2507-2516.
6. McArthur G, et al. Lancet Oncol. 2014;15(3):323-332.

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

ZAKLJUČKI 2/2

	ORR(%)	Srednje trajanje odgovora(m)	mPFS(m)	mOS(m) S_x(%)
Vemurafenib+Cobimetinib vs. Vemurafenib[1]	68 vs.45 p<,001	NR vs. 7,3	9,9 vs 6,2 HR=0,51, p<,001	S_{9m}: 81 vs. 73
Dabrafenib+Trametinib vs. Dabrafenib[2]	67 vs. 51 P=,002	9,2 vs. 10,2	9,3 vs. 8,8 HR=0,75; p=,035	S_{6m}: 93 vs. 85 HR=0,63; p=,023
Dabrafenib+Trametinib vs. Vemurafenib[3]	64 vs. 51 p<,001	13,8 vs. 7,5	11,4 vs. 7,3 HR=0,56; p<,001	mOS: NR vs 17,2 S_{12m}: 72 vs. 65

1. Larkin J, et al. N Engl J Med 2014; 371: 1867-76.
2. Long GV, et al. N Engl J Med 2014; 371: 1877-88.
3. Robert C, et al. N Engl J Med 2015; 372: 20-9.

Melanom klinična pot

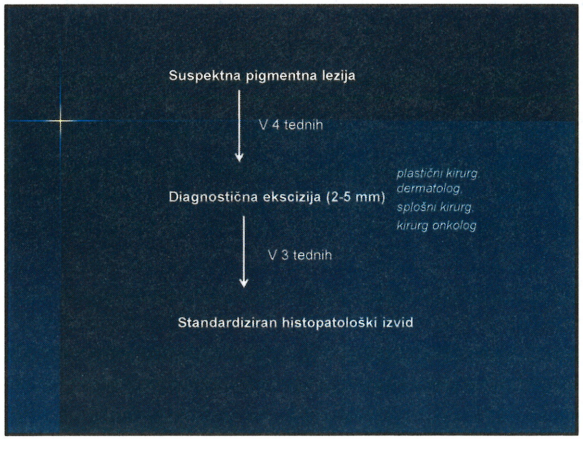
Marko Hočevar, Janja Ocvirk, Primož Strojan, Uroš Ahčan, Tanja Ručigaj, Borut Žgavec, Boštjan Luzar

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

Klinična pot – zakaj?

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

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



Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IB	T < 1mm ulceracija ali mitoze ≥ mm² T 1,01–2 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože *Dermatolog* *(ob prvi kontroli)* Klinični pregled regionalnih bezgavk *Plastični kirurg, kirurg onkolog* Ob simptomih in znakih: rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (1-2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi *Plastični kirurg, kirurg onkolog* Pozitivna SLNB glej Stadij III	Ni potrebno	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi žleti, 6 mesecev 3.-5. leto *Plastični kirurg, kirurg onkolog (prvo leto)* Ostala koža *dermatolog* 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po ekscziji	89-91%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IIA	T 1,01–2 mm ulceracija T 2,01-4 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože *Dermatolog* *(ob prvi kontroli)* Klinični pregled regionalnih bezgavk *Plastični kirurg, kirurg onkolog* Ob simptomih in znakih: rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi *Plastični kirurg, kirurg onkolog* Pozitivna SLNB glej Stadij III	Ni potrebno	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto *Plastični kirurg, kirurg onkolog (prvi dve leti)* Ostala koža *dermatolog* 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po ekscziji	77-78%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
III A	Pozitivna SLNB	Slikovne preiskave rtg pc UZ/CT abdomna Krvne preiskave Ostale slikovne preiskave ob simptomih in znakih	Radikalna limfadenektomia v 2-4 tednih *Kirurg onkolog*	IFN v 2 mesecih ali nič *internist onkolog*	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto *kirurg onkolog (5 let)* Ostala koža *dermatolog* 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po ekscziji	69%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IIB	T 2,01-4 mm ulceracija T > 4,0 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože *Dermatolog* *(ob prvi kontroli)* Klinični pregled regionalnih bezgavk *Plastični kirurg, kirurg onkolog* Ob simptomih in znakih: rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi *Plastični kirurg, kirurg onkolog* Pozitivna SLNB glej Stadij III	Negativna SLNB Ni potrebno ali IFN v 2 mesecih *internist onkolog*	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto *kirurg onkolog (5 let)* Ostala koža *dermatolog* 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po ekscziji	63-67%

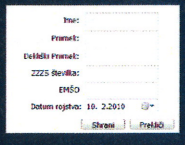
Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
III B	Pozitivna citološka punkcija	Slikovne preiskave Rtg/CT prsnega koša CT abdomna PET-CT Ostale slikovne preiskave ob simptomih in znakih	Radikalna limfadenektomia v 2-4 tednih *Kirurg onkolog*	Obsevanje v 6 tednih: +multiple bezgavke (≥1-3) Velikost bezgavk ≥3-4 cm Pericapsularna /invazija v sosednji organ Regionalni re-relaps *Radioterapevt* IFN v 2 mesecih ali nič *internist onkolog*	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto *kirurg onkolog (5 let)* Ostala koža *dermatolog* 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po ekscziji	45%

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

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
III C	In transit metastaze	Citološka punkcija Slikovne preiskave Rtg/CT prsnega koša CT abdomna PET-CT Ostale slikovne preiskave ob simptomih in znakih	Kirurška ekscizija ILP Obsevanje Sistemsko zdravljenje v 4 tednih *onkolog*	IFN v 2 mesecih ali nič *internist onkolog*	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto *kirurg onkolog (5 let)* Ostala koža *dermatolog* 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po ekscziji	30 %

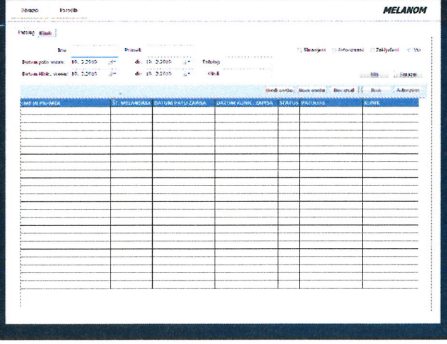
Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IV	Oddaljene metastaze brez CŽS	Citološka punkcija Slikovne preiskave Rtg/CT prsnega koša UZ/CT/MR abdomna PET-CT Krvne preiskave Ostale slikovne preiskave ob simptomih in znakih	Paliativno: Sistemsko zdravljenje Obsevanje Kirurgija ali Simptomatsko zdravljenje	Ob simptomih in znakih	<5 %

Obrazec za vnos nove osebe



Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IV	Oddaljene metastaze z CŽS	Citološka punkcija Slikovne preiskave Rtg pc Krvne preiskave - LDH Ostale slikovne preiskave ob simptomih in znakih	Paliativno: Sistemsko zdravljenje ali nevrokirurgija ali obsevanje Simptomatsko zdravljenje	Ob simptomih in znakih	< 1 %

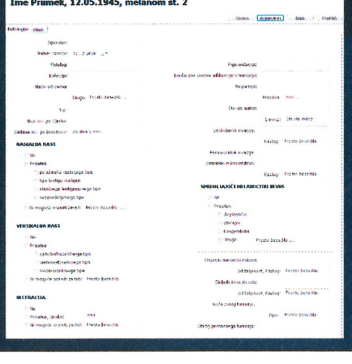
Osnovni pregled v aplikaciji



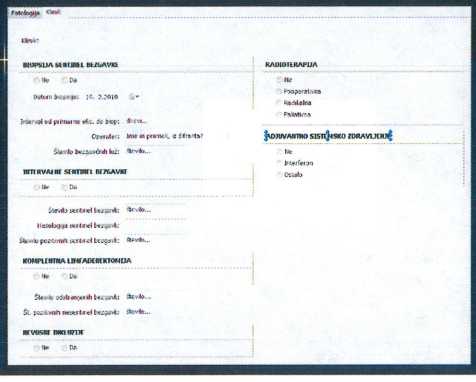
Arhitketura aplikacije

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

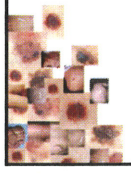
Obrazec za patologe



Obrazec za klinike



Klinični primeri bolnikov :
z vidika dermatologa



ALEKSANDRA DUGONIK
ODDELEK ZA KOŽNE IN SPOLNE BOLEZNI,UKC MARIBOR

VPRAŠANJE 1:

