



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

- KATEDRA ZA ONKOLOGIJO
- SEKCIJA ZA INTERNISTIČNO ONKOLOGIJO

Slovensko
Zdravniško
Društvo

17. ŠOLA O MELANOMU

**Melanom in nemelanomski
kožni raki**

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
4. & 5. MAREC 2021

Pri zdravljenju adjuvantnega melanoma

JE LEPO DOSEČI TRAJNO REMISIJO

Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih z melanomom v stadiju III, ki se je razširil na bezgavke, po popolni kirurški odstranitvi.¹

KEYTRUDA[®]
(pembrolizumab, MSD)

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila!

Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab.

Terapevtske indikacije: Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih; za adjuvantno zdravljenje odraslih z melanomom v stadiju III, ki se je razširil na bezgavke, po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) in zdravljenje z brentuksimabom vedotinom (BV) nista bila uspešna, in odraslih bolnikov, ki za presaditev niso primerni, zdravljenje z BV pa pri njih ni bilo uspešno; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino in za prvo linijo zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI-H – *microsatellite instability-high*) ali s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja pri podvojevanju DNA (dMMR – mismatch repair deficient) pri odraslih. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z akitinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih. **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1 pri bolnikih z NSCLC, urotelijskim rakom ali HNSCC: Za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA je priporočljivo opraviti testiranje izraženosti PD-L1 tumorja z validirano preiskavo, da izberemo bolnike z NSCLC ali predhodno nezdravljenim urotelijskim rakom. Bolnike s HNSCC je treba za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) izbrati na podlagi izraženosti PD-L1, potrjene z validirano preiskavo. Testiranje MSI-H/dMMR pri bolnikih s CRC: Za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA je priporočljivo opraviti testiranje MSI-H/dMMR statusa tumorja z validirano preiskavo, da se izbere bolnike s CRC. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek za kombinirano zdravljenje je 200 mg na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja boleznii ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma je treba zdravilo uporabljati do ponovitve boleznii, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Če je akitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. **Odločitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pneumonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se

pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitevami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželeni učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 6.185 bolnikih z napredovalim melanomom, kirurško odstranjenim melanomom v stadiju III (adjuvantno zdravljenje), NSCLC, cHL, urotelijskim rakom, HNSCC ali CRC s štirimi odmerki (2 mg/kg na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediana čas opazovanja znašal 7,6 mesece (v razponu od 1 dneva do 47 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom so bili utrujenost (32 %), navzea (21 %) in diareja (21 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 1.067 bolnikih NSCLC ali HNSCC, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg ali 10 mg/kg na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (50 %), navzea (50 %), utrujenost (37 %), zaprtost (35 %), diareja (30 %), nevtropenija (30 %), zmanjšanje apetita (28 %) in bruhanje (25 %). Pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom je pri bolnikih z NSCLC pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje znašala 67 %, pri zdravljenju samo s kemoterapijo pa 66 %, pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom pri bolnikih s HNSCC 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom so ocenili v klinični študiji pri 429 bolnikih z napredovalim rakom ledvičnih celic, ki so prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne in 5 mg akitiniba dvakrat na dan. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (54 %), hipertenzija (45 %), utrujenost (38 %), hipotroidizem (35 %), zmanjšan apetit (30 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije (28 %), navzea (28 %), zvišanje vrednosti ALT (27 %), zvišanje vrednosti AST (26 %), disfonija (25 %), kašelj (21 %) in zaprtost (21 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je bila med kombiniranim zdravljenjem s pembrolizumabom 76 % in pri zdravljenju s sunitinibom samim 71 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,

Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, tel: +386 1/520 42 01, fax: +386 1/520 43 50

Priljubljeno v Sloveniji, Februar 2021; SI-KEY-00187 EXP: 02/2023

Samo za strokovno javnost.

H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.

Strokovni odbor:

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

Organizacijski odbor:

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.
doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.
Marko Boc, dr.med.
ga. Lidija Kristan

Urednika zbornika:

Marko Boc, dr.med.
doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.
prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.

Organizator in izdajatelj (založnik):

Onkološki inštitut Ljubljana
Sekcija za internistično onkologijo
Katedra za onkologijo

Zborniki šol o melanomu in ostale publikacije s strokovnih dogodkov so dosegljivi na spletnih straneh Onkološkega inštituta:
www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi



Ljubljana, marec 2021

SODELUJOČI NA 17. ŠOLI MALIGNEGA MELANOMA:

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

prof. dr. Marko Hočevar, dr.med., specialist splošne kirurgija

Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

prof. dr. Gregor Serša, univerzitetni diplomirani biolog

Oddelek za Eksperimentalno onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani

prof. dr. Primož Strojani, dr.med., specialist radioterapevt

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

dr. Uroš Smrdel, dr.med., specialist radioterapevt

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Vesna Zadnik, dr.med., specialistka javnega zdravja

Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

doc. dr. Barbara Perić, dr.med., specialistka splošne kirurgije

Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Martina Reberšek, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Tanja Mesti, dr.med., specialistka internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Aleksandra Dugonik, dr.med., specialistka dermatovenerologije

Katarina Šmuc-Berger, dr.med., specialistka dermatovenerologije

Oddelek za interno medicine, Dermatovenerološka dejavnost, Splošna bolnišnica Izola

Nina Boc, dr.med., specialistka radiologije

Inštitut za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Marko Boc, dr.med., specialist internistične onkologije

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Olga Blatnik, dr.med., specialistka patologije

Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Katja Leskovšek, dr.med., specializantka internistične onkologije

Ana Erman, dr.med., specializantka internistične onkologije

Rozala Arko, dr.med., specializantka internistične onkologije

Karla Berlec, dr.med., specializantka internistične onkologije

Jasna Knez-Arbeiter, dr.med., specializantka internistične onkologije

Vid Čeplak-Mencin, študent medicine

Program 4. marec 2021 – NEMELANOMSKI KOŽNI RAKI

- 11.30 – 13.00** **Prijave udeležencev**
- 13.00 – 13.20** **Satelitno predavanje 1 (Sanofi)**
BCC in SCC
MODERATORJI: doc. dr. Barbara Perić, dr. med.
Aleksandra Dugonik, dr. med.
prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 13.30 – 14.00** **Patohistološki izvid - kožni melanom, BCC, SCC, karcinom Merklvih celic**
Olga Blatnik, dr. med.
- 14.00 – 14.30** **Obravnava bolnika s sumom na BCC in SCC**
Aleksandra Dugonik, dr. med.
- 14.30 – 14.50** **Kirurgija BCC in SCC**
doc. dr. Barbara Perić, dr. med.
- 14.50 – 15.10** **Radioterapija BCC in SCC**
prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.
- 15.10 – 15.25** **Sistemska onkološko zdravljenje BCC**
prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 15.25 – 15.40** **Sistemska onkološko zdravljenje SCC**
prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 15.40 – 16.10** **Predstavitev rezultatov sistemskega zdravljenja bolnikov z BCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana**
prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med., Maša Sever

Prikaz primerov bolnikov z BCC in SCC:
Katja Leskovšek, dr. med., prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- Razprava**
- 16.10 – 16.20** **Predstavitev slovenskih smernic za zdravljenje SCC**
doc. dr. Barbara Perić, dr. med.
prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 16.20 – 16.30** **Razprava**
Nevroendokrini karcinom kože - karcinom Merklvih celic
MODERATORJI: prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.
prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.
prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 16.30 – 16.50** **Kirurgija karcinoma Merklvih celic**
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

- 16.50 – 17.10** **Radioterapija karcinoma Merklvih celic**
prof. dr. Primož Strojan, dr. med.
- 17.10 – 17.30** **Sistemsko onkološko zdravljenje karcinoma Merklvih celic**
prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 17.30 – 17.45** **Prikaz primera:**
Ana Erman, dr. med.
prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 17.45 – 18.00** **Razprava**
- 18.00 – 18.20** **Satelitno predavanje 2 (Abbott)**

Program 5. marec 2021 – KOŽNI MELANOM

- 8.00 – 8.20** **Satelitno predavanje 3 (Bristol Myers Squibb)**
- MODERATORJI:** doc. dr. Barbara Perić, dr. med.
Aleksandra Dugonik, dr. med.
doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.
- 8.20 – 8.35** **Epidemiologija - Klinični register – Podatki registra za leto 2020**
prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.
- 8.35 – 8.50** **Genetika melanoma**
doc. dr. Barbara Perić, dr. med.
- 8.50 – 9.05** **Vloga biomarkerjev v sistemskem zdravljenju melanoma**
doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.
- 9.05 – 9.35** **Obravnava bolnika s sumom na melanom**
Aleksandra Dugonik, dr. med.
- 9.35 – 10.00** **Predstavitev kliničnih primerov bolnikov z vidika dermatologa**
Katarina Šmuc Berger, dr. med.
- 10.00 – 10.30** **Slikovne preiskave pri bolnikih z melanomom**
Nina Boc, dr. med.
- 10.30 – 10.40** **Razprava**
- MODERATORJA:** prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.
doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.
- 10.40 – 11.10** **Kirurško zdravljenje melanoma**
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.
- 11.10 – 11.40** **Sistemsko dopolnilno zdravljenje kožnega melanoma – imunoterapija in tarčna terapija**
doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.
- 11.40 – 11.55** ***Primer bolnika:***
Jasna Knez Arbeiter, dr. med.
doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.
- 11.55 – 12.10** **NTRK genske fuzije pri bolnikih z melanomom**
doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.
- 12.10 – 12.30** **Razprava**
- 12.30 – 12.55** **Odmor**
- 12.55 – 13.15** **Satelitno predavanje 4 (Novartis)**
- MODERATORJA:** prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.
prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 13.15 – 13.35** **Sistemsko zdravljenje napredovelega melanoma – tarčna terapija**
Marko Boc, dr. med.

Primer bolnika:

Rozala Arko, dr. med., Karla Berlec, dr. med., Marko Boc, dr. med.

