

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
Sekcija internistične onkologije
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Sektor internistične onkologije
KATEDRA ZA ONKOLOGIJO

DVANAJSTA ŠOLA O MELANOMU

Organizator:
Slovensko zdravniško društvo,
Sekcija internistične onkologije,
Onkološki inštitut Ljubljana,
Sektor internistične onkologije
ter Katedra za onkologijo.

Ljubljana, dne 4. marca 2016

Naslov: Dvanajsta šola melanoma

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



M. 16823

DVANAJSTA ŠOLA O MELANOMU

dne 4. marca 2016

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 Strojman, 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 Strojman, dr. med.
- 12.05 – 12.25** **Sistemska adjuvantno zdravljenje melanoma**
izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 12.20 – 12.45** **Razprava**




- 12.45 – 13.30** **Kosilo**
- 13.30 – 13.50** **Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma - imunoterapija**
izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 13.50 – 14.10** **Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma - tarčna terapija**
Marko Boc, dr. med.
- 14.10 – 14.25** **Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma - kemoterapija**
dr. Martina Reberšek, dr. med
- 14.25 – 14.40** **Klinična pot obravnave bolnika z melanomom in multidisciplinarni pristop k zdravljenju**
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.
izr. prof. 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: dr. Barbara Perič, dr. med.
- ~ **Z vidika internista onkologa (45 min):**
Primer 5: Marija Ignjatović, dr. med., Matej Pernek, dr. med.,
izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
Primer 6: Nežka Hribernik, dr. med., dr. Martina Reberšek, dr. med.,
Primer 7: Nina Fokter Dovnik, dr. med.,
mag. Zvezdana Hlebanja, dr. med.
- ~ **Z vidika radioterapevta (15 min):**
Primer 8: prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.,
mag. Uroš Smrdel, dr. med.
- ~ **Primer elektrokemoterapije (15 min):**
Primer 9: dr. Nebojša Glumac, dr. med., prof. dr. Gregor Serša
- 17.30 – 18.00** **Razprava in zaključki**



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 preventve

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

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

Garbe C, Buttner P, Weiss J, Sauer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multimer case-control study of the central malignant melanoma Registry of German Dermatological Society. J Invest Dermatol 2004; 122(2): 685-9.

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

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

Melanocitni nevusi

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

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

Atipični melanocitni nevusi

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

* sindrom atipičnih nevusov

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

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM :

- redke pojave: 3: 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**
- živiljsko tveganje za razvoj KM iz MN do 80. leta starosti za osebo staro 20 let:
0,03 % (1 na 3.164) za moške in **0,009 %** (1 na 10.800) za ženske
- za N+ melanome značilen fenotip z velikim številom nevusov
- značilna za **mlajše bolnike** **trup** **površinsko rastoči tip KM (SSM)** **tanjša KM**

Maligna transformacija melanocitnih nevusov (N + melanomi)

Tsao H, Bevilacqua C, Goggins W. The transformation rate of moles into cutaneous melanoma. *Archives of Dermatology* 2003; 139: 382-8

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

Barva kože in las

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

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

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

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

Družinska obremenjenost s KM

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

Roberts DLI, Amstey AV, Barlow RJ, Cox MH on behalf of the British Association of dermatologist and Newton Bishop JA, Corrie PG, Evans J, Gore M E, Hall PR, Kishnam N on behalf of the Melanoma Study Group UK. Guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002; 146:7-37

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

Kongenitalni nevusi (KMN)

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

Kriegel S, Hauck M A, Scharf T. Melanoma risk in congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1-8

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

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

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

KM in druge oblike kožnega raka

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

Aktinične okvare kože

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

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

diagnostične in terapevtske odločitve ob sodobni organizaciji dela

Kaj je dermoskopija ?



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



Strukture v koži

Unna (1885):

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



dermatoskopija



NI NADOMESTEK HISTOLOGIJE

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

primarna in sekundarna preventiva

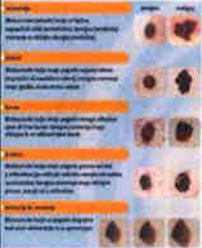
Primarna preventiva

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

"Soproga je bila tista, ki ga je opozorila na nevsakdanje znamenje, vendar se na njena priporočila, naj obišče dermatologa, na začetku ni odzval. Ker je kot vsaka mlada mama pogosto preveč zaščitnika do svoje družine. In je jemal nekoliko z rezerv. Pravo resnejše opozorilo so prinesle fotografije malignih znamenj, ki si jih je ogledal v stidbi!"

Jani Milerman, 32 letni očka dveh deklet



- 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

Caio P, Sakata C. Melanocyte nevii. In: Wilkerson H ed. Evidence based dermatology 2nd ed. Elsevier Publishing, Oxford 2004, 339

Priloga 1 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 2 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 3 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 4 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 5 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 6 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 7 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 8 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 9 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 10 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 11 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 12 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 13 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 14 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 15 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 16 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 17 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 18 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 19 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 20 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 21 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 22 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 23 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 24 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 25 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 26 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 27 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 28 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 29 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 30 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 31 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 32 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 33 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 34 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 35 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 36 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 37 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 38 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 39 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 40 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 41 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 42 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 43 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 44 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 45 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 46 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 47 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 48 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 49 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 50 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 51 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 52 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 53 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 54 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 55 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 56 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 57 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 58 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 59 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 60 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 61 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 62 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 63 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 64 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 65 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 66 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 67 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 68 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 69 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 70 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 71 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 72 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 73 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 74 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 75 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 76 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 77 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 78 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 79 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 80 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 81 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 82 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 83 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 84 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 85 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 86 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 87 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 88 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 89 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 90 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 91 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 92 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 93 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 94 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 95 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 96 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 97 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 98 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 99 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

Priloga 100 k Zakonu o varnosti pri uporabi sonarjnih svetil (ZSVS), 12.12.2009

preventiva na primarni ravni

- lastno izobraževanje
nagrade za oblikovanje suspektnih lezij na koži v stari odločitvi
- načrtno vzpodbujanje samopregledovanja kože
- poznavanje strokovnih smernic za obravnavo bolnika s suspektno lezijo na koži oz. po KM
- presejalni pregledi?
kajenje ginekoloških s povečanim tveganjem za razvoj KM (vaje) / otrobi?

sekundarna preventiva s strani dermatologov

- diagnostika suspektnih lezij na koži
terapija
- presejalni pregledi?
družna dermatologija
svetloba
- pregledovanje bolnikov po primarnem melanomu
digitalna dermoskopija
- pregledovanje bolnikov s povečanim tveganjem za razvoj KM

Slikovne preiskave pri bolnikih z malignim melanomom

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

Oddelek za radiologijo, OI

marec 2015

Slikovne preiskave pri MM

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

Slikovne preiskave

Morfološke :

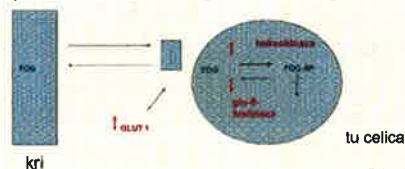
- ♦ UZ
- ♦ Rtg
- ♦ CT
- ♦ MR

Funkcionalne:

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

PET/CT

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



Z dovoljenjem dr. Vidgerar

PET/CT

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

PET/CT- lažno pozitivno kopičenje

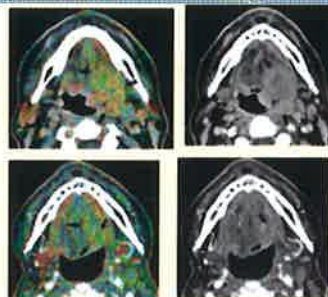
- ♦ po punkciji ali oper. posegu (celjenje rane)
- ♦ fiziološko
- ♦ rastni faktorji (kopičenje v kostnem mozgu in vranici)
- ♦ benigne lezije (priželjc, paratroid. adenom, ginekomastija, polipi, miomi)
- ♦ po radio in/ali kemoterapiji
- ♦ artefakti



PET/CT- lažno negativno kopičenje

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

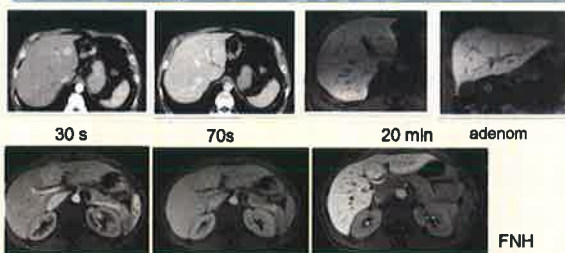
Perfuzija



Visok BV pred th

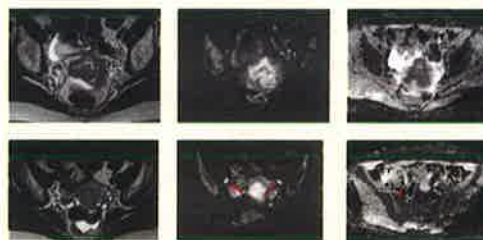
Znižan BV po RT in KT (cisplatin in 40 Gy)

MR – specifična KS



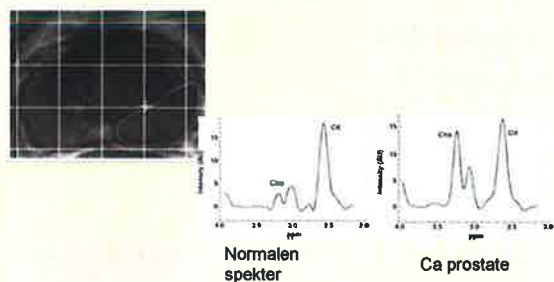
Gd – EOB -DTPA ekstravaskularno in jetno spec. KS

MR-difuzija (DWI)



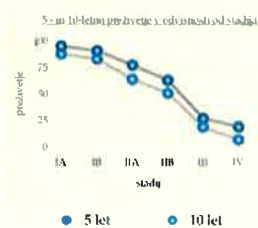
Restrikcija prostega gibanja molekul vode v tkivu

Spektroskopija



Napovedni dejavniki -MM

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



Postopek ob sumu na MM

- 1
❖ Diagnostična ekscizija sumljive pigmentne lezije (PL) z varnostnim robom 2- 5 mm
- 2
❖ Radikalna ekscizija in biopsija varovalne bezgavke (BVB)
- 3
❖ Disekcija bezgavčne lože

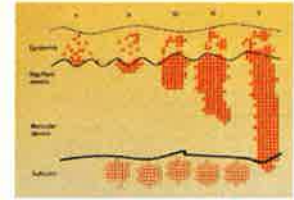


Hočevar in sod. Klinična pot. OI, 2007

Biopsija varovalne bezgavke (BVB)

Je indicirana pri vseh bolnikih z MM, ki so:

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



Clarkov nivo invazije, (Champion: Textbook of Dermatology 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 al., Br J Dermatol, 2000.
Bieder 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)

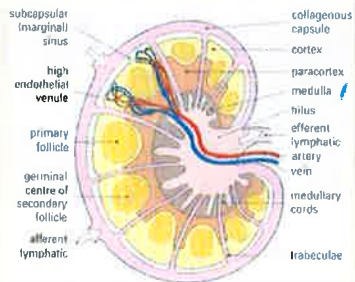
- ❖ je minimalno invazivna
- ❖ zanesljivo pokaže prizadetost regionalnih bezgavk
- ❖ opredeli bolnike z okultnimi metastazami, pri katerih nato napravimo terapevtsko disekcijo celotne bezgavčne lože

Morton et al. Arch Surg. 1992

UZ bezgavčne lože

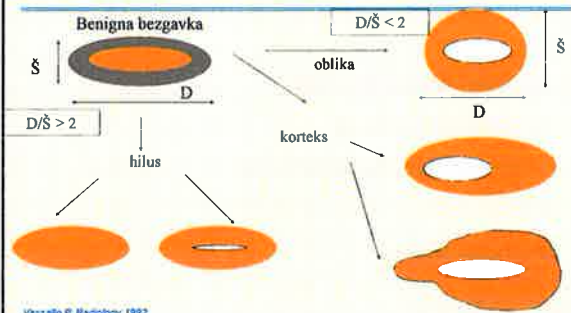
- ❖ Neinvazivna metoda
- ❖ Relativno poceni
- ❖ Dostopna
- ❖ Izmerimo največji premer bezgavke
- ❖ Odvisna od izvajalca

Reaktivna bezgavka



Rivik Immunology 2000

Spremembe v bezgavkah



Vassallo FI 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/S



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.* Jom Surg Oncol 2003

Sitaric E. An Surg Oncol 2005

Slikovne preiskave za zamejitev MM

STADIJ	Preiskave za zamejitev bolezni
stadij 0, IA, IB, IIA, IIB	zamejilvene 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 : Smerice In klin. pot..., 2010

Progres pljuča



CT je superioren nad rtg.p.c.

UZ preiskava trebuha - MM



UZ – jetrne metastaze

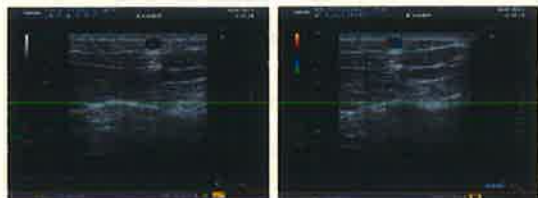
UZ region. bezgavčne lože- follow up

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



Wang H, et al. Cancer 2009
and others [14, 2012]

In-transit metastaza



Razsoj MM

- ♦ pljuča
- ♦ jetra
- ♦ cZS
- ♦ skelet
- ♦ GI trakt

Ponovitev bolezni- CT

MM najpogosteje zaseva v pljuča



CT- pljučna metastaza

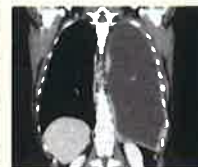
MM- plevra



september 09

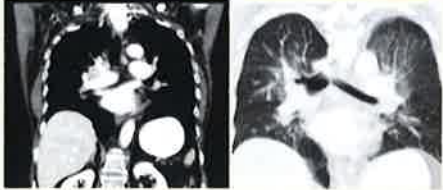


november 09



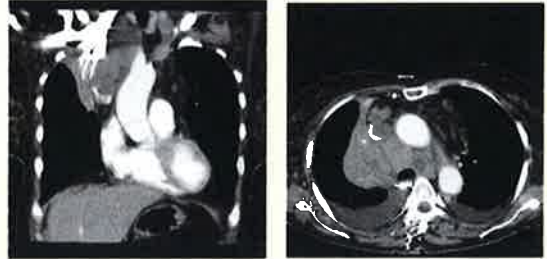
november 09

Razsoj mediastinum

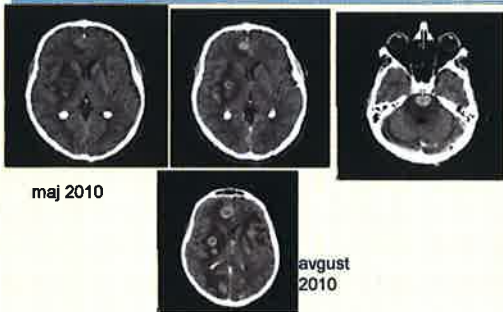


mediastinalne bezgavke in posledična obstrukcija

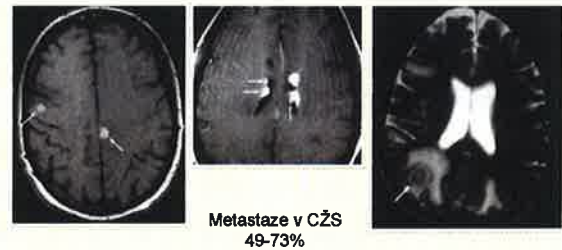
Sindrom zgornje vene cave



MM- progres v CŽŠ



MM- možganske metastaze



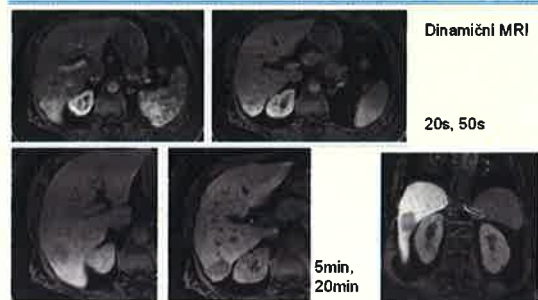
©2001 by Radiological Society of North America

MM – infiltracija dure in orbite

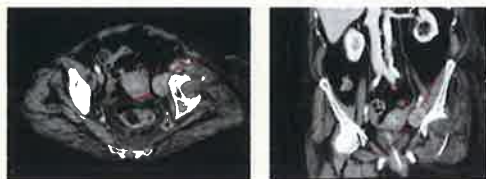


©2001 by Radiological Society of North America

MM – ponovitev bolezni



Ponovitev bolezni - CT



Metastaza L ingvinalno

Ponovitev bolezni



tromb v D iliak.veni

Zakaj potrebujemo kriterije za oceno odgovora (response evaluation)

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

RECIST - response evaluation criteria in solid tumors

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

RECIST- osnovna preiskava

Tarčne
lezije

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

Ne-tarčne lezije

- opišemo v izvidu

Ocena odgovora na zdravljenje

RECIST KRITERIJI

POPOLN ODGOVOR
(complete response) - CR

vse tarčne lezije so izginate
vsa bezvezla so prečno ≤ 10 mm

REGRES

zmanjšanje vsote maksimalnih premerov > 30 %

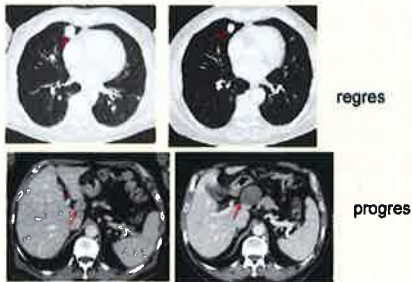
PROGRES

povečanje vsote maksimalnih premerov > 20%
Absolutno povečanje > 5 mm
Nestanak vsaj ene nove lezije

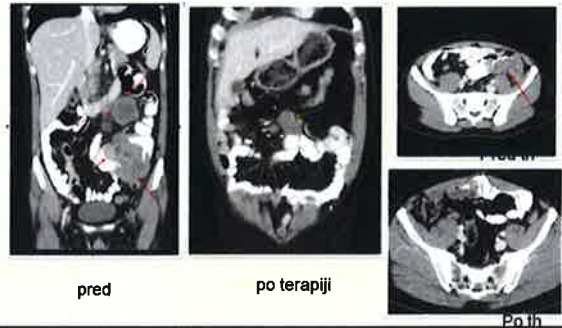
STAGNACIJA

Spremembe ne zadoščajo kriterijem za progres ali regres

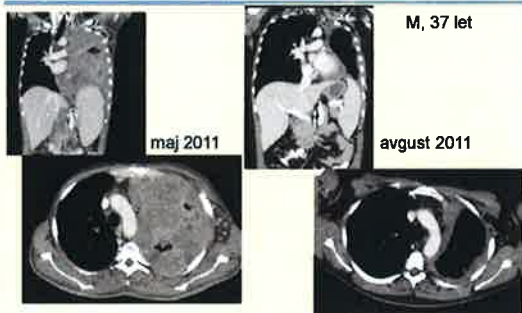
Ocena odgovora na terapijo



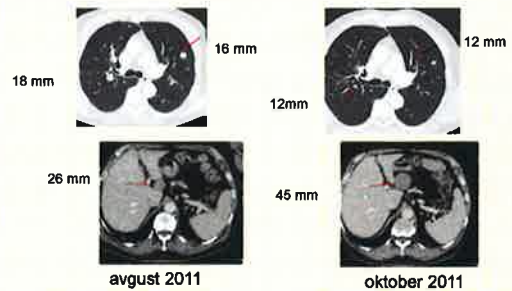
RECIST - regres



Odgovor na zdravljenje – biološko zdravilo



Odgovor na zdravljenje – dvojen učinek, 67-letni moški



HVALA ZA POZORNOST



VLOGA PATOLOGA V DIAGNOSTIKI MELANOMA

Boštjan Luzar
Inštitut za patologijo
Medicinska fakulteta Ljubljana
Slovenija

VLOGA PATOLOGA V DIAGNOSTIKI MELANOMA - PREGLED PREDAVANJA -



ZAKAJ JE HISTOLOŠKA ANALIZA MELANOCITNIH LEZIJ LAHKO PROBLEMATIČNA



HISTOLOŠKI KRITERIJI ZA MELANOM



HISTOLOŠKE RAZLIČICE MELANOMA



STANDARDIZIRANI HISTOLOŠKI IZVID

Nekaj dejstev o melanocitnih lezijah

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

Maligna lezija, opredeljena kot benigna

- Dezmoplastični/nevrotropni melanom
- Nevoidni melanom
- Spizoidni melanom

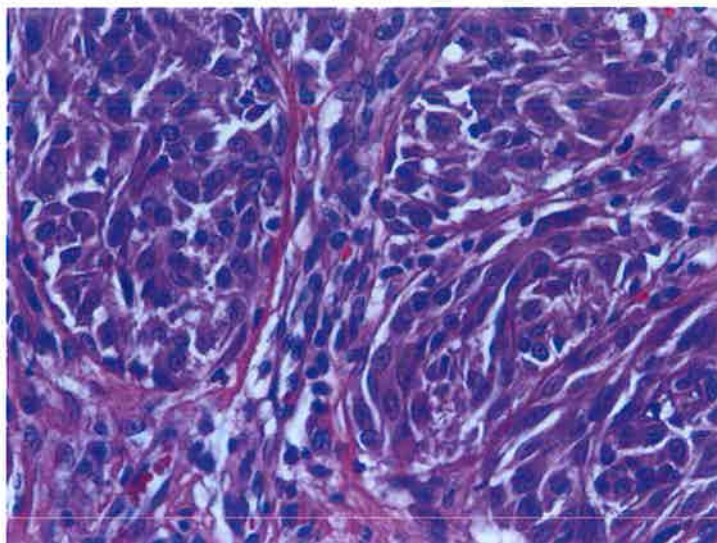
Benigna lezija, opredeljena kot maligna

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

Nekaj dejstev o melanocitnih lezijah



SPEKTER SPITZOIDNIH LEZIJ



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

Pedram Gerami, MD,*† Klats Busam, MD,‡ Alistair Cochran, MD,§ Martin G. Cook, MD,||
Lyn M. Duncan, MD,* David E. Elder, MB, ChB, FRCPA,¶ Douglas R. Fullen, MD,**††
Joan Guitari, 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 Weiner, MS,†††
Alfred Rademaker, PhD,††† and Raymond L. Barnhill, MD§

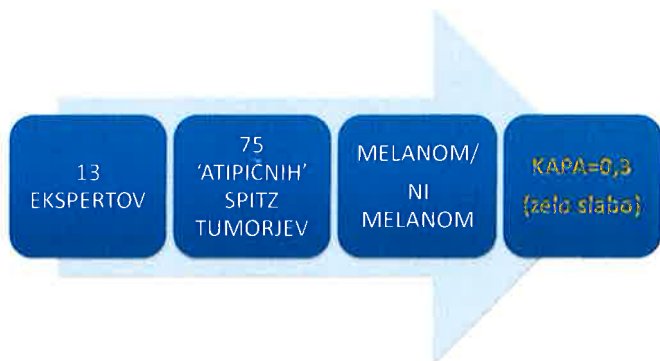
Abstract: Predicting clinical behavior of atypical Spitz tumors remains problematic. In this study, we assessed interobserver agreement of diagnosis by 13 expert dermatopathologists for atypical Spitz tumors (n = 73). We determined which histomorphologic features were most heavily weighted for their diagnostic significance by the experts and also which histomorphologic features had a statistically significant correlation with clinical outcome. There was a low interobserver agreement among the experts in categorizing lesions as malignant versus nonmalignant ($\kappa = 0.30$). The histomorphologic features that were given the most diagnostic significance by the

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

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

Key Words: melanoma, atypical Spitz tumor, Spitz tumor, Spitz nevus, spitzoid melanoma, interobserver
(*Am J Surg Pathol* 2014;38:934-940)

ATYPICAL SPITZ TUMOR - Konceptualni problem -

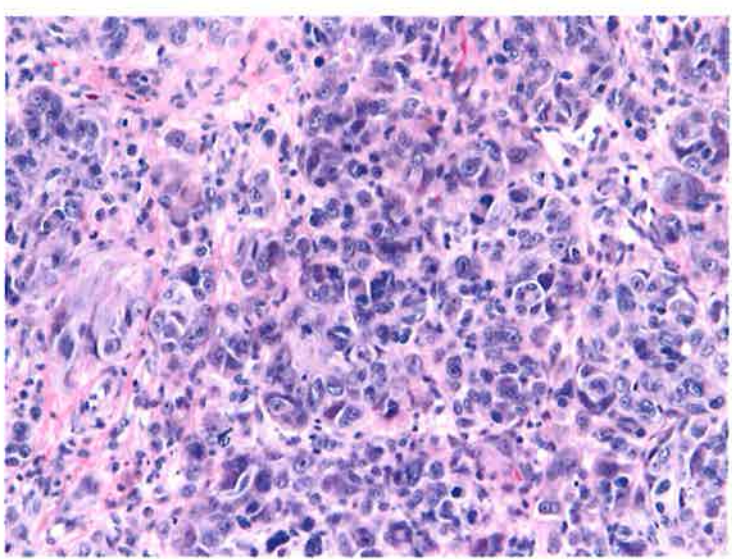
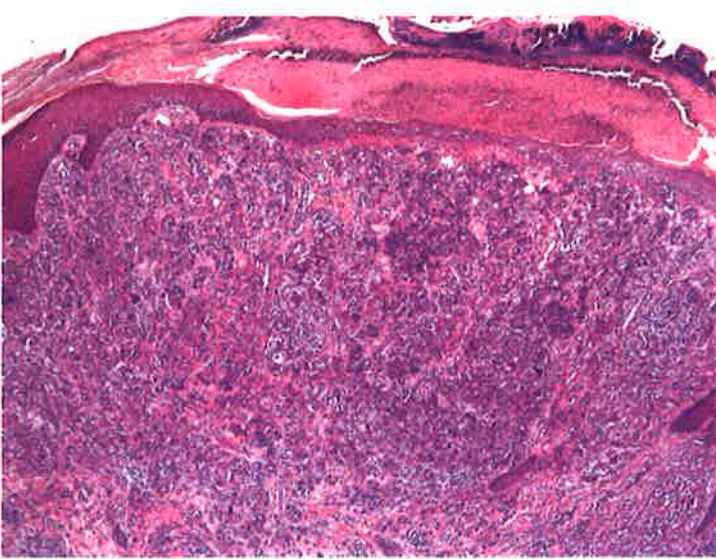
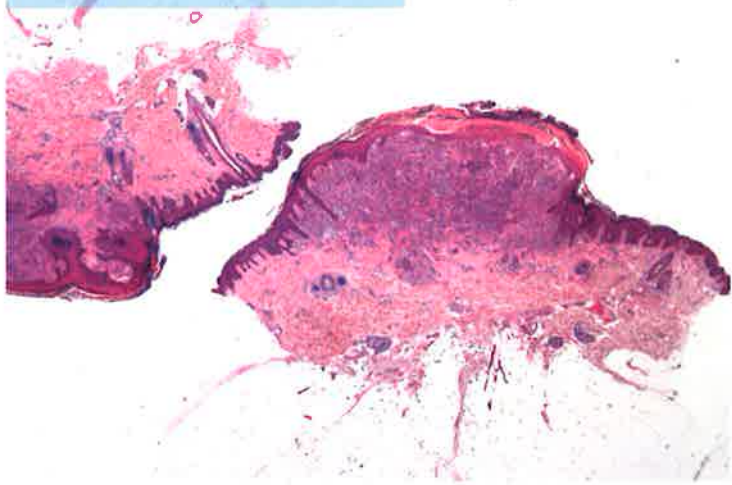