Kako pogosto se v ambulanti srečate z diagnostiko suspektnih lezij na koži ?

a/ pogosto /dnevno

b/ občasno

c/ zelo redko

VPRAŠANJE 2 :

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

a/ pregledam zgolj suspektno lezijo , ki mi jo pokaže bolnik

b/pregledam suspektno lezijo, hkrati opravim pregled celotne kože (ev. druge suspektne lezije)

VPRAŠANJE 3

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

a/ da, v kolikor gre za rizičnega bolnika mu izdam napotnico za dermatologa

b/ da, v kolikor izrazi željo bolnik

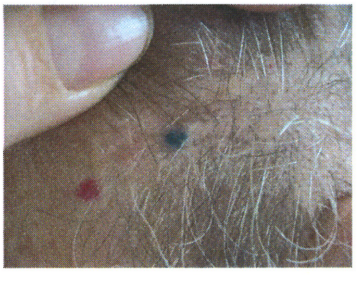
c/ ne, v kolikor izrazi željo bolnik ga napotim k dermatologu

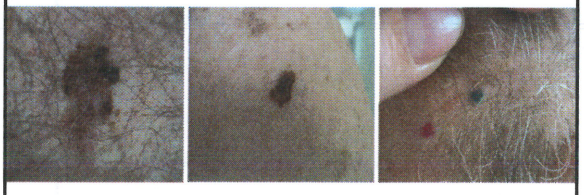
d/ ne, dejavnikov tveganja za razvoj MM ne poznam in jih ne ocenjujem

Klinični primer 1

potreba po pregledovanju kože celotnega telesa

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



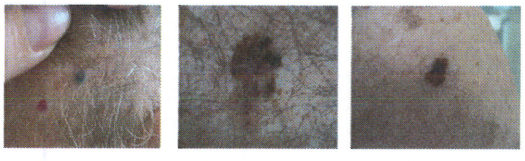


Ob pregledu kože celotnega telesa odkrijem še nekaj pigmentnih lezij.

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



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



modri nevus | seboroična keratoza | lentigo maligna

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

Klinični primer 2

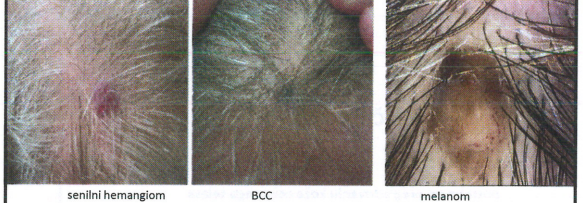
melanomi nespecifične oblike in lokalizacije



primer 1 | primer 2 | primer 3

Katera lezija v lasišču je melanom?

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



senilni hemangiom | BCC | melanom

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

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

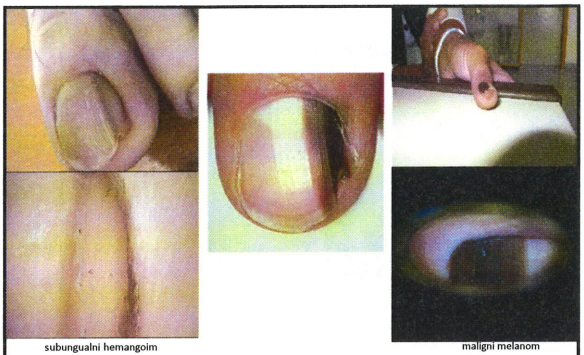
2. pregled (čez 3 mesece): ima občutek da se obarvana linija širi in potuje proti sredini, zaskrbljen

1.pregled



2.pregled (čez 3. mesece)





subungualni hemangoim

maligni melanom

Melanonihije zahtevajo spremljanje in obravnavo pri dermatologu !



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

Klinični problem 4

hitro rastoči melanomi



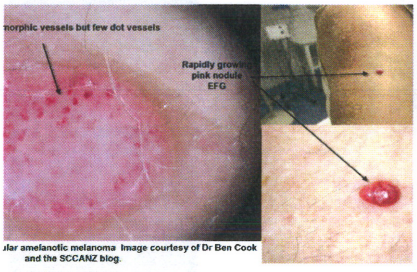
Debelina tumorja po Breslowu (v mm)	Število melanomov	Delež melanomov (%)
< 1mm	24	34,28
1-2 mm	17	24,28
2-4mm	13	18,57
> 4mm	16	22,8

Tabela 2. Vrstilna debelina melanoma (po Breslowu) po spolu in obdobju diagnoze v Sloveniji, 1985-2004

Obdobje	1985-1989		1990-1994		1995-1999		2000-2004	
Breslow (mm)	Moški N=236	Ženske N=295	Moški N=335	Ženske N=450	Moški N=462	Ženske N=567	Moški N=704	Ženske N=763
Do 0,75	5,1	12,9	9,6	12,4	14,7	17,3	21,4	20,0
0,76-1,50	11,9	12,9	14,6	16,4	19,3	25,2	21,7	20,7
1,51-4,00	25,8	31,2	26,3	27,8	29,0	24,3	28,1	29,0
Vec kot 4,00	15,7	12,2	22,7	18,4	18,7	18,2	18,2	12,3
Neznana	41,5	28,8	26,9	24,9	18,3	15,0	10,5	10,0

Radiol Oncol 2005; 41 (Suppl 1): 51-512

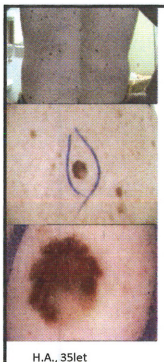
Število histološko potrejenih melanomov v obdobju od 1.10.2008 do 31.3.2010 (17 mesecev) na Patološkem oddelku UKC Maribor
Podatke zbral:doc.dr. Rajko Kavalar



Prepoznavanje nodularnih KM je težko.
Lezijo LAHKO **SPREGLEDAMO/IGNORIRAMO/NEPRAVILNO DIAGNOSTICIRAMO/ TRETIRAMO**
Hitra rast – 0,5 mm na mesec !
ABCD PRAVILO NE VELJA !