13.35 – 14.30

Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma - imunoterapija

prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

Retrospektivna analiza neželenih učinkov zdravljenja z imunoterapijo

doc. dr. Tanja Mesti, dr. med., Vid Čeplak Mencin

Prikaz primera – doc. dr. Tanja Mesti, dr. med., Ana Erman, dr. med.

Imunsko pogojeni neželeni učinki in kvantitativne analize PET CT- predstavitev načrta prospektivne raziskave

Nežka Hribernik, dr. med.

14.30 – 14.45

Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma – kemoterapija

Marija Ignjatović, dr. med.

Prikaz primera – Marija Ignjatović, dr. med., Karla Berlec, dr. med.

14.45 – 15.20

Satelitno predavanje 5 (MSD)

15.20 – 15.40

Mesto radioterapije v zdravljenju melanoma

prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.

15.40 – 16.00

Stereotaksija

dr. Uroš Smrdel, dr. med.

16.00 – 16.15

Razprava

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

16.15 – 16.45

Pomen elektrokemoterapije v zdravljenju kožnih rakov:

prof. dr. Gregor Serša

16.45 – 17.00

Smernice za zdravljenje melanoma

prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

17.00 – 17.15

Razprava

17.15 – 18.00

Zaključki srečanja

prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

KAZALO

NEMELANOMSKI KOŽNI RAKI

Blatnik O.:

Patojstološki izvid - kožni melanom, BCC, SCC, karcinom Merklovih celic13

Dugonik A.:

Obravnavna bolnika s sumom na BCC in SCC47

Perić B.:

Kirurgija BCC in SCC.....69

Strojan P.:

Radioterapija BCC in SCC80

Ocvirk J.:

Sistemsko onkološko zdravljenje BCC90

Ocvirk J.:

Sistemsko onkološko zdravljenje SCC102

Sever M., Ocvirk J.:

Predstavitev rezultatov sistemskega zdravljenja bolnikov z BCC na OI Ljubljana.....116

Leskovšek K., Ocvirk J.:

Prikaz primerov bolnikov z BCC in SCC.....125

Perić B., Ocvirk J.:

Predstavitev slovenskih smernic za zdravljenje SCC138

Hočevar M.:

Kirurgija karcinoma Merklovih celic.....144

Strojan P.:

Radioterapija karcinoma Merklovih celic161

Ocvirk J.:

Sistemsko onkološko zdravljenje karcinoma Merklovih celic.....170

Erman A., Ocvirk J.:

Prikaz primera bolnika z karcinomom Merklovih celic185

KOŽNI MELANOM:

Zadnik V.:

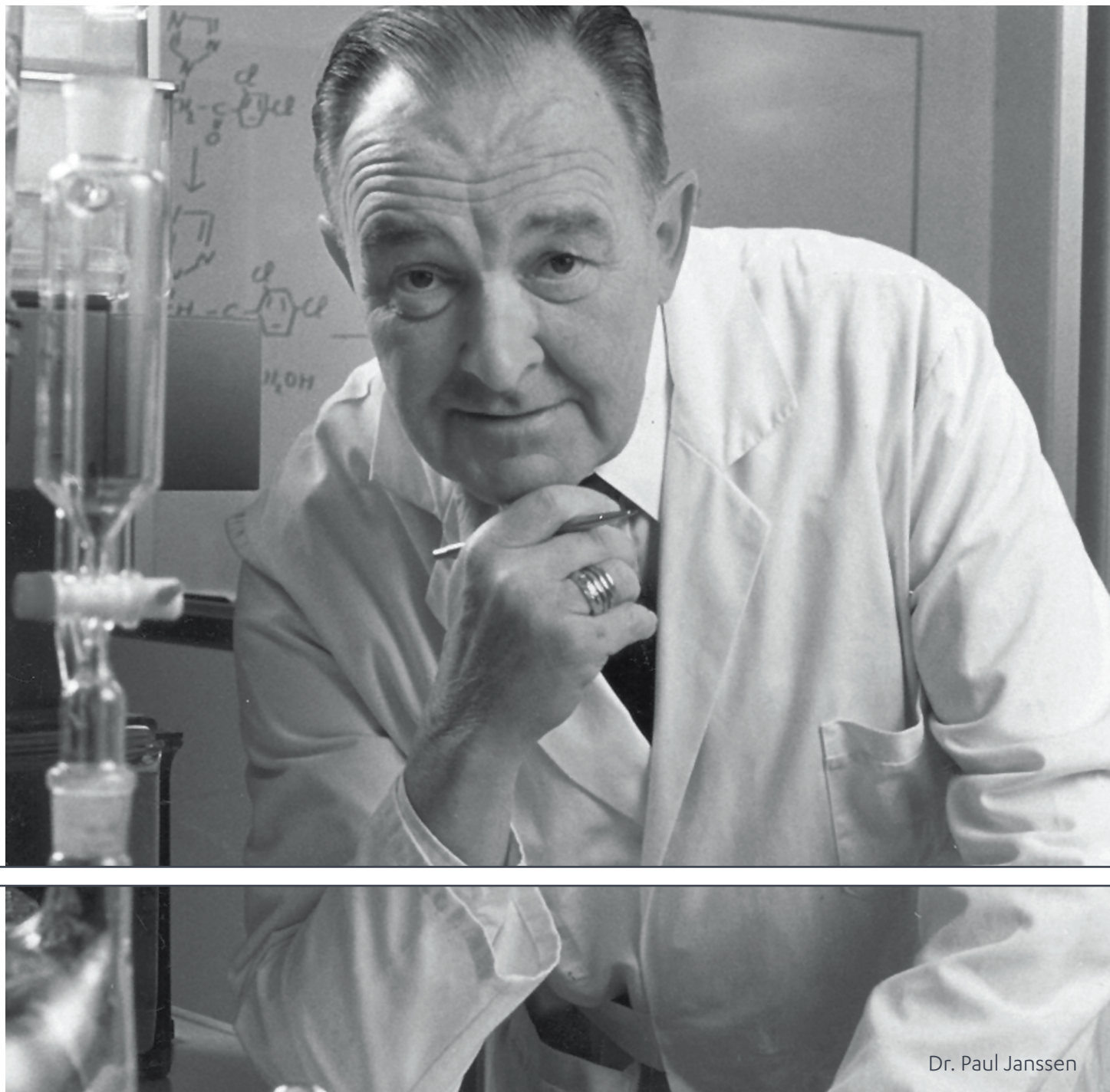
Epidemiologija - Klinični register - Podatki registra za leto 2020190

Perić B.:

Genetika melanoma199

Mesti T.: Vloga biomarkerjev v sistemskem zdravljenju melanoma.....	209
Dugonik A.: Obravnava bolnika z sumom na melanoma.....	220
Šmuc-Berger K.: Predstavitev kliničnih primerov bolnikov z vidika dermatologa.....	240
Boc N.: Slikovne preiskave pri bolnikih z melanomom.....	254
Hočevar M.: Kirurško zdravljenje kožnega melanoma.....	267
Reberšek M.: Sistemsko dopolnilno zdravljenje kožnega melanoma - imunoterapija in tarčna terapija.....	283
Knez-Arbeiter J., Reberšek M.: Primer bolnika z kožnim melanomom na dopolnilnem zdravljenju.....	295
Reberšek M.: NTRK genske fuzije pri bolnikih z melanomom.....	300
Boc M.: Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma - tarčna terapija.....	308
Arko R., Boc M.: Primer bolnika z kožnim melanomom na tarčnem zdravljenju.....	322
Ocvirk J.: Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma - imunoterapija.....	326
Čeplak-Mencin V., Mesti T.: Retrospektivna analiza neželenih učinkov zdravljenja z imunoterapijo.....	357
Erman A., Mesti T.: Prikaz primera bolnika z kožnim melanomom na zdravljenju z imunoterapijo.....	360
Hribernik N.: Imunsko pogojeni neželeni učinki in kvantitativne analize PET-CT - predstavitev načrta prospektivne raziskave.....	365
Ignjatović M.: Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma - kemoterapija.....	371
Berlec K., Ignjatović M.: Prikaz primera bolnika z kožnim melanomom na zdravljenju z kemoterapijo.....	379

Strojan P.:	
Mesto radioterapije v zdravljenju melanoma.....	386
Smrdel U.:	
Stereotaksija.....	395
Serša G.:	
Pomen elektrokemoterapije v zdravljenju kožnih rakov.....	409
Hočevar M., Ocvirk J.:	
Smernice za zdravljenje melanoma.....	429



Dr. Paul Janssen

Ponosni smo na preteklost. Ustvarjamo boljšo **prihodnost.**

Nadaljujemo z znanstvenim delom dr. Paul Janssen-a, ustanovitelja farmacevtskega podjetja Janssen in enega najbolj inovativnih znanstvenikov na področju farmacije.

Standardizirani histopatološki izvidi pri kožnih rakih

Olga Blatnik
Oddelek za patologijo
Onkološki inštitut
Ljubljana

Pomen

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

Melanom

1) Lokacija:

- glava in vrat
 - skalp
 - čelo
 - obraz
 - veka
 - nos
 - ustnica
 - brada
 - uhelj/sluhovod
 - vrat

- trup
 - rama
 - aksila
 - prsni koš
 - hrbet
 - dojka (brez areole)
 - areola/bradavica dojke
 - trebuh
 - popek
 - glutealno
- anogenitalna regija
 - anus
 - ženska spolovila
 - penis
 - glans
 - skrotum
- roka
 - nadlaket
 - komolec
 - podlaket
 - zapestje
 - dlan
 - prst na roki
- noga
 - stegno
 - koleno
 - golen
 - gleženj
 - stopalo
 - prst na nogi

Način odvzema

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

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

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

Izjeme: funkcionalne in/ali kozmetske posledice

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

3) Tip:

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

Tip melanoma

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

Table 1. Classification of melanoma

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

References

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

Nivo invazije po Clarku

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

- Manj reproducibilna ocena kot ocena debeline!