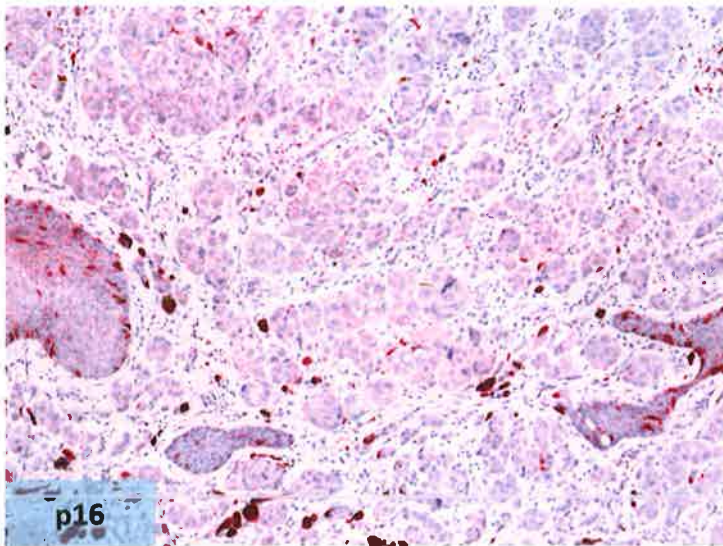
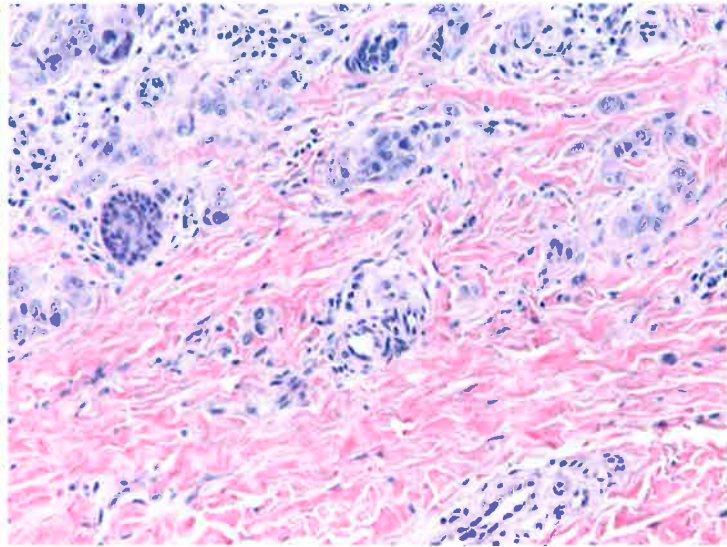
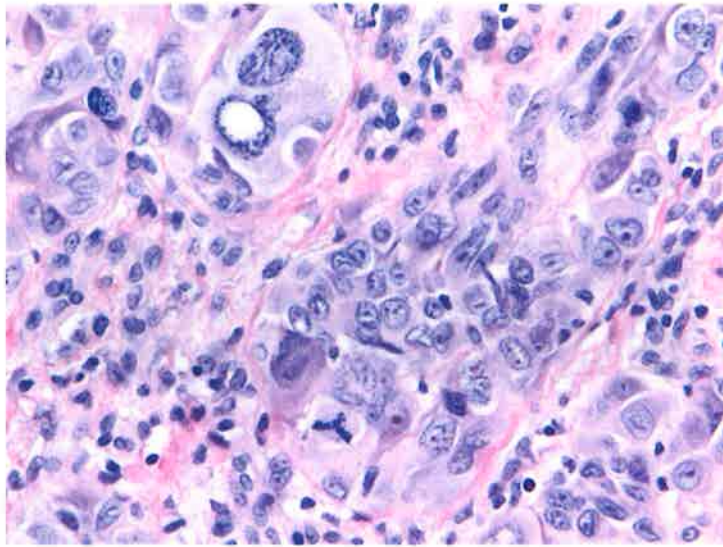
- PAGETOIDNA PROLIFERACIJA
- PORABA EPIDERMISA
- MATURACIJA
- LIMFATIČNI AGREGATI



NIMAJO NAPOVEDNE VREDNOSTI

FANTEK, STAR 2 LETI, 1 MESEC





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

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

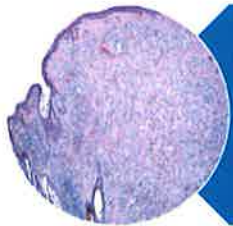
Abstract: The use of molecular diagnostic methods such as fluorescence in situ hybridization (FISH) for challenging melanocytic neoplasms is becoming more widespread. In light of the diagnostic difficulty they pose, spitzoid melanocytic neoplasms constitute an area of greatest potential utilization. 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%



WIESNERJEV NEVUS (BAP-om)

WIESNERJEV MELANOCITNI NEVUS

DVE NEODVISNI DRUŽINI

1. **MULTIPLE KOŽNE SPREMEMBE**
2. EPITELIOIDNA SPITZOIDNA MORFOLOGIJA
3. DRUGA DEKADA ŽIVLJENJA
4. POVEČANO TVEGANJE ZA MELANOM: KOŽA, OČESNO OZADJE

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



PICTURE COURTESY OF ZLATKO MARUŠIĆ, MD



PICTURE COURTESY OF ZLATKO MARUŠIĆ, MD

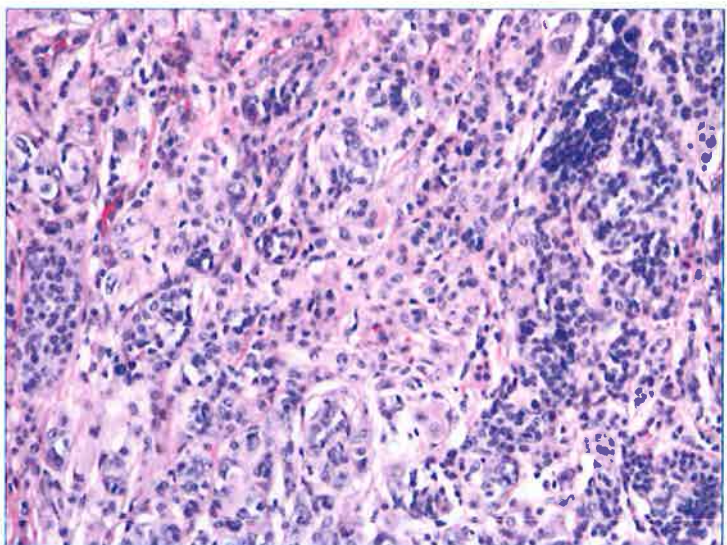
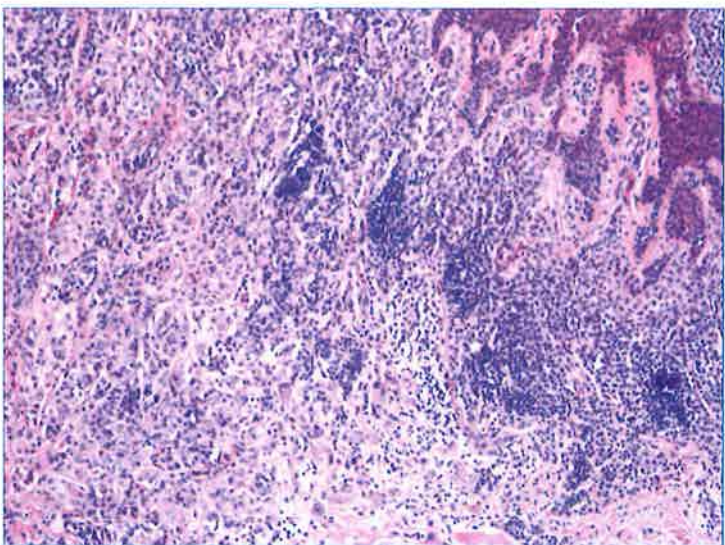
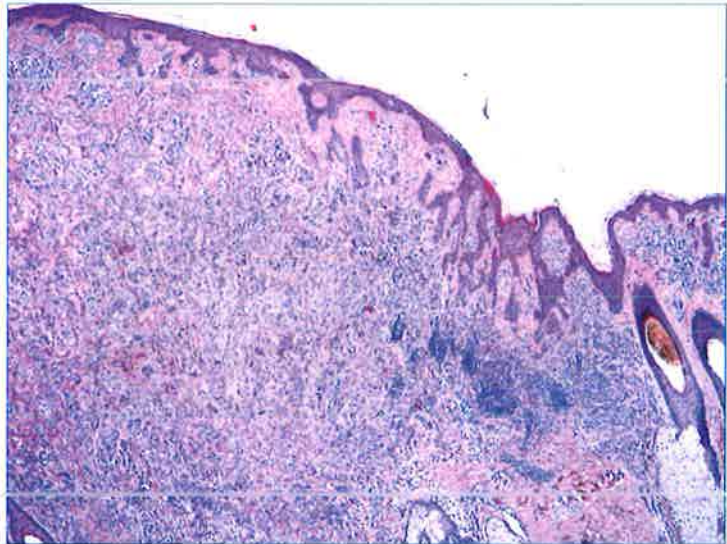
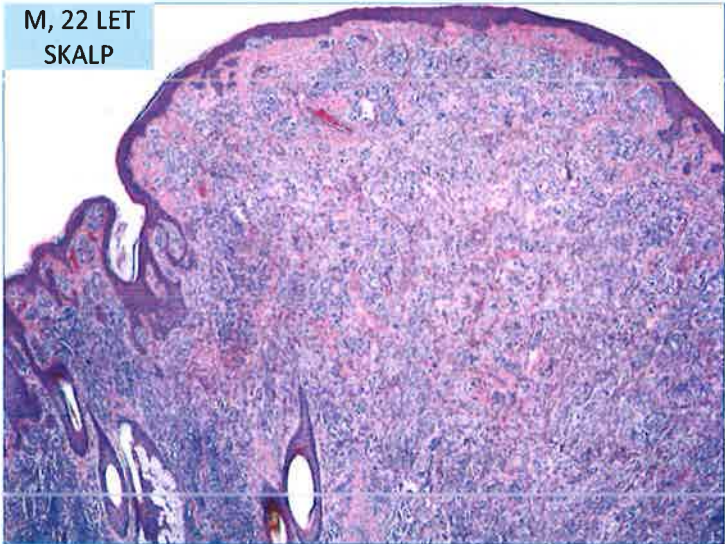


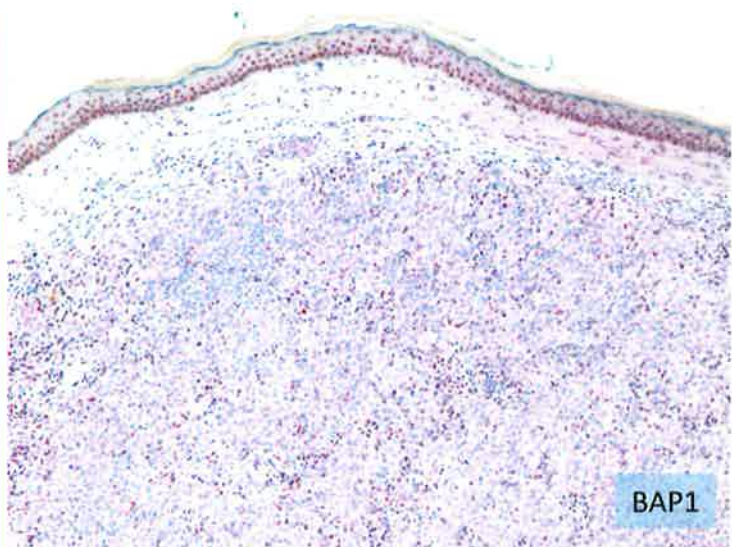
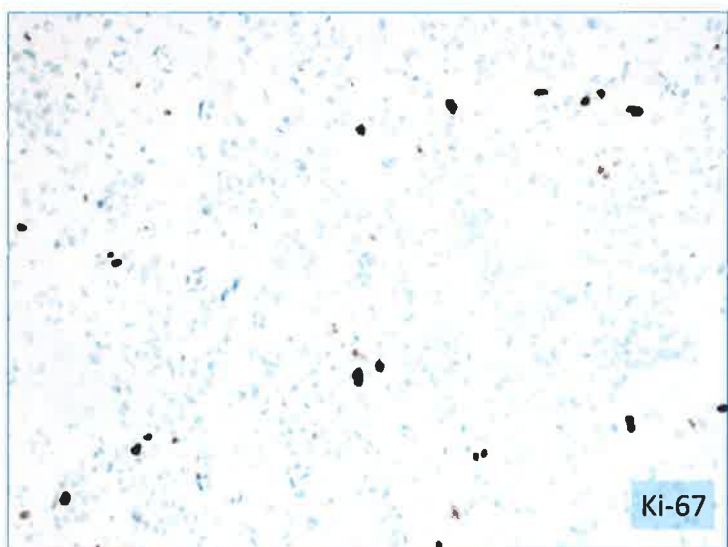
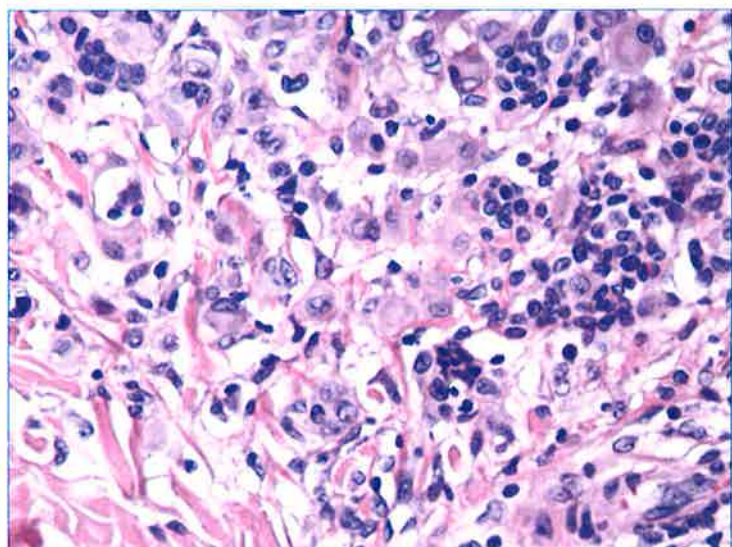
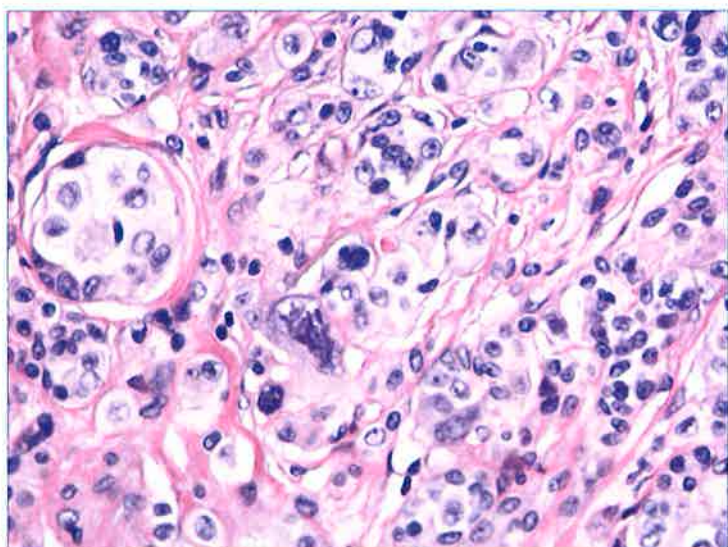
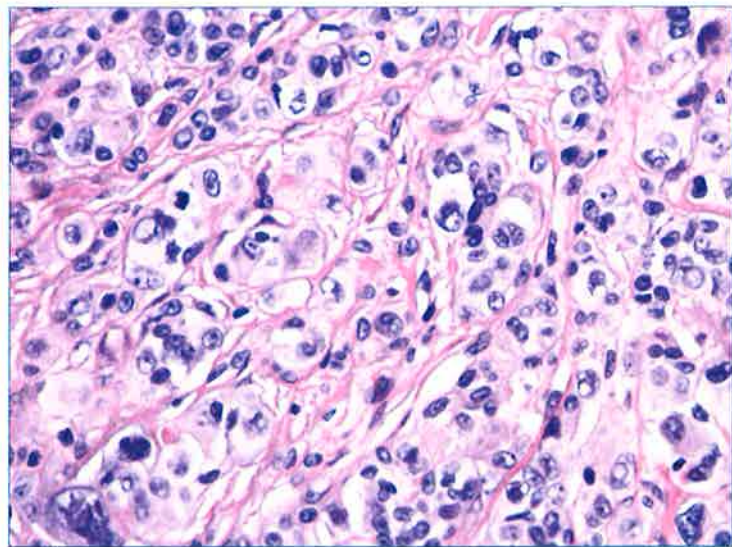
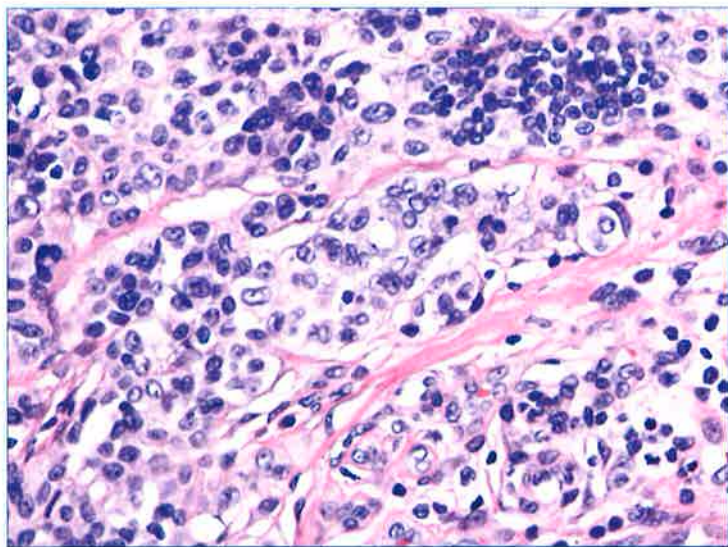
PICTURE COURTESY OF ZLATKO MARUŠIĆ, MD

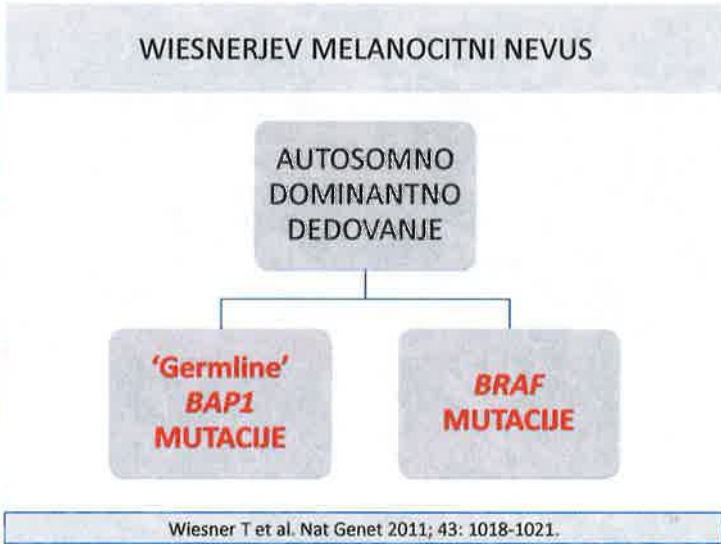
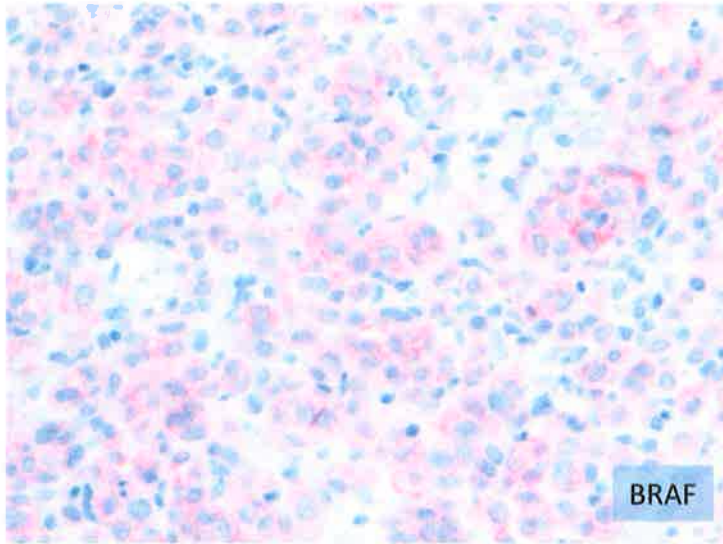


PICTURE COURTESY OF ZLATKO MARUŠIĆ, MD

M, 22 LET
SKALP

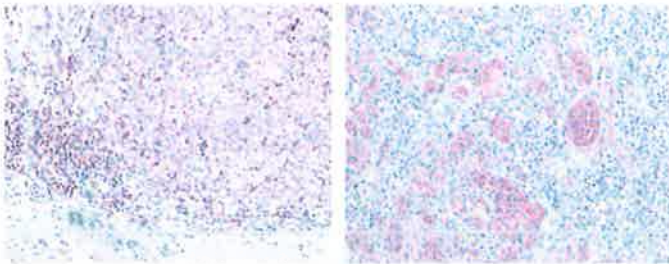






WIESNERJEV MELANOCITNI NEVUS
- Molekularna genetika -

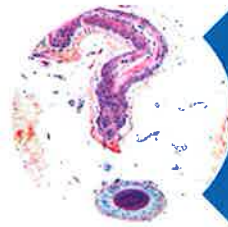
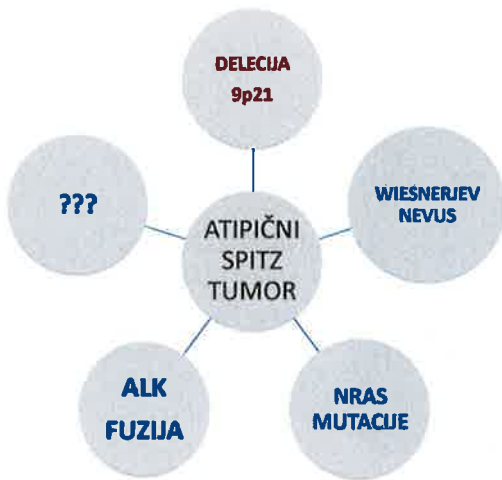
- Mutacija *BAP1* gena
– izguba ekspresije *BAP1* proteina
- Mutacija *BRAF* gena
– *BRAF* V600E



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





NAJPOGOSTEJŠI
VZROKI
NEUSTREZNIH
DIAGNOZ

Najpogostejši vzroki neustreznih diagnoz



Neustrezen vzorec za histološko preiskavo



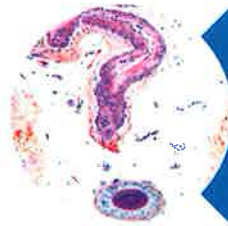
Neustrezni klinični podatki



Pomanjkanje izkušenj patologa



Subjektivnost histoloških parametrov za oceno melanocitnih sprememb

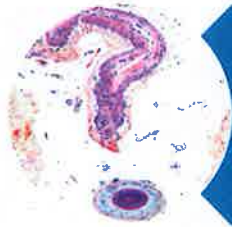


NEUSTREZEN
VZOREC



DELNE EKSCIZIJA/BIOPSIJA

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



KLINIČNI PODATKI

KLINIČNI PODATKI

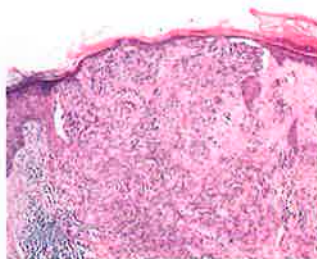
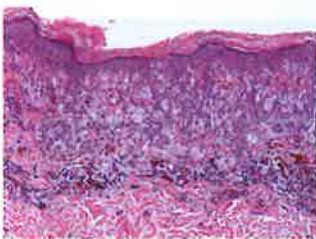
- LOKALIZACIJA
- STAROST
- ANAMNEZA
 - koliko časa
 - kako hitro
 - predhodni posegi
 - ...

ZAKAJ JE POMEMBNA STAROST BOLNIKA?

ZAKAJ JE POMEMBEN PODATEK O PREDHODNEM POSEGU?

5 let

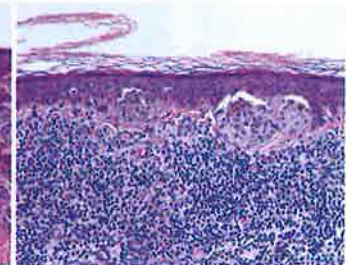
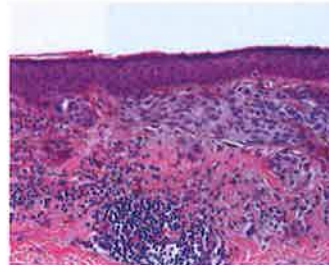
68 let



Spitz nevus / Spitzoidni melanom

55 let

15 let

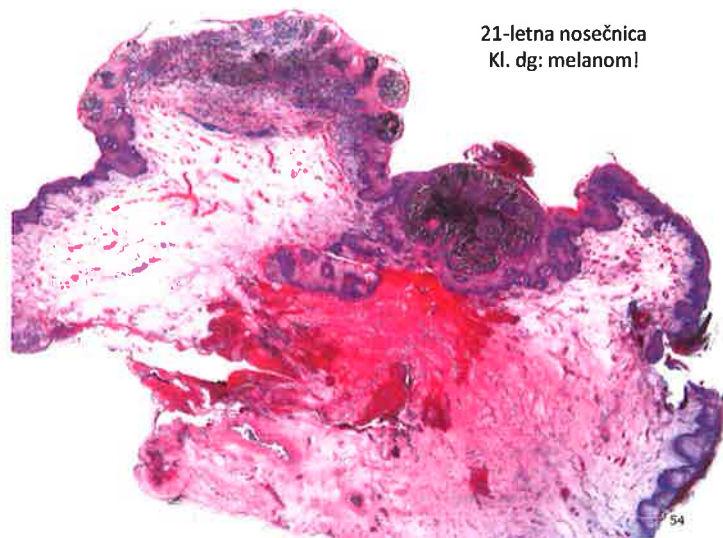


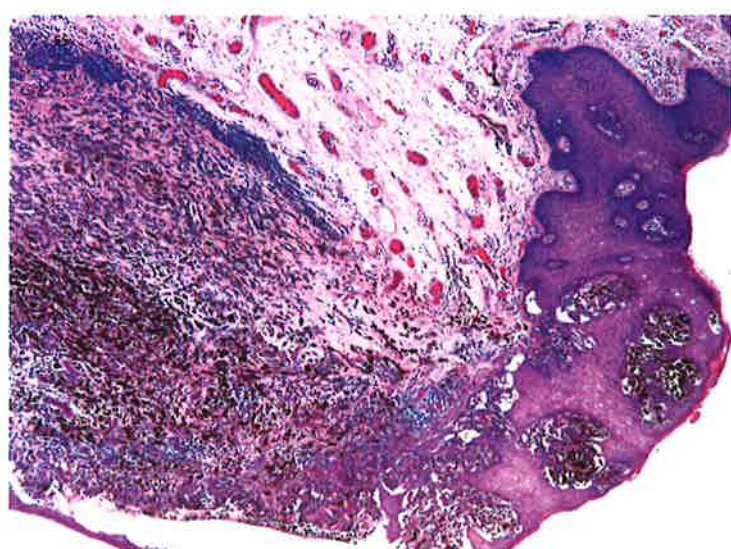
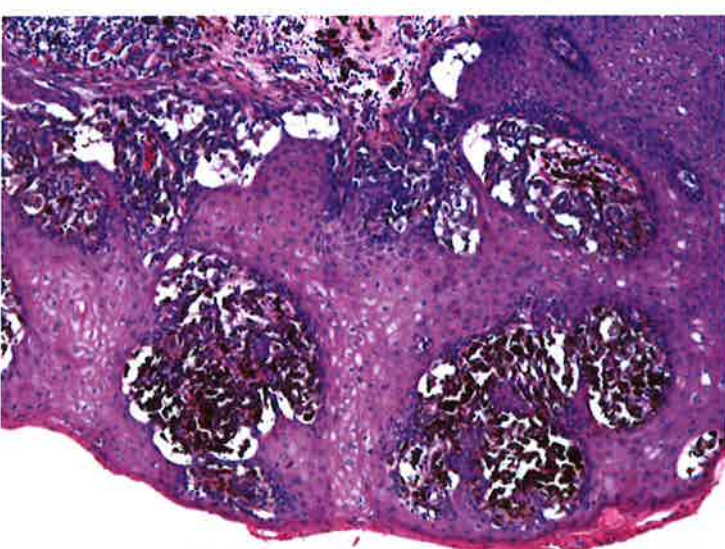
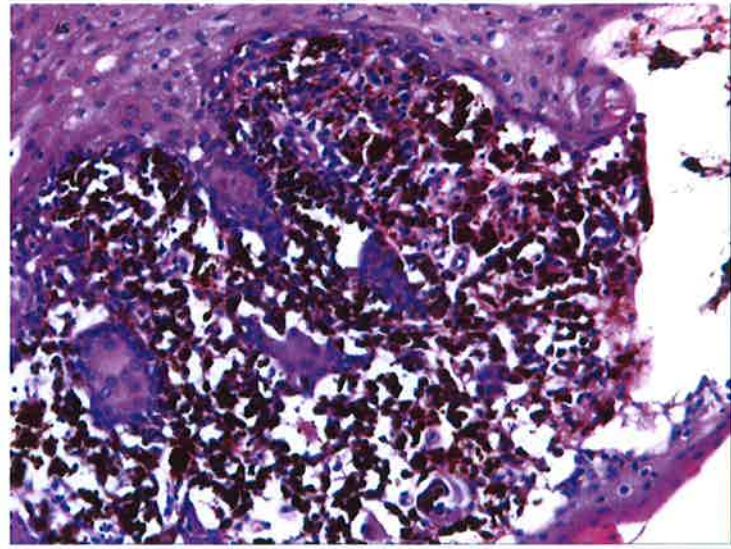
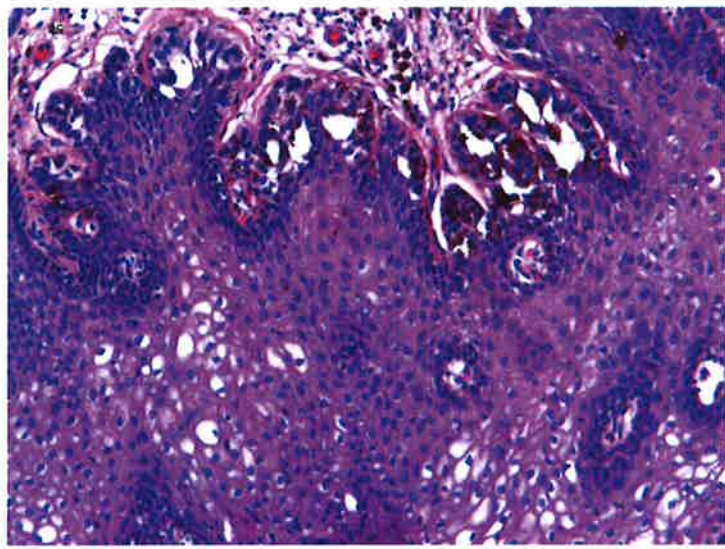
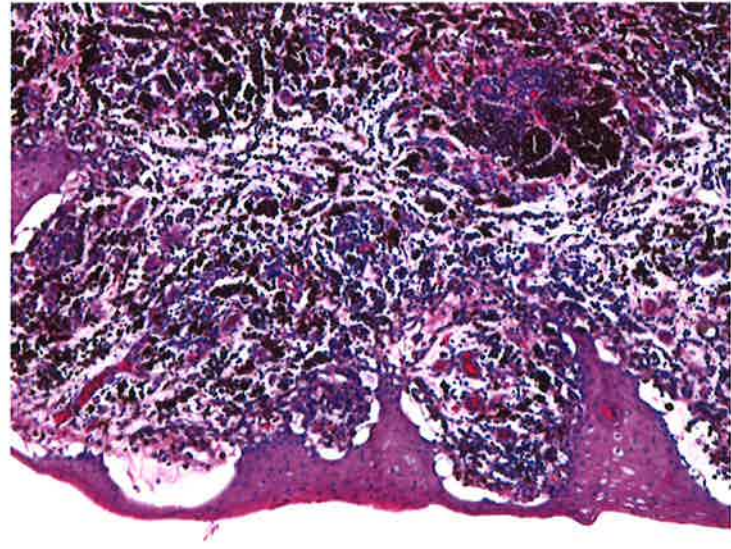
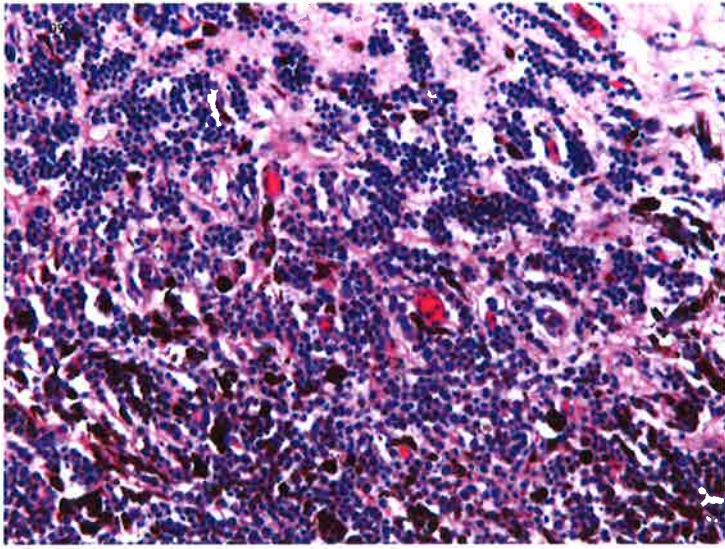
Melanom