Klinični primer 3

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





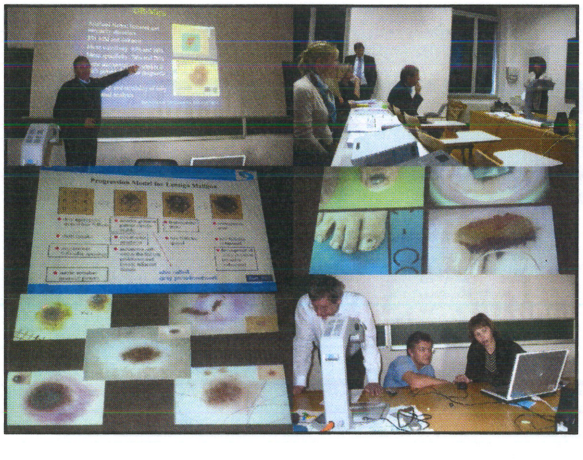
H.A., 35let

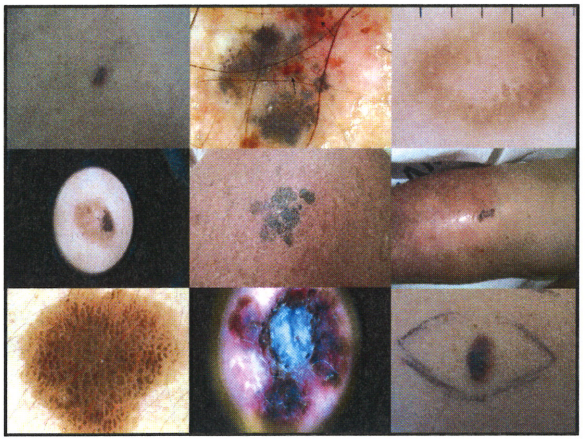
M.K., 12let

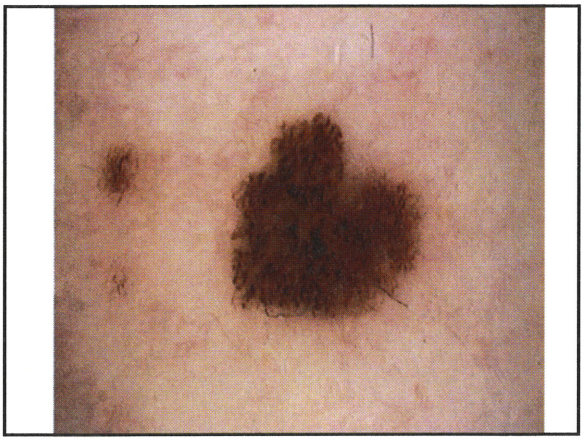
Melanom je pogost pri ljudeh z določenim fenotipom kože in las!



Melanom se pogosto razvije na aktinično okvarjeni koži !







ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA

CASE REPORT, R.L., 9398/08

N. Glumac, M. Snoj

11. šola melanoma

Ljubljana, 20.3.2015

R.L., 9398/08

68 letni bolnik je bil operiran v drugi ustanovi zaradi melanoma na hrbtu. Definitivni histološki zvid je: melanom, Breslow 7mm, z ulceracijo, brez regresije, ki vrašča v bazalno resekcijsko ploskev

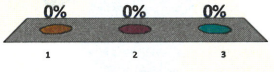
L. 2006 je prebolel M.I., ima atrijsko fibrilacijo, arterijsko hipertenzijo, sladkorno bolezen tip II.. Jemlje Marivarin, Monopril, Lanitop in Insulin

RTG p.c.; ni znakov za metastaze, povečan levi ventrikel. Hemogram in jetrni testi v mejah normale

V statusu ni posebnosti, brazgotina na hrbtu 3 cm v dolžino, bezgavke v pazduhah, na vratu in v dimljah niso povečane

R.L., 9398/08
Bolniku predlagamo:

1. Reekscizijo in biopsijo varovalne bezgavke
2. Ukinitev Marivarina, prevedbo na nizkomolekularni heparin ter reekscizijo in biopsijo varovalne bezgavke
3. Biopsijo varovalne bezgavke



R.L., 9398/08

Pri bolniku opravljena prevedba na nizkomolekularni heparin, reekscizija in biopsija varovalne bezgavke. Scintigrafsko prikazana ena bezgavka v desni pazduhi, ki jo najdemo med operacijo in jo odstranimo. Ekscidirana koža in podkožje skupaj s fascijo mišice v skupni širini 2 cm v vsako stran

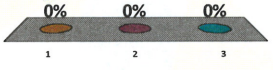
Histološki izvid: - v bezgavki zasevek melanoma 1,8 mm v premeru (1/1)
- v dermalni brazgotini ni rezidualnega tumorja

Po operaciji rane dobro zaraščajo, šive odstranimo po desetih dneh

R.L., 9398/08

Bolniku predlagamo:

1. Popolno disekcijo pazdušnih bezgavk
2. Zdravljenje s sistemskim zdravljenjem
3. Obsevanje pazduhe



R.L., 9398/08

Pri bolniku opravimo popolno odstranitev pazdušnih bezgavk na desni strani

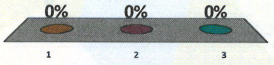
Histološki izvid: Reaktivne spremembe po predhodni operaciji. V sedemnajstih pregledanih bezgavkah ni zasevkov (0/17)

R.L., 9398/08

Rana v pazduhi je celila primerno. Po 10 dneh odstranjeni šivi, po petnajstih dneh dren. Bolnik je še dva meseca hodil na punkcije seroma v pazduhi dvakrat tedensko

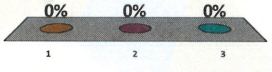
R.L., 9398/08
Bolnik ima T4b N1a M0 bolezen.
Stadij je:

1. II b
2. III a
3. IV



R.L., 9398/08
Bolnik je bil predstavljen na konziliju, kjer je bilo odločeno:

1. Obsevanje pazduhe
2. Dodatno zdravljenje z interferonom
3. Samo redne kontrole

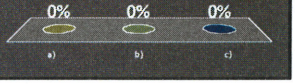


ŠOLA MELANOMA

Prikaz primera
Onkološki inštitut Ljubljana
20.3.2015
Barbara Perić

Diagnostika?

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

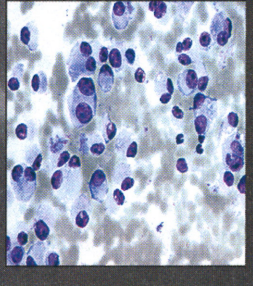


47-letni bolnik z melanomom

- družinska anamneza negativna
- brez redne terapije, po nefrektomiji zaradi poškodbe
- odstranjen melanom desnega stopala Breslow 3.5 mm, Clark IV, z ulceracijo, 1 mitoz/mm^2, stranski rob 2 mm
- nežna brazgotina stopala, 2 cm velika, čvrsta bezgavka desnih ingvin
- RTG p.c brez posebnosti
- UZ trebuha brez posebnosti

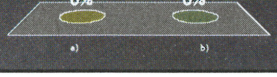
Citološka punkcija

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



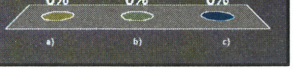
Nadaljevanje zdravljenja?

a) kirurško zdravljenje
b) diagnostika



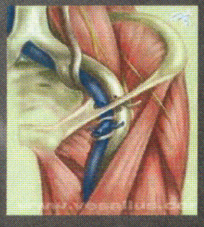
Kirurško zdravljenje?

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



Ingvinoiliakalna limfadenektomija

- histološki izvid: zasevek 1/19 bezgavk, 3 cm, preraščа kapsulo, brazgotina brez ostankov tumorja



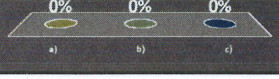
- multidisciplinarni konzilij

Sledenje po RT

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

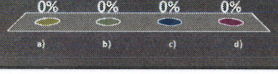
Število izoliranih bezgavk?

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



Nadaljevanje zdravljenja?

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



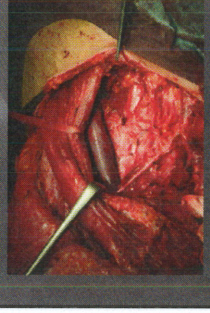
Nadaljevanje zdravljenja?

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



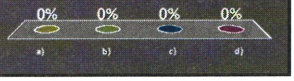
Vratna limfadenektomija

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



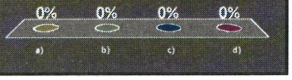
Nadaljevanje zdravljenja?

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



Zdravljenje

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



Sledenje

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

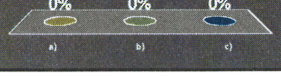


Ekscizija

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

Ponovitev bolezni?