Globina invazije po Breslowu

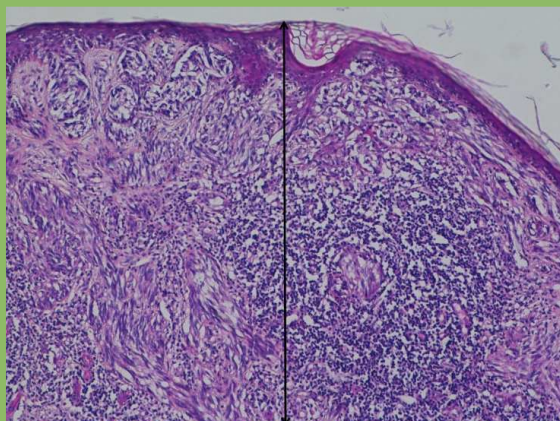
globina invazije ____mm (v milimetrih, zadostuje natančnost na eno decimalčko. Način zaokroževanja je naslednji: od 0 do 4 navzdol, od 5 do 9 navzgor. Debelino 0,44 mm zaokrožimo na 0,4 mm, debelino 1,25 mm na 1,3 mm).

Merimo pravokotno na okolno kožo

Od zgornjega roba granularnega sloja epidermisa ali baze ulceracije do najgloblje točke invazije

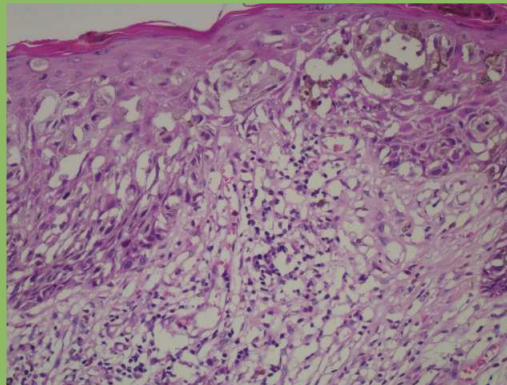
Ne upoštevamo periadneksalne invazije (razen če je to edini fokus invazije), mikrosatelitov, nevrotropizma in limfovaskularne invazije

Če je zaradi nepopolne ekscizije globoki rob infiltriran, lahko ocenimo, da tumor meri vsaj ...mm in dopišemo, da ocena debeline ni zanesljiva zaradi načina odvzema



Radialna rast

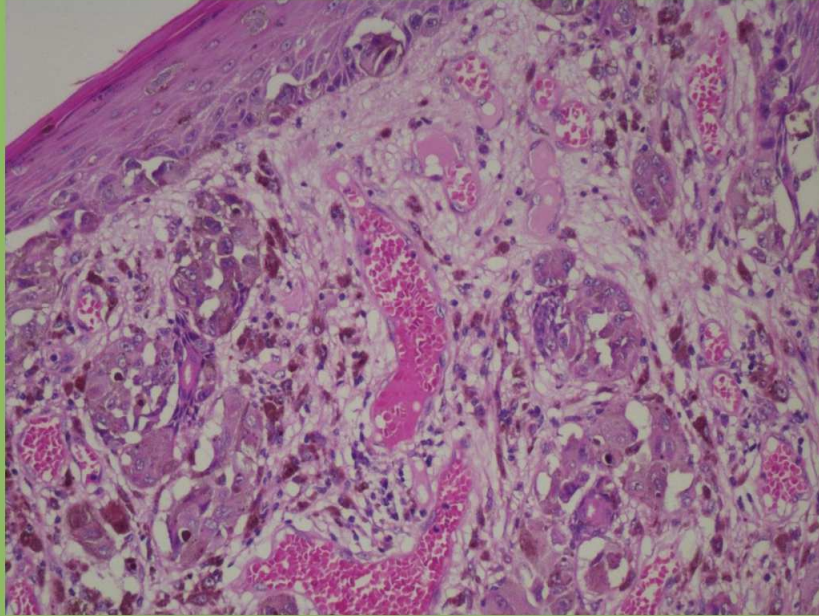
- Ne
- Prisotna:
 - površinsko rastočega tipa
 - tipa lentigo maligna
 - akralnega lentiginoznega tipa
 - neopredeljenega tipa
- Ni mogoče oceniti, zaradi _____ (navedi)



Vertikalna rast

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

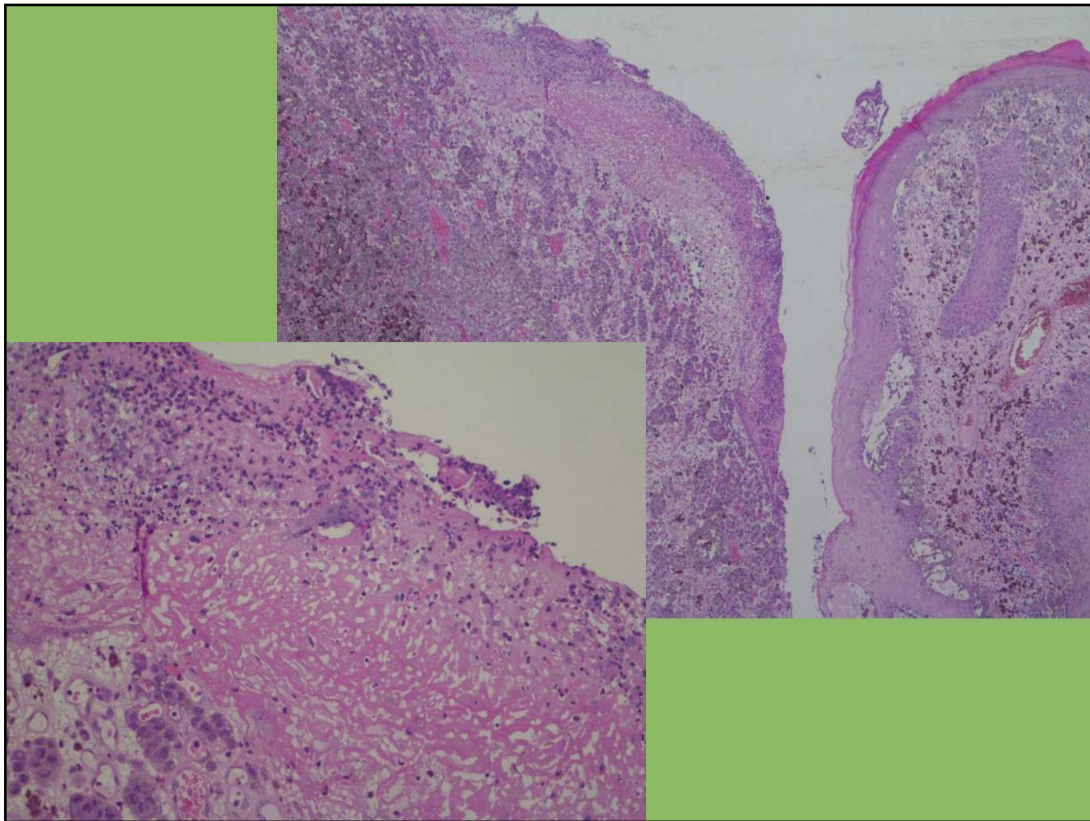
- Vertikalna rast - invazivni melanom
- Eno ali več gnezd melanomskih celic v dermisu
- >10 celic preko premera gnezda
- Prisotnost vsaj ene mitoze v dermalnem gnezdu (lahko ni mitoz!)
- Dermalno gnezdo, ki je večje od največjega intraepidermalnega gnezda



Ulceracija

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

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



Pigmentacija

- Odsotna
- Blaga do zmerna
- Močna

Limfocitna vnetna infiltracija v tumorju

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

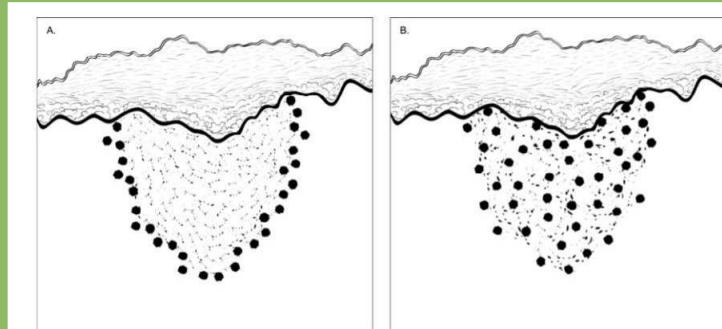


Figure 1. Brisk tumor-infiltrating lymphocytes. A. Lymphocytes diffusely infiltrate the entire base of the invasive tumor. B. Lymphocytes diffusely infiltrate the entire invasive component of the melanoma.