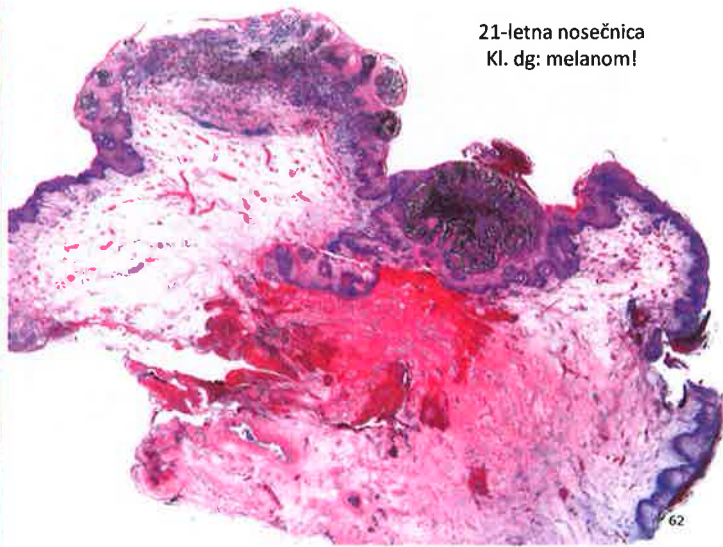
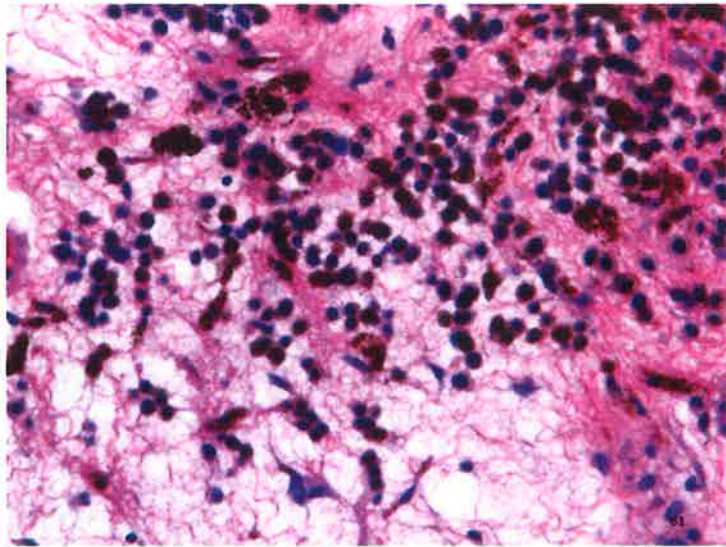
Rekurentni nevus

ZAKAJ JE POMEMBEN PODATEK O LOKALIZACIJI?

21-letna nosečnica
Kl. dg: melanom!







21-letna nosečnica
Kl. dg: melanom!

MELANOCITNI NEVUS VULVE

Melanocitni nevusi na posebnih mestih



Arhitekturne in
citološke
posebnosti,



ki na običajnih
mestih niso
prisotne!

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





PICTURE COURTESY OF NATAŠA GREBENŠEK, MD



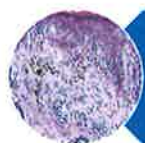
PICTURE COURTESY OF NATAŠA GREBENŠEK, MD



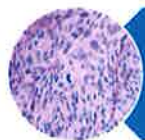
PICTURE COURTESY OF NATAŠA GREBENŠEK, MD



DB-05105_09



Melanom praviloma vznikne znotraj epidermisa.

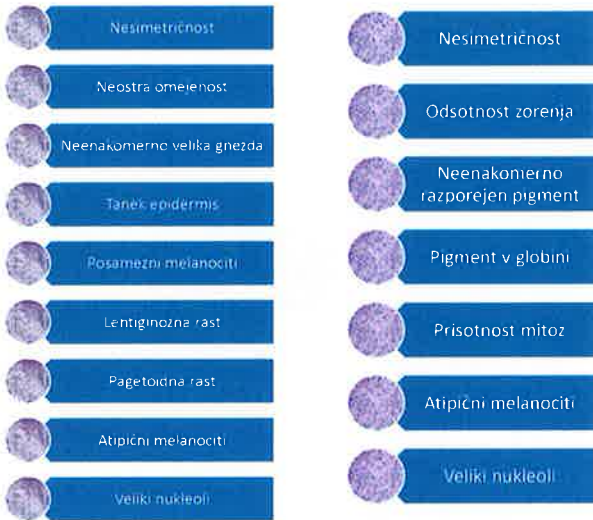


Primarni intradermalni melanomi so izjemno redki

Histološki kriteriji za melanom

Arhitekturni

Citološki



Histološke različice melanoma

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

Dezmoplastični melanom

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



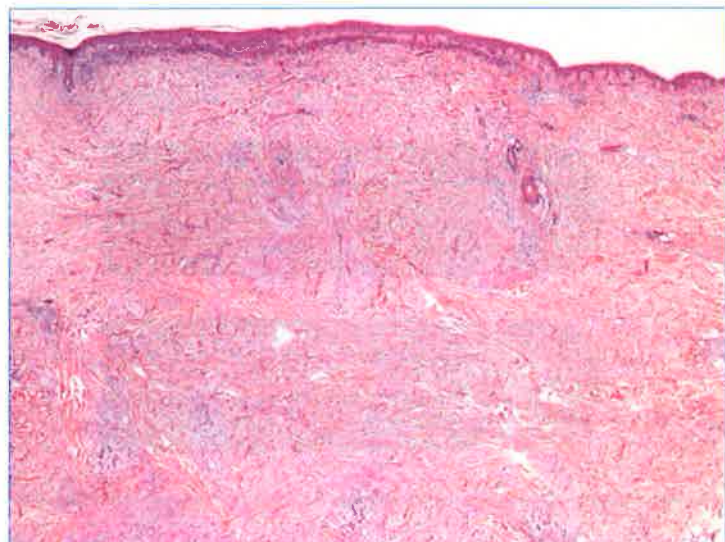
Klinična diagnoza pogosto neznačilna!

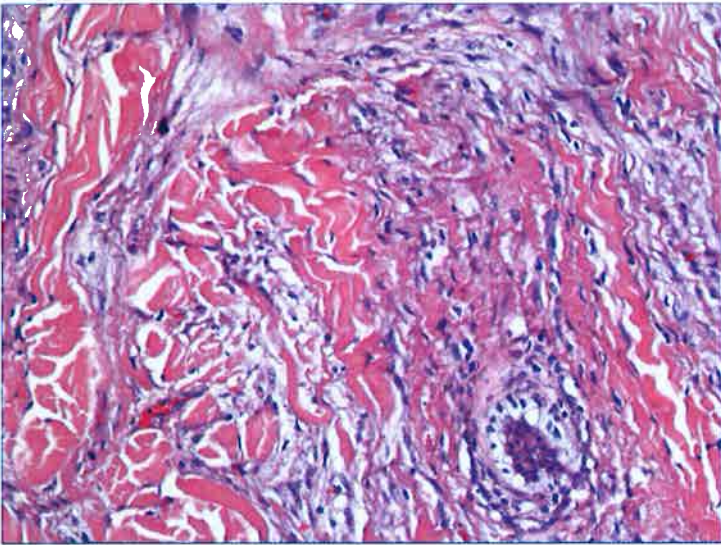
DESMOPLASTIC MALIGNANT MELANOMA (A RARE VARIANT OF SPINDLE CELL MELANOMA)

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

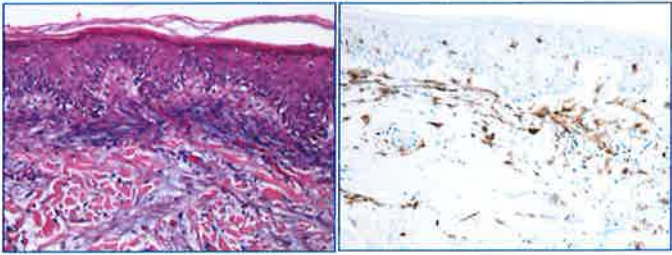
This is a detailed report of seven cases presenting a peculiar sequence of events which, starting from inconspicuous superficial melanotic lesions, generally located in the head and neck regions leads to the production of bulky subcutaneous tumefactions. These have the clinical and histologic appearance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

Cancer 1971; 28: 914-936



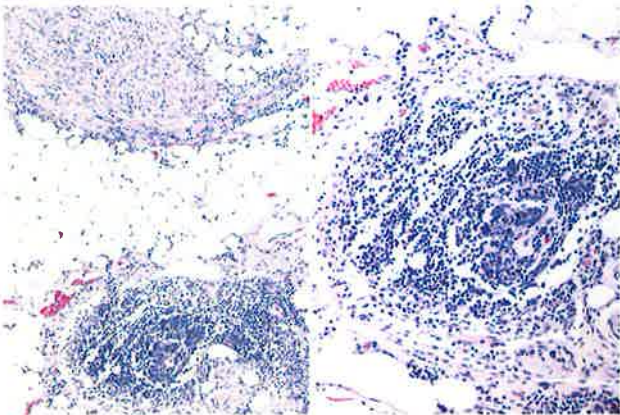
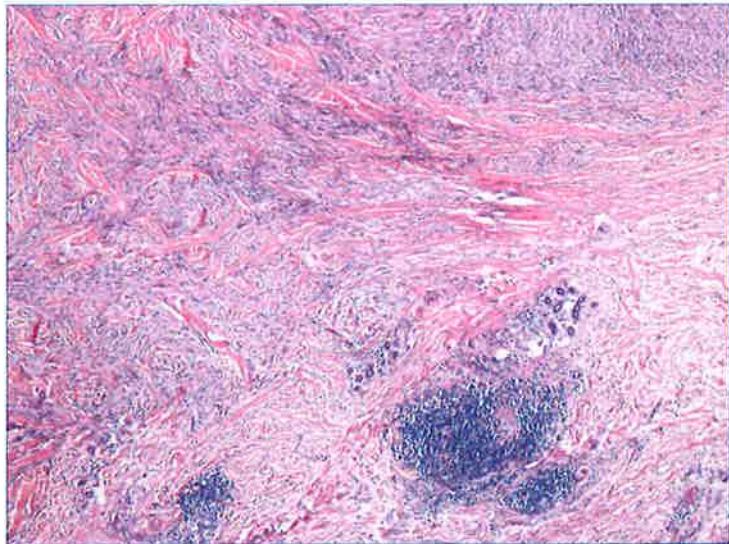


Velik delež dezmpoplastičnih melanomov nima epidermalne melanocitne komponente



Uporabni histološki parameter:

Limfatični agregati oziroma folikli so pogosto prisotni na obrobju lezije



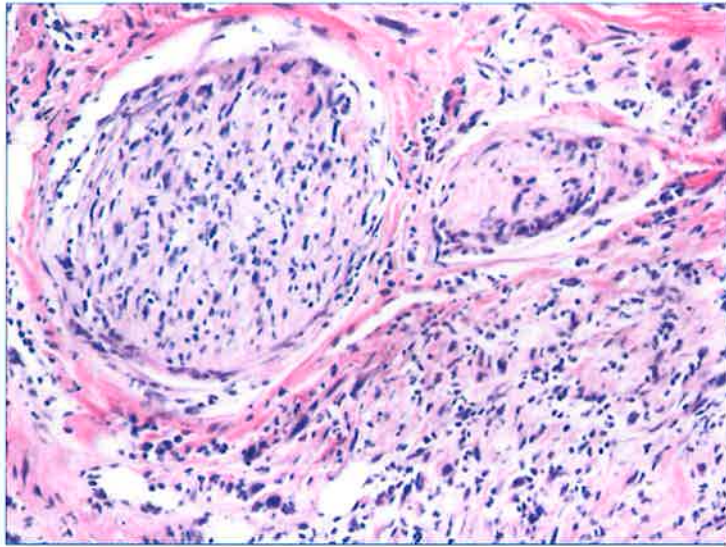
Richard J. Reed, M.D.
Donald D. Leonard, M.D.

Neurotropic melanoma
A variant of desmoplastic melanoma

ABSTRACT We report a group of neurotropic, cutaneous tumors that are usually associated with, or preceded by a melanocytic dysplasia. For this clinicopathologic entity we have chosen the term neurotropic melanoma. The neurotropic melanoma is a cutaneous fibrous tumor whose clinical course is characterized by local infiltration, multiple recurrences, and commonly by metastases. Its microscopic picture is characterized by atypical "neurotoma-like" pattern, by poorly defined margins, and by neurotrophin. Its early or precancerous melanocytic dysplasias include lentigo maligna (actinic or lentigo maligna variant), and a melanoma with borderline cytologic characteristics (minimal deviation variant). A third type is not preceded by a recognizable melanocytic dysplasia: it has "neurotoma-like" qualities at its inception (de novo variant). In our 22 cases, the predominant sites were the head, neck, and lip. The patients were fair-faced, and 18 of the patients were over 40 years old. Seventeen patients had one or more recurrences. Of 16 patients with follow-up, nine died with evidence of disease, five are alive with active disease, and seven are apparently free of disease. *Am J Surg Pathol* 3: 301-311, 1979.

INTRODUCTION

Primary spindle cell tumors of the skin and mucous membranes are histogenetically heterogeneous. They comprise a problem category which includes spindle cell carcinomas, and mesenchymal tumors. Melanomas, with the features of desmoplasia, neurotoid or Schwann cell differentiation, and minimal or absent melanogenesis, are included in the problem category.^{1,2,3} If melanogenesis is not a feature of a problem spindle-cell melanoma, the choice between a melanocytic 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.^{4,5,6,7,8} Desmoplasia is most commonly associated with a lentiginous radial component and a spindle cell vertical component in acral lentiginous melanomas and lentigo maligna melanomas. Neurotoid qualities are not emphasized in descriptions of desmoplastic melanomas but are evident in some of the published photomicrographs.⁹



Cutaneous Desmoplastic Melanoma

Reappraisal of Morphologic Heterogeneity and Prognostic Factors

Klaus J. Busam, MD,* Urvi Mujumdar, MPH,† Amanda J. Hammer, MS,‡ Jennifer Nubrega, 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 non-melanocytic benign or malignant spindle cell proliferations. The histologic hallmark of DM is the presence of fusiform melanocytes dispersed in a prominent collagenous stroma (neurotic heterogeneity of DM is underrecognized). Desmoplasia may be prominent throughout the entire tumor ("pure" DM) or represent a portion of an otherwise melanocytic melanoma ("combined" DM). We reviewed melanomas with desmoplasia from 92 patients seen at a single institution between 1980 and 2002. Fifty-five of the tumors were pure DM. Thirty-seven were classified as combined. Mean follow-up of patients was 46 months for those alive at the last follow-up. Univariate analysis of clinical and pathologic parameters revealed four significant variables for disease-free survival: Clark level (IV vs. V; $P = 0.005$), DM subtype (pure vs. combined; $P = 0.01$), tumor mitotic rate ($1-1.4$, >4 mitoses/mm²; $P = 0.01$), and tumor thickness (<1 mm, $1-4$ mm, >4 mm; $P = 0.02$). Only histologic subtype ($P = 0.02$) and Clark level ($P = 0.05$) were independently significant by Cox regression analysis. Our results indicate that **desmoplasia represents a combined form 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)

Tirous tumors whose individual spindle cells are isolated in a dense fibrous matrix.¹⁻²⁹ They termed a related variant of spindle cell melanoma with "neurotona-like" features "neurotropic melanoma."²⁰

DM may be confused with a variety of benign or malignant non-melanocytic spindle cell proliferations, such as dermal scar, dermatofibroma, sarcomas, especially fibrosarcoma, atypical fibroxanthoma, neurotrophic tumors, and even sarcomatoid carcinomas.^{2,4,22,28} The misdiagnosis of DM is a recurring issue of malpractice claims related to melanoma.²⁷ The various types of misdiagnoses suggest a broad range in the histologic appearances of DM.

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

Desmoplastic melanoma: čisti vs. mešani

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

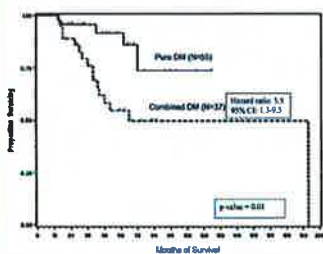
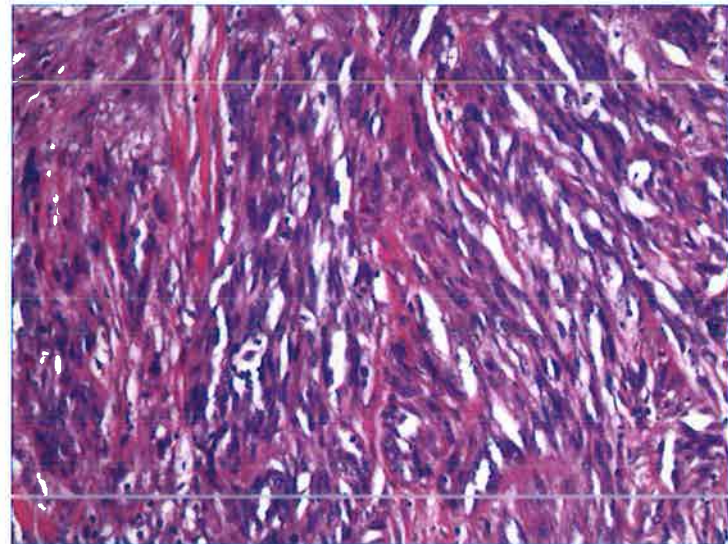


FIGURE 5. Association of histologic subtype (pure vs. combined DM) with disease-free survival for individuals with DM.



Continuing Medical Education Article
Journal of Cutaneous Pathology

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

Background: There is disagreement about the behavior and optimal management of desmoplastic melanoma (DM), particularly regarding the incidence of lymph node (LN) metastases. Recently, investigators have noted the histologic heterogeneity (biologic composition) of DM and have found significant differences between pure desmoplastic melanoma (PDM; 55% composed of histologically typical DM) and mixed desmoplastic melanoma (MDM) (21% DM and 79% conventional melanoma [CM]).

Methods: We reviewed 97 cases of DM comparing the histologic and clinical features of PDM ($n = 53$) to MDM ($n = 44$).

Results: At surgical staging, there were LN metastases in 5 of 21 (24%) MDM patients, whereas all 17 PDM patients had negative LN biopsies (0%) ($p = 0.01$). PDM was less often clinically pigmented (36% vs. 67%) and had a lower mean mitotic index (1.3 vs. 3.0).

Conclusions: There are differences between PDM and MDM, the most important of which is the incidence of LN involvement. Our findings support the clinical utility of classifying DM into pure and mixed subtypes because the negligible rate of nodal involvement by 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.

Ervin George¹, Somnath E. Mittal², Craig L. Stangor³, Harold L. Palfrey⁴ and James W. Paterson^{5,6}

¹Department of Pathology, University of Wisconsin, Madison, WI, USA; ²Department of Dermatology, University of Wisconsin, Madison, WI, USA; ³Department of Surgery, University of Virginia Medical Center, Charlottesville, VA, USA; ⁴The University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA; ⁵Department of Dermatology and ⁶Department of Pathology, University of Virginia Medical Center, Charlottesville, VA, USA.

Ervin George, MD, Department of Pathology, University of Wisconsin Medical Center, 5306 Science Drive, Madison, WI, USA. Tel: 608 263 8400; Fax: 608 263 5278; e-mail: ergeorge@wisc.edu

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) ¹⁹	92	1 (1%)	39	7 (18%)
Frankel et al. (MDA) ²⁰	46	1 (2%)	19	3 (16%)
George et al. (UVA) (this study)	17	0	23	5 (22%)
Total	155	2 (1.3%)	61	15 (24.5%)

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. IAH 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.

PIGMENT SINTETIZIRAJOČI MELANOM



PICTURE COURTESY OF GIOVANNI FALCONIERI, MD



<http://www.nadis.org.uk/bulletins/melanomas-in-horses.aspx>



Katere podatke vsebuje histopatološki izvid pri melanomu?



U. KOŽA - RESEKCIJA ZARADI MELANOMA

001	Ni histološkega ugotavljanja melanoma
Tip tumorja	
U02	Maligni melanom
Nivo in globina	
U03	Clark
U04	globina invazije ... mm (Breslow)
U05	...
Paravaskularni rast	
U06	Ni radialne rasti
U07	Prisotna je radialna rast površinskega rastišča tipa
U08	Prisotna je radialna rast tipa "ringa melanoma"
U09	Prisotna je radialna rast atipično histogenetskega tipa
U10	Prisotna je radialna rast neoprodoljivega tipa
U11	Radikalni rasti (tumorja) ni mogoče oceniti
Vertikalna rast	
U12	Ni vertikalne rasti
U13	Prisotna je vertikalna rast epiteloidne vrste tipa
U14	Prisotna je vertikalna rast verticiloidne vrste tipa
U15	Prisotna je vertikalna rast melanocitnega tipa
U16	Vertikalna rast ni mogoče oceniti
Ulceracija	
U17	Ni ulceracije
U18	Prisotna je ulceracija, širina ... mm
U19	Ulceracije ni mogoče oceniti
Regresija	
U20	Tumor ni regresiran
U21	Regresija je blaga do zmerna
U22	Tumor je močno regresiran
Limfocitna infiltracija na koži	
U23	V bazni tumorji ni histološke infiltracije
U24	V bazni tumorji je blaga limfocitna infiltracija
U25	V bazni tumorji je zmerna limfocitna infiltracija
U26	Limfocitna infiltracija na bazni tumorji ni mogoče oceniti

Koža, lokacija: Melanom

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Nivo in globina invazije <ul style="list-style-type: none"> Clark Breslow Radialna rast Vertikalna rast Mitoze Ulceracija Pigmentacija | <ul style="list-style-type: none"> Limfocitna infiltracija Regresija Spremljajoč melanocitni nevus Vaskularna invazija Satelitski infiltrati Kirurški robovi Koža zunaj tumorja |
|---|--|

NEODVISNI HISTOLOŠKI NAPOVEDNI DEJAVNIKI

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

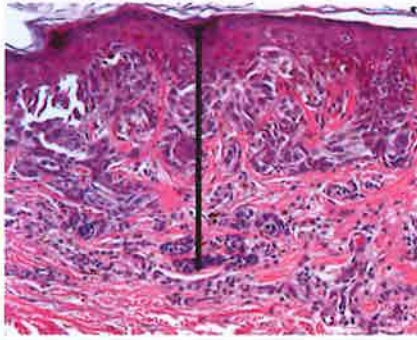
Debelina melanoma (Breslow)

Najpomembnejši neodvisni napovedni dejavnik

Osnova za določanje stadija T

Merimo v milimetrih, na eno decimalno mesto

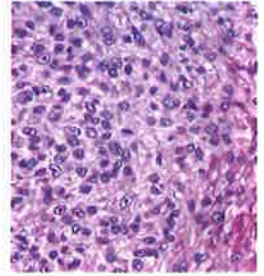
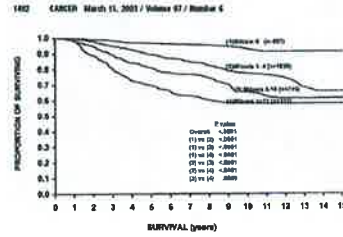
Princip merjenja:



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

Število mitoz (za melanome v vertikalni fazi rasti)

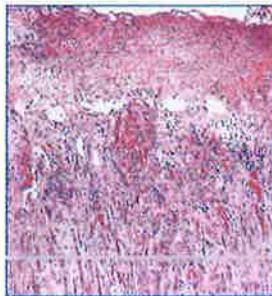
- Število na 1 mm²
- Zelo pomemben neodvisni napovedni dejavnik



Azzola MF et al, 2003

ULCERACIJA

- ODSOTNOST EPIDERMISA NAD TUMORJEM



Stage	TNM	Description	Image	
Clinical ^a	Pathological ^b			
IA	IA	T1a	Melanomas ≤1.0 mm in thickness without ulceration; mitotic; <1/mm ²	Enlarge
		N0	No regional metastases detected	
		M0	No detectable evidence of distant metastases	
IB	IB	T1b	Melanomas ≤1.0 mm in thickness with ulceration or mitotic; ≥1/mm ²	
		T2a	Melanomas 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 narašča

Nujnost usklajenega delovanja

Pomen patologa

Referenčni centri

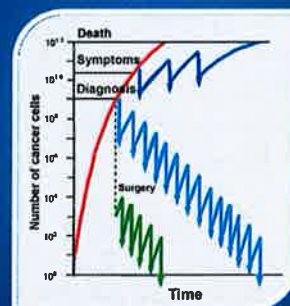
Postavitev pravilne diagnoze

Opredeliti napovedne dejavnike

Maligni melanom – kirurško zdravljenje

Marko Hočvar, Barbara Perić
Onkološki inštitut Ljubljana

Zdravljenje raka



Smo odvečni?