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

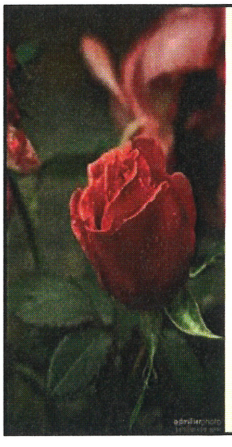


HVALA

OBVLADOVANJE NEŽELENIH UČINKOV ADJUVANTNE TERAPIJE Z INTERFERONOM ALFA
11. šola o melanomu

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

Onkološki inštitut Ljubljana, 20. marec 2015



1. IFN-α2b
   1.1. Klinične raziskave
   1.2. E1684
2. Shema prejemanja
3. Relativne kontraindikacije
4. Neželeni učinki
5. Obladovanje neželenih učinkov
   5.1. i.v. aplikacije
   5.2. s.c. aplikacije
6. Prilagajanje odmerka
7. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili
8. Primeri iz klinične prakse

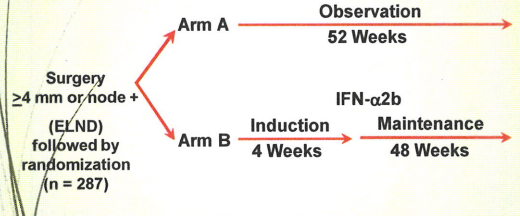
1. ADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

- IFN-α2b v visokih odmerkih se je v kliničnih raziskavah edini izkazal za učinkovitega v adjuvantnem zdravljenju bolnikov z melanomom z visokih tveganjem za ponovitev bolezni (stadij II, III)
- Podaljša celokupno preživetje in čas do ponovitve bolezni

1.1. KLINIČNE RAZISKAVE - rezultati

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

1.2. E1684: ZASNOVA KLINIČNE RAZISKAVE



Induction: 20 MIU/m² IV 5x weekly x 4 weeks
Maintenance: 10 MIU/m² SC TIW x 48 weeks

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

1.2. E1684: REZULTATI



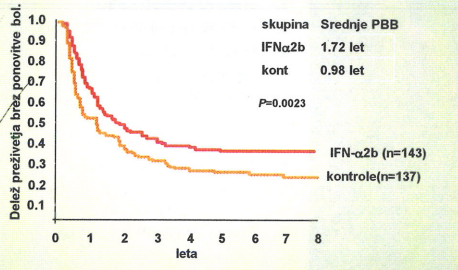
Vpliv visokodoznega IFN-α2b pri 6.9 letnem sledenju:

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

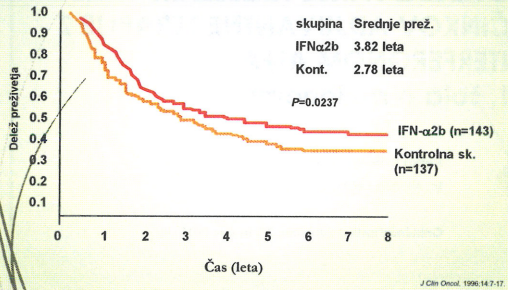
*Intent-to-treat analysis

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

1.2. E1684: PREŽIVETJE BREZ PONOVITVE BOLEZNI



1.2. E1684: CELOKUPNO PREŽIVETJE



2. SHEMA PREJEMANJA IFN-α2b

UVEDBA

20 milijonov IE/m² na dan, i.v. , 20 min infuzija

5 x na teden, 4 tedni

kontrola enkrat na teden (KKS, DKS, hepatogram)

VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE

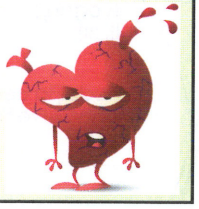
10 milijonov IE/m² na dan, s.c.

3 x na teden (vsak drugi dan), 48 tednov

kontrola dvakrat mesečno, izmenično osebni zdravnik (KKS, DKS, hepatogram) in internist onkolog (tudi ostalo)

3. RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE

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



4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA (1)

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

4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA (2)

- Psihiatrične motnje: **čustvena labilnost, razdražljivost, nespečnost, depresija,** agresivnost , samomorilne misli ...

  psihiatrična obravnava, simptomi tudi 6 mes po koncu terapije
- Pojav avtoprotiteles (aTG, ANA, ACL) in avtoimunskih bolezni: sarkoidoza oz. poslabšanje sarkoidoze, SLE, vaskulitisi, pojav RA oz. poslabšanje RA

  Hiper/hipotiroidizem
- Akutne preobčutljivostne reakcije

  (redko, zaradi prehodnega izpuščaja ni potrebna prekinitev)
- SB oz. poslabšanje SB



4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA (3)

- Koža: **alopecija, srbež, suha koža, potenje**, pojav psoriaze oz. poslabšanje, eritematozni ali makulopapulozni izpuščaj,...
- GIT: **navzea, bruhanje, driska, stomatitis, dispepsija**, abdominalne bolečine, zaprtje/vodeno blato
- Pljučne bolezni: **suh kašelj**, pljučni infiltrati, pnevmonitis, pljučnice

  ob simptomih RTG pc in plju.f.

  ob takojšnji ukinitvi terapije in KS neželeni učinki minejo
- Očesne bolezni: **zamegljen vid**, konjunktivitis, bolečine
- CŽS: otopelost, koma, encefalopatija (starostniki)
- KVS: palpitacije, tahikardija, hipertenzija, obstoječe motnje ritma

4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA (4)

Delež neželenih učinkov glede na stopnjo

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

Adverse event	Patients, percent	
	All grades* (n = 143)	Grade 3/4* (range)
Fatigue	96	21-24
Fever	81	10
Myalgia	75	4-17
Nausea	66	5-6
Vomiting	66	5
Myelosuppression	92	26-60
Increased AST	63	14-29
Depression/neuropsychiatric/neuropsychologic	40	2-10

AST, aspartate aminotransferase.
* Based upon data from 143 patients treated with high-dose interferon alfa in ECOG trial 1684.
• Based upon combined data from ECOG 1684, 1690, and 1694.
Reproduced with permission from: Kirkwood, JM, Strader, C, Agarwala, S, et al. Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa 2b therapy. J Clin Oncol 2002; 20:3705. Copyright © 2002 American Society of Clinical Oncology.

4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA (5)

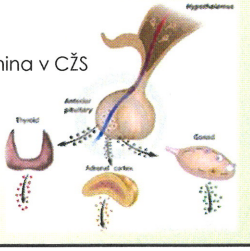
Citokini v povezavi s toksičnostjo IFN

- **IL-1:** anoreksija, kognitivne motnje, utrujenost, povišana telesna temperatura, hematotoksičnost, depresija?
- **IL-2:** hipotenzija, utrujenost, zmedenost, nevrotoksičnost, depresija?
- **IL-6:** povišana telesna temperatura, glavobol, mrzlica, depresija, anoreksija
- **IL-10:** anoreksija, hematotoksičnost
- **TNF-α:** utrujenost, noreksija, povišana telesna temperatura, depresija?