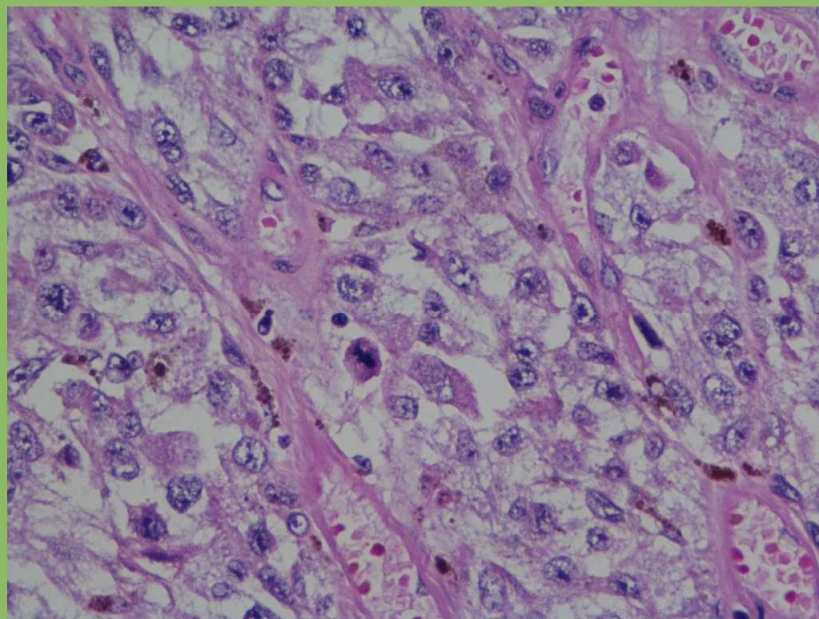
Regresija

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

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

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

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



Vaskularna invazija (limfne in krvne žile)

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

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

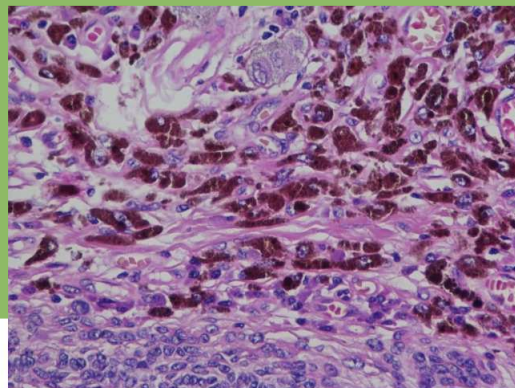
Perinevralna invazija

- Ne
- Prisotna
- Lahko korelira z večjo verjetnostjo ponovitve

Satelitski mikroinfiltrati

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

Spremljajoči melanocitni nevus



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

Stranski kirurški robovi

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

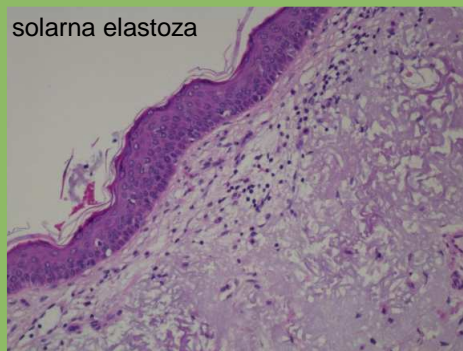
- Makroskopski pregled: barvanje robov
- Orientacija vzorca

Globoki kirurški rob

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

Koža zunaj tumorja

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



Stadij primarnega tumorja (pT)

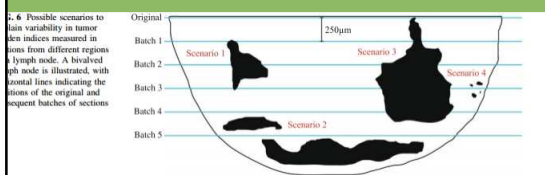
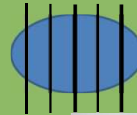
- pT1 (globina invazije ≤ 1 mm, status ulceracije nepoznan)
- pT1a (globina invazije $< 0,8$ mm, brez ulceracije)
- pT1b (globina invazije $< 0,8$ mm, z ulceracijo)
- pT1b (globina invazije $0,8-1,0$ mm, z/brez ulceracije)
- pT2 (globina invazije $>1,0-2,0$ mm, status ulceracije nepoznan)
- pT2a (globina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

Biomarkerji

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

PROTOKOL PATOHISTOLOŠKEGA IZVIDA BIOPSIJE VAROVALNE BEZGAVKE PRI MELANOMU

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



PROTOKOL PATOHISTOLOŠKEGA IZVIDA DISEKCIJE BEZGAVK PRI MELANOMU

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

Stadij bezgavk (pN)

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

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

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

(p)TNM STADIJ

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

Melanom in situ

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

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

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

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

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

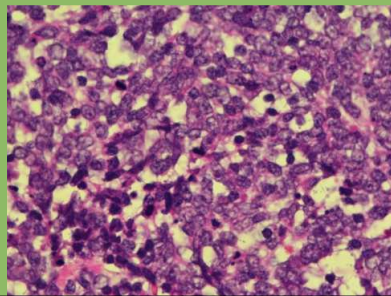
- 6. Globoki kirurški rob
 - Globoki kirurški rob ni tumorsko infiltriran.
 - Melanom in situ sega v globoki kirurški rob (intraepitelno širjenje po kožnih adneksih, predvsem pri lentigo maligna!)

Karcinom Merklvih celic

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

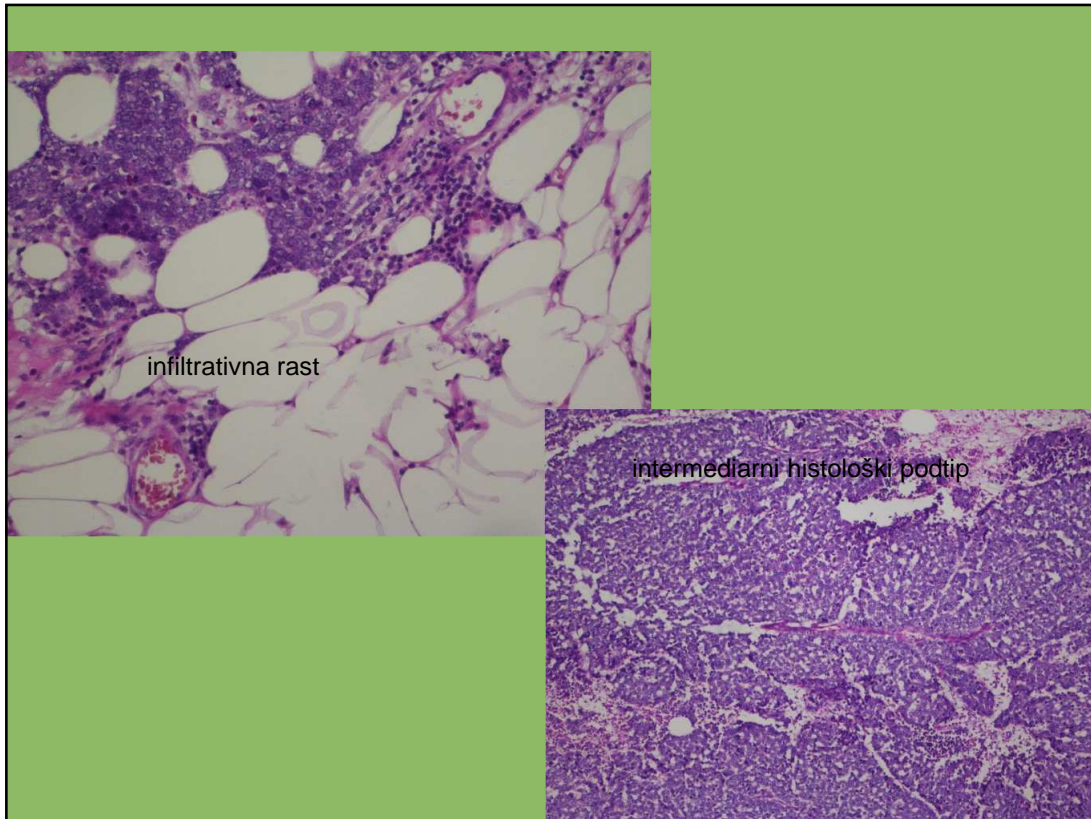
Število mitoz

- Število mitoz na mm^2 (kot pri melanomu; cave apoptoze!)
- Štetje na ustreznem številu vidnih polj za mikroskop!
- a. Proliferacijski indeks (MIB1): navedi odstotek pozitivnih tumorskih celic (opcijsko!)
- >50% ?slabša prognoza



Histološki tip rasti in histološki podtip tumorja

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

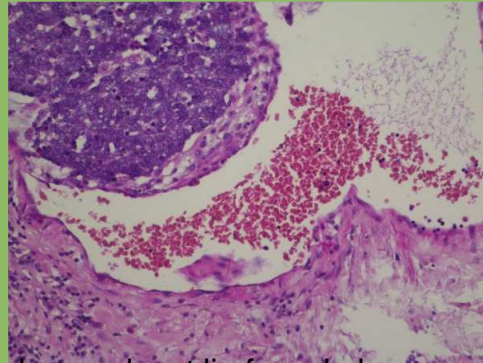


Limfocitni infiltrat in regresija

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

Limfovaskularna invazija

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



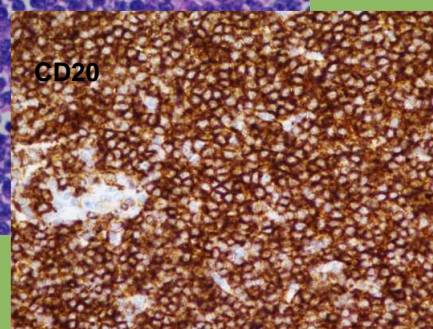
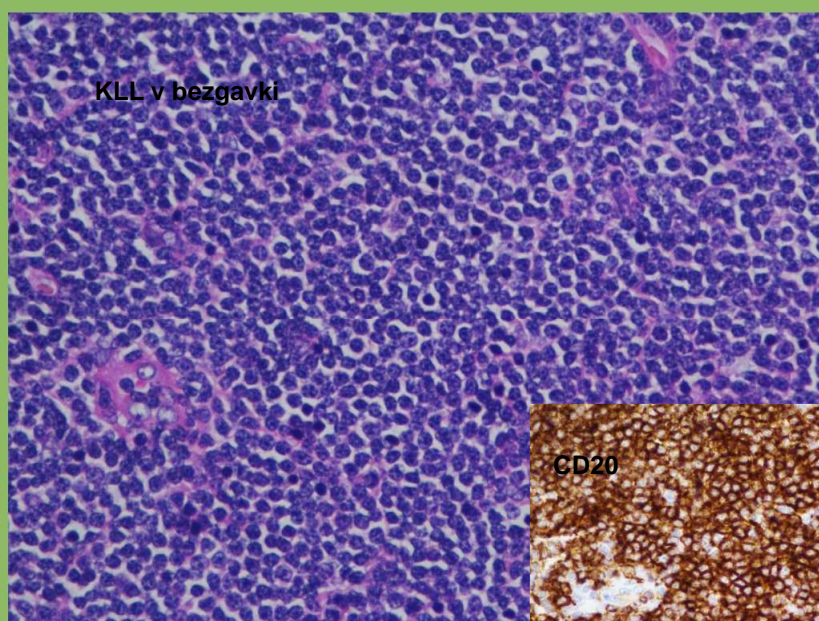
In-transit zasevki