Melanom - kirurgija

- primarna lezija
- regionalne bezgavke
- in transit zasevki
- oddaljeni zasevki

Primarna lezija

- ekscizijska biopsija
– varnostni rob 2-5 mm
- incizijska biopsija/punch biopsija
– celotna debelina najbolj suspektnega dela
- ablacija nohta (subungvalni melanom)

Primarna lezija - histologija

- benigno
- in situ melanom
- invazivni melanom



2-5 mm

≥1 cm

Primarna lezija - radikalna ekscizija

- Veronesi U N Engl J Med. 1988;318(13):1159-62.
 - <2 mm 1-3 cm
- Balch CM Ann Surg Oncol. 2001;8(2):101-8.
 - 1-4 mm 1-4 cm
- Ringborg C Cancer. 1996;77(9):1809-14.
 - 0.8-2 cm 2-5 cm
- Thomas JM N Engl J Med. 2004;350(8):757-66.
 - > 2 mm 1-3 cm
- Haigh PJ Can J Surg. 2003 Dec;46(6):419-26.
- Zitelli AJ J Am Acad Dermatol. 1997;37(3):422-9.
 - vedna <1.5 mm
 - 4 mm (83%)
 - 9 mm (85%)
 - 12 mm (97%)

Robovi?

Table 1. Summary of Prospective, Randomized Trials Evaluating Excision Margins in Primary Cutaneous Melanoma

Trial	Year	Total N	Excision	Margin (cm)	Rate of local recurrence		Disease-free survival		Overall survival	
					Narrow/wide time ^a	P-value	Narrow/wide time ^b	P-value	Narrow/wide time ^c	P-value
WHO melanoma program (15,16)	1988	412	<2 mm	1 versus 3	0.94 ^d	NS	NR	0.66	NR	0.55
	1991				0.3 year ^e	NS	82% (8 years)	0.74	80% (8 years)	0.64
French melanoma study Group (17,18)	1996	369	0.5-2 mm	2 versus 5	0.51 ^d	NS	—	—	0.8 year ^e	NS
	2003	909			0.5 year ^e	NS	—	—	79% (10 years)	NS
French group of research on melanoma (19)	2003	337	<2 mm	2 versus 5	0.42 ^d	NR	85% (8 years)	0.83	83% (8 years)	0.56
	2003	408	1-4 mm	2 versus 4	0.92 ^d	NS	100% (10 years)	—	100% (10 years)	NS
Intergroup melanoma surgical trial (20-22)	1996	470	<2 mm	2 versus 4	0.72 ^d	NS	75% (8 years)	0.28	76% (8 years)	0.12
	2001	468	<2 mm	2 versus 4	0.72 ^d	NS	—	—	80% (10 years)	0.07
	2001	468	<2 mm	2 versus 4	0.72 ^d	NS	—	—	85% (10 years)	0.08
K melanoma study group (23)	2001	909	>2 mm	1 versus 4	0.26 ^d	0.1	31% (8 years)	0.06 ^f	65% (8 years)	0.8
French melanoma study group - Danish melanoma group (24)	2011	936	>2 mm	2 versus 4	0.26 ^d	0.06	56% (8 years)	0.09	85% (8 years)	0.61

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

RECOMMENDATIONS FOR RESECTION OF PRIMARY MELANOMA

Lesion Diameter	Recommended Clinical Excision ^a
0 mm	0.5-1 cm
0.1-1 mm	1 cm (margin 0)
1.01-2 mm	1-4 cm (margin 0)
2.01-4 mm	2-6 cm (margin 0)
4 mm	3-6 cm (margin 0)

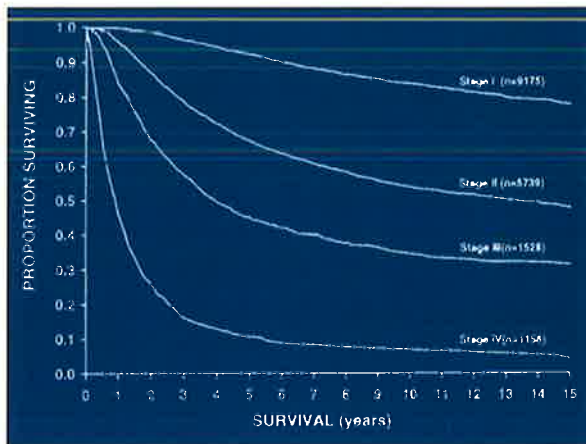
^a Margins may be modified to accommodate individual anatomic or functional considerations.

Melanom - kirurgija

- primarna lezija
- regionalne bezgavke
- in transit zasevki
- oddaljeni zasevki

Melanom – regionalni zasevki

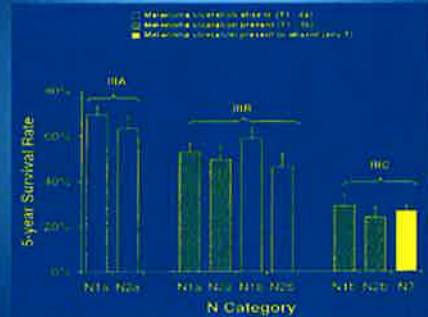
- najpomembnejši prognostični dejavnik
- ↓ 5-letno za 40%
- 65% bolnikov → sistemski razsoj
Shay HM J Pathology 1985; 17: 271-274
- zgolj Breslow in ulceracija !!!



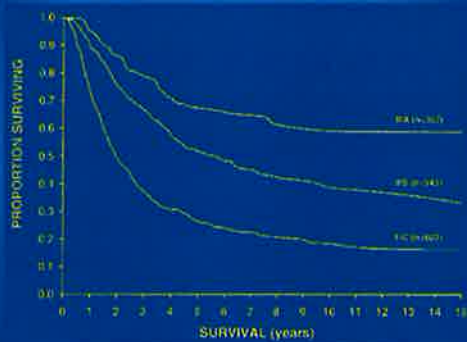
Melanoma TNM Classification

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	

Regionalni zasevki



Regionalni zasevki



Regionalni zasevki

Klinično očitni

- radikalna limfadenektomija
 - en-block odstranitev celotne bezgavčne lože

Klinično okultni

- SLNB (biopsija sentinel bezgavke)

Radikalna limfadenektomija

- vrat (≥ 15 LN)
- aksila (≥ 10 LN)
- ingvine (≥ 5 LN)

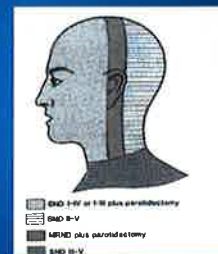
Vratna limfadenektomija

Kompletna

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

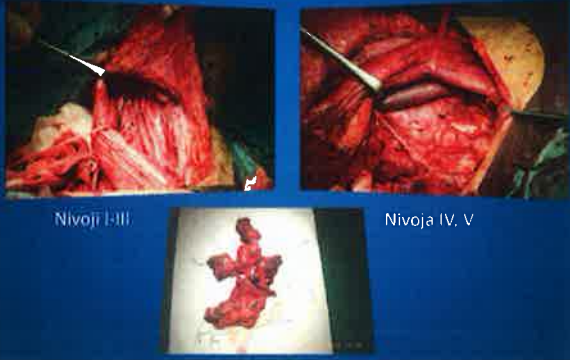


Selektivna



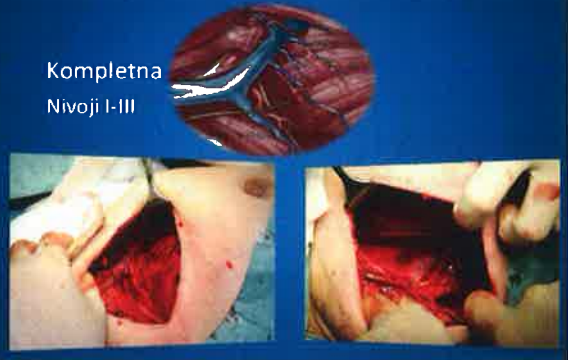
D'Brein CJ. Head&Neck. 1995; 17: 232-241.
 Stroh JP. Am J Surg. 1991; 162: 320-323.

Vratna limfadenektomija



Aksilarna limfadenektomija

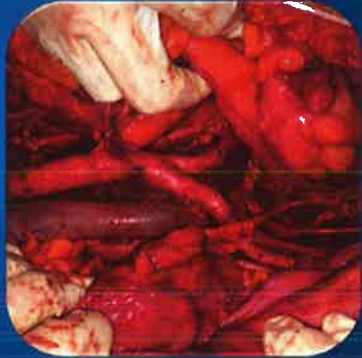
Kompletna
Nivoji I-III



Ingvinalna limfadenektomija

Superficialna
(ingvinalna)

Globoka
(ingvinoiliakalna)



Biopsija sentinel bezgavke

- nuklearna medicina
- kirurgija
- patologija
- bolnik



Biopsija sentinel bezgavke

nuklearna medicina

limfoscintigrafija



Biopsija sentinel bezgavke

kirurgija



Biopsija sentinel bezgavke

patologija

serijsko rezanje
imunohistokemija
RT-PCR

Biopsija sentinel bezgavke

Bolnik

individualni pristop
minimalno invaziven
↑ histopatološka občutljivost

Biopsija sentinel bezgavke

Breslow > 1mm

Breslow < 1 mm

- ulceracija
- mitoze $\geq 1/\text{mm}^2$

Melanom - kirurgija

- primarna lezija
- regionalne bezgavke
- **in transit zasevki**
- oddaljeni zasevki

In transit zasevki

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



In transit zasevki

Število majhnih in-transit zasevkov (< 5), kirurška ekscizija z minimalnim negativnim robom

Številne in/ali velike in-transit na udih

Isolated limb perfusion (ILP)

- hipertermija (40-41°C)
- Melfalan, ifeniblanine, mustarid +/-TNE
- EKG (perifozor, oksigenator)
- transfuzija

Isolated limb infusion (II)

- hipertermija (40-41°C)
- Melfalan, D actinomycin
- interventni radiolog
- Ni transfuzije



Melanom - kirurgija

- primarna lezija
- regionalne bezgavke
- in transit zasevki
- oddaljeni zasevki

Metastazektomija

- solitarne metastaze
 - CZS
 - pljuča
 - jetra
 - vranica
 - mehka tkiva
- ileus



Kakovost

Standardization and quality control of surgical treatment of cutaneous melanoma (according to consensus of the Italian Melanoma Consortium)

Parameter	Indicators	Desideratum	Accepted values
M1	Complete resection rate	95%	90%
	Wound dehiscence rate	5%	10%
	Complication rate	10%	15%
M2	Detection rate	95%	90%
	False-negative rate	5%	10%
	Complication rate	10%	15%
	Wound dehiscence rate	5%	10%
M3	Minimum number of excised lymph nodes	3	3
	Nodes	3	3
	Complication rate	10%	15%
	Wound dehiscence rate	5%	10%
M4	Complete resection rate	95%	90%
	Wound dehiscence rate	5%	10%

Zaključki

- kirurgija je osnovno in najpomembnejše zdravljenje melanoma
- edini kurativen način zdravljenja
- omogoči uporabo specifičnih zdravil, ki so sistemsko preveč toksična za klinično uporabo



MESTO RADIOTERAPIJE V ZDRAVLJENJU MELANOMA

Primož Strojani

Sektor radioterapije
Onkološki inštitut Ljubljana
4.3.2016

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:
 - glutaciona
 - imunski odgovor
 - oksigenacija
 - nagnjenost k apoptozi

RADIOBIOLOGIJA

FRAKCIONACIJA

So visoke doze/fr res učinkovitejše???

➤ le ena randomizirana raziskava: RTOG 83-05

(Sausse 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 \approx 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: 1019-21.

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

Farahed 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

Johnson CR et al. Cancer 1983; 51: 216-21.
Kelly JW et al. Ann Surg 1984; 200: 719-25.
Leon P et al. Arch Surg 1991; 126: 1461-4.
Stevens G et al. Cancer 2000; 88: 88-94.
Cooper JS et al. Cancer J 2001; 7: 498-502

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

Smithers DM et al. World J Surg 1992; 16: 186-90.
Quinn MJ et al. Cancer 1998; 83: 1128-35.

- *mukozni* melanom G&V

MUKOZNI MELANOM



Terapija izbora: **KIRURGIJA**
→ LRR ≈ 50%

RT:

➤ verjetno izboljša LK
še posebej po neradikalni resekciji

- +
- veliki primarni Tu
- perineuralna invazija
- primarni Tu v nosni votlini/obnosnih sinusih

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

➤ vloga elektivne RT bezgavčnih regij = ?
➤ brez vpliva na preživetje

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

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	Node basin recurrence (%)	Author, year ^{ref}	No. of pts	Node basin recurrence (%)
Parotid & neck					
Brayn, 1988 ¹¹	28	50	Ang et al., 1994 ¹²	95	8
Calabro et al., 1989 ¹³	217	15	O'Brien et al., 1993 ¹⁴	45	7
O'Brien et al., 1993 ¹⁴	107	19	Shera et al., 2009 ¹⁵	21	14
Shen et al., 2007 ¹⁶	195	14	Ballo et al., 2002 ¹⁷	160	8
Pfoborecky et al., 2001 ¹⁸	44	43	Stojan et al., 2010 ¹⁹	45	18
Stojan et al., 2010 ¹⁹	42	40	Total	166	10
Total	794	20			
Arilla					
Bowsher et al., 1986 ²⁰	72	14	Ballo et al., 2002 ¹⁷	89	10
Calabro et al., 1989 ¹³	438	15	Tradio et al., 2009 ²¹	200	10
Pfoborecky et al., 2001 ¹⁸	116	30	Total	289	10
Kretschmer et al., 2001 ²²	63	10			
Total	679	17			
Groin					
Bowsher et al., 1986 ²⁰	35	8	Ballo et al., 2004 ²³	40	23
Sizem et al., 1983 ²⁴	44	34	Gjelogović Horvati et al., 2012 ²⁶	36	14
Calabro et al., 1989 ¹³	236	17			
Hughes et al., 2000 ²⁵	132	19			
Pfoborecky et al., 2001 ¹⁸	93	19			
Kretschmer et al., 2001 ²²	104	34			
Altan et al., 2004 ²⁷	72	8			
Total	737	20			
All sites					
Bowsher et al., 1986 ²⁰	66	15	Burmeister et al., 1995 ²⁸	26	13
Calabro et al., 1989 ¹³	1001	16	Corry et al., 1999 ²⁹	42	21
Miller et al., 1992 ³⁰	55	18	Siviero et al., 2009 ³¹	174	11
Morimoto et al., 1991 ³²	48	52	Cooper et al., 2001 ³³	40	8
Pfoborecky et al., 2001 ¹⁸	253	28	Paharanan et al., 2001 ³⁴	58	16
Mayer et al., 2002 ³⁵	140	34	Chang et al., 2006 ³⁶	54	12
Henderson et al., 2009 ³⁷	188	31	Burmeister et al., 2006 ³⁸	734	7
Agrawal et al., 2009 ³⁹	105	41	Ballo et al., 2005 ⁴⁰	466	9
Henderson et al., 2009 ³⁷	1777	23	Henderson et al., 2009 ³⁷	123	18
Total	1777	23	Agrawal et al., 2009 ³⁹	509	10
			Total	1226	11

Stojan P, Radfol Oncol 2010.

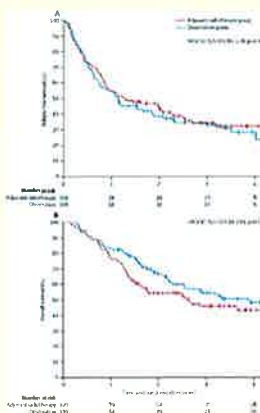
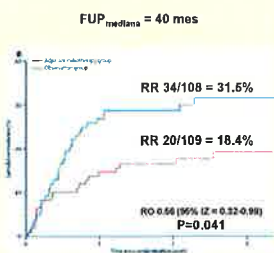
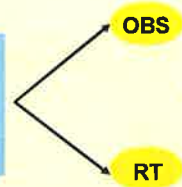
INDIKACIJE ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

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

Stacij III,
Visoko tveganje za RR

KRG

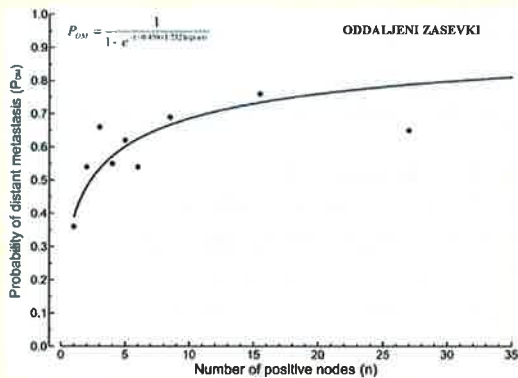
St. N+:
- parotis ≥ 1
- vrat/aksila ≥ 2
- dimljo ≥ 3
PBK+
Naj. premer:
- vrat/aksila ≥ 3 cm
- dimljo ≥ 4 cm



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



KDAJ ne obsevati?



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

INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

ZDRAVLJENJE REZIDUALNE BOLEZNI:

➤ Po BVB₊

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

➤ Po tehnično neustrezni operaciji (ekscizija klinično evidentne bezgačne metastaze)

potrebna je dodatna, bolj obsežna operacija, ki pa ni izvedljiva ali nanjo bolnik ne pristane

(Ballo et al, Head Neck 2005)

INDIKACIJE

RT KOT DEL PALIATIVNEGA ZDRAVLJENJA

KDAJ?

➤ kirurgija:

- ni možna (neoperabilni zasevki, slabo splošno stanje bolnika)
- ni smiselna (multipli zasevki, multiorganska prizadetost)

KAJ?

➤ vse vrste zasevkov (kožni, bezgavčni, kostni, visceralni...)

ZAKAJ?

Zmanjšati znake & simptome, ki jih povzročajo bolezni

INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

➤ KOŽNI - LIMFATIČNI ZASEVKI

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

➤ MOŽGANSKI ZASEVKI

- 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, JROBP 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 HRBTENJACE

- 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

ZAKLJUČKI

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

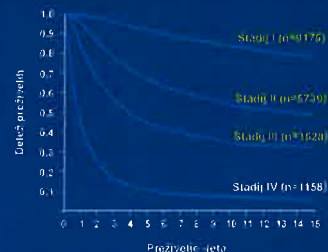


**NEPOGREŠLJIV DEL
MULTIDISCIPLINARNE OBRAVNAVE
BOLNIKOV Z MELANOMOM**

Adjuvantno sistemsko zdravljenje melanoma

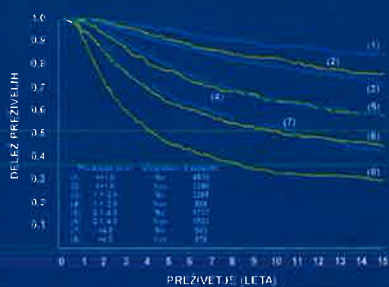
Doc.dr. Janja Ocvirk, dr.med.

15-LETNO PREŽIVETJE PO STADIJIH



Rezonančni center Ljubljana

15-LETNO PREŽIVETJE GLEDE NA DEEBELINO IN ULCERACIJO



Rezonančni center Ljubljana

Rezonančni center Ljubljana

BOLNIKI Z VISOKIM TVEGANJEM ZA PONOVIŠEV BOLEZNI PO AJCC

IVB	PREŽIVETJE	ČASOVNI PROJEKCIJA
III: 176/5076	1.200 kg, 100% alkalizacija	35%
142/5556	1.040 kg, 100% alkalizacija	27%
II: 146/5097	1.500 kg, 100% alkalizacija	44%
IIIA: 504/1537/379	1.500 kg, 100% alkalizacija	30%
504/1537/379	2.500 kg, 100% alkalizacija	23%
IIIB: 504/1537/379	3.000 kg, 100% alkalizacija	15%
504/1537/379	2.500 kg, 100% alkalizacija	30%
504/1537/379	1.500 kg, 100% alkalizacija	30%
504/1537/379	2.500 kg, 100% alkalizacija	20%
IIc: 504/1537/379	1.500 kg, 100% alkalizacija	27%
504/1537/379	2.500 kg, 100% alkalizacija	27%

Rezonančni center Ljubljana

ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

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

PREIZKUŠANI NAČINI ADJUVANTNEGA ZDRAVLJENJA

- Nespecifični imunostimulansi (BCG, C parvum, OK 432)
- Kemoterapija in kemoterapija
- Interferon in citokin: IFN, IL-2, GM-CSF
- Vakcine in celični transferi:
 - proteolisa
 - efektorske T celice

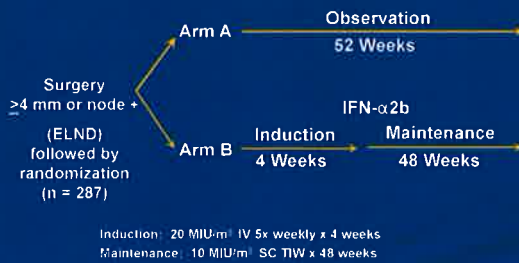
ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

- IFN- α 2b v visokih odmerkih je edini izkazal učinkovitost v adjuvantnem zdravljenju bolnikov z melanomom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. Tovrstno zdravljenje podaljša celokupno preživetje in preživetje do ponovitve bolezni.

REZULTATI KLINIČNIH RAZISKAV

IFN- α 2b (n)	IFN- α 2b (n)	IFN- α 2b (n)	IFN- α 2b (n)	IFN- α 2b (n)
1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks
1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks
1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks
1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks
1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks
1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks
1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks
1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks
1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks	1000 IU/m ² 3x/week x 4 weeks

E1684: ZASNOVA KLINIČNE RAZISKAVE

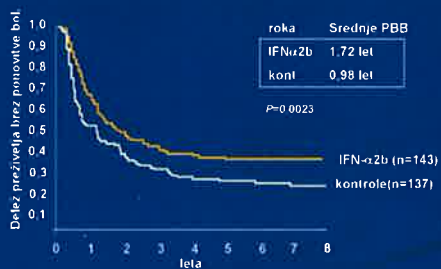


REZULTATI E1684

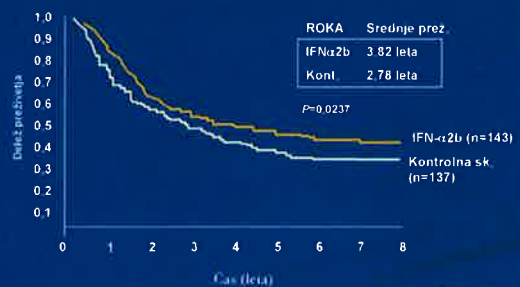
Vpliv visokodoznega IFN- α 2b pri 6.9 letnem sledenju:

- Značilno izboljša srednje preživetje brez ponovitve bolezni
 - 1.72 leta vs. 0.98 leta ($P=0.023$)
- Izboljša srednje celokupno preživetje
 - 3.82 leta vs. 2.78 leta ($P=0.0237$)
- 5-letno PBB: 37% vs. 26%
- 5-letno CP: 46% vs. 37%

PREŽIVETJE BREZ PONOVIJE BOLEZNI



CELOKUPNO PREŽIVETJE



RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE

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

NAJPOGOSTEJŠI NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA z IFN- α 2b

Simptomi	Znaki
Fatigue	Neutropenija/
Mialgija	↑AST/ALT
Glavobol	Mopecija
↑TE	
Mizlica	
Nausea/Vomiting	
Diareja	
Spi. volje/depresija	
Anoreksija	

Grouped symptoms (Fatigue, Mialgija, Glavobol, ↑TE, Mizlica) are associated with the **Cirpozni sindrom**.

Obvladovanje neželenih učinkov

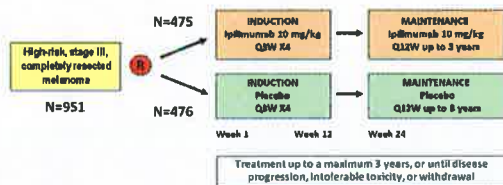
- Uporaba paracetamola, antiemetikov
- Dobra hidracija
- Nesteroidni antiinflamiki pri glavobolu in mialgiji
- Pomen prehrane in prehranjevanja
- Zgodnja detekcija depresije
- Pravilna nega suhe kože

Učinkovito zdravljenje

je mogoče le z:

- Edukacijo bolnikov, podporo, motivacijo
- Sodelovanje bolnikov — večja dobit zdravjenja
- Zaupanje

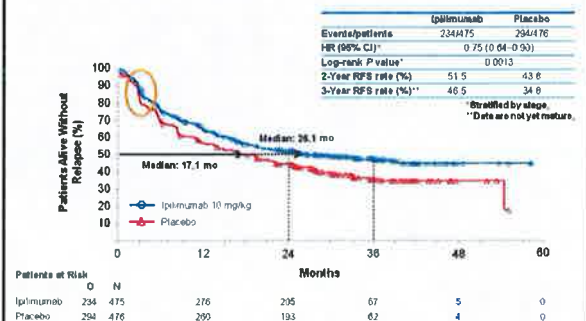
EORTC 18071/CA184-029: Study Design



Stratification factors:

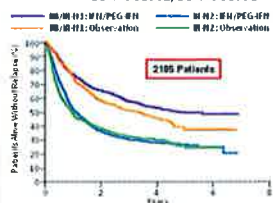
- Stage (IIIA vs IIIB vs IIIC 1-3 positive lymph nodes vs IIIC \geq 4 positive lymph nodes)
- Regions (North America, European countries and Australia)

Primary Endpoint: Recurrence-free Survival (IRC)



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

Interferon (IFN)/PEG-IFN
EORTC 18952/EORTC 18991¹



2185 Patients

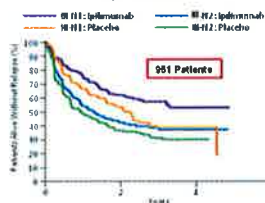
Q	N	Number of Patients at Risk
0	2175	501
1	1614	221
2	1055	200
3	576	144

Stage III/IV N1: HR 0.76 (95% CI: 0.61-0.99)
Stage III/IV N2: HR 0.91 (95% CI: 0.71-1.12)

EORTC

¹Eggermont AM, et al. EJC 2012;48:210-25

Ipilimumab
EORTC 18071



951 Patients

Q	N	Number of Patients at Risk
0	1110	210
1	753	153
2	458	205
3	263	106

Stage III/IV N1: HR 0.68 (95% CI: 0.47-0.99)
Stage III/IV N2: HR 0.81 (95% CI: 0.63-1.10)

The Journal of Cancer Research

Zdravila v kliničnem preizkušanju v adjuvantnem zdravljenju

- Anti-PD1:
 - pembrolizumab
 - nivolumab

ZAKLJUČKI

- Zdravljenje bolnikov z melanomom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni z IFN- α 2b v visokih odmerkih po operaciji podaljša celokupno preživetje in preživetje do ponovitve bolezni.
- Glede na rezultate E1684 je zdravljenje z IFN- α 2b bilo registrirano v ZDA in v Evropi.
- IFN- α 2b v visokih odmerkih je trenutno edino priporočeno adjuvantno zdravljenje.

© 2014 Bristol-Myers Squibb

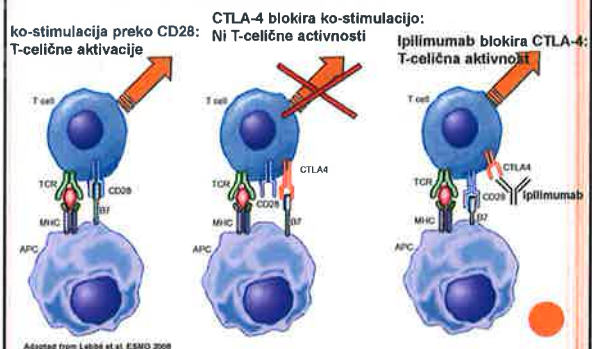
ZAKLJUČKI

- Rezultati kliničnih raziskav z ipilimumabom obetajo - počakati je potrebno dokončne rezultate.
- Nova imunoterapija -anti-PD1 protitelesa so v fazi kliničnih preizkušanj

IMUNOTERAPIJA V ZDARVLJENJU MELANOMA

Prof.dr. Janja Ocvirk, dr.med.