4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA (6)

Citokini v povezavi s toksičnostjo IFN

- Citokini vplivajo na hipotalamusno – hipofizno - ščitnično/adrenalno/gonadalno os
- Vpliv na nivo dopamina in serotonina v CŽS



5.1. OBVLADOVANJE NEŽELENIH UČINKOV i.v. aplikacije

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



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

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



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

- **Utrujenost ("fatigue")** -

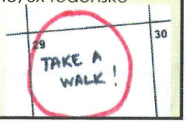
Prepoznava

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

Telesna aktivnost 20 – 30 min dnevno, 3x tedensko

Medikamentozna terapija

Sprostitvene tehnike



6. PRILAGAJANJE ODMERKA IFN-α2b

- Hudi neželeni učinki – 3. stopnja toksičnosti

N≤1000/mm³, ALT/AST naraste na ≥ 5x zg. mejo normale

Začasna prekinitev IFN-α2b , ponovna uvedba v 50% odmerku

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

Motnje ščitnice, hipofize, depresija, samomorilnost

Trajna prekinitev terapije IFN-α2b

7. MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI

- Narkotiki, hipnotiki, sedativi
- Teofilin, aminofilin:

spremljanje serumske koncentracije

- Kitajski zeliščni pripravek shosaikota:

pnevmonitisi, pljučni infiltrati, pljučnice

- V kombinaciji z drugimi KT

poveča tveganje za toksičnost

8. KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 1 ERITEMATOZNI IZPUŠČAJ (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-α2b v visokih odmerkih
- 25.11.2013 znižanje odmerka s.c. aplikacij IFN-α2b
- 23.12.2013 prekinitev zaradi ↑ AST/ALT
- 17.1.2014 kontrola v ambulatni za nadaljevanje zdravljenja, pojav izpuščajev obeh goleni (pordelo, boleče, srbeče, trdo)
- 24.2.2014 ponovna kontrola v ambulatni, regres infiltratov

8. KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 1 ERITEMATOZNI IZPUŠČAJ (2)





Rdeče, trdo na otip

Blag srbež

Ni razlog za prekinitev

Ob simptomih s strani pljuč RTG pc in plju.f.

Spontan regres

8. KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 2 HIPERTIROZA

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

- 16.9. – 21.10.2013: i.v. aplikacije IFN-α2b v visokih odmerkih
- 28.10. – 22.12.2013: s.c. aplikacije IFN-α2b
- 23.12.2013: TSH 0.01, T3 10.0, T4 27.8, ob tem brez kliničnih znakov in simptomov hipertiroze: prekinitev 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

Zaključena adjuvantna terapija z IFN-α2b

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

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-α2b
- 30.12.2013: utrujenost, oslabelost, obstipacija – prekinitev IFN-α2b
- 6.1.2014: v zadnjem tednu nespečnost, jokavost, zaskrbljenost, tiščanje v prsnem košu, jemala anksiolitik (Helex®)

  Ne uvedemo s.c. IFN-α2b, nujni pregled pri psihiatrinji na oddelku za psiho-onkologijo, uveden antidepresiv
- 27.1.2014: hospitalizirana v PB v Vojniku zaradi psihoze s halucinacijami, samomorilnimi nagnjenji, uvedena večtirna terapija
- 10.2.2014: še vedno v PB v Vojniku, psihično izboljšanje, zaključeno adjuvantno zdravljenje z IFN-α2b

ZAKLJUČKI O ADJUVANTNEM ZDRAVLJENJU

- Zdravljenje bolnikov z melanomom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni z IFN-α2b v visokih odmerkih po operaciji podaljša celokupno preživetje in čas do ponovitve bolezni.
- Glede na rezultate E1684 je bilo zdravljenje z IFN-α2b registrirano v ZDA in v Evropi.
- IFN-α2b v visokih odmerkih je zaenkrat edino priporočeno adjuvantno zdravljeje.
- Številni neželeni učinki so obvladljivi z dobrim sodelovanjem.

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

UČINKOVITO ZDRAVLJENJE



- EDUKACIJA
- SODELOVANJE
- PODPORA
- ZAUPANJE

VPRAŠANJA in KOMENTARJI



HVALA ZA POZORNOST

DOLGOTRAJNA REMISIJA PRI BOLNIKU Z METASTATSKIM MALIGNIM MELANOMOM

MILICA MILJKOVIĆ, dr.med.
MARKO BOC, dr.med.
11. ŠOLA MM

20.03.2015

PRVI PREGLED NA OIL

- Prvič pregledan na OIL 18.05.2012
- 71 letni bolnik
- WHO 0
- Arterijska hipertenzija, stanje po TIA
- Kadilec, brez znanih alergij
- Nikoli odstranjene kožne spremembe
- V družini brez malignega melanoma

DIAGNOSTIKA 1/2

- Šest tednov pred pregledom prisotna bolečina desno ingvinalno (tipno 1cm)
- UZ desno ingvinalno
  - 25x17mm velika bezgavka
- Citološka punkcija
  - Maligni melanom ali svetlocelični sarkom

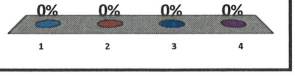
DIAGNOSTIKA 2/2

- PET-CT (30.05.2012)
  - 3cm velika formacija desno ingvinalno
  - Brez sprememb drugje po telesu
- S-100 0,087 (N)
- LDH N

KAKO NAPREJ?



1. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE
2. ODSTRANITEV BEZGAVK
3. OBSEVANJE
4. PODPORNO ZDRAVLJENJE



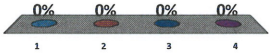
PRIMARNO ZDRAVLJENJE 1/2

- OPERACIJA 18.06.2012
- HISTOLOŠKI IZVID
  - Ingvinalne bezgavke 1/6
    - Pozitivna bezgavka velika 4,5cm
    - Preraščanje kapsule in vraščanje v perinodalno maščevje
  - Iliakalne bezgavke 0/4

KAKO NAPREJ?



1. DODATNO ZDRAVLJENJE NI INDICIRANO
2. INDICIRANO JE POOPERATIVNO OBSEVANJE
3. INDICIRANO JE DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE Z INTERFERONOM
4. INDICIRANA JE DOPOLNILNA KT



PRIMARNO ZDRAVLJENJE 2/2

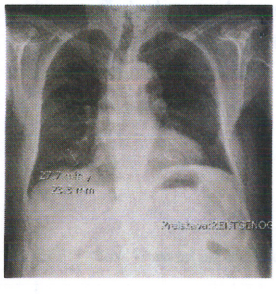
- 10.07.2012
  - Konzilij za maligne melanome
  - Indicirano je pooperativno obsevanje
- 16.08.-12.09.2012
  - RT 18x2,5Gy + boost na ležišče 2x2,5Gy

METASTATSKA BOLEZEN

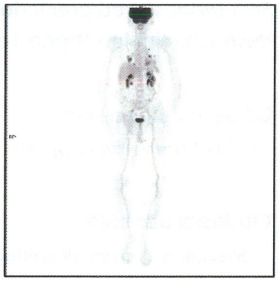
- 21.02.2013
  - S-100 0,112 (↑)
  - LDH 2,34 (N)
- 08.04.2013 RTG
  - Desno bazalno zasevek velikosti 2,6cm
- 08.04.2013 PET-CT
  - Obojestransko v pljučih več zasevkov velikosti do 2cm
  - V višini diafragme desno zasevki velikosti 1,5cm
  - Iliakalno žilje desno bezgavka velikosti 1,5cm
  - Podkožje stegna levo zasevek velikosti 1cm

STANJE PRED PRIČETKOM TERAPIJE

RENTGENOGRAM PLJUČ



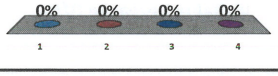
PET-CT



KAJ ŠE POTREBUJEMO?



1. DOLOČITEV $BRAF^{V600}$ MUTACIJE
2. DOLOČITEV NRAS STATUSA
3. DOLOČITEV HER-2 STATUSA
4. DOLOČITEV HORMONSKIH RECEPTORJEV



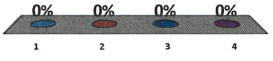
TERAPIJA METASTATSKE BOLEZNI

- **MUTACIJA $BRAF^{V600E}$ (c.1799T>A) PRISOTNA**

KAKO NAPREJ?