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

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

Pridruženi tumor

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



Kirurški robovi, status bezgavk

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

Varovalna bezgavka

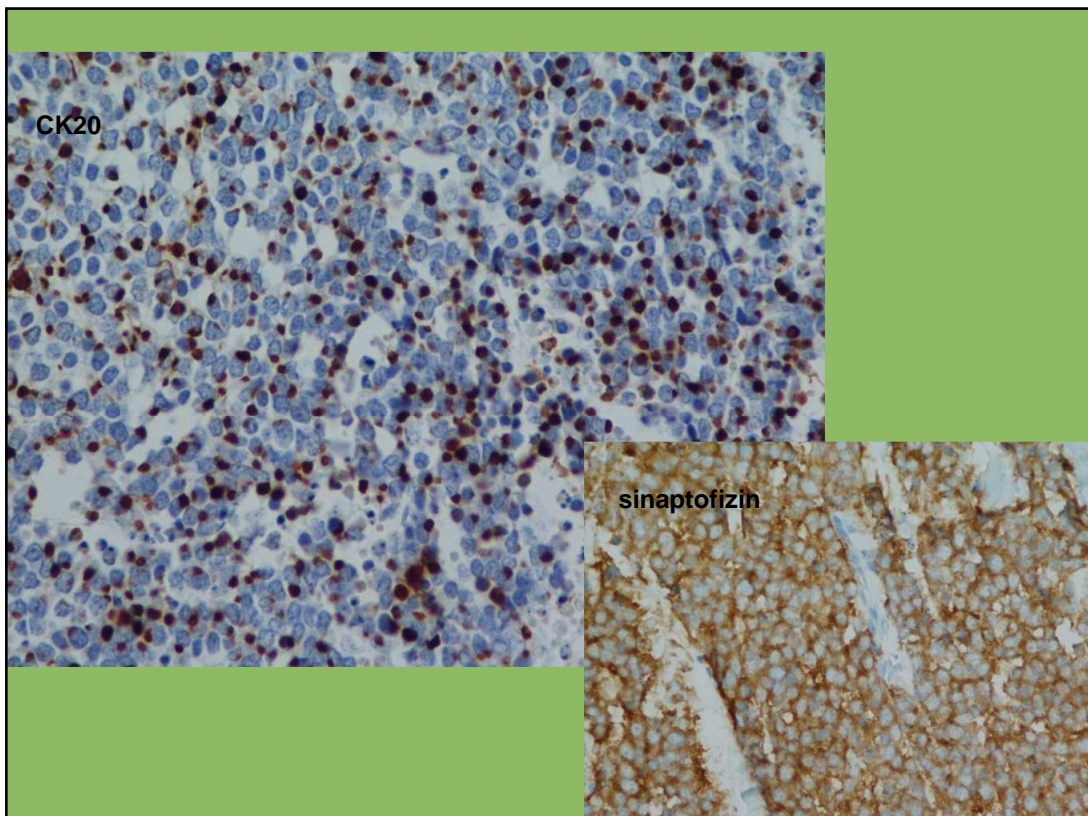
Iz vsakega parafinskega bloka varovalnih bezgavk se zaporedno odrežeta po dve rezini, debeli po 1 μm , ki se pobarvata po naslednjem protokolu:

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

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

Imunofenotipizacija tumorja

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



TNM

Primary Tumor (pT)

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

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

Regional Lymph Nodes (pN)

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

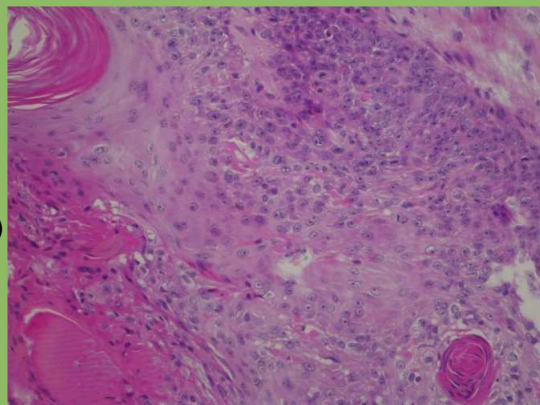
* Note: The pN1b subcategory is dependent on clinical information that may be unavailable to the pathologist. If this information is not available, the parent category (pN1) should be selected.

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

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

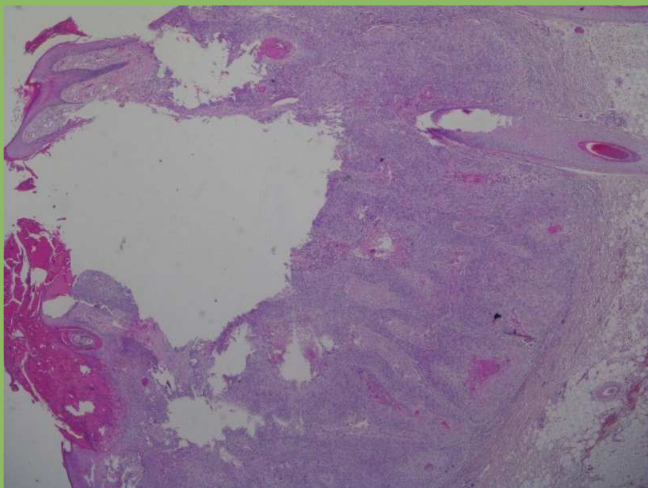
Invazivni ploščatocelični karcinom

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



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

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



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

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

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

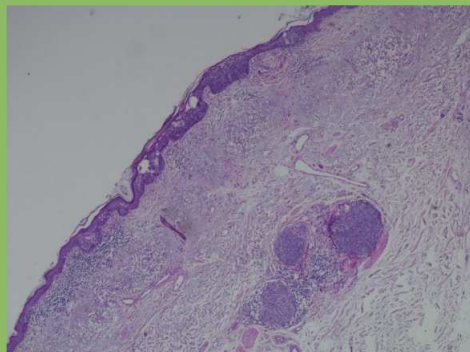
- Spremembe na koži izven tumorja
 - Na koži izven tumorja ni sprememb.
 - Na koži izven tumorja je aktinična keratoza.
 - Na koži izven tumorja je solarna elastoza. •

Navedi ostale morebitne spremembe.

Bazalnocelični karcinom

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

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



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

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

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

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

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

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

Viri

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

OBRAVNAVA BOLNIKA S SUMOM NA NEMELANOMSKO OBLIKO KOŽNEGA RAKA

ALEKSANDRA DUGONIK
DERMATOLOŠKI ODDELEK
UKC MARIBOR

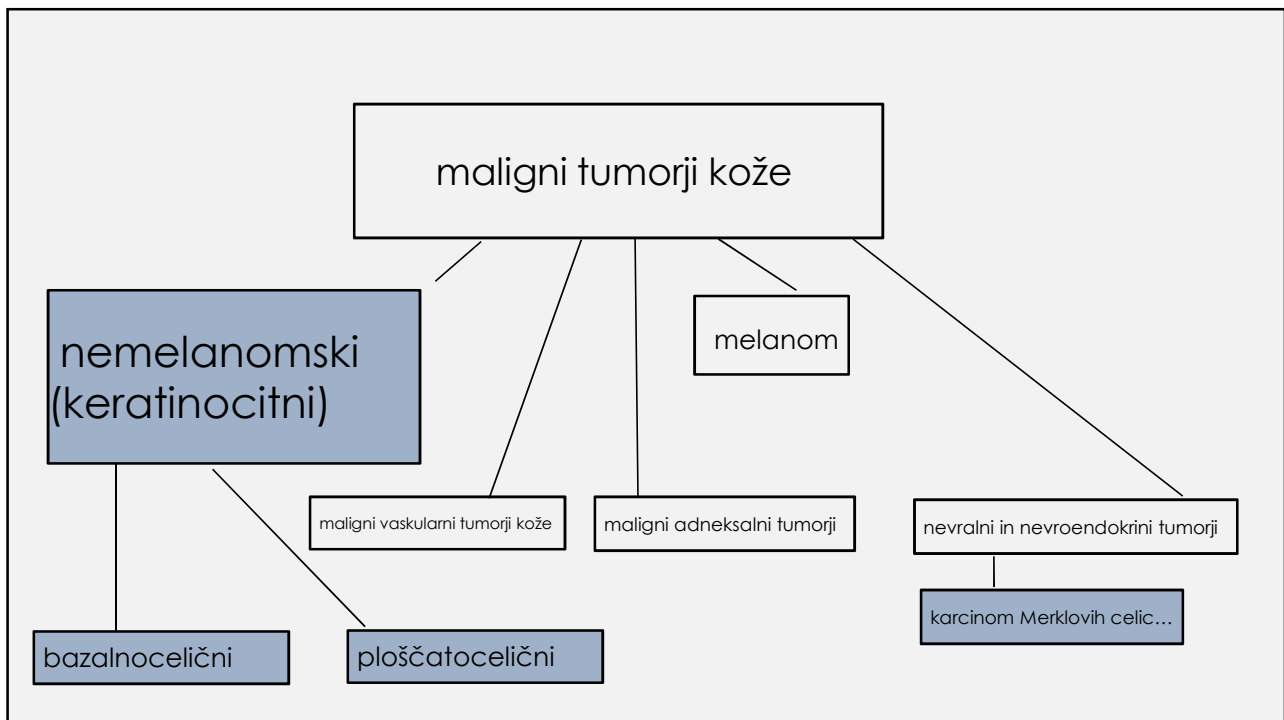


Tabela 1: Opazovana in ocenjena incidenca raka, Slovenija 2007–2016 in 2019.
Table 1: Observed and estimated cancer incidence, Slovenia 2007–2016 and 2019.