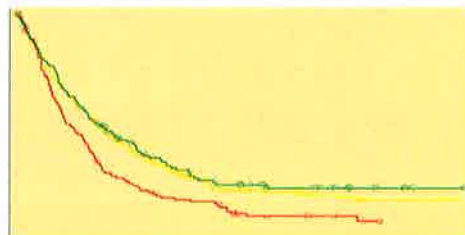
IPILIMUMAB BLOKIRA NEGATIVNI SIGNAL CTLA4



IPILIMUMAB

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

KAPLAN-MEIER ANALIZA PREŽIVETJA



	1	2	3	4
Survival Rate	ipi + gp100 N=403	ipi + gp100 + gp100 N=196	gp100 + gp100 N=196	
1 year	44%	46%	25%	
2 year	22%	24%	14%	

NEŽELENI UČINKI IPILIMUMABA

Večinoma nastajajo zaradi imunskega odgovora:

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

The Austrian Skinman

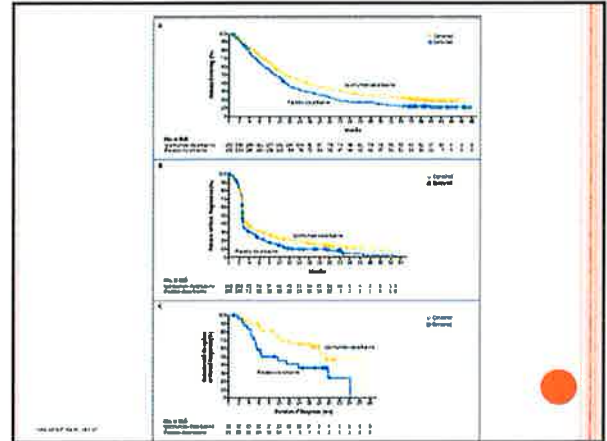


IPILIMUMAB + DTIC

Ipilimumab plus Irinotecan for Previously Unresected Metastatic Melanoma

London, Ontario, Canada, 2015. J Clin Oncol. 33:1021-1030. doi:10.1200/JCO.2014.56.3631

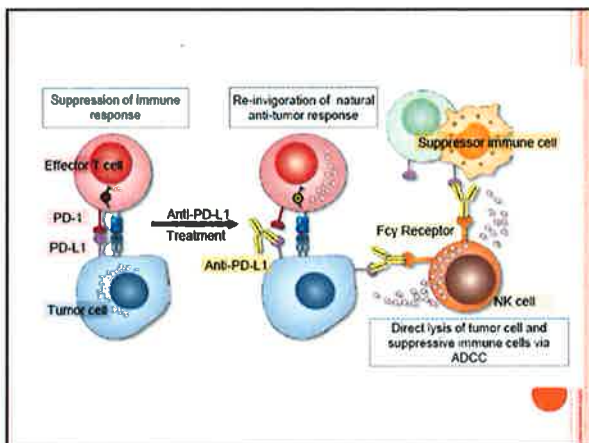
- Klinična raziskava faze III v 1. liniji metastatskega melanoma ne glede na BRAF mutacijo
- Ipilimumab + DTIC vs DTIC
- Kombinirano zdravljenje podaljša celokupno preživetje – HR 0,72, p=0,0009
- Trajanja odgovora na zdravljenje 19,3 meseca vs. 8,1 meseca



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

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



CHECKMATE 066

Ipilimumab plus nivolumab for previously unresected melanoma with BRAF mutations

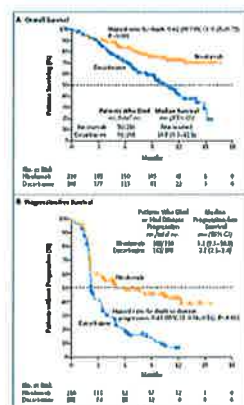


Table 2 Response to Treatment*

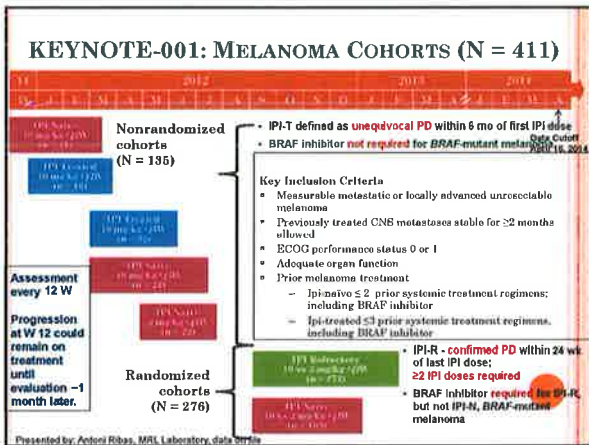
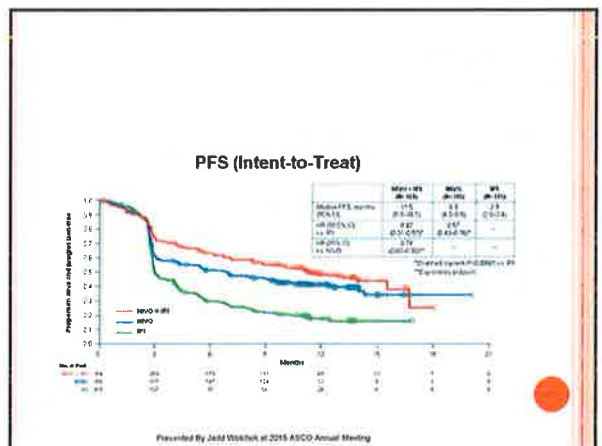
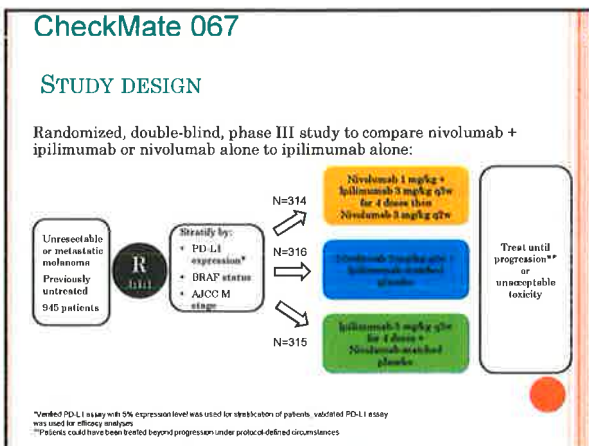
Response	Month 6 (N=268)	Duration (N=268)
Complete response — n (%)	2 (0.7)	2 (0.7)
Partial response	68 (25.4)	57 (21.3)
Stable disease	115 (42.9)	117 (43.7)
Progressive disease	19 (7.1)	10 (3.7)
Confocal to progressed	22 (8.2)	32 (11.9)
Objective response†	70 (25.9)	71 (26.5)
No. of patients (%) with CR or PR	70 (25.9)	71 (26.5)
Duration — percentage patients with CR or PR	16 (18.2)	16 (22.5)
Duration — percentage patients with CR or PR	406 (52.4)	410 (52.4)
T-value	-0.143	-0.143
Time to response — n (%)	23 (8.6)	31 (11.6)
Median	22 (7.9)	24 (8.9)
Range	2-176	2-138
Mean	2.6 (3)	2.6 (7)
Duration of response — n (%)	Not reached	63 (23.5)
Median	Not reached	15 (5.6)
Range	0-127	0-229

* Data were analyzed by intent-to-treat. † The time to response was analyzed by the investigator with the use of the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1. ‡ The time to response was analyzed by the investigator with the use of the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1. †† The time to response was analyzed by the investigator with the use of the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1. ††† The time to response was analyzed by the investigator with the use of the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.

Table 3 Adverse Events*

Event	Month 6 (N=268)		Duration (N=268)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Any adverse event	132 (49.3)	70 (26.1)	136 (50.7)	76 (28.4)
Treatment-related adverse event	133 (49.3)	74 (27.3)	135 (50.4)	76 (28.4)
Fatigue	41 (15.3)	0	41 (15.3)	2 (0.7)
Dyspnea	15 (5.6)	1 (0.4)	15 (5.6)	0
Nausea	14 (5.2)	0	14 (5.2)	0
Diarrhea	13 (4.9)	2 (0.7)	12 (4.5)	1 (0.4)
Rash	12 (4.5)	1 (0.4)	12 (4.5)	0
Vitiligo	12 (4.5)	0	12 (4.5)	0
Constipation	12 (4.5)	0	12 (4.5)	0
Arthralgia	11 (4.1)	0	11 (4.1)	0
Myalgia	11 (4.1)	0	11 (4.1)	0
Nasopharyngitis	0	0	0	0
Adverse event leading to discontinuation of treatment	14 (5.2)	12 (4.5)	14 (5.2)	12 (4.5)
Serious adverse event	64 (23.9)	48 (17.9)	78 (29.1)	54 (20.1)
Treatment-related death	13 (4.9)	12 (4.5)	13 (4.9)	12 (4.5)

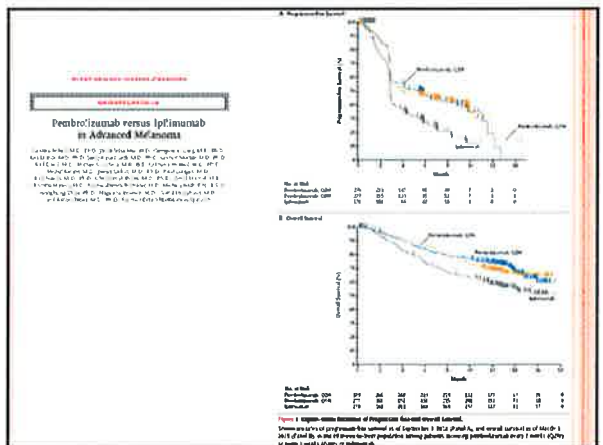
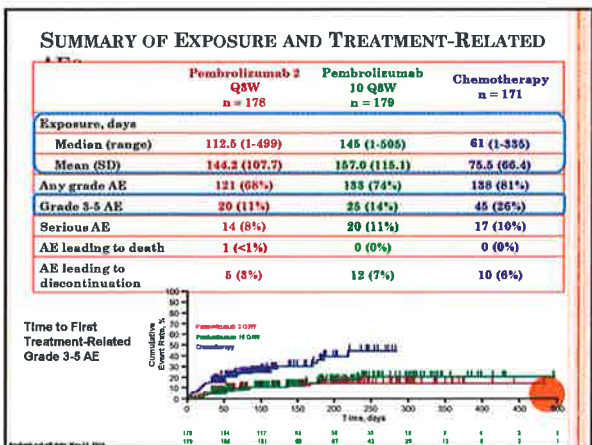
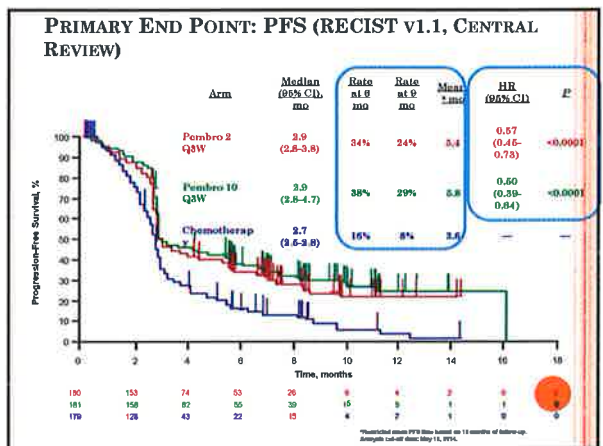
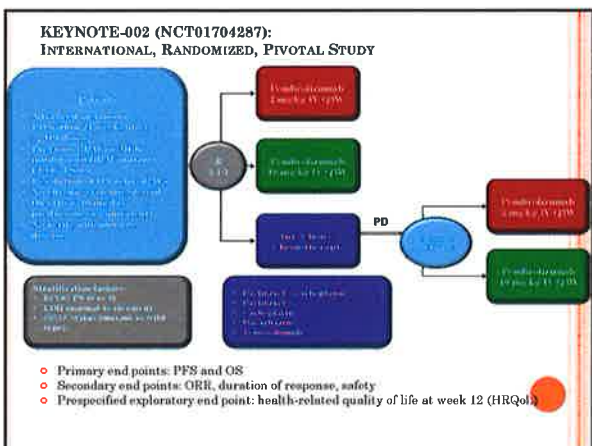
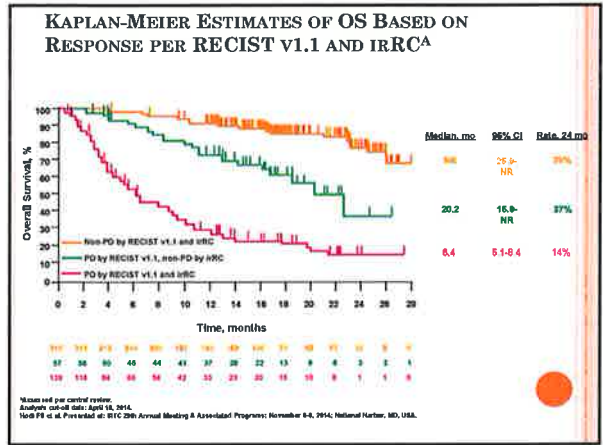
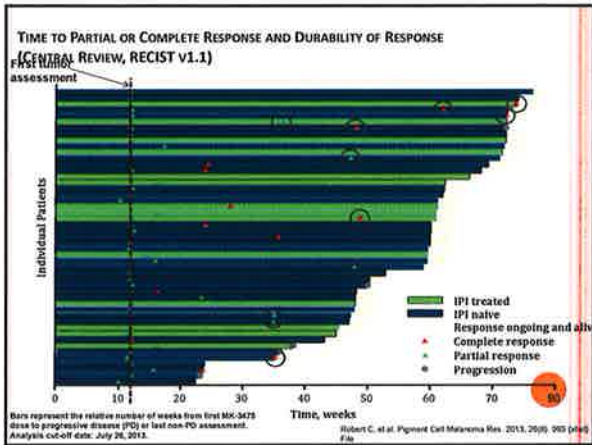
* The severity of adverse events was graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. † The treatment-related adverse events listed here were reported in at least 10% of the patients in either study group.



PN001 PART B1: DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS (N = 135)¹

Adverse Event	All Grades, n (%)	Grade 3-4, n (%)
Any	107 (79)	17 (13)
Fatigue	41 (30)	2 (1)
Rash	28 (21)	3 (2)
Pruritus	28 (21)	1 (1)
Diarrhea	27 (20)	1 (1)
Myalgia	18 (13)	0
Headache	14 (10)	0
Increased AST	13 (10)	2 (1)
Arthralgia	18 (13)	0
Nausea	13 (10)	0
Vitiligo	12 (9)	0
Hypothyroidism	11 (8)	1 (1)
Increased ALT	11 (8)	0
Cough	11 (8)	0
Pyrexia	10 (7)	0
Chills	9 (7)	0
Abdominal pain	7 (5)	1 (1)

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



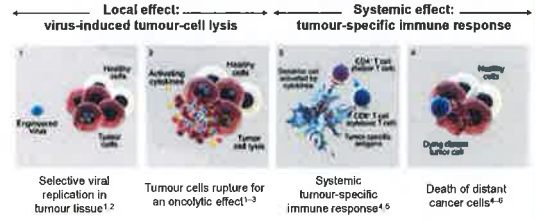
KEYNOTE 001

Table 7. Adverse Events in the Full-Treatment Population*

Adverse Event	Pembrolizumab Group 1 (N=277)		Pembrolizumab Group 2 (N=277)		Ipilimumab (N=26)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Reported treatment†	221 (79.7)	87 (31.3)	212 (76.5)	78 (28.1)	147 (55.2)	15 (57.7)
Chemotherapy (24% of patients in any study group)						
Folfox	16 (5.8)	5	13 (4.7)	5 (1.8)	16 (5.9)	4 (15.4)
Docetaxel	47 (16.7)	7 (2.5)	40 (14.4)	3 (1.1)	51 (19.2)	8 (3.0)
Erlotinib	42 (14.7)	5	37 (13.4)	0	37 (13.9)	2 (7.7)
Pemetrexed	40 (14.4)	6	33 (12.0)	0	43 (16.2)	5 (19.2)
Ipilimumab	25 (8.9)	1 (0.4)	21 (7.6)	0	16 (6.0)	2 (7.7)
Metastatic	24 (8.5)	4	21 (7.6)	1 (0.4)	22 (8.2)	1 (3.8)
Adjuvant	24 (8.5)	4	22 (8.0)	1 (0.4)	17 (6.3)	2 (7.7)
Vaduz	23 (8.2)	5	15 (5.4)	0	4 (1.5)	0
All adverse events of special interest						
Hypothyroidism	24 (8.5)	1 (0.4)	24 (8.7)	0	5 (1.9)	0
Hypophysitis	14 (5.0)	0	8 (2.9)	0	4 (1.5)	1 (3.8)
Colitis	13 (4.6)	4 (1.4)	10 (3.6)	0 (0)	21 (7.8)	1 (3.8)
Myocarditis	13 (4.6)	1 (0.4)	5 (1.8)	0 (0)	1 (0.4)	1 (3.8)
Hepatitis	13 (4.6)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0)	4 (1.5)	0
Thrombocytopenia	13 (4.6)	1 (0.4)	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (3.8)
Type 2 diabetes mellitus	13 (4.6)	1 (0.4)	13 (4.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (3.8)
Uveitis	13 (4.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
Myositis	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
Nephritis	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (3.8)

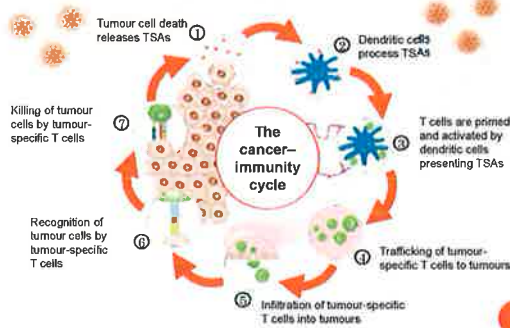
* The relationship between an adverse event and a study drug was attributed to the investigator. Events are listed in order of decreasing frequency in the group receiving pembrolizumab every 2 weeks, except for hypophysitis, hypothyroidism, and colitis, which are reported as adverse events of special interest.
 † The total volume of chemotherapy included intravenous and oral treatment regimens of combination or single drug therapy. Events are listed in order of decreasing frequency in the group receiving pembrolizumab every 2 weeks.

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



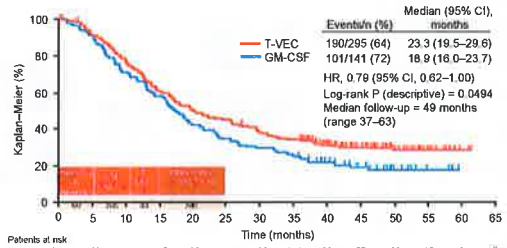
1. Hawkins LK, et al. Lancet Oncol 2003;3:17-26; 2. Pukshara H, Todor C. Curr Cancer Drug Targets 2007;7:149-155; 3. Pukshara H, et al. Virus Adapt Treat 2012;4:1-21; 4. Melcher A, et al. Mol Ther 2011;19:1008-16; 5. Dranoff O. Oncogene 2003;22:3188-92; 6. Liu BL, et al. Gene Ther 2003;10:292-300

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



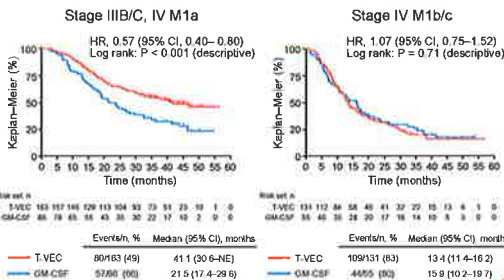
Adapted from Chen DS, Mellman T. Immunology 2013;39:1-10; Liu BL, et al. Gene Ther 2003;10:292-300

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



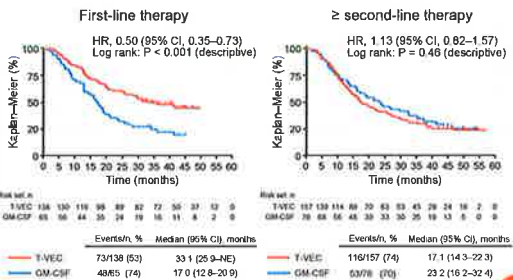
Andrascak RH, et al. J Clin Oncol 2014. Abstract 503A

EXPLORATORY SUBGROUP ANALYSIS OF OS BY DISEASE STAGE



Andrascak RH, et al. J Clin Oncol 2015 [Epub ahead of print]

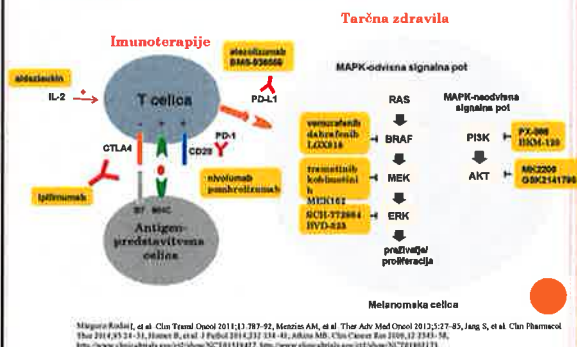
EXPLORATORY SUBGROUP ANALYSIS OF OS BY TREATMENT LINE



Andrascak RH, et al. J Clin Oncol 2015 [Epub ahead of print]

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

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



TARČNO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA MALIGNEGA MELANOMA


MAXIMO SLO, SUJAVIC
 INŠTIŠTUK ZA INTERDISCIPLINARNO ONKOLOGIJO
 ONKOLOGIJA VERTIKALNE SKLADINE

12. SLOVA MALIGNEGA MELANOMA 24. MARČA 2019

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

- ▶ molekularne področje
 - ▶ genomske inak (DNA)
 - ▶ proteomski inak (CD, proteini)
 - ▶ metabolni inak (glukoza, lipidi)
 - ▶ imunski inak (PD-1)
 - ▶ celični cikel
- ▶ trojni klinični inhibitorji: inaktivne molekule
 - ▶ vemurafenib (BRAFi)
 - ▶ dabrafenib (BRAFi)
 - ▶ trametinib (MEKi)
 - ▶ BRAFi + MEKi → $\text{vemurafenib} + trametinib$ / $\text{dabrafenib} + trametinib$

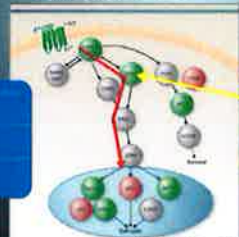


METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

BRAF INHIBITORJI

(Vedno peti pri analizi!)



BRAF-MAPK celična pot

- ~ 50% bolnikov ima prisotno BRAF^{V600E} mutacija (exon 15)
- 100-90% BRAF^{V600E}
- BRAF^{V600E}

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} mutacije

- ▶ VEMURAFENIB
- ▶ DABRAFENIB



METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

BRAF INHIBITORJI

- ▶ vemurafenib (BRAFi)
 - ▶ ICI 162473 vs. placebo, HR = 0,23 (p < 0,001)
 - ▶ ORR: 53,6% vs. 6,3% (HR = 0,27) (p < 0,001)
 - ▶ OS: 17,6% vs. 13,2% (HR = 0,80) (p = 0,001)
 - ▶ DOR: 10,7% vs. 5,3% (HR = 0,50) (p < 0,001)
 - ▶ SKZ: 3,3%
- ▶ dabrafenib (BRAFi)
 - ▶ ICI 162473 vs. placebo, HR = 0,27 (p < 0,001)
 - ▶ ORR: 53,6% vs. 6,3% (HR = 0,27) (p < 0,001)
 - ▶ OS: 17,6% vs. 13,2% (HR = 0,80) (p = 0,001)
 - ▶ DOR: 10,7% vs. 5,3% (HR = 0,50) (p < 0,001)
 - ▶ SKZ: 3,3%

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

VEMURAFENIB IN DABRAFENIB V MOLEKULARNO ZASEVNI T/3

Plan 1: Primarna terapija

Plan 2: Sekundarna terapija

Plan 3: Terciarna terapija

Plan 4: Kvaternarna terapija

Plan 5: Peta terapija

Plan 6: Šesta terapija

Plan 7: Sedma terapija

Plan 8: Osmena terapija

Plan 9: Deveta terapija

Plan 10: Deseta terapija

Plan 11: Osnovna terapija

Plan 12: Dodatna terapija

Plan 13: Kombinirana terapija

Plan 14: Individualna terapija

Plan 15: Personalizirana terapija

Plan 16: Inovativna terapija

Plan 17: Eksperimentalna terapija

Plan 18: Preizkušena terapija

Plan 19: Standardna terapija

Plan 20: Najboljša terapija

Plan 21: Najnovejša terapija

Plan 22: Najbolj učinkovita terapija

Plan 23: Najbolj varna terapija

Plan 24: Najbolj prenosljiva terapija

Plan 25: Najbolj dostopna terapija

Plan 26: Najbolj priljubljena terapija

Plan 27: Najbolj raziskovana terapija

Plan 28: Najbolj znana terapija

Plan 29: Najbolj uporabna terapija

Plan 30: Najbolj potrebna terapija

Plan 31: Najbolj pomembna terapija

Plan 32: Najbolj vredna terapija

Plan 33: Najbolj dragocena terapija

Plan 34: Najbolj cenovno učinkovita terapija

Plan 35: Najbolj ekonomična terapija

Plan 36: Najbolj racionalna terapija

Plan 37: Najbolj smiselna terapija

Plan 38: Najbolj koristna terapija

Plan 39: Najbolj uporabna terapija

Plan 40: Najbolj učinkovita terapija

Plan 41: Najbolj uspešna terapija

Plan 42: Najbolj produktivna terapija

Plan 43: Najbolj produktivna terapija

Plan 44: Najbolj produktivna terapija

Plan 45: Najbolj produktivna terapija

Plan 46: Najbolj produktivna terapija

Plan 47: Najbolj produktivna terapija

Plan 48: Najbolj produktivna terapija

Plan 49: Najbolj produktivna terapija

Plan 50: Najbolj produktivna terapija

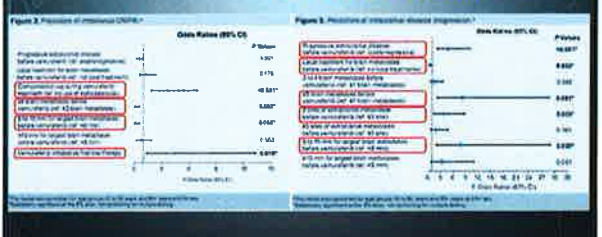
METASTATSKI MALIGNI MELANOM
SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE
VEMURAFENIB IN MOZGANSKI ZASEVKI 2/3

Table 4. Treatment Response (CR/PR) and Disease Progression
N = 263

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

Patients who experienced progression while on vemurafenib, n (%)

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



DIJAGNOZE IN MOZGANSKI ZASEVKI

Diagnosis	Intracranial	Extracranial
Brain metastases	129 (45.6)	136 (48.1)
Non-brain metastases	101 (35.7)	44 (15.5)
Other clinical evidence of progressive disease	57 (20.1)	54 (19.1)

Source: V. et al. Lancet Oncol 2015; 16: 1387-95

METASTATSKI MALIGNI MELANOM
SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE
BIKALINIBITOLJA – NEŽELJENI UČINKI VEMURAFENISA

	Dose-limiting AEs (%)			Non-dose-limiting AEs (%)		
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Diarrhoea	42.0	20.9	18.0	28.2	23.5	1.3
Fatigue	62.4	24.9	14.8	30.2	30.2	1.3
Nausea	38.0	15.6	10.4	12.1	11.3	1.3
Pharyngodynia	13.2	1.9	1.3	12.1	1.3	1.3
Constipation	18.3	4.9	1.3	12.1	1.3	1.3
Upper respiratory tract infection	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
Headache	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
Weight loss	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
Decreased appetite	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
Pruritus	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
Back pain	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
Non-specific chest pain	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
Myalgia	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
Arthralgia	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
Abnormal laboratory tests	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3

Table 4. Summary of selected adverse events in treated patients (quality of life not reported)

METASTATSKI MALIGNI MELANOM
SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE
BIKALINIBITOLJA – NEŽELJENI UČINKI VEMURAFENISA

QTc doba
- možni: < 450ms
- ženske: < 470ms

QTc value	Recommended dose modification
QTc < 200ms at baseline	Treatment not recommended
QTc increases mean value of baseline + 100ms and + 100ms change from pre-treatment value	Discontinue permanently
1 st occurrence of QTc: 100ms during treatment and change from pre-treatment value between 100ms	Temporarily interrupt treatment until QTc decreases below 100ms. Then monitoring procedures for actions 1 & 2. Resume dosing at 1/3 of next daily dose following to see daily if the dose has already been interrupted
2 nd occurrence of QTc: 100ms during treatment and change from pre-treatment value between 100ms	Temporarily interrupt treatment until QTc decreases below 100ms. Then monitoring procedures for actions 1 & 2. Resume dosing at 1/3 of next daily dose following to see daily if the dose has already been interrupted
3 rd occurrence of QTc: 100ms during treatment and change from pre-treatment value between 100ms	Discontinue permanently

METASTATSKI MALIGNI MELANOM
SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE
BIKALINIBITOLJA – NEŽELJENI UČINKI VEMURAFENISA
POZNAVA PRIPOROČILA 1/2

- možnost napredovanja malignnosti povezane s mutacijo RAS
- ob regresu melanoma (progres obtipične klobične melanocitne levkemije: z mutacijo NRAS → proliferacija levkemijinih celic je bila reverzibilna in od odmerka odvisna)
- ZDRAVILO VEMURAFENIB JE POTREBNO UPORABLJATI S PREDVIDNOSTJO PRI BOLNIKIH, KI SO IMELI ALI IMAJO RAKA POVEZANEGA Z MUTACIJO NRAS