1. ZDRAVLJENJE S SISTEMSKO KEMOTERAPIJO
2. TARČNO ZDRAVLJENJE Z BRAF INHIBITORJI
3. IMUNOTERAPIJA
4. PODPORNO ZDRAVLJENJE BREZ SPECIFIČNE TERAPIJE



TERAPIJA METASTATSKE BOLEZNI

- **MUTACIJA BRAF^{V600E} (c.1799T>A) PRISOTNA**
- 09.05.2013 – začetek zdravljenja z vemurafenibom
  - Odmerek 960mg/12^{h}
  - Po treh tednih predčasna kontrola
    - Slabost S1, izpuščaj S3, utrujenost S1, ↑TT, ledvična insuficienca S1
  - Prekine zdravljenje za 1 teden
  - NU regradirajo, ostane izpuščaj S1 in ledvična insuf. S1
- 07.06.2013 – nadaljuje zdravljenja z vemurafenibom
  - Odmerek 720mg/12^{h}

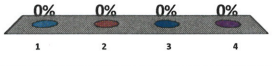
TERAPIJA METASTATSKE BOLEZNI

- **Ob znižanem odmerku**
  - Suha koža, izpuščaj S1, ledvična insuf. S1
- **08.07.2013**
  - Hrbet ➔ odstranitev hiperkeratoze
- **29.08.2013**
  - Temporalno desno ➔ odstranitev kožnega SCC (skvamoznocelični karcinom)

KAJ SEDAJ?



1. ZDRAVLJENJE Z VEMURAFENIBOM PREKINEMO
2. ZNIŽAMO ODMEREK VEMURAFENIBA
3. ZAMENJAMO VEMURAFENIB ZA DABRAFENIB
4. NADALJUJEMO Z ENAKIM ODMERKOM VEMURAFENIBA

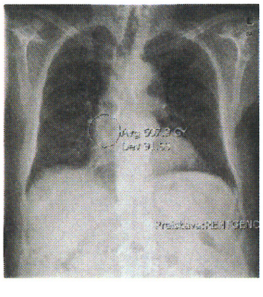


PO ~2 MESECIH

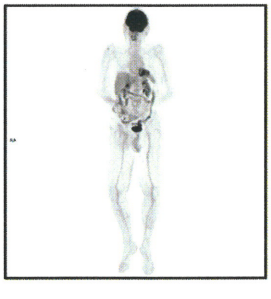
- 24.07.2013 PET-CT
  - Ni vidnih patoloških kopičenj, ki so bila vidna na PET-CT 08.04.2013 ➔ KOMPLETNA REMISIJA
- 27.06.2013 RTG pljuč
  - Brez vidnih zasevkov ➔ KOMPLETNA REMISIJA

PO ~2 MESECIH

RENTGENOGRAM PLJUČ



PET-CT



NADALJNE ZDRAVLJENJE

- 07.11.2013 CT TREBUHA IN PRSNEGA KOŠA
  - Brez prepričljivih znakov metastatske bolezni
- 24.01.2014 CT TREBUHA IN PRSNEGA KOŠA
  - Brez prepričljivih znakov metastatske bolezni
- 12.06.2014 PET-CT
  - Kompletni metabolni regres bolezni
- 10.11.2014 PET-CT
  - Kompletni metabolni regres bolezni

NADALJNJE ZDRAVLJENJE

- ZADNJA KONTROLA 12.03.2015 (22 mesecev)
  - S-100 (N), LDH (N), kreatinin 118
  - Brez težav, brez simptomov
  - Od stranskih učinkov le še suha koža
  - RTG kontrola pljuč brez vidnih zasevkov
  - PET-CT – še vedno kompletna metabolna remisija bolezni
- ZDRAVLJENJE NADALJUJE V ZNIŽANEM ODMERKU

Uroš Smrdel, Marec 2015

STEREOTKTIČNA RADIOKIRURGIJA PRI MALIGNEM MELANOMU

PRIKAZ PRIMERA

- stadij III A
- visoka rizičnost za ponovitev
- Interferon 40000000 I.E. 5x tedensko
- Interferon 20000000 I.E. 3x tedensko

PRIKAZ PRIMERA

- 55 let moški
- 2005 znamenje v predelu d. rame
- maligni melanom, Clark IV, Breslow 1,9
- rob 6 mm od tumorja
- varovalna bezgavka:
  - mikrozasevek pod desno ključnico, aksila, vrat negativno

PRIKAZ PRIMERA

- september 2006:
  - recidiv d. infraklavikularno
  - oktober resekcija recidiva
  - metastatski maligni melanom
  - 6 bezgavk, mikroskopske metastaze v podkožnem maščevju
  - pooperativna radioterapija 52,5 Gy #21fr, zaključena november 2006

PRIKAZ PRIMERA

- pazdušna in vratna disekcija bezgavk
- reekscizija prim brazgotine
  - histološko ni bezgavke 0/50
  - brazgotina ni rezidualnega tumorskega tkiva

PRIKAZ PRIMERA

- april 2008 zasevki v vranici
- splenektomija
- spremljanje

PRIKAZ PRIMERA

- januar 2009
- metastaza temporoparietalno desno 3x2 cm, manjša v levi polovici ponsa
- PET-CT:
  - meta. tik za levim m. rectus abdominis, L3, d temporoparietalno

MOŽNOSTI TERAPIJE

Možnosti zdravljenja možganskih metastaz malignega melanoma so:

A. obsevanje cele glave

B. operativna odstranitev zasevka

C. stereotaktična radiokirurgija

D. simptomatsko in podporno zdravljenje

A. zdravljenje z obsevanjem cele glave

najpogostejše

učinkovito pri multiplih zasevkih

dobra paliacija

razmeroma kratkotrajen učinek

kombiniranje z ostalimi načini zdravljenja

B. operativna odstranitev zasevka

uporabno pri enem do treh zasevkih (odvisno od lege)

lokalna kontrola

lokalni recidiv

problem elokventnih področij

kombinacija z ostalimi načini zdravljenja

C. stereotaktična radiokirurgija

uporabna pri omejenem številu zasevkov (smiselno pri do 3)

uporabna pri omejeni velikosti

neinvazivna/minimalno invazivna

ni težav z elokventnimi področji

kombiniranje z drugimi načini obsevanja

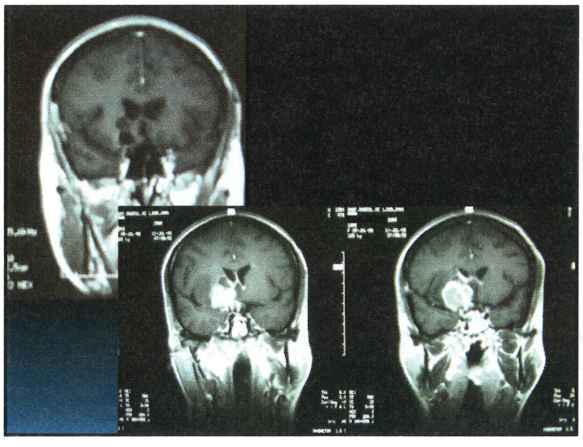
D. simptomatsko in podporno zdravljenje

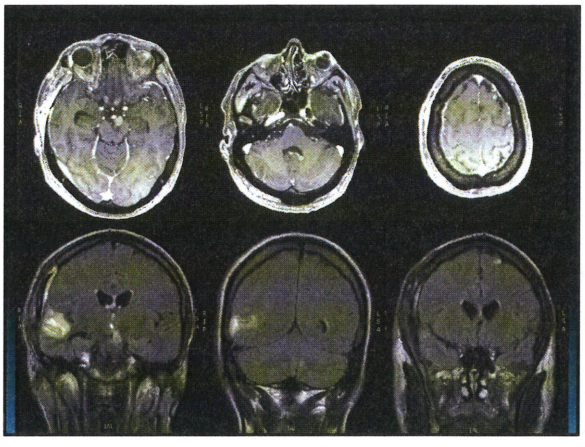
potrebno pri večini bolnikov

pri slabem stanju zmogljivosti lahko edino zdravljenje

kortikosteroidi, inhibitorji protonske črpalke, analgetika, th. osteoporoze

pri SRS kratkotrajno profilaktično zdravljenje





PRIKAZ PRIMERA

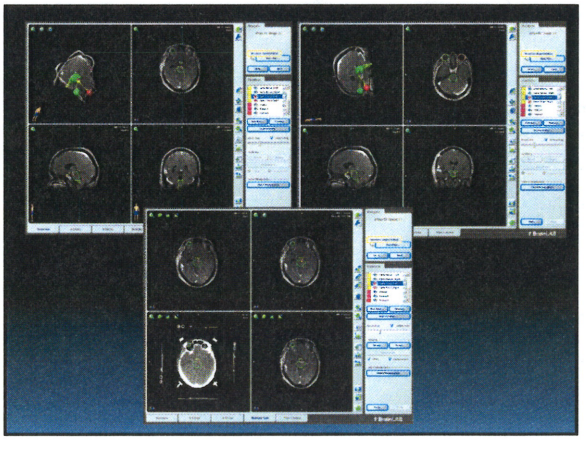
- operacija zasevka d temporoparietalno
- obsevanje celih možgan
  - TD 30 Gy #10 frakcij a 3 Gy