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

FENOTIP KOŽE

1. Incidenca svetlopoltnih 230 na 100.000, temnopolti 3,4 /100.000
2. BCC: intermitentni tip sončenja, SCC: dolgotrajna povečana ekspozicija UV in sončne opekline

GENETSKA PREDISPOZICIJA

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

STAROST IN SPOL

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

KUMULATIVNA DOZA UV SEVANJA

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

KEMIČNE SNOVI IN IONIZIRAJOČE SEVANJE

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

HUMANI PAPILOMA VIRUS

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

SUPRESIJA IMUSKEGA SISTEMA

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

KRONIČNE RANE, BRAZGOTINE

PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM

AKTINIČNE KERATOZE

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

SCC IN SITU

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

INVAZIVNI SCC

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



AKTINIČNE KERATOZE

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

SCC IN SITU

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

INVAZIVNI SCC

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



AKTINIČNE KERATOZE

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

SCC IN SITU

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

INVAZIVNI SCC

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



AKTINIČNE KERATOZE

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

SCC IN SITU

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

INVAZIVNI SCC

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



AKTINIČNE KERATOZE

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

SCC IN SITU

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

INVAZIVNI SCC

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



AKTINIČNE KERATOZE

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

SCC IN SITU

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

INVAZIVNI SCC

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



AKTINIČNE KERATOZE

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

SCC IN SITU

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

INVAZIVNI SCC

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



AKTINIČNE KERATOZE

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

SCC IN SITU

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

INVAZIVNI SCC

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



AKTINIČNE KERATOZE

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

SCC IN SITU

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

INVAZIVNI SCC

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



AKTINIČNE KERATOZE

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

SCC IN SITU

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

INVAZIVNI SCC

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



AKTINIČNE KERATOZE

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

SCC IN SITU

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

INVAZIVNI SCC

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



AKTINIČNE KERATOZE

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

SCC IN SITU

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

INVAZIVNI SCC

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



AKTINIČNE KERATOZE

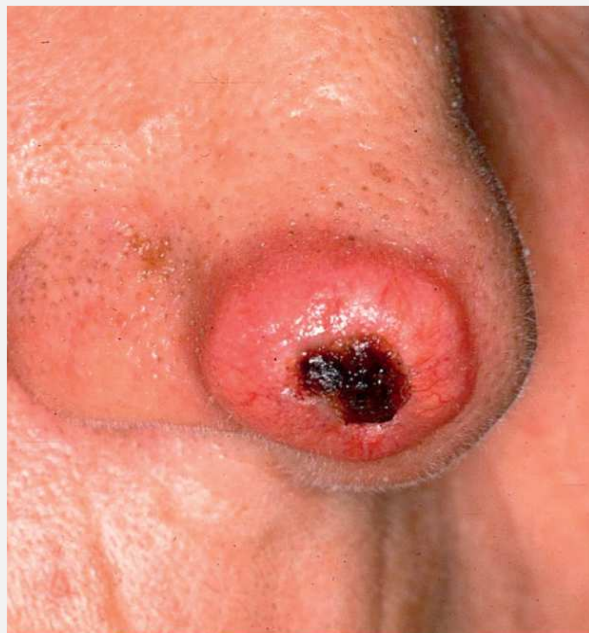
1. MULTIPLE
2. HIPERKERATOTIČNE
3. ATROFIČNE
4. PIGMENTIRANE
5. LIHENOIDNE
6. AKTINIČNI HELITIS

SCC IN SITU

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

INVAZIVNI SCC

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



AKTINIČNE KERATOZE

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

SCC IN SITU

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

INVAZIVNI SCC

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



AKTINIČNE KERATOZE

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

SCC IN SITU

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

INVAZIVNI SCC

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



AKTINIČNE KERATOZE

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

SCC IN SITU

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

INVAZIVNI SCC

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



AKTINIČNE KERATOZE

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

SCC IN ŠITU

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

INVAZIVNI SCC

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



AKTINIČNE KERATOZE

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

SCC IN ŠITU

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

INVAZIVNI SCC

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



BAZALNOCELIČNI KARCINOM

SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

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

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI, Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

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

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI, Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

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

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

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

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI Gorlin-Golz sindrom

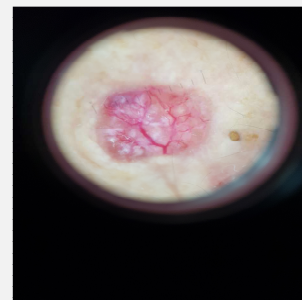
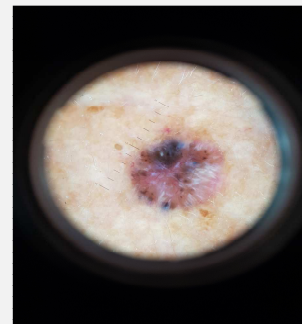
NODULARNI

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

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

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

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

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

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

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

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

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

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

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

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI Gorlin-Golz sindrom

NODULARNI

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

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)



SUPERFICIALNI POVRŠINSKI

1. SOLITARNI
2. MULTIPLI Gorlin-Golz sindrom

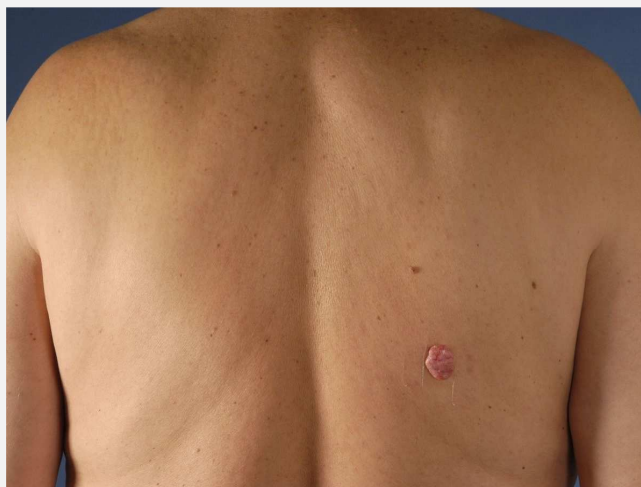
NODULARNI

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

MORFEIFORMNI SKLEROZIRAJOČI

1. TIP BRAZGOTINE
2. HIPOPIGMENTIRAN PLAK

FIBROEPITELIALNI (PINKUS)

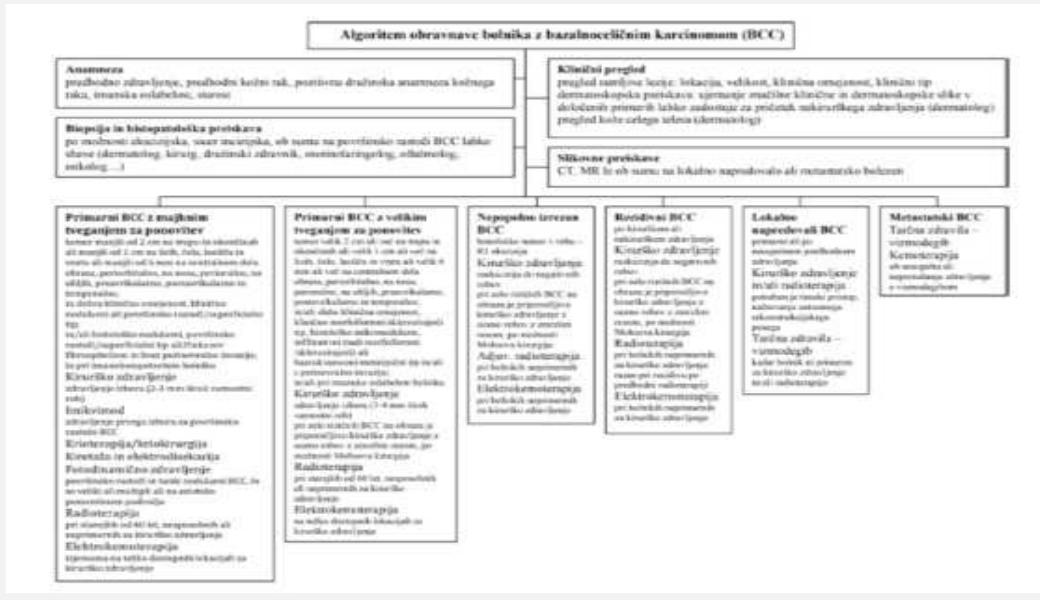


Priporočila za obravnavo bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom

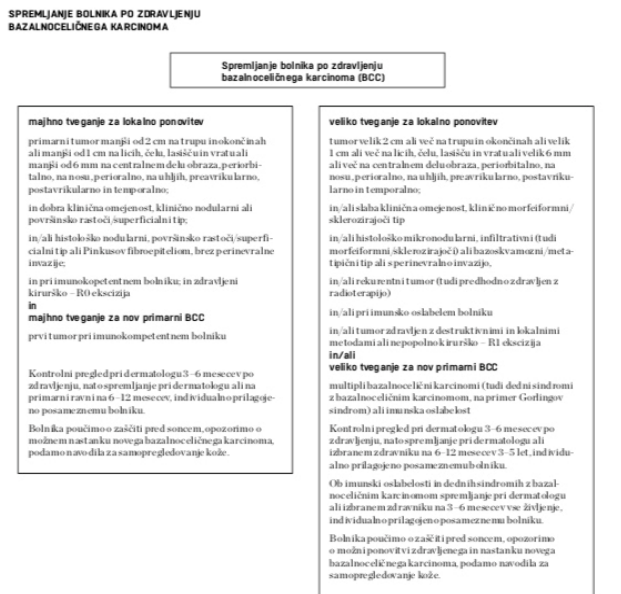
Reccomendations for diagnosis, treatment and follow-up of patients with basal cell carcinoma