METASTATSKI MALIGNI MELANOM
SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE
BRAF INHIBITORI – NEŽELJENI UČINKI VEMURAFENISA
POSLAŽNA PRIPOMOČILA 2/2

- Najbolji odgovor: v prvih 4 tednih
- Najbolji preživetje: s prvimi 4 tedni ter zdravljeno
- Najbolji odgovor: v prvih 4 tednih
- Najbolji preživetje: s prvimi 4 tedni ter zdravljeno
- Najbolji odgovor: v prvih 4 tednih
- Najbolji preživetje: s prvimi 4 tedni ter zdravljeno
- Najbolji odgovor: v prvih 4 tednih
- Najbolji preživetje: s prvimi 4 tedni ter zdravljeno
- Najbolji odgovor: v prvih 4 tednih
- Najbolji preživetje: s prvimi 4 tedni ter zdravljeno
- Najbolji odgovor: v prvih 4 tednih
- Najbolji preživetje: s prvimi 4 tedni ter zdravljeno

• Z VEMURAFENISOM JE POTREBNO TRAJNO PREEKINITI

METASTATSKI MALIGNI MELANOM
SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE
BRAF INHIBITORI – NEŽELJENI UČINKI ZDRAVLJENJA

	AF grubo	Ovoda 3	Ovoda 4
KIŠKA	26 (41)	2 (3)	1 (1)
Zajetje	16 (24)	1 (1)	0
Črevesno	47 (71)	0	0
Palni, pleuralni, ligamentarni	18 (27)	4 (5)	0
Splinski	0	0	0
Skela, loka	88 (132)	0	0
ADZ/CL	36 (54)	14 (21)	0
Aktivna lesnjava	79 (117)	1 (1)	0
Praha	18 (27)	0	0
Zdravilna lesnjava	18 (27)	0	0
Bledina	68 (101)	0	1 (1)
Klovača	41 (61)	1 (1)	1 (1)
Ušna	31 (46)	2 (3)	0
Lesja	87 (130)	2 (3)	1 (1)
Imunski	23 (34)	0	0
Metastatski melanom	76 (113)	8 (12)	0
Očrna	48 (71)	0	0
Metastatski melanom	41 (61)	1 (1)	0
Klovača	48 (71)	8 (12)	0
Klovača - lesnjava	18 (27)	0 (0)	0
Jama	27 (40)	1 (1)	0
Metastatski melanom	24 (35)	1 (1)	0
Klasični melanom	23 (34)	0	0
Klovača - lesnjava	18 (27)	0	0
Klovača - lesnjava	18 (27)	1 (1)	0
Praha	18 (27)	3 (4)	0
Metastatski melanom	18 (27)	1 (1)	0

BOVIMANINOVINE	Prevalenca (%)
Klovača S12	83 (83)
SKC	13 (13)
Endokrini tumorski sindromi	10 (10)
BCC	4 (4)
Melanom	4 (4)
AV	0 (0)
Zdravilna (Z)	0 (0)
Metastatski melanom	0 (0)
Metastatski melanom	0 (0)
Dobrotvojenje	0 (0)
Hiperkalcemija	0 (0)
Metastatski melanom	0 (0)
Metastatski melanom	0 (0)
Metastatski melanom	0 (0)
Metastatski melanom	0 (0)

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

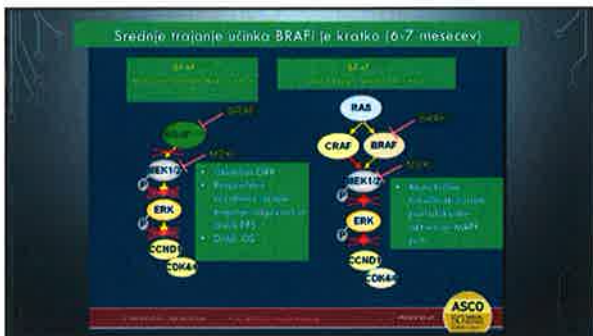
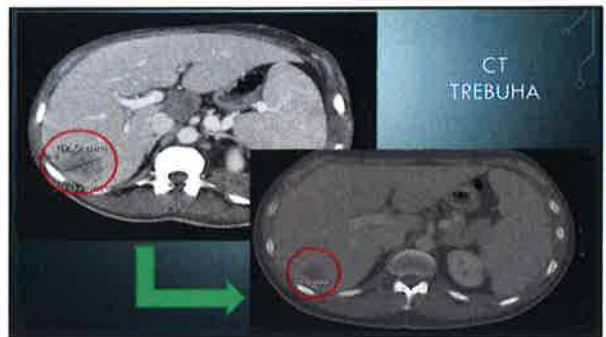
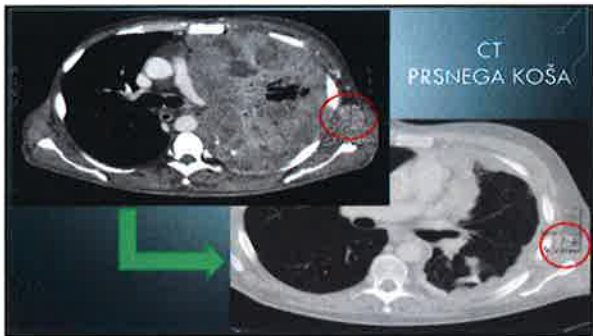
- Najbolj pogosto v prvih 2 tednih zdravljenja
- Dobro diferencirana neoplazma s nizko stopnjo malignosti
- Terapija → **EKSCIZIJA**

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

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

PODOBNEJŠE
 • Z PAVEM VEDNO DO ZDRAVILNOGAMENIŠKIM PRIPOMOČILAM

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



BRIM7 (IB):
(vemurafenib + cobimetinib)

coBRIM (III):
(vemurafenib + cobimetinib vs. vemurafenib)

COMBI-d (III):
(dabrafenib + trametinib vs. dabrafenib)

COMBI-v (III):
(dabrafenib + trametinib vs. vemurafenib)

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

KOMBINACIJA BRAF IN MEK INHIBITORJEV

V raziskavi je bilo vključenih 129 bolnikov z nesporobnim ali metastatskim melanomom, s mutacijo BRAF V600E

Z vemurafenibom je bilo pridobljeno odzivanje 88 bolnikov (67,6%) in učinek s boljšim napredovanjem.

Ostalih 41 bolnikov pridobilno ni bilo odzivanja (31,9%) z vemurafenibom.

Prva povprečna dolžina življenja: 6,7 mesecov, kar je boljši izid kot prej.

Odmerniki kombiniranih: 21,0mg / 7,0mg vs. 23,0mg / 7,0mg vs. 23,0mg / 7,0mg

Odmerniki kombiniranih: 150mg / 150mg vs. 150mg / 150mg vs. 150mg / 150mg

Vajučovna metoda:

- Prehodno odzivanje bolnikov z metastatskim melanomom: verjetno ne z MEK inhibitorji kombinirano z BRAF inhibitorji.
- Bolniki, ki niso bili pridobilni ali odzivanje s kombiniranim zdravljenjem z vemurafenibom ni bilo boljšo od zdravljenja s samo vemurafenibom.
- Priloga muškarca BRAF^{V600E}.
- Melanom bolnikov (RECIST 1.1).
- RECIST 1.1 amputacija.

Opazovani dogodki:

- MDT (neželni učinki) vs. MDT (neželni učinki)
- Priloga muškarca ali različnih odzivanj
- konkret
- farmakogenetika

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

BRIM7

ZNAČILNOSTI BOLNIKOV

Značilnosti bolnikov	BRAF mutacija (n=121)	Nemutirani bolniki (n=8)
Priloga odzivanje, bolni (razpisi)	50 (21-74)	63 (19-88)
Priloga, n (%)		
Bolni	35 (59)	42 (64)
Zmalo	28 (44)	24 (36)
RECIST PR, n (%)		
0	41 (65)	23 (35)
1	22 (35)	43 (65)
Stavlj bolniki ali vključeni, n (%)		
nemutirani bolniki (n=8)	7 (11)	3 (5)
Stavlj IV, M1a	3 (5)	4 (6)
Stavlj IV, M1b	9 (14)	5 (8)
Stavlj IV, M1c	44 (70)	54 (82)
Dolžina življenja, n (%)	29 (46)	39 (61)

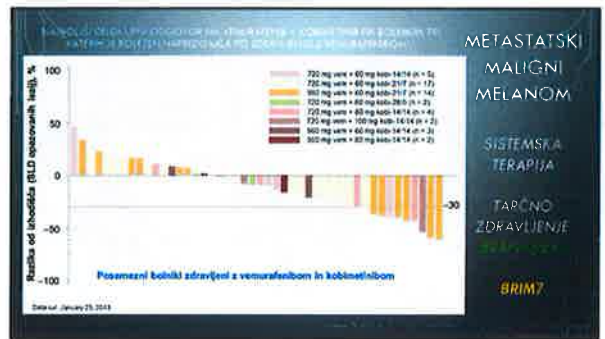
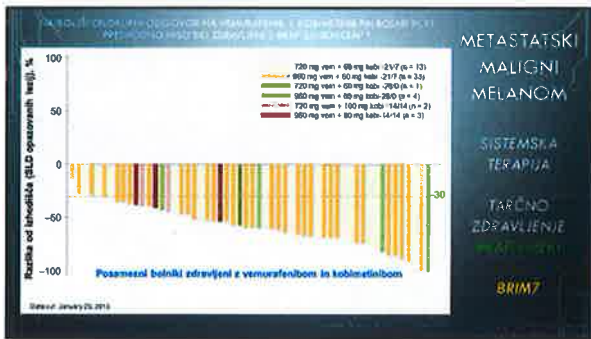
Date out: January 25 2015

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

BRIM7



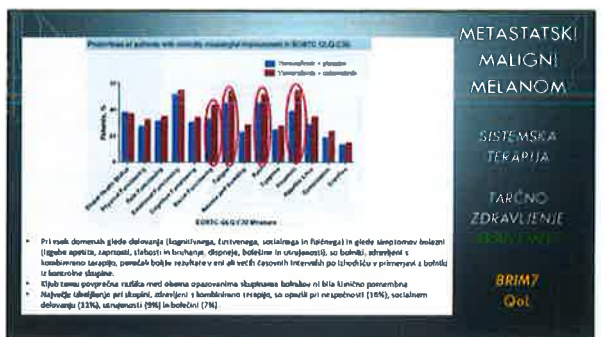
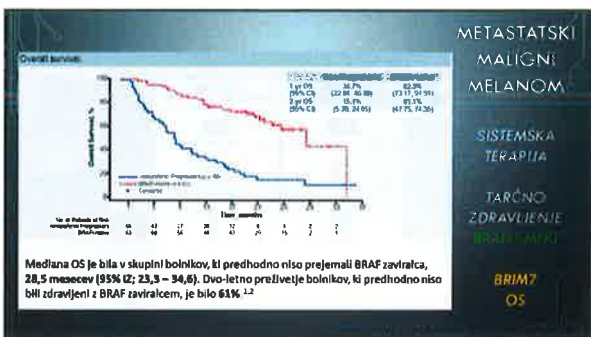
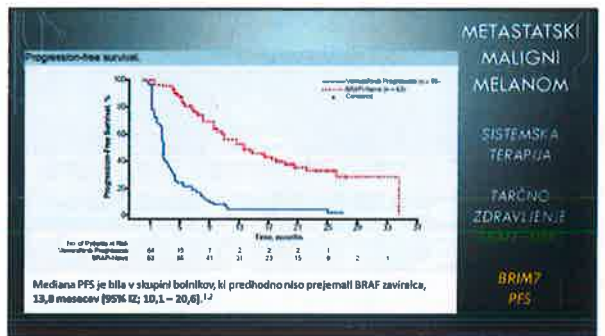
NAJBOLEJŠE CELOKUPNE DOGOVORE

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA
TARČNO ZDRAVLJENJE
BRIM7

	ERAF-Positive Patients n = 65	ERAF-Native Patients n = 42
Objective response, n (%)	10 (15.4)	8 (19.0)
Best overall response, n (%)	38 (58.5%)	48 (51.4)
CR	1 (1.5)	1 (2.4)
PR	9 (13.8)	4 (9.5)
Stable disease	28 (42.8)	23 (55.2)
Progressive disease	24 (36.9)	2 (4.8)
Not assessable/not done	4 (6.1)	0

Delitev nadzora nad boleznijo = CR+PR+SD = 96,8%



**vemurofenib 960 mg dvakrat/dan
+
kobimetinib 60 mg enkrat/dan 21 dni / 7 dni premera**

Razlogi za izvor odmerka vemurofeniba	Razlogi za izbor odmerka kobimetiniba in sheme jemanja
<ul style="list-style-type: none"> MTD (maksimalni tolerirani odmerek) Odstaven odmerek 	<ul style="list-style-type: none"> MTD (maksimalni tolerirani odmerek) Obsežni dolgotrajni učinki na zdravljenje pri BRAF mutiranih melanomih
<ul style="list-style-type: none"> Ni bilo opaznih farmakokinetičnih interakcij med vemurofenibom in kobimetinibom 	<ul style="list-style-type: none"> Dopolnilna shema jemanja kobimetiniba (2/7) Zagotavlja kumulativno odličje na PFS Dobri prenosljivosti v kombinaciji z vemurofenibom 960 mg dvakrat/dan

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE (BRAFINIBI)

BRAF7

► BRAF7 (Ib)
(vemurofenib 960 mg dvakrat/dan)

► coBRAF (III)
(vemurofenib 960 mg dvakrat/dan vs vemurofenib)

► COMBI-d (III)
(dabrafenib + trametinib vs. dabrafenib)

► COMBI-v (III)
(dabrafenib + trametinib vs. vemurofenib)

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

KOMBINACIJA BRAF IN MEK INHIBITORJEV

Kritični področja	vemurofenib (SMR 2018)		combi-D ² (Lancet 2016)		coBRAF (ESMO 2016)	
	vemurofenib + vemurofenib (n=212)	vemurofenib + vemurofenib + trametinib (n=212)	placembo + dabrafenib (n=212)	trametinib + dabrafenib (n=211)	vemurofenib + trametinib (n=582)	dabrafenib + trametinib (n=582)
OR	0,88 (0,66-0,72) P<0,001		0,67 (0,63-0,84) P<0,001		0,61 (0,51-0,73) P<0,001	
Preživetje brez progresije (mesec)	7,2 (5,8-7,5)	12,3 (9,8-13,4)	8,8 (5,9-9,3)	11,0 (8,0-13,8)	7,3 (5,8-7,8)	11,4 (9,9-14,3)
Čas do 2. primarne progresije (mesec)	60 (43,8-58,4)	70 (63,5-75,3)	53 (48,3-60,2)	69 (61,6-74,8)	51 (46,1-58,5)	84 (68,1-88,4)
Preživetje (mesec)	80% of pts	90% of pts	90% of pts	87% of pts	80% of pts	88% of pts

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

KOMBINACIJA BRAF IN MEK INHIBITORJEV

Kritični področja	BRAF7 (SMR 2018)		combi-D ² (Lancet 2016)		coBRAF (ESMO 2016)	
	vemurofenib + vemurofenib (n=212)	vemurofenib + vemurofenib + trametinib (n=212)	placembo + dabrafenib (n=212)	dabrafenib + dabrafenib (n=211)	vemurofenib + trametinib (n=582)	dabrafenib + trametinib (n=582)
OR	0,70 (0,65-0,80) P=0,008		0,71 (0,65-0,82) P=0,011		0,68 (0,53-0,81) P<0,001	
Preživetje brez progresije (mesec)	17,4 (15,0-18,8)	22,3 (20,3-NE)	16,7 (15,2-23,7)	25,1 (19,2-NR)	18,0 (16,8-20,7)	28,6 (22,8-NR)
Čas do 2. primarne progresije (mesec)	43	46	33	38	32	34
Preživetje (mesec)	64% (58-70)	75% (68-80)	68% (61-74)	74% (67-79)	64% (58-69)	73% (66-77)
Preživetje (mesec)	38% (31-45)	48% (41-55)	42% (38-48)	51% (44-58)	38% (32-44)	51% (46-57)

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

KOMBINACIJA BRAF IN MEK INHIBITORJEV

Podskupina	vemurofenib		combi-D ²		coBRAF	
	n	pro	n	pro	n	pro
Vseh bolnikov	212	348	212	373	582	582
COGIPNS	191	307	191	324	563	563
COGIPV	21	41	21	49	19	19
COGIPNS+V	170	266	170	303	544	544
COGIPNS+V	170	266	170	303	544	544
COGIPNS	21	41	21	49	19	19

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE (BRAFINIBI)

**coBRAF
RE-ANALIZA
ANALIZA PODSKUPIN**

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE (BRAFINIBI)

**COMBI-d, COMBI-v
ANALIZA PODSKUPIN**

Adverse Event	Nivolumab and Pembrolizumab (N=151)				Ipilimumab and Combination (N=154)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Death (all causes)	0	0	0	0	0	0	0	0
Death (melanoma)	0	0	0	0	0	0	0	0
Death (non-melanoma)	0	0	0	0	0	0	0	0
Any AE (%)	92.0	95.4	93.4	93.4	92.8	95.5	93.5	93.5
Grade 3/4 AE (%)	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Discontinuation due to AE (%)	0	0	0	0	0	0	0	0
AEs by system organ class								
Blood and lymphatic system disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	0	0	0	0	0	0	0	0
Immune mediated disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections	0	0	0	0	0	0	0	0
Investigations	0	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
Neoplasms (benign and malignant)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	0	0	0	0	0	0	0	0
Vision disorders	0	0	0	0	0	0	0	0

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

coBRIM SU 1/2

	kobime (n=247)	placebo (n=246)
Mediana spremljanja, meseci	11,2	10,3
Z zdravljenjem povezani AEs, n (%)	237 (96)	232 (94)
Z zdravljenjem povezani stopnje 3-4 AEs, n (%)	142 (57)	122 (50)
Z zdravljenjem povezani stopnje 5 AEs, n (%)	1 (0,4)	1 (0,4)

V skupini, zdravljeni z vemurafenibom in kobimecinibom, je 31 bolnikov (13%) prenehalo zdravljenje zaradi neželjenih dogodkov, povezanih z zdravljenjem.

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

coBRIM SU 2/2

	COMBI-d		COMBI-v	
	Any AE (%)	Grade 3/4 AE (%)	Any AE (%)	Grade 3/4 AE (%)
Any AE (%)	92	98	98	99
Fatigue	10	21	13	11
Cheek	26	14	31	8
Fatigue	23	28	28	23
Diarrhea	22	15	30	26
Nausea	14	9	29	10
Constipation	18	9	32	26
Headache	19	17	23	—
Respiratory infection	11	2	—	—
Cough	—	—	—	—
Arthralgia	16	23	24	31
Rash	14	28	22	42

The most common Tafinlar + Mekinist adverse reactions (≥ 20%) were pyrexia, fatigue, nausea, headache, cheik, diarrhea, rash, arthralgia, hypertension, constipation, and cough.

The rate of Tafinlar + Mekinist discontinuation due to AEs was 11% in COMBI-d and 13% in COMBI-v.

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

COMBI-d COMBI-v SU 1/2

	COMBI-d		COMBI-v	
	Tafinlar + Mekinist (n=246)	Placebo (n=246)	Tafinlar + Mekinist (n=246)	Placebo (n=246)
suSOC	3	9	1	18
Skin papules	1	18	2	23
Hypertension	8	35	4	25
Dermatitis acneiform	8	3	6	6
Arthralgia	5	28	8	30
Decrease in leukocyte count	4	3	6	8
Pharyngitis	—	—	4	22
Chemotherapy	+1	+1	1	+1
Diuretic use	2	2	—	—

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA

TARČNO ZDRAVLJENJE

COMBI-d COMBI-v SU 2/2

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

ZAKLJUČKI 1/2

- Zdravljenje z BRAF inhibitorji v kombinaciji s MEK inhibitorji z AEs
- Prejemanje zdravilnih učinkovin
- Prejemanje zdravilnih učinkovin
- Prejemanje zdravilnih učinkovin
- Prejemanje zdravilnih učinkovin

CoBRIM MEK inhibitorji BRAF inhibitorji

- Prejemanje zdravilnih učinkovin
- Prejemanje zdravilnih učinkovin
- Prejemanje zdravilnih učinkovin
- Prejemanje zdravilnih učinkovin
- Prejemanje zdravilnih učinkovin
- Prejemanje zdravilnih učinkovin
- Prejemanje zdravilnih učinkovin
- Prejemanje zdravilnih učinkovin

METASTATSKI MALIGNI MELANOM

SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

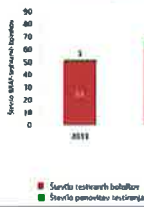
ZAKLJUČKI 2/2

- Takojezdravljenje z kombinacijo BRAF in MEK inhibitorja p. BRAF mutacijskih čimbnikov z inhibicijo melanomnega signalnega poteka kot cimetidol, MEK inhibitorja oz. progresu na BRAF inhibitor (BRAFi).
- Povškim IDH inhibitorji v kombinaciji z zdravilnimi učinkovinami BRAF in MEK inhibitorji.

BRAF-testiranje v Sloveniji

april 2013 – december 2015

BRAF-testiranje: 2013 (od aprila) - 2015



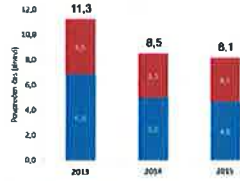
Število testiranih mladih bolnikov se je v zadnjih treh letih povečevalo.

■ Število testiranih bolnikov
■ Število ponovitev testiranja

BRAF-testiranje v Sloveniji

april 2013 – december 2015

Čas od napotnice do izvida testiranja



Čas, potreben od napotnice do izvida BRAF-testa, se je v zadnjih treh letih zmanjševal.

■ Povprečni čas od prejema vzorca tumorja do izvida testa
■ Povprečni čas od napotnice do prejema vzorca tumorja

Delež BRAF-pozitivnih v Sloveniji

april 2013 – december 2015

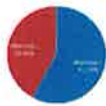
Delež BRAF-pozitivnih 2013



Delež BRAF-pozitivnih 2014



Delež BRAF-pozitivnih 2015



Povprečen delež BRAF-pozitivnih v Sloveniji je 50% (2013-2015). Večina bolnikov ima mutacija BRAF V600E.

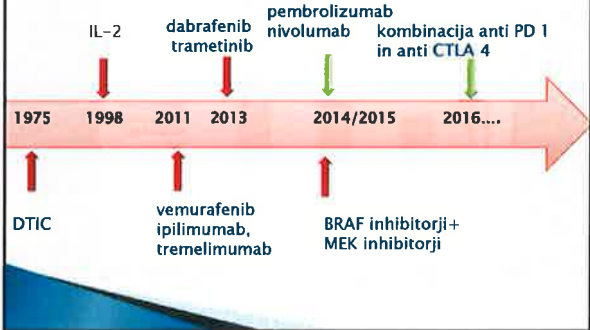


SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA MELANOMA – KEMOTERAPIJA

12.šola o melanomu

dr.Martina Reberšek, dr.med.

Razvoj sistemske terapije metastatskega melanoma



SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA MELANOMA

- ▶ Neozdravljiva bolezen
- ▶ Slaba prognoza
- ▶ Srednje preživetje z metastatsko boleznijo ~ 7–9 mesecev
- ▶ 5- letno preživetje < 4 %
- ▶ Najpogostejše lokalizacije:
 - koža, podkožje, bezgavke v 50%
 - CŽS v 40%
 - pljuča v 18– 36%
 - jetra
 - kosti

TNM klasifikacija

NCCN Guidelines Version 2.2016 Staging Melanoma

Stadium	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
Stage IIA	T2a	N0	M0
Stage IIB	T2b	N0	M0
Stage IIC	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1-3	N1	M0
Stage IIIB	T1-3	N2	M0
Stage IIIC	T1-3	N3	M0
Stage IV	T1-4	N0-3	M1

Note: T categories are based on tumor thickness (mm) and ulceration. N categories are based on the number of lymph nodes involved. M categories are based on the presence of distant metastases.

TNM kriteriji

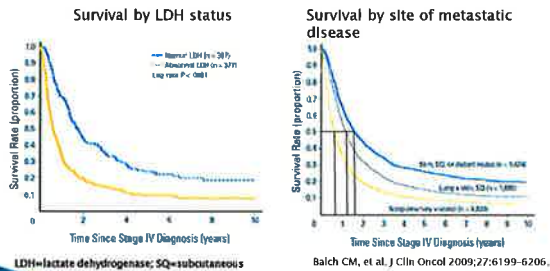
- ▶ Skupine M glede na mesto zasevanja in vrednost LDH
 - M1a → koža, podkožje, oddaljene bezgavke
 - M1b → pljuča
 - M1c → drugi visceralni organi ali več kot ena metastatska lokalizacija ali povišana LDH neodvisno od mesta zasevanja
- ▶ 1- letno preživetje 40– 60%

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 razvoja
 - števila metastatskih lokalizacij
 - odgovora na zdravljenje na predhodno terapijo

Historically poor survival prognosis in Stage IV melanoma

Survival of patients with stage IV melanoma



ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI

- ▶ Sistemska kemoterapija
- ▶ Imunoterapija
- ▶ Tarčna zdravila

IMUNOTERAPIJA in TARČNA ZDRAVILA

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

SISTEMSKA MONOKEMOTERAPIJA (1)

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

NCCN smernice za sistemske kemoterapijo in imunoterapijo napredovelega in metastatskega melanoma – 2016

OTHER SYSTEMIC THERAPIES
Cytotoxic Regimens for Metastatic Disease¹
• Dacarbazine
• Temozolomide
• Paclitaxel
• Albumin-bound paclitaxel
• Carboplatin/paclitaxel
Biochemotherapy for Metastatic Disease¹
• Dacarbazine or temozolomide, and cisplatin or carboplatin, with or without vinorelbine or irinotecan, and IL-2 and interferon alpha-2b (category 2B)

DAKARBAZIN (DTIC)

- ▶ objektivni odgovor na zdravljenje v 8– 20 %
- ▶ ~ 5% popolnih odgovorov
- ▶ srednje trajanje odgovorov 4–6 mesecev
- ▶ < 2% bolnikov preživi 6 let
- ▶ nobena klinična raziskava faze III ni pokazala pomembno daljšega preživetja z zdravljenjem z DTIC vs BSC
- ▶ dolgoletno edini odoben 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 CZS
- ▶ 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

▶ Polkemoterapija

CVD (cisplatin, vinblastin, DTIC) vs DTIC:

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

Dartmouthov režim (cisplatin, karmustin, DTIC)

- v kombinaciji s tamoksifenom vs polkemoterapija odgovor v 30% vs 21%, v kombinaciji s tamoksifenom vs DTIC, odgovor 18.3% 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

Polkemoterapija v kombinaciji s hormonsko terapijo ali kombinaciji z imunoterapijo:

- META- ANALIZA 6 randomiziranih kliničnih raziskav
- kemoterapija vs kemoterapija z imunoterapijo s ali brez tamoksifenom — brez razlike v preživetju in učinkovitosti zdravljenja med skupinama

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

ODGOVOR (%)

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

ZAKLJUČKI O SISTEMSKI KEMOTERAPIJI METASTATSKEGA MELANOMA

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

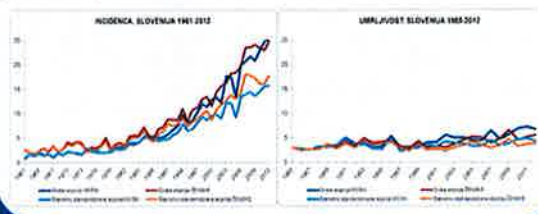
Barbara Perič

Melanom klinična pot

Marko Hocevar, Janja Ocvirk, Primož Stojan, Uroš Ahčan, Taja Ružičga, Borut Zgavc, Boštjan Lajzar

Incidenca

Časovni trend grobe in starostno standardizirane stopnje na 100.000 prebivalcev.