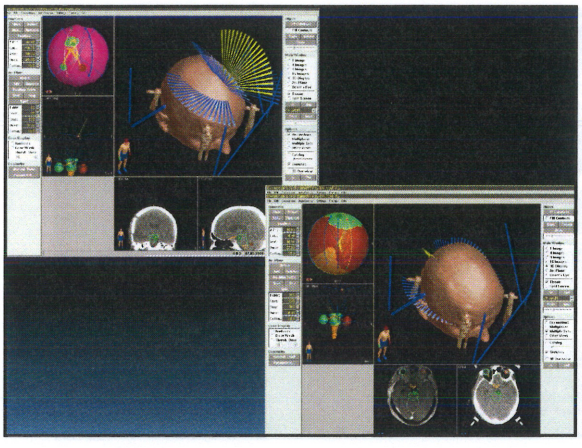
PRIKAZ PRIMERA

- SRS vseh treh rezidualnih lezij
  - l. frontalno 20 Gy (80%) na rob PTV
  - l. cerebralni pedunkel 18 Gy (80%) na rob PTV
  - l. cerebelarna hemisfera 18 Gy (80%) na rob PTV

PRIKAZ PRIMERA

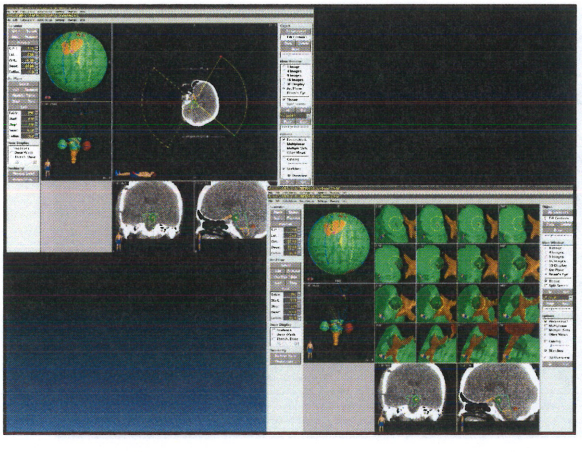
- pred SRS bolnik opravi MRI za načrtovanje zdravljenja
- T1, s kontrastom, debelina rezine 0,8 mm
  - poleg odstranjene metastaze in metastaze v ponsu še 2 metastazi, 6 mm l frontalno, 7 mm medialno v l cerebelarni hemisferi
  - RPA razred II

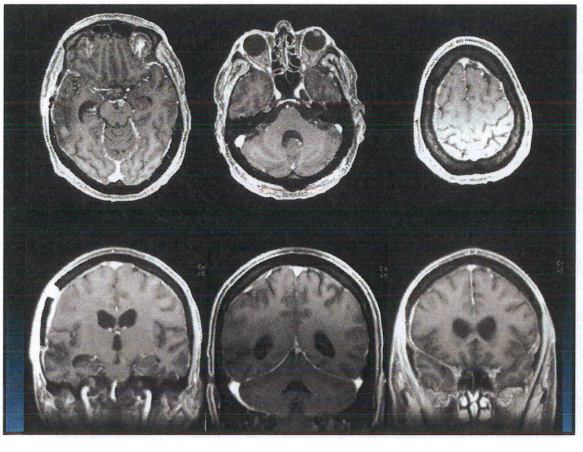


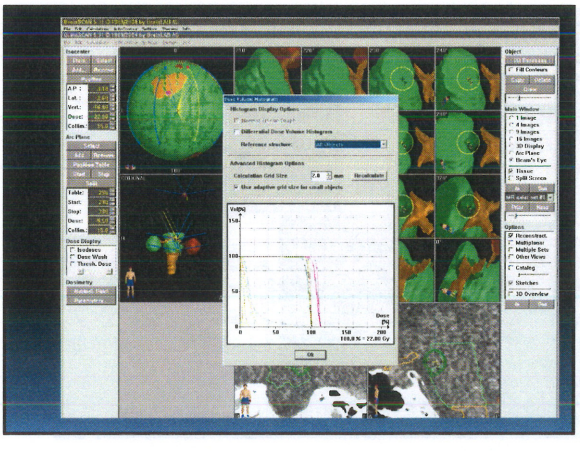


PRIKAZ PRIMERA

- junij 2009
- kontrolni MRI CŽS
  - 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.







PRIKAZ PRIMERA

- pri bolniku smo z uporabo kirurške odstranitve večje metastaze in SRS treh manjših metastaz in obsevanja celih možgan dosegli kontrolo bolezni v centralnem živčevju
- bolnik je prejemal tudi temozolomid kot sistemsko terapijo zaradi bolezni izven centralnega živčevja

DRUGI PRIMERI

- Leta 1012: 5 bolnikov z melanomom SRS
- Leta 2013: 3 bolniki z melanomom SRS, 1 hfSRT
- Leta 2014: 6 bolnikov z melanomom SRS (1 bolnik 2x)

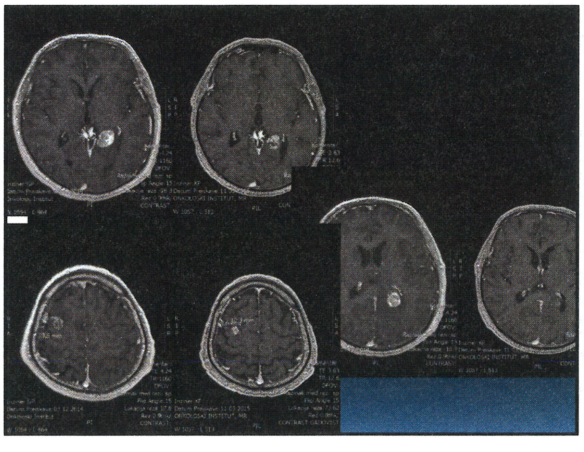
PRIKAZ PRIMERA (2)

- RPA razred I
- SRS: 20 Gy in 22,5 Gy na posamezno lezijo
- WBRT: 30 Gy # 10 fr po 3 Gy
- konzilij: ni drugih lokalizacija
  - spremljanje
- MR: marec 2015
  - zmanjšanje lezij, po RECIST stagnacija
  - ni drugih lezij

DRUGI PRIMERI

- Število zasevkov 1 – 5
- Sednje prež. 7 mes.
- Odvisno od RPA





PRIKAZ PRIMERA (2)

- bolnik 67 let
- 2013 op tumorja ledveno (Breslow > 6)
- reekscizija, SNB, iliako-ingvinalna limfadenektomija (ingvinalno 4/11)
- november 2014, zmedenost, glavobol
  - CT :lezija 1 cm, L okcipitalno
  - MR: 2 cm ob okcipitalnem rogu l. str ventrikla
    1 cm desno frontalno kortikalno

PRIKAZ PRIMERA (3)