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

ALGORITEM OBRAVNAVE



SPREMLJANJE BOLNIKA PO ZDRAVLJENJU



NAPOVEDNI DEJAVNIKI ZA RECIDIV BOLEZNI

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

Tabela 2: Tveganje za ponovitev bolezni

KARCINOM MERKLOVIH CELIC



17. Šola o melanomu in nemelanomskih kožnih rakih

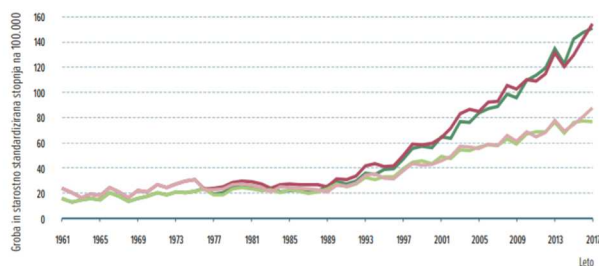
KIRURGIJA BCC IN SCC

doc.dr. Barbara Perić, dr.med.
spec.spl.krg.
Odd. za kirurško onkologijo
OI Ljubljana

Epidemiologija NMRK

- Slovenija 59,5/100.000
(SSS incid., SLORA, februar 2021)
- 1. mesto
- letne spremembe SSS 3.15%
- starostno standard. umrljivost 0,4/100.000
- 20-25% SCC

Incidenca
Slovenija
1961-2017



Dejavniki tveganja NMKR

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



TNM 8th AJCC

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

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

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

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

Table 2. AJCC Prognostic Stage Groups

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

KIRURGIJA NMKR

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

Namen kirurškega zdravljenja

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



Načrtovanje krg zdravljenja

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

- kirurg, dermatolog, otorino., oftalmolog, družinski zdravnik
- lokalno napredoval → **MDT**

Slikovna diagnostika

NE, RAZEN SCC V PRIMERU...

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

- UZ regionalne bezgavčne lože
- MRI mehkih tkiv
- CT s kontrastom

Ekscizija SCC

- 5-letna ozdravitev 95%

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

1999

Table 6

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

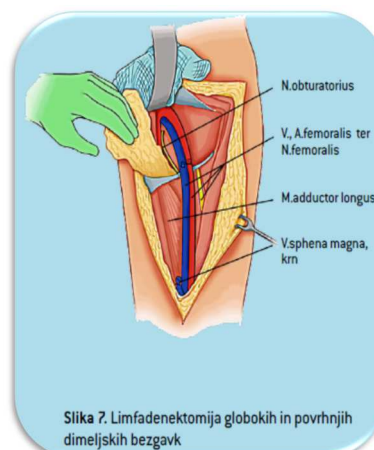
Level of risk	Tumour characteristics	Metastatic rates	Excisional margins, European Dermatology Forum (EDF)–European Association of Dermato-Oncology (EADO)–European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations
Minimal risk	Vertical tumour thickness ≤2 mm	0%	5 mm
Low risk*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

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

SNB ?

Limfadenektomija

- infekt 15 – 21%
- nekroza, dehiscenca 3 – 20%
- serom 17 – 12%
- limfedem 12 – 21%
- bolečina 4 – 34%



Slika 7. Limfadenektomija globokih in povrhnjih dimeljskih bezgavk

SCC

- 5-letna ozdravitev 95%
- 4.6% ponovitev
- 3.7% lgl
(85% meta lgl, pljuča, jetra,...)
- 2.1% smrti
- 75% ponovitev **prvi 2 leti**

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

Ekscizija BCC

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

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

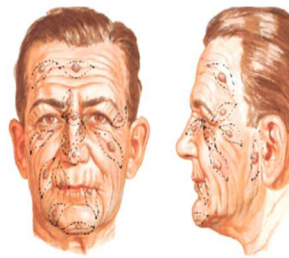
Priporočila za obravnavo... Berdenjev I, Benedičič A et.; Onkologija, Leto XXIII, št.1. Junij 2019.

Kirurška tehnika

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

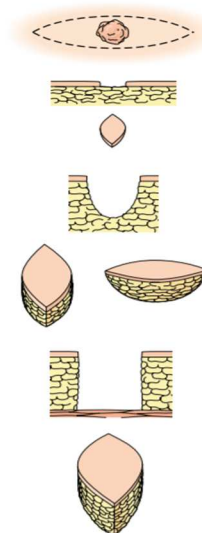


NCCN Guidelines Version 1.2020
Squamous Cell Skin Cancer



Slika 4. Langerjeve linije pri načrtovanju biopsije na obrazu (ELSEVIER - Netterimages)

Fig. 6.7 Elliptical excision of lesions of the skin or attached to the skin. Above is shown the elliptical shape enclosing the lesion. It is preferably parallel to the skin tension lines. Below this is shown the horizontal defect resulting after removing a superficial skin lesion, with the specimen below it. Below this is shown the defect resulting from the excision of a lesion extending into the subcutaneous tissues, with below it, the boat-shaped specimen. At the bottom is shown the defect following the excision of a possible or likely malignant melanoma, and the specimen with vertical walls extending down to the deep fascia.



The Mohs Surgery Process

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

The roots of a skin cancer may extend beyond the visible portion of the tumor. If these roots are not removed, the cancer will recur.

1 Local anesthesia is injected to numb the area completely, and the visible portion of the tumor is removed.

2 A first layer of tissue with a narrow margin around the tumor is surgically removed. The wound is bandaged temporarily while lab work begins.

3 The surgeon cuts the tissue into sections, color-codes them with dyes and draws a map of the surgical site. In the lab, the divided tissue is frozen and very thin horizontal slices are cut, placed on microscope slides and stained for examination.

4 The undersurface and edges of each tissue section are examined under a microscope by the surgeon for evidence of remaining cancer.

5 If cancer cells are found under the microscope, the surgeon marks their location on the "map" and returns to the patient to remove another layer of skin—but only from precisely where the cancer cells remain. This process is repeated until there is no evidence of cancer remaining.

6 The wound may be left open to heal or closed with stitches, depending on its size and location. In most cases, the surgeon will repair the wound immediately after obtaining clear margins. In some cases, a wound may need reconstruction with a skin flap, where neighboring tissue is moved into the wound, or possibly a skin graft. In some instances, your Mohs surgeon may coordinate repair with another specialist.

Clear margins

Pictogram of Standard Bread Loafing Histology

Pictogram of CCPDMA or Margin Controlled Histology

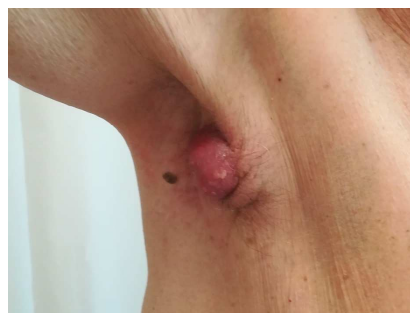
Napredoval SCC

- DeCOG 2018
- Slo 2010 – 2017
- 57 pts,
- 75.6 let
- 31.6% Ž, 68.4% M
- glava 56.1%,
vrat 3.5%,
trup 14%,
okončine 22.8%,
origo ignota 3.5%

Zdravljenje:
krg 12.3%,
RT 22.8%,
krg+RT 64.9%,
KT 12%

Prež. 5-letno:
krg 71%,
RT 31%,
Krg+RT 45%

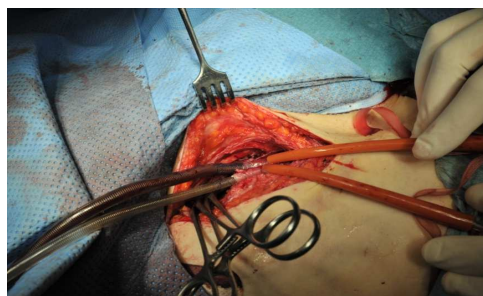
MDT



SCC sateliti ali in transit zasevki

HILP

- TNF- α , melfalan
- lokalna kontrola

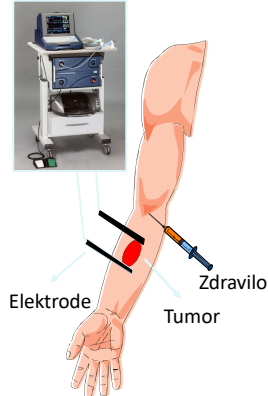


SCC sateliti ali in transit zasevki

EKT

- 20 – 70% lokalna kontrola
- bleomicin, cisplatin

Cliniporator™



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

Sledenje BCC

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

Tabela 3: Spremljanje bolnikov po zdravljenju bazalnoceličnega karcinoma.

Sledenj SCC

cSCC tveganje	Klinični pregled	Slikovna diag.	Morebitna ponovitev
Nizko	6-12 mesecev, 5 let	Ne	Nov primarni kožni tumor
Visoko	3-6 mesecev 2 leti, 6-12 mesecev 3. do 5. leto, letno kasneje	UZ bezgavčne lože 3-6 mesecev 2 leti (glede na tveganje)	Lokalna ponovitev, nov primarni tumor, regionalni zasevki
LacSCC ali mcSCC	Vsake 3 mesece 5 let	UZ bezgavčne lože 3-6 mesecev 5 let nato vsake 6-12 mesecev. CT/MRI/PET-CT glede na klinično sliko ali vsakih 6 - 12 mesecev	Regionalni zasevki in oddaljeni zasevki
Imunosupresija	6 - 12 mesecev doživljenjsko glede na karakteristike primarnega tumorja	Glede na lastnosti primarnega tumorja	Nov primarni tumor, regionalni zasevki, oddaljeni zasevki

Perić, B., Blatnik, O., Lužar, M., Bižem, J., Ocvirk, J., Hočvar, M., Strojani, P., Bremec, T., & Reberšek, M. (2020). Recommendations for the treatment of patients with planocellular skin cancer. *Onkologija*, 24(2), 34-43.