INCIDENCA (evropske in obdobje 2008–2012)	Moški	Ženske	Obe spol.
Število novih primerov v enem letu	234	246	479
Odstotek med vsemi raki (%)	3,3	4,2	3,7
Mesto po pogostosti med vsemi raki	7.	6.	6.
Odstotek med vsemi raki razen kožnega raka (%)	3,9	5,1	4,5
Tveganje raka do 75. leta starosti (KT) (%)	1,6	1,5	1,5
Groba incidenčna stopnja na 100.000	23,1	23,8	23,4
Starostno standardizirana incidenčna stopnja (SSS) na 100.000 (W)	14,6	14,6	14,4
Ocenjeni delež letne spremembe grobe inc. stopnje zadnjih 10 let (%)	5,3	4,4	4,8
Ocenjeni delež letne spremembe SSS zadnjih 10 let (%)	4,0	3,4	3,8
UMRLJIVOST (evropske in obdobje 2008–2012)			
Število smrti v enem letu	63	54	117
Odstotek med vsemi smrtmi zaradi raka (%)	1,9	2,1	2,0
Tveganje smrti za rakom do 75. leta starosti (KT) (%)	0,4	0,3	0,3
Groba umrljivostna stopnja na 100.000	6,2	5,3	5,7
Starostno standardizirana umrljivostna stopnja (SSS) na 100.000 (W)	3,6	2,4	2,9
Ocenjeni delež letne spremembe grobe umr. stopnje zadnjih 10 let (%)	4,8	2,9	3,8
Ocenjeni delež letne spremembe SSS zadnjih 10 let (%)	2,4	0,7	1,8
PREVALENCIA (na dan 31. 12. 2012)			
Število živih oseb z diagnozo raka ob koncu leta 2012 (prevalenca)	2.119	2.836	4.955
Število živih oseb z diagnozo raka na 100.000 (prevalenčna stopnja)	208,3	273,0	241,0
1-letna prevalenca	251	255	506
5-letna prevalenca	756	841	1.597

Klinična pot – zakaj?

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

Suspektna pigmentna lezija

↓ V 4 tednih

Diagnostična ekscizija

(2-5 mm)

*plastični kirurg
dermatolog
svetovni kirurg
kirurg onkolog*

↓ V 3 tednih

Standardiziran histopatološki izvid

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Ključna točka zdravljenja	Funkcijski pregled	6-letna preživetje
0	In situ melanom	Konkretni pregled kože Dermatolog, lab. pmi, onkolog	Široka ekscizija (5mm x 3 mm)	Ne potrebno	Lokalno pregled 1x po eksciziji v 1. mesecu Ostala kože dermatolog 2x letno prvih 5 let nato 1x letno od 6. leta dalje konca življenja 1 obravnava 5-6 mesecev po eksciziji	100%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Aktualno znanje	Kritični pregled	1-letni preživetje
II	T < 1mm brez ulceracije	Kompleksen pregled kože Dermatolog Obrzovi kardiološki pregled Kardiološki pregled regionalnih ledjav Plastični kirurg Dermatolog Zdravnik kirurg onkolog Oč. simptomi in znaki rtg pr. ulc. biopsija Obrzava punkcija	Široka ekscizija (1 cm x 3) mesec Plastični kirurg dermatolog splošni kirurg kirurg onkolog	IV. pozabeno	Lokoregionarno kirurg 1-6 mesecev 1. mesečni Ostata koža dermatolog 2x letno pr. in 3. let. nato 1x letno 30 kopia življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	20%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Aktualno znanje	Kritični pregled	1-letni preživetje
IIb	T < 1mm ulceracija ali mitaza 1 mm T 1,01-2 mm brez ulceracije	Kompleksen pregled kože Dermatolog Obrzovi kardiološki pregled Kardiološki pregled regionalnih ledjav Plastični kirurg kirurg onkolog Oč. simptomi in znaki rtg pr. ulc. biopsija Obrzava punkcija	Široka ekscizija (1-2 cm) SLNB v 2 mesecih po diagnozi Plastični kirurg kirurg onkolog Pozitna SLNB pri 30-35%	Iz poznano	Lokoregionarno 3-4 mesece pri 20% 6 mesecev 3-5 let Plastični kirurg kirurg onkolog pri 10% Ostata koža dermatolog 2x letno pr. in 3. let. nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	40-60%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Aktualno znanje	Kritični pregled	1-letni preživetje
IIIa	T < 0,5-2 mm ulceracija T < 0,5-2 mm brez ulceracije	Kompleksen pregled kože Dermatolog Obrzovi kardiološki pregled Kardiološki pregled regionalnih ledjav Plastični kirurg kirurg onkolog Oč. simptomi in znaki rtg pr. ulc. biopsija Obrzava punkcija	Široka ekscizija (2 cm SLNB) v 3 mesecih po diagnozi Plastični kirurg kirurg onkolog Pozitna SLNB pri 30-35%	IV. pozabeno	Lokoregionarno 3-4 mesece pri 20% 6 mesecev 3-5 let Plastični kirurg kirurg onkolog pri 10% Ostata koža dermatolog 2x letno pr. in 3. let. nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	17-25%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Aktualno znanje	Kritični pregled	1-letni preživetje
IIIb	T < 0,5-2 mm ulceracija T < 0,5-2 mm brez ulceracije	Kompleksen pregled kože Dermatolog Obrzovi kardiološki pregled Kardiološki pregled regionalnih ledjav Plastični kirurg kirurg onkolog Oč. simptomi in znaki rtg pr. ulc. biopsija Obrzava punkcija	Široka ekscizija (2 cm SLNB) v 3 mesecih po diagnozi Plastični kirurg kirurg onkolog Pozitna SLNB pri 30-35%	Negativna SLNB 1. pomembna ali IFN v 2 mesecih dermatolog onkolog	Lokoregionarno 3-4 mesece pri 20% 6 mesecev 3-5 let kirurg onkolog (20%) Ostata koža dermatolog 2x letno pr. in 3. let. nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	23-27%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Aktualno znanje	Kritični pregled	1-letni preživetje
IIIc	T < 4,0 mm ulceracija	Kompleksen pregled kože Dermatolog Obrzovi kardiološki pregled Kardiološki pregled regionalnih ledjav Plastični kirurg kirurg onkolog Pozitna SLNB pri 30-35%	Široka ekscizija (2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi Plastični kirurg kirurg onkolog Pozitna SLNB pri 30-35%	Negativna SLNB Negativno ali IFN v 2 mesecih intenzivni onkolog	Lokoregionarno 3-4 mesece pri 20% 6 mesecev 3-5 let kirurg onkolog (3 let) Ostata koža dermatolog 2x letno pr. in 3. let. nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	40%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Aktualno znanje	Kritični pregled	1-letni preživetje
IIIa	PC20% SLNB	Široka ekscizija rtg pr. ulc. biopsija Obrzava punkcija	Razpisana onkopatientska v 24 tednih kirurg onkolog	IFN v 2 mesecih ali intenzivni onkolog	Lokoregionarno 3-4 mesece pri 20% 6 mesecev 3-5 let kirurg onkolog (3 let) Ostata koža dermatolog 2x letno pr. in 3. let. nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	60%

Stadij	Opis	Diagnostična obsevanja	Zbiraljenje	Iskustveno zbiranje	Kontrolni pregled	5-letno preživetje
Ib	Popolna obsevanje prsnega koša	Sikovne preiskave RTg/CT CT abdomen PET/CT	Radiokama jedraste terapije v 2-4 tednih Kurung onkolog	Opazovanje v 6 tednih. Klinične preiskave (21-31) Venalni testirnik 21-4 cm. Parazapustoma Analiza v sosednji organ Regionalni režimski. Radioterapija RT v 2 mesecih ali več interval onkolog	Lokoregionalno 3-4 mesecih prvi 2let. 6 mesecih 2-5. leto. Kurung onkolog 03 leti. Odlašajo koza obratnoloz 2v letno prvi 5 let. nato 1x letno do konca življenja 1. obratnoloz 3-6 mesecih po eksciziji	45%

Stadij	Opis	Diagnostična obsevanja	Zbiraljenje	Iskustveno zbiranje	Kontrolni pregled	5-letno preživetje	
IIIc	Infradiat metastaze	Obsevanje prsnega koša Sikovne preiskave RTg/CT CT abdomen PET/CT	Obsevanje prsnega koša Sikovne preiskave RTg/CT CT abdomen PET/CT	Obsevanje prsnega koša Sikovne preiskave RTg/CT CT abdomen PET/CT	RT v 2 mesecih ali več interval onkolog	Lokoregionalno 3-4 mesecih prvi 2let. 6 mesecih 3-5. leto. Kurung onkolog 03 leti. Odlašajo koza obratnoloz 2v letno prvi 5 let. nato 1x letno do konca življenja 1. obratnoloz 3-6 mesecih po eksciziji	10%

Stadij	Opis	Diagnostična obsevanja	Zbiraljenje	Kontrolni pregled	5-letno preživetje
IV	Obsevanje metastaze brez CŽS	Obsevanje prsnega koša Sikovne preiskave RTg/CT prsnega koša UWB/PMK jedrasta PET/CT	Palativno Sistemsko zbiranje. Obsevanje kraljeve ali Simptomatsko zbiranje	Ob simptomih in znakih	4% %

Stadij	Opis	Diagnostična obsevanja	Zbiraljenje	Kontrolni pregled	5-letno preživetje
IV	Obsevanje metastaze z CŽS	Obsevanje prsnega koša Sikovne preiskave RTg/CT	Palativno Sistemsko zbiranje. Obsevanje kraljeve ali Simptomatsko zbiranje	Ob simptomih in znakih	4% %

Arhitektura 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 uporabljenimi imenoma in geslom, z možnostjo nadgradnje na avtentikacijo s certifikatom
- Centralna baza podatkov za vse vnesene izvide
- Možnost izvoza podatkov v xls
- Nabor predpripisovanih poročil

Obrazec za vnos nove osebe

Ime:	<input type="text"/>
Prilimek:	<input type="text"/>
Dekliški Prilimek:	<input type="text"/>
ZZZS številka:	<input type="text"/>
EMŠO:	<input type="text"/>
Datum rojstva:	10. 2.2010 <input type="text"/>
<input type="button" value="Shrani"/> <input type="button" value="Prekliči"/>	

Osnovni pregled v aplikaciji

The screenshot shows a web application interface with a header bar containing the name 'POLARIS' and a search bar. Below the header is a navigation menu with options like 'Home', 'Patients', 'Reports', 'Settings', and 'Help'. The main content area features a large table with multiple columns and rows, likely representing a list of patients or test results. The table has a blue header row and several rows of data below it.

Obrazec za patologe

The screenshot displays a detailed pathology form titled 'Ene Priloga, 12.05.1945, mehanom ž. 2'. The form is organized into several sections, each with a title and a list of checkboxes or radio buttons for selection. The sections include: 'ANAMNEZA', 'KLINIKO-PATOLOŠKA ANAMNEZA', 'MORFOLOGIJA', 'HISTOPATOLOGIJA', 'IMUNOHISTOKEMIJA', and 'MORFOLOGIJA'. Each section contains specific questions or observations related to the patient's condition, with checkboxes for 'Da' (Yes) or 'Ne' (No).

Obrazec za klinike

The screenshot shows a clinical form titled 'Povzgoja, 1918'. The form is structured into several sections, each with a title and a list of checkboxes or radio buttons for selection. The sections include: 'ANAMNEZA', 'KLINIKO-PATOLOŠKA ANAMNEZA', 'MORFOLOGIJA', 'HISTOPATOLOGIJA', 'IMUNOHISTOKEMIJA', and 'MORFOLOGIJA'. Each section contains specific questions or observations related to the patient's condition, with checkboxes for 'Da' (Yes) or 'Ne' (No).

Klinični primeri bolnikov : z vidika dermatologa

ALEKSANDRA DUGONIK
ODDELEK ZA KOŽNE IN SPOLNE BOLEZNI, UKC MARIBOR



VPRAŠANJE 1:

Kako pogosto se v ambulantl srečate z diagnostiko malignih 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 opravljam pregled celotne kože (ev. druge suspektne lezije)

VPRAŠANJE 3

All 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 pregledjte 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 pregledjte 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 sistemske antibiotike za obdobje 8. tednov, klinična slika se ni spremenila. Familarna 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)




subungvalni hemangiom

maligni melanom


Melanoni hije zahtevajo spremljanje in obravnavo pri dermatologu !



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

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!



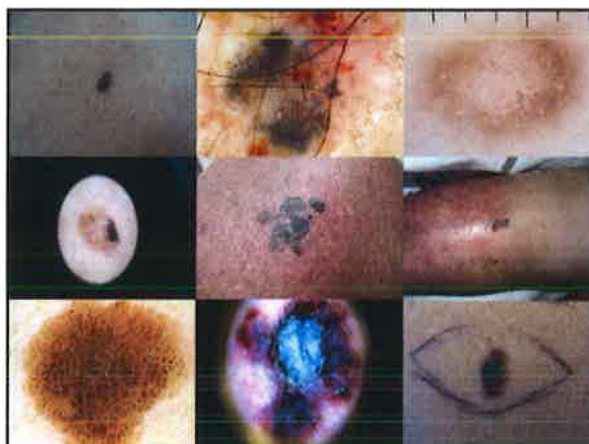
Melanom se pogosto razvije na aktinično okvarjeni koži !

biološko staranje kože



FOTOSTARANJE KOŽE
zdrave zagorelosti kože ni

Ob koncu





12. Šola o melanomu
Onkološki inštitut

Prikaz bolnikov

Katarina Šmuc Berger,
spec. dermatovenerologije
Splošna bolnišnica Izola



Katere bolnike obravnavamo?

- Z novonastalimi /sumljivimi pigmentnimi spremembami
- S številnimi pigmentnimi spremembami
- Spremljanje bolnikov po odkritem melanomu
- S pozitivno družinsko anamnezo
- Iščemo možen izvor metastaz

Primer 1: G.A., ♀, 67 let

- Hipostatski dermatitis, onihomikoza
- Lokalna terapija?



Anamneza:

- Znamenje že od mladosti
- Spreminja se zadnje leto
- Upala, da bo kdo opazil/ sama ni opozorila

Obravnava :

- Ekscizija
- Maligni melanom, Clark III., Breslow 1,6, 2 mitozii/mm², v melanocitnem nevusu
- Dodatne lab. in slikovne preiskave
- Napotitev na OI, BVB neg.
- Kontrole na OI in v dermatološki ambulanti

S.V., ♀, 32 let

- Eno leto spremenjeno znamenje
- V otroštvu sončne opekline
- Številna znamenja
- Družinska anamneza negativna
- Dobila info material o melanomu!



Leva podlaht



Obravnava :

- Ekscizija
- Maligni melanom in situ v preeksistenčnem melanocitnem nevusu
- Reekscizija
- Observacija, zaščita pred UV žarki

P.A., ♂, 65 let

- Pribl. 1 mesec krvaveča tvorba na hrbtu
- Poškodba?
- v preteklosti dosti izpostavljen UV žarkom, delal na prostem, večkrat opečen
- Družinska anamneza negativna



Obravnava:

- Ekscizija
- Maligni melanom, nodularni tip, Clark III, Breslow 5 mm, do 8 mitoz/mm², blago pigmentiran
- Lab. in slikovne preiskave
- Napotitev na O. I.
- Kontrole onkolog, dermatovenerolog

M.B., ♂, 44 ,let

- Ob avskultaciji opažena sprememba na hrbtu
- Sam ne ve nič
- Dosti izpostavljen UV žarkom
- Številni nevusi
- Družinska anamneza negativna



Obravnava:

- Ekscizija
- Maligni melanom pretežno in situ, fokalno invaziven do Breslow 0.25 mm, Clark II, ni ostankov nevusa
- Reekscizija
- Kontrole v dermatološki ambulanti
- Samoopazovanje, zaščita pred UV žarki


- Bolnike spodbujamo k samoopazovanju!
- Poglejmo kožo !

Zaključek-vprašanja

Katerega bolnika napotimo k dermatologu?

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

Melanom?




Odgovori

1. A+C
2. A+B+C
3. A+B+C+D
4. C

Melanom?

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



Pravilni odgovori: vsi (A+B+C+D)

- A: maligni melanom, Breslow 25 mm
- B: maligni melanom, Breslow 8 mm
- C: maligni melanom, in situ
- D: maligni melanom

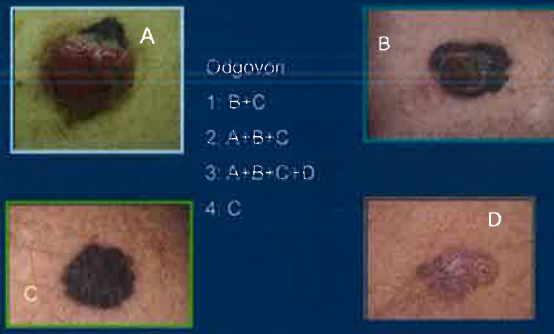
Melanom? Vsi!



Odgovori

1. A+C
2. A+B+C
3. A+B+C+D
4. C

Melanom?




Odgovori

1. B+C
2. A+B+C
3. A+B+C+D
4. C

Melanom?

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



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



Nodularni Breslow 6.0
Clark IV, ulceracija



Površinsko rastoči Breslow 4
Clark V, ulceracija



Površinsko rastoči
Breslow 0.4, Clark II



Površinsko rastoči Breslow
0.4 Clark II, nepigmentiran

Melanom?



Odgovori:

- 1: A
- 2: B
- 3: A+B
- 4: noben

Melanom?

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



Pravilni odgovor: 3: A+B



Maligni melanom, Breslow 2mm
Clark III, brez ulceracije



Biopsija potrdi maligni
melanom

ŠOLA MELANOMA

príkaz prímera
Onkološki inštitut Ljubljana
4.3.2016
asist. dr. Barbara Perič, dr. med.
spec. spl.krg.

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/mm², stranski rob 2 mm
- ☐ neznana brazgotina stopala, 2 cm velika, čvrsta bezgavka desnih ingvin
- ☐ RTG p.c brez posebnosti
- ☐ UZ trebuha brez posebnosti

Nadaljevanje zdravljenja?

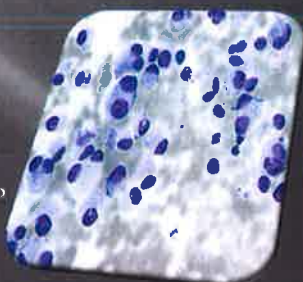
- a) kirurško zdravljenje
- b) diagnostika

Diagnostika?

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

Citološka punkcija

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



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,
prerašča kapsulo,
brazgotina brez
ostankov tumorja

▣ multidisciplinarni
konzilij



Število izoliranih bezgavk?

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

Nadaljevanje zdravljenja?

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

Sledenje po RT

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

Nadaljevanje zdravljenja?

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

Vratna limadenektomija

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



Nadaljevanje zdravljenja?

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

Sledenje

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



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

Zdravljenje

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

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, povisano kopičenje v predelu ingvín in v podkožju hrbta
- ☐ sledenje

HVALA

IMUNOTERAPIJA PRI METASTATSKEM MELANOMU Prikaz primera

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

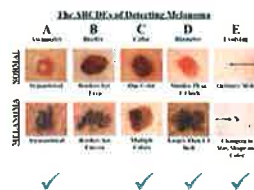


JR (♂, 1945): ANAMNEZA

- FA: negativna na rakava obolenja
- DB:
 - po operaciji diskus hernije ter po preboleli TBC
 - AH, BHP
- Th: zofenopril, finasterid
- SB: 3 mesece pred pregledom (maj 2010) je žena opazila kožno znamenje na hrbtu

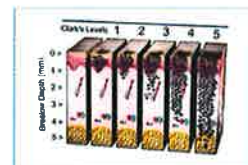
JR (♂, 1945): Izhodiščna obravnava (2.8.2010)

- PS po WHO 0
- Somatski status bp
 - brez lipno povečanih perifernih bezgavk
- Lokalno (Th5): papilomatозна tvorba
 - asimetrična
 - rdeče/črna
 - 13 x 10 mm



JR (♂, 1945): OPERATIVNI POSEG

- Diagnostična ekscizija (2 mm varnostni rob)
- HP: MM
 - nodularni
 - Clark IV
 - Breslow 3.2 mm
 - št. mitoz na 1mm²: 2
 - brez ulceracije
 - ne sega v ekscizijske robove



Stadij primarnega tumorja
pT3a



Ali je s tem posegom kirurška obravnava zaključena?

- Da, melanom je bil izrezan v zdravo
- Ne, potreben je varnostni rob velikosti 0,5 cm
- Ne, potreben je varnostni rob velikosti 2 cm
- Ne, potreben je varnostni rob velikosti 5 cm

JR (♂, 1945): Reekscizija

T	DEBELINA	VARNOSTNI ROB
pTis	Melanoma in situ	0,5 cm
pT1/pT2	< 2 mm	1 cm
pT3/pT4	> 2 mm	2 cm

HP: brazgotina brez rezidualnega melanoma



Ali je s tem diagnostična obravnava zaključena?

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

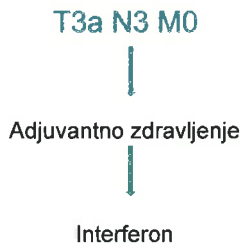
pT1	Brez drugih zamejljenih preiskav
pT1b - pT3a	UZ bezgavk + SLNB
pT3a - pT4	PET CT

JR (♂, 1945): Biopsija varovalnih bezgavk (30.9.2010)

- Predoperativna limfoscintigrafija
 - Dasna pazduha: 2 vroči bezgavki
 - Proti nadlahti: 1 vroča bezgavka
- Odstranjene bezgavke
 - 1. reda (3 - vroče, modre in aktivne)
 - 2. reda (1 - modra in slabo aktivna)
- HP: mikrozasavki MM
- PET CT: brez jasnih patoloških kopičenj

JR (1945, ♂): Stadl Tu - IIIc

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



JR (♂, 1945): Interferon

- December 2010 – december 2011
- 20 MIE/m² (20x, iv, 5xT) → 10 MIE/m²(sc, 3xT)
- SU:
 - Suha usta, kovinski okus, slabši apetit, izguba TT
 - Občasni glavobol
 - Prehodna subfebrilnost
 - Utrujenost

JR (1945, ♂): Redne kontrole

- December 2011 – maj 2014 (kirurgi)
- LABORATORIJ
 - LDH v mejah normale
 - S-100 (0,114)
- 12.6.2014 (+3 leta in 9 mesecev):
 - Povečane bezgavke
- CITOLOŠKA PUNKCIJA
 - Metastaze MM
- PET CT
 - Metastaze v bezgavkah L supraklavikularno, L aksilarno, L subpektoralno

JR (1945, ♂, 1945): Razvoj bolezn v bezgavke, B-raf mutran tumor (V600E)

- BRAF INHIBITOR: Vemurafenib 240 mg tbi
- Fototoksičnost, srbečica kože, hiperkeratoza pet, cornu cutaneum
- 4 tbi/12h → 3 tbi/12h → 2 tbi/12h
- PET CT
 - September 2014: regres bolezn - brez patološkega kopičenja v bezgavkah
- 18.6.2014-30.1.2015

JR (♂, 1945): Progres bolezni (+7.5 mesecev po uvedbi vemurafeniba)

- L aksila: tipni 2 bezgavki (cca. 2 cm)
- Laboratorij:
 - LDH & S-100 → n
- PET CT (januar 2015): patološko kopičenje v bezgavkah
 - L supraklavikularno
 - L aksilarno
 - L subpektoralno

II linija terapije (5.2.2015)

↓
Ipilimumab
(3mg/kg TT/3T)
↓
4 cikluse

JR (1945, ♂): Ocena zdravljenja z Ipilimumabom

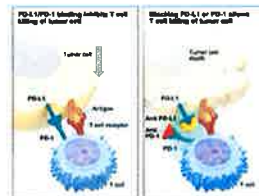
- L aksila: tipni 2 bezgavki (velikost 3 cm oz. 2 cm)
- Laboratorij: bp
- PET CT (junij 2015): nadaljni progres metastaz v bezgavkah
 - L supraklavikularno
 - L aksilarno
 - L subpektoralno



Kako naprej?

1. Bolezen je na imunoterapiji napredovala, specifična onkološka terapija je izčrpana
2. Ponovno uvedemo zdravljenje z B-RAF inhibitorjem
3. Na voljo imamo tudi druge oblike imunoterapije
4. Odločimo se za uvedbo kemoterapije

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



• PD1 protitelo

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

JR (♂, 1945): Pembrolizumab

• Najpogostejši stranski učinki

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



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

- PET CT: Izrazit regres
 - Normalizacija metabolne aktivnosti v aksilarnih bezgavkah



Povzetek

- Avgust 2010: diagnoza in ekscizija
- December 2010 – december 2011: adjuvantna terapija z interferonom
- Maj 2014: razsoj bolezni v oddaljene bezgavke
- Junij 2015 – januar 2015: terapija z BRAF inhibitorjem (+7.5 mesecev, mPFS 7.2 meseca)
- Februar 2015 – junij 2015: progres na terapiji z Ipilimumabom
- Julij 2015: uvedba pembrolizumaba – regres bolezni
- Marec 2015 (+22 mesecev): PET CT?



Hvala za pozornost!



OBVLADOVANJE NEŽELENIH UČINKOV ADJUVANTNE TERAPIJE Z INTERFERONOM ALFA - KLINIČNI PRIMERI 12. šola o melanomu

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

Onkološki inštitut Ljubljana, 4. marec 2016

1. ADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

- IFN- α 2b 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. KLINIČNA RAZISKAVA E1684:



Uvedba: 20 MIU/m² i.v. 5x tedensko x 4 tedni
Vzdrževalno zdravljenje: 10 MIU/m² s.c. 3x tedensko x 48 tednov

J Clin Oncol 1996;14:7-17

1. E1684: REZULTATI



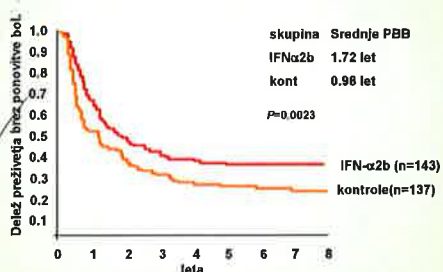
Vpliv visokodoznega IFN- α 2b pri 6.9 letnem sledenju:

- 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%

*Statistično značilno

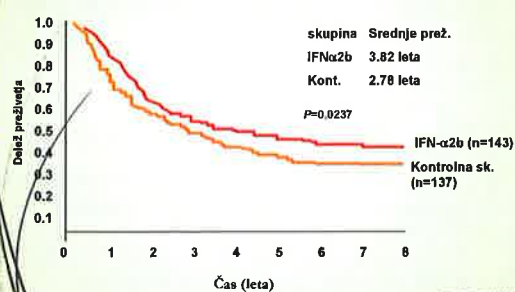
J Clin Oncol 1996;14:7-17

1. E1684: PREŽIVETJE BREZ PONOVIŠE BOLEZNI



J Clin Oncol 1996;14:7-17

1. E1684: CELOKUPNO PREŽIVETJE



J Clin Oncol 1996;14:7-17

2. SHEMA PREJEMANJA IFN- α 2b

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, vaskulitis, 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 izpuščaji, ...
- GIT: **navzea, bruhanje, driska, stomatitis, dispepsija**, abdominalne bolečine, zaprtje/vodeno blato
- Pljučne bolezni: **suh kašelj**, pljučni infiltrati, pnevmonitis, pljučnice
Ob simptomih RTG pc in meritve pljučne funkcije
- Očesne bolezni: **zamegljen vid**, konjunktivitis, bolečine
- ČŠS: otopelost, koma, encefalopatija (starostniki)
- KVS: palpitacije, tahikardija, hipertenzija, obstoječe motnje ritma

4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA (4)

Delež neželenih učinkov glede na stopnjo

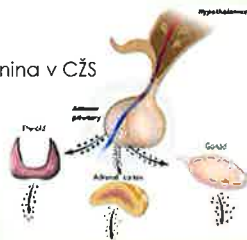
Adverse event	Patient, percent	
	All grades* (n = 833)	Grade 3/4 (n = 106)
Fatigue	99	21-24
Fever	93	18
Myalgia	78	4-17
Headache	68	5-9
Upper respiratory tract infection	62	10-40
Interleukin-6	61	14-23
Depression, nervousness, irritability, anxiety	60	2-10

* All grades include grade 1 and 2.
* Based upon data from 833 patients treated with high-dose interferon- α in EORTC trial 3092.
* Based upon data from 106 patients treated with high-dose interferon- α in EORTC trial 3092.
* Based upon data from 106 patients treated with high-dose interferon- α in EORTC trial 3092.
* Based upon data from 106 patients treated with high-dose interferon- α in EORTC trial 3092.

4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA (5) Citokini v povezavi s toksičnostjo IFN

- Citokini vplivajo na hipotalamusno – hipofizno - ščitnično/adrenalno/gonadalno os

- Vpliv na nivo dopamina in serotonina v CZŠ



5. 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. 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)



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

- **Utrujenost ("fatigue")** -
Prepoznava
Drugi vzroki: dehidracija, anemija, depresija, nezadostna prehrana, hormonske motnje, druga zdravila, motnje spanja, stres, nezadostna fizična aktivnost, izguba telesne teže
- Tlesna aktivnost 20 – 30 min dnevno, 3x tedensko
- Medikamentozna terapija
- Sprostitvene tehnike



6. PRILAGAJANJE ODMERKA IFN- α 2b

- Hudi neželeni učinki – 3. stopnja toksičnosti
Ns 500/mm³, ALT/AST naraste na $\geq 5x$ zg. mejo normale
- **Začasna prekinitev IFN- α 2b, ponovna uvedba v 50% odmerku**
- Trdovratna intoleranca po prilagoditvi odmerka, Ns250/mm³, ALT/AST naraste na $\geq 10x$ zg. mejo normale
- Motnje ščitnice, hipofize, depresija, samomorilnost
- **Trajna prekinitev terapije IFN- α 2b**

8. KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 1

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

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

8. KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 1



Rdeče, trdo na otip, blago srbeče

KAKO UKREPATI?