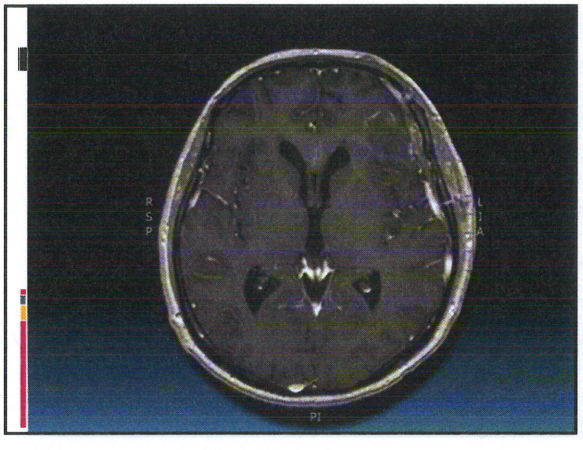
- bolnik 49 let
- operacija in SNB 2009
- ugotovljene m. v pljučih, podkožju, skeletu
  - RT kostnih zasevkov
  - ipilimumab
- februar 2014, nevrološko poslabšanje, 2 zasevka
- operacija enega zasevka

PRIKAZ PRIMERA (3)

- RPA razred II
- WBRT 30 Gy # 10 fr po 3 Gy
- SRS 22,5 Gy na preostalo lezijo
- nevrološko stanje dobro
- jan 2015 progres v hrbtenjači

PRIKAZ PRIMERA (4)

- odločitev za SRS (RPA razred 2)
- SPGR MR za načrtovanje obsevanja
  - op. defekt, še 5 lezij
- odločitev za SRS 16 Gy na vsako lezijo
- tu B-RAF pozitiven ➡ vemurafenib
- jeseni simptomatsko poslabšanje
- MR porast 2 zasevkov ➡ temozolomid

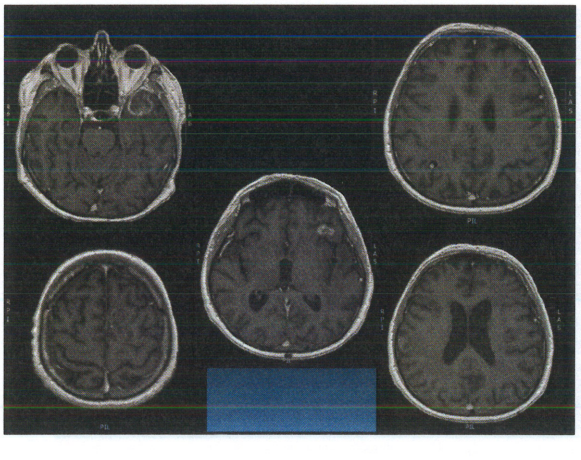


PRIKAZ PRIMERA (4)

- odločitev za poiskus ponovne SRS
  - RPA razred 2
  - progres v op področju in izven visokodoznega področja
- SRS 12 in 17 Gy
- poslabšanje z krvavitvijo v zasevke (1 v SRS področju, v več novih zasevkov)
- ipilimumab x2
- novo poslabšanje (krvavitve)
- umrl marec 2015

PRIKAZ PRIMERA (4)

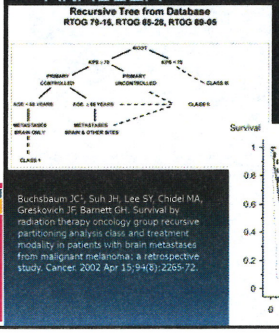
- bolnik 58 let
- prva prezentacija 3 možganski zasevki
- operacija večjega zasevka jan 2014
- m. jetra, lgl kardiofrenični kot desno
- histološko v možganih zasevek melanoma
- dermatolog – prim. lezija na hrbtu
- WBRT 30 Gy # 10 fr po 3 Gy



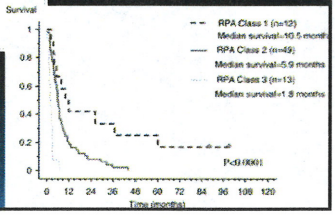
STEREOTAKTIČNA RADIOKIRURGIJA

- Indikacija:
  - metastaze solidnih tumorjev
  - arteriovenske malformacije
  - funkcionalne motnje
- običajno okvir z vijaki ali masko
- NovalisTX prehod na IGRT:
  - možno brez okvirja
  - in vivo lokalizacija s CT ali RTG
  - več odmerkov
- EORTC 22952-26001 tudi obsevanje celih možgan
- prehod izven CZS

REKURZIVNA PARTICIJSKA ANALIZA



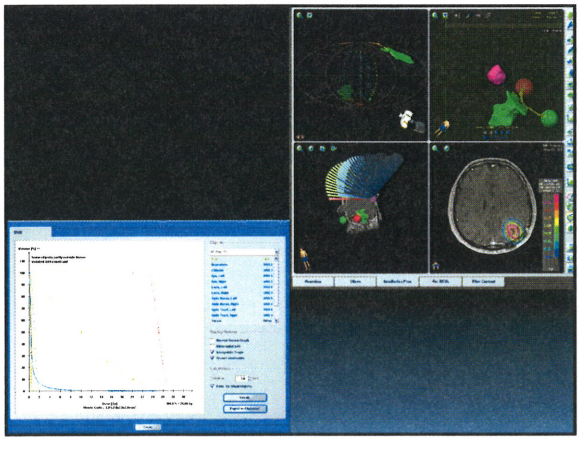
Buchsbaum JC[1], Suh JH, Lee SY, Chidel MA, Greskovich JF, Barnett GH. Survival by radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis class and treatment modality in patients with brain metastases from malignant melanoma: a retrospective study. Cancer. 2002 Apr 15;94(8):2265-72.





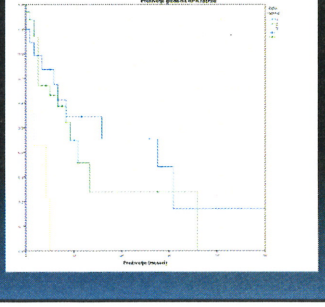
REKURZIVNA PARTICIJSKA ANALIZA

- Rekurzivna particijska analiza razvrsti bolnike v razrede, glede na katere se odločamo o lokalnem zdravljenju
- Bolniki v RPA razredu I imajo koristi od zdravljenja, razred II – nekateri imajo koristi od zdravljenja, razred III – ni koristi od zdravljenja



POMEN RPA RAZREDOV

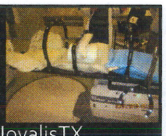
slovenski podatki



ZAKLJUČKI

- Stereotaktična radiokirurgija je učinkovito orodje za paliacijo omejenega števila možganskih zasevkov
  - postopek je enakovreden operativnemu zdravljenju
  - ni invaziven
  - ambulanten
- gre za lokalno zdravljenje
- samo bolniki RPA I in II imajo korist

ZAKLJUČKI



- v letu 2010 na OI pričel obratovati NovalisTX
- v načrtu pričetek ekstrakranialne stereotaksije (pripravljeni fiksacijski pripomočki, v pripravi protokol, potekajo meritve)
  - solitarne lezije v hrbtenici (pilotno 3 bolniki)
  - pljuča (narejen 1. 4D CT bolnik, obsevanje še klasično)
  - jetra (MR + PET-CT)
  - prostata ?
  - ....



ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA

PRIMER ZDRAVLJENJA Z ELEKTROKEMOTERAPIJO

N. Glumac, M. Snoj, G. Serša

11. šola melanoma

Ljubljana, 20.3.2015

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

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^3)
- Interval med injekcijo cisplatina in aplikacijo električnih impulzov je med 1 in 8 minutami
- Električni impulzi dolžine 100 µs, 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

- FILM

KOKIC NE STREŽEMO

PRIMER BOLNICE

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

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

PRIMER BOLNICE

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

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

ELEKTROKEMOTERAPIJA

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

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

11. šola melanoma

THE END