1. Bolnico napotimo v urgentno dermatološko ambulanto, saj gre za življenje ogrožajoče stanje
2. Bolnico pod nujno napotimo k pulologu na Kliniko Golnik, saj gre klinično za jasen nodozni eritem v sklopu sarkoidoze
3. Predpišemo Advantan mazilo
4. Dokončno prekinemo z IFN- α 2b, saj je bolnica verjetno alergična na IFN- α 2b
5. Zaenkrat ni razloga za prekinitov zdravljenja z IFN α 2b, saj gre za eritematozni izpuščaj, ki se lahko pojavi med zdravljenjem IFN- α 2b

8. KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 1 ERITEMATOZNI IZPUŠČAJ

- Ni razlog za prekinitov
- Ob simptomih s strani pljuč RTG p/c in meritve pljučne funkcije
- 24.2.2014 ponovna kontrola v ambulantni, spontan regres kožnih infiltratov ob terapiji z IFN- α 2b

8. KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 2

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

- 16.9. – 21.10.2013: i.v. aplikacije IFN- α 2b v visokih odmerkih
- 28.10. – 22.12.2013: s.c. aplikacije IFN- α 2b
- 23.12.2013: TSH 0.01, T3 10.0, T4 27.8, ob tem brez kliničnih znakov in simptomov hipertiroze: prekinitov 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
Napottitev 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

8. KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 2 HIPERTIROZA - KAKO UKREPATI?

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

8. KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 3

30 – letna bolnica z melanomom kože desne nadlakti, 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- α 2b
- 30.12.2013: utrujenost, oslabelost, obstipacija – prekinitov IFN- α 2b
- 6.1.2014: v zadnjem tednu nespečnost, jokavost, zaskrbjenost, tiščanje v prsnem košu, jemala anksiolitik (Helex®)

KAKO UKREPATI?

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

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

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



ZAKLJUČKI O ADJUVANTNEM ZDRAVLJENJU

- Zdravljenje bolnikov z melanomom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni z IFN- α 2b v visokih odmerkih po operaciji podaljša celokupno preživetje in čas do ponovitve bolezni.
- Glede na rezultate E1684 je bilo zdravljenje z IFN- α 2b registrirano v ZDA in v Evropi.
- IFN- α 2b v visokih odmerkih je zaenkrat edino priporočeno adjuvantno zdravljenje.
- Številni neželeni učinki so obvladljivi z dobrim sodelovanjem.

J Clin Oncol. 2009;19:2444-2450.

VPRAŠANJA in KOMENTARJI



HVALA ZA POZORNOST

Tarčno zdravljenje napredovelega melanoma z vemurafenibom in kobimetinibom

Klinični primer

Nina Fokter Dovnik, dr. med.
Mag. Zvezdana Hlebanja, dr. med.

Bolnik J.B., 56 let

- Prvi pregled na OI 10. 3. 2005
- Anamneza:
 - od rojstva znamenje na hrbtu
 - v zadnjem času spremenilo
 - dvakrat zakrvavelo
- Klinični pregled:
 - odličen performans
 - evidenten melanom na hrbtu
 - regionalne bezgavke niso tipno povečane
- LDH in S-100 v mejah normale

Zamejitvene preiskave

- UZ pigmentnega znamenja: globina 1,6 mm
- UZ vratu, SCL regije in desne aksile: brez prepričljivo patoloških bezgavk
- RTG p.c.: brez znakov za zasevke
- UZ trebuha: brez znakov za zasevke

Operacija

- 16. 3. 2005
- Biopsija varovalne bezgavke iz obeh pazduh
- Radikalna ekscizija melanoma z robom 2 cm

Histološki izvid

- Breslow 2,03 mm, Clark IV
- Brez ulceracije
- Radialna rast površinsko rastočega tipa, brez vertikalne rasti
- Blaga limfoidna infiltracija, brez vaskularne invazije, brez satelitskih mikroinfiltratov
- Kirurški robovi prosti
- Negativne varovalne bezgavke (0/4)

→ Stadij IIA (T3a N0 M0)

Vprašanje 1

Kako ravnamo glede na histološki izvid?

1. Potrebna je dodatna operacija.
2. Bolniku ponudimo dopolnilno zdravljenje z interferonom.
3. Indicirano je sledenje.

Ponovitev bolezni

- Junija 2014 pregledan zaradi 3 tedne trajajočih bolečin pod DRL, hujšanja
- CT toraksa in abdomna: spremembe obojestransko na **pljučih** velikosti do 20 mm, številne hipodenzne lezije v **jetrih** do 20 mm, sprememba v desni **nadledvičnici** 10 mm, sklerotično-litične lezije **skeleta**
- Status b.p.
- LDH 3,72; **S-100** 0,274

Vprašanje 2

Ali je potrebna verifikacija zasevkov?

1. Da.
2. Ne.

UZ vodena punkcija zasevka v jetrih

- Citološki izvid: metastaza malignega melanoma
- Konzilij za maligne melanome
- Indicirano sistemsko zdravljenje

Vprašanje 3

So pred začetkom sistemskega zdravljenja potrebne dodatne preiskave?

1. Ne.
2. Potreben je PET/CT.
3. Potrebno je določiti BRAF genotip.
4. Potrebna sta PET/CT in določitev BRAF genotipa.

Dodatne preiskave

- BRAF mutant (V600E)
- PET/CT:
 - zasevki v jetrih
 - pljučih desno
 - bezgavkah v toraksu
 - obeh nadledvičnicah
 - difuzno po skeletu
 - v paravertebralni miškulaturi



Uvedba sistemskega zdravljenja

- 25. 7. 2014
- Edina težava bolečine v desnem hemitoraksu
- PS po WHO 1
- **LDH** 4,58; **S-100** 0,410
- Vemurafenib 960 mg/12 h
- Bisfosfonat

Neželeni učinki zdravljenja

- Blag srbeč kožni izpuščaj
- Pojav 3 kožnih sprememb 7 tednov po začetku zdravljenja – videz bradavic, pokritih s krusto
→ ekscizija

Vprašanje 4

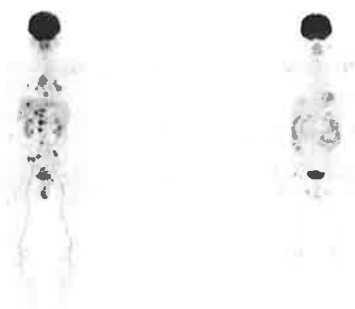
Katera tumorska sprememba na koži se najpogosteje pojavlja kot neželeni učinek zdravljenja z vemurafenibom?

1. Bazalnocelični karcinom.
2. Ploščatocelični karcinom.
3. Nov primarni melanom.
4. Navadna bradavica.

Neželeni učinki zdravljenja

- Blag srbeč kožni izpuščaj
- Pojav 3 kožnih sprememb 1,5 meseca po začetku zdravljenja – videz bradavic, pokritih s krusto
- 2 ploščatocelična karcinoma in situ in invazivni ploščatocelični karcinom, izrezani v zdravo

Učinek zdravljenja



24. 7. 2014

22. 10. 2014

Nadaljevanje zdravljenja

- Občasen pojav rdečice po obrazu po izpostavitvi soncu
- Keratoakantomi
- Blage parestezije po prstih rok in nog
- Nepojasnjena blaga ledvična insuficienca
- PET/CT po 10 in 14 mesecih: stagnacija bolezni

Dodatek kobimetiniba

- November 2015 (po 16 mesecih zdravljenja)
- Vključen v program sočutne uporabe
- Priključen kobimetinib 60 mg dnevno (3 tedne, 1 teden pavze)
- Terapijo dobro prenaša
- Kontrolni PET/CT 29. 1. 2016: stagnacija v bezgavkah in dodaten regres v jetrih in pljučih

Zaključek

- Srednji PFS v raziskavi BRIM-3: 5,3 meseca
- Srednji PFS v raziskavi coBRIM: 9,9 meseca
- Bolnik J.B. se zdravi 20. mesec (16 mesecev monoterapije z vemurafenibom, 4 mesece kombinacija s kobimetinibom)

Chapman PB et al. N Engl J Med 2011; 364: 2507-16.
Larkin J et al. N Engl J Med 2014; 371: 1867-76.



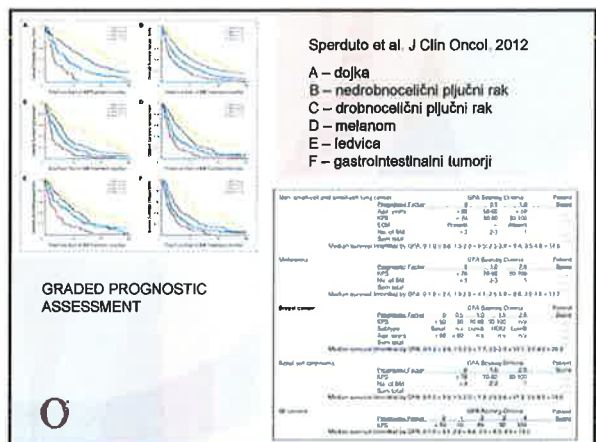


STEREOTAKTIČNA RADIOKIRURGIJA (SRS)

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

SRS pri možganskih metastazah

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



SRS v Sloveniji

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

SRS pri možganskih metastazah malignega melanoma

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

Rezultati

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



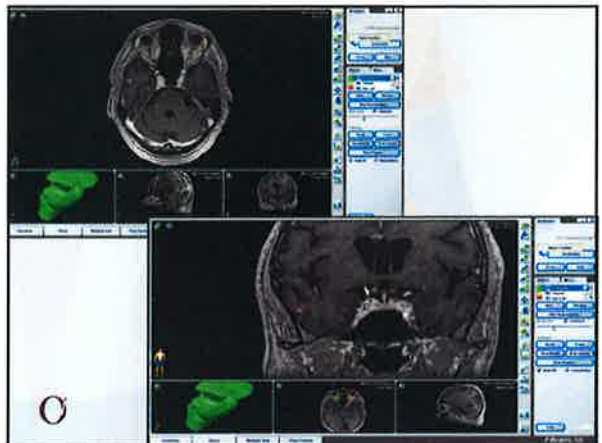
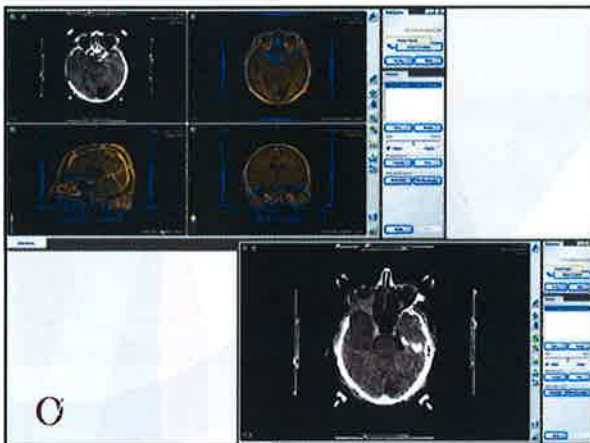
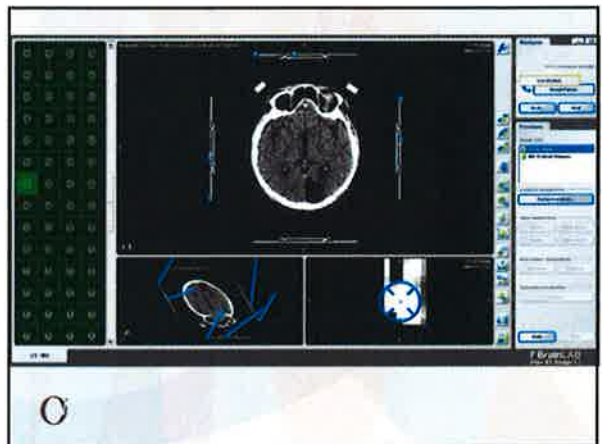
Primer 1

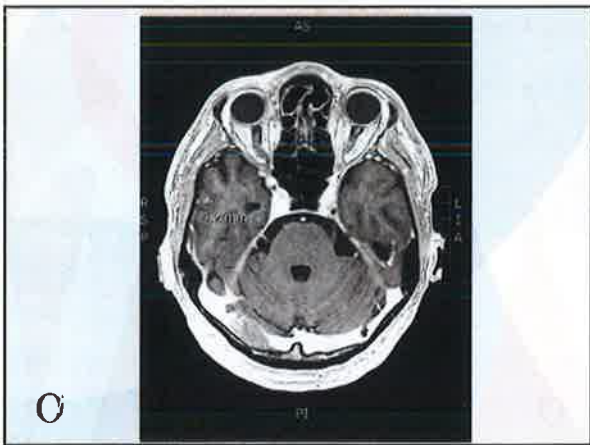
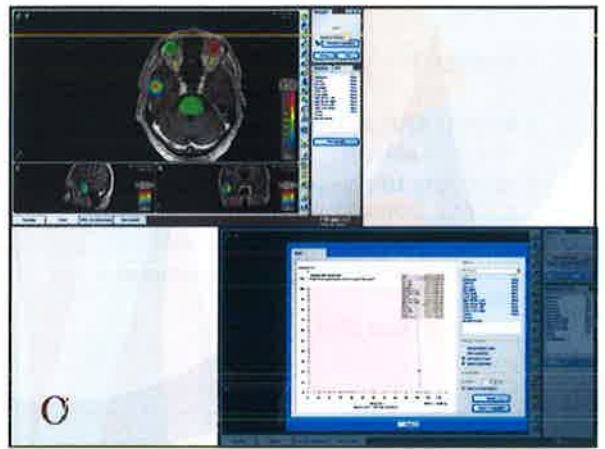
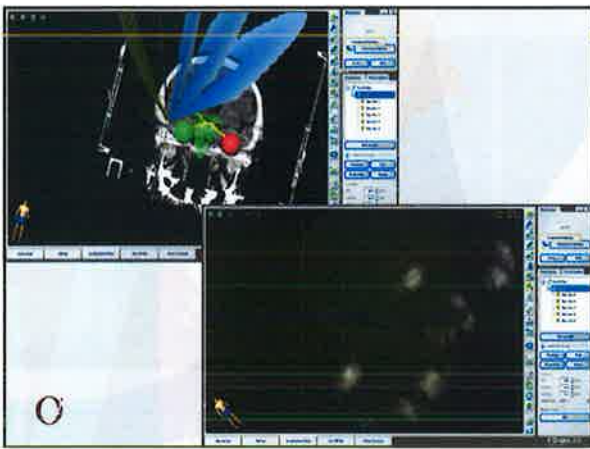
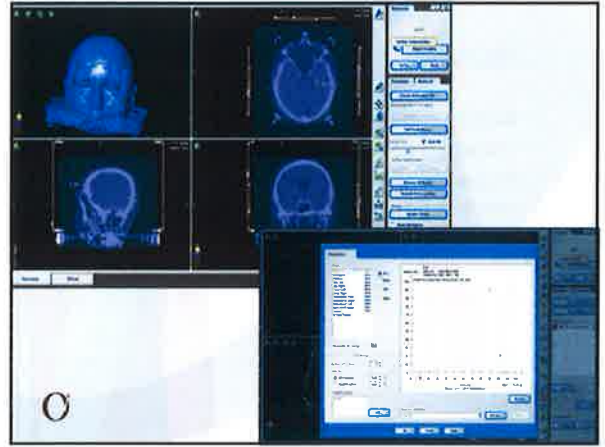
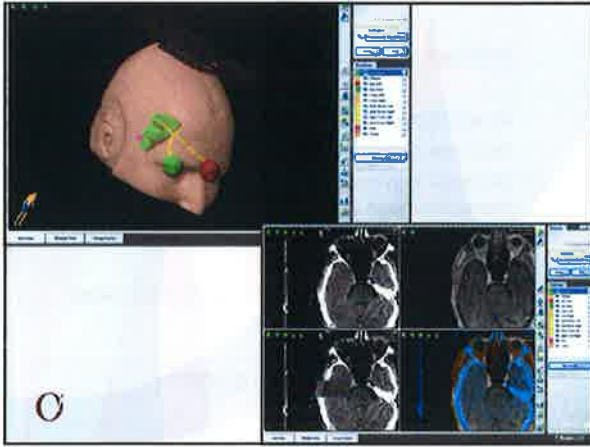
- 47 letni bolnik
- Neznana primarna lezija
- Disekcija ingvinalnih bezgavk, brez pooperativnega zdravljenja (2008)
- 5 cm zasevek okcipitalno, 3 mm sumljiva lezija d temporalno
- Operacija okcipitalno, WBRT 30 Gy #10 frakcij (10/2010)
- Temozolomid
- Progres lezije d temporalno (03/2011)

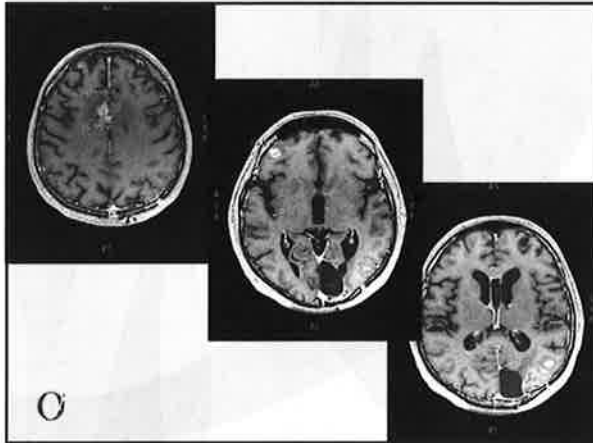


Primer 1

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







Primer 2

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

Primer 2

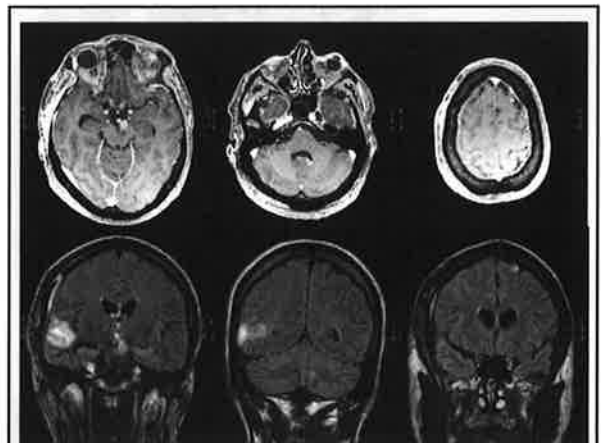
- stadij III A; Interferon 40000000 I.E. 5x tedensko, Interferon 20000000 I.E. 3x tedensko
- 09/2006: recidiv d. Infraklavikularno, 10/2006 resekcija recidiva; metastatski mm; 6 bezgavk, mikroskopske metastaze v podkožnem maščevju
- pooperativna radioterapija 52,5 Gy #21fr, do 09/2006
- 04/2008 zasevki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

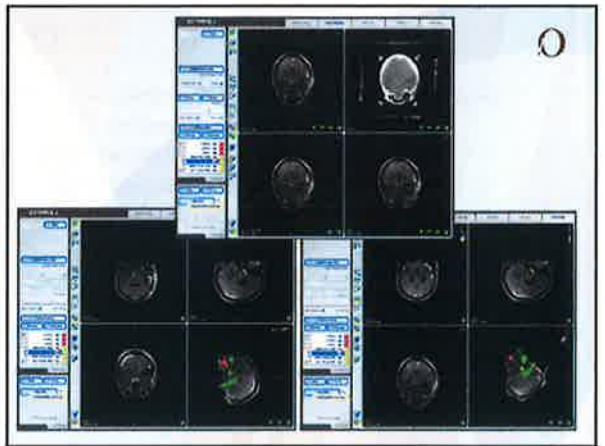
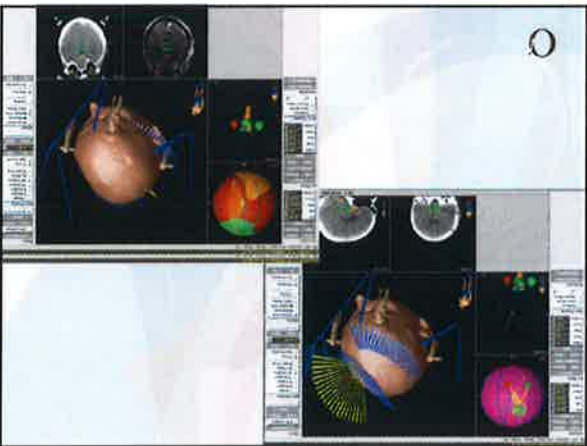
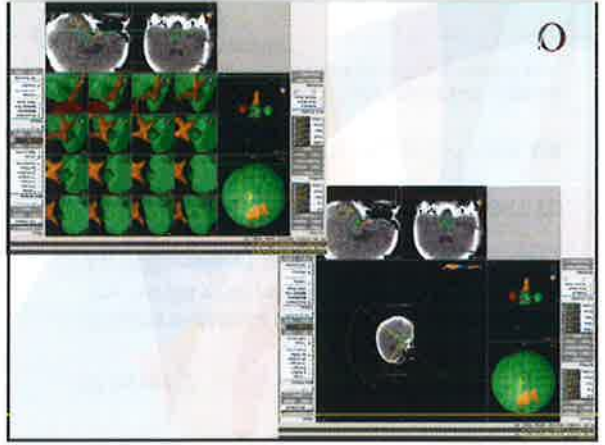
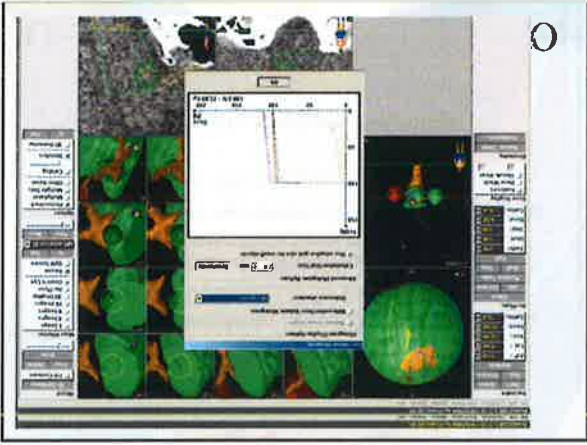
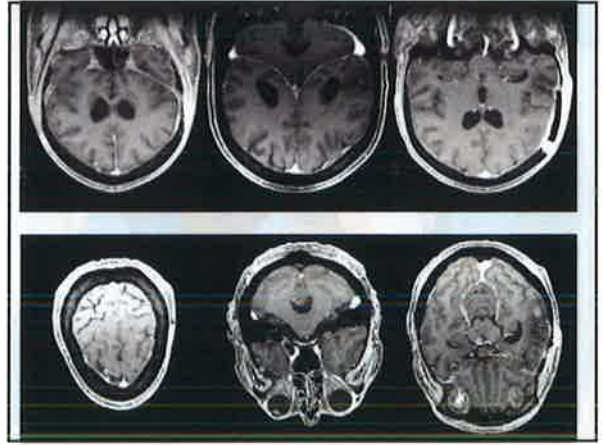
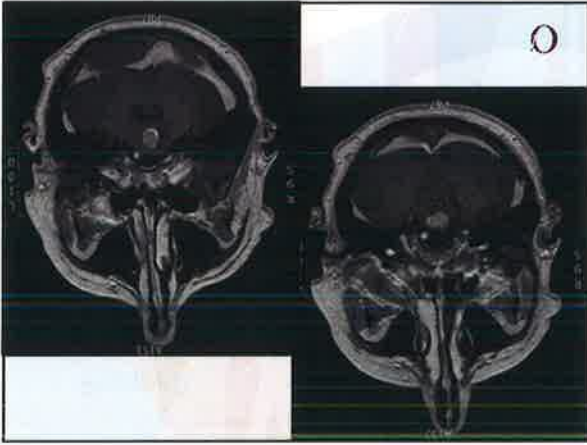
Primer 2

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

Primer 2

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





Primer 3

Bolnica 55 let
2010 operacija tumorja v pinealni regiji
makroskopsko v zdravo v enem kosu
ni drugih lezij na koži ali povečanih bezgavk
PET-CT hipermetabolne bezgavke na vratu
reaktivne

konzilij: spremljanje pri operaterju

2013 adnoca pljuč pT3N0M0

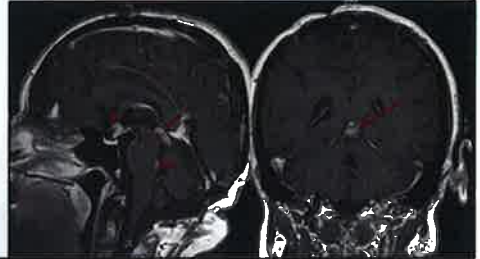
lobektomija

adjuvantna terapija



Primer 3

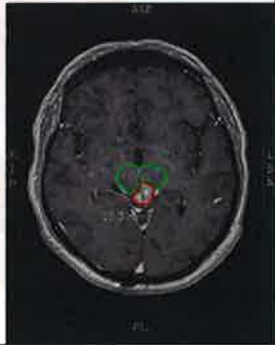
11.3.2015 MR sum na ponovitev melanoma v CZS
nevrokirurg: spremembe niso operabilne



Primer 3

možgansko deblo v
neposredni bližini
tumorja

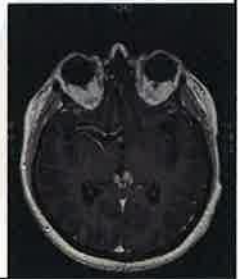
SRS omejitev
možgansko deblo:
<1ccm 12 Gy



Primer 3

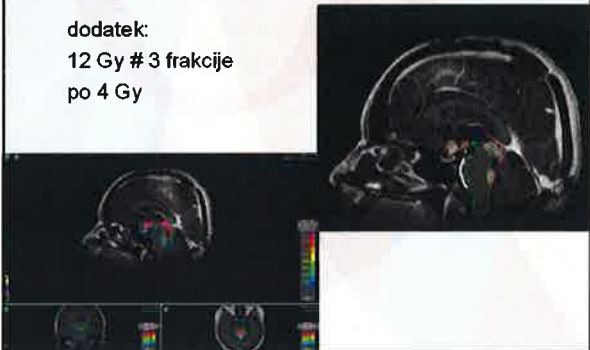
obsevanje ventrikularnega sistema
36 Gy # 12 frakcij po 3 Gy
CT 11. 11. 2015 regres

še stereotaktični boost



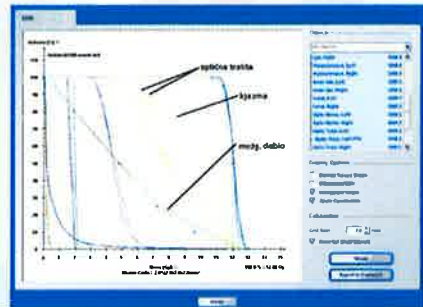
Primer 3

dodatek:
12 Gy # 3 frakcije
po 4 Gy



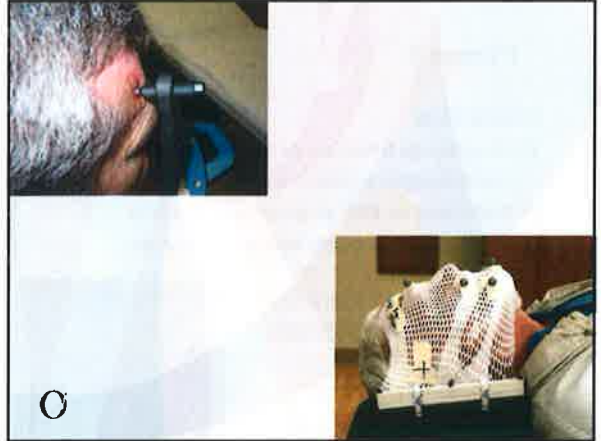
Primer 3

omejitve za radiokirurgijo presežene, možna SRT



SRS

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



Zaključki

- Stereotaktična radiokirurgija je učinkovito orodje za paliacijo omejenega števila možganskih zasevkov
 - postopek je enakovreden operativnemu zdravljenju
 - ni invaziven
 - ambulanten

ZAKLJUČKI

- zaenkrat postopek izvajamo pri zasevkih v centralnem živčevju
- Pripravlja se protokol za stereotaktično zdravljenje zasevkov drugod po telesu (področje ORL, skelet,...)

ZAKLJUČKI (leto 2011)

- v letu 2010 na OI pričel obratovati NovalisTX
- v načrtu pričetek ekstrakranialne stereotaksije
 - solitarne lezije v hrbtenici
 - pljuča
 - jetra
 - prostata
 -

ZAKLJUČKI

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