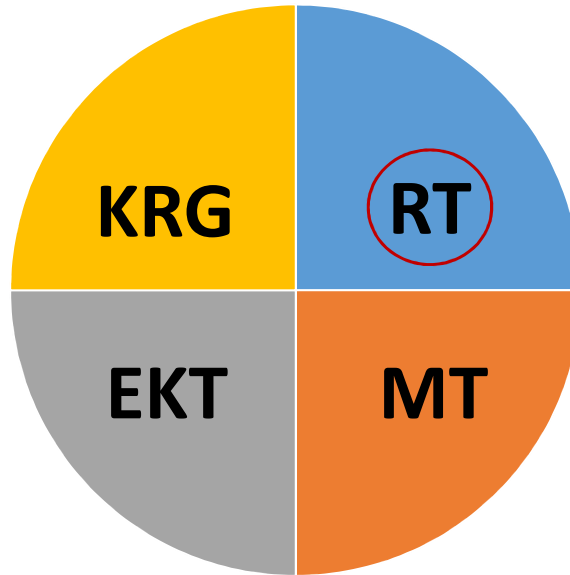
BAZALNOCELIČNI IN PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM: RADIOTERAPIJA

Primož Strojani
Onkološki inštitut Ljubljana
Ljubljana, 4.3.2021

RADIOTERAPIJA

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

RADIOTERAPIJA



RADIOTERAPIJA



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



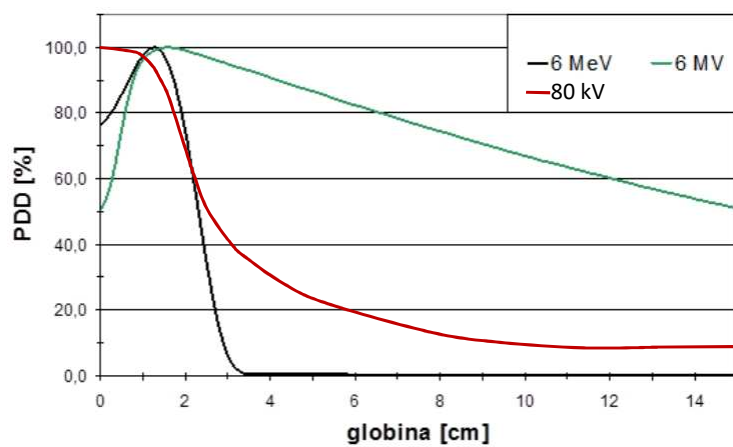
- Ni možnosti histopatološke kontrole robov → "geografska napaka"
- Trajanje zdravljenja (frakcionacija)
- Možnost neželenih učinkov

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

RADIOTERAPIJA

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

RADIOTERAPIJA



RADIOTERAPIJA

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

RADIOTERAPIJA

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

RADIOTERAPIJA

- **Uspešnost zdravljenja:**

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



RADIOTERAPIJA

- **Estetski rezultat**

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

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

[Petit JY](#)¹, [Avril MF](#), [Margulis A](#), [Chassagne D](#), [Gerbaulet A](#), [Duvillard P](#), [Auperin A](#), [Rietjens M](#)

Inštitut Gustave-Roussy, Francija

KRG 174, RT 173

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

RADIOTERAPIJA

• Indikacije za RT

• Starejši bolniki (>60 let)

Estetske spremembe

Indukcija novih TU

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

• *Pooperativno*: povečano tveganje za lokalno ponovitev

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

RADIOTERAPIJA

• KONTRA- indikacije za RT

- porfirija
- epidermodysplasia verruciformis
- recidivni TU po predhodnem obsevanju

• RT NI PRIPOROČJIVA:

Gorlinov sindrom
skleroderma
sistemski lupus eritematozus

Povečana z
RT-povezana
morbidityeta

RADIOTERAPIJA – primarni tumor

• BAZALNOCELIČNI KARCINOM

T1 → 96.1%

T2 → 95.6%

T3 → 88.6%

Schulte et al. J Am Acad Dermatol 2005

• PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM

<1 cm → 97.8%

1-3 cm → 80-90%

>3 cm, recidivni TU → 50-88%

Perineuralna invazija

naključna → 80%

klinična → 55%

Lokalno napredovali → 55%

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

RADIOTERAPIJA (foto: Jančar B)

Ženska
91 let
BCK



21 mes po RT



Moški
70 let
PCK



9 mes po RT



RADIOTERAPIJA

Foto: Jančar B

Moški
66 let
BCC



12 mes po RT

Moški
78 let
PCK



Ob koncu RT

1 mes po RT

6 mes po RT

Foto: Strojan P

RADIOTERAPIJA (foto: Jančar B)

Ženska
88 let
PCK



Figure 1. An extensive squamous cell carcinoma of the lower lid of the right eye.



Figure 2. An extensive squamous cell carcinoma of the lower lid of the right eye.



Figure 3. Three years after the completed treatment there was no evidence of disease.



Figure 4. Three years after the completed treatment there was no local recurrence.

RADIOTERAPIJA (foto: Jančar B)

Ženska
64 let
PCK



Figure 1a. Squamous-cell carcinoma on the eczematous skin.



Figure 1b. Squamous-cell carcinoma on the eczematous skin.



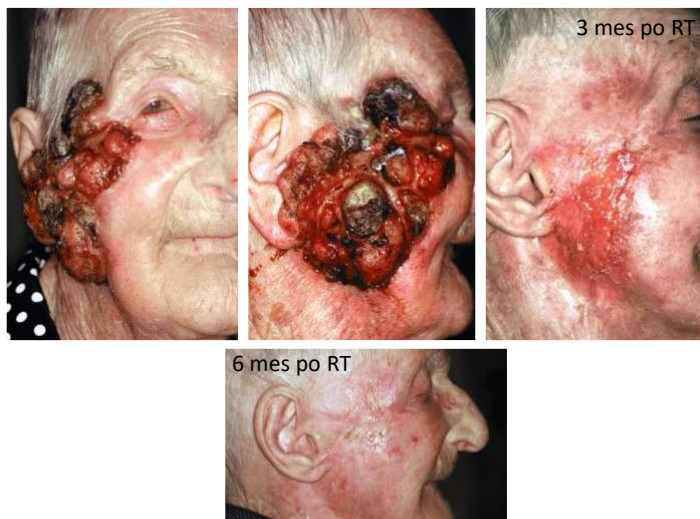
Figure 2. A year after therapy, only erythema of the skin was still present.



Figure 3. Five years after therapy, a complete remission of carcinoma was seen.

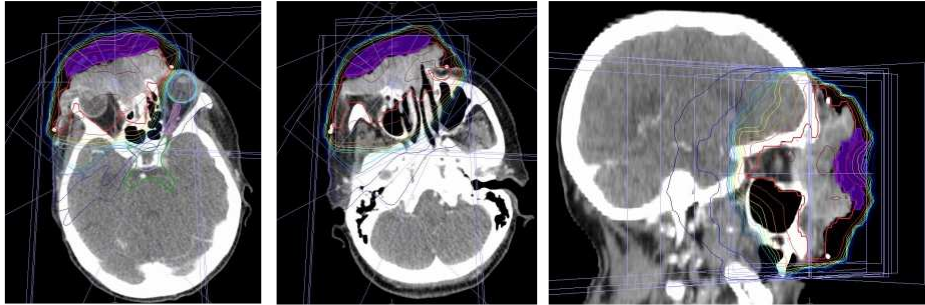
RADIOTERAPIJA (foto: Jančar B)

Ženska
97 let
PCK

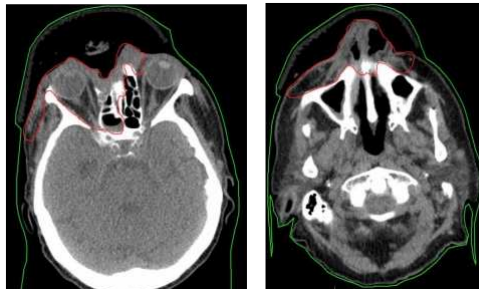


Ženska, 91 let,
BCK, cT4N0M0

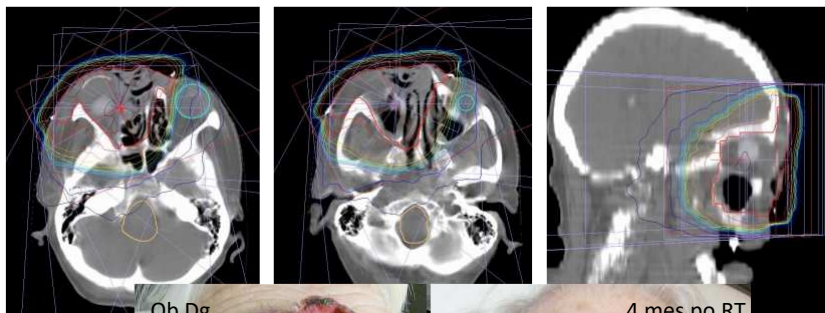
RT1: 12 x 3 Gy v 21 dneh, IMRT



Ob koncu RT



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



Ob Dg



4 mes po RT



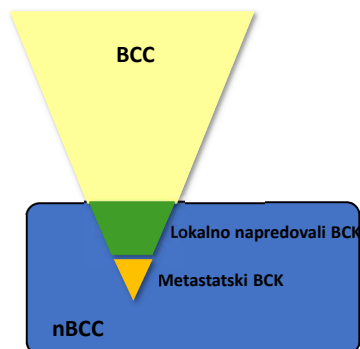
Foto: Strojan P

Sistemsko onkološko zdravljenje BCC

Prof.dr.Janja Ocvirk, dr.med.
Onkološki inštitut Ljubljana

4.3.2021

Klasifikacija bolnikov z BCC



Lokalno napredovali BCC (lnBCC)

- Bolniki, pri katerih lezije niso primerne za operacijo, ali imajo medicinske kontraindikacije za operacijo
- Bolniki, pri katerih bi operacija povzročila znatno obolevnost in/ali deformacijo (npr. vdor v lobanjo, amputacijo, enukleacijo)

Metastatski BCC (mBCC)

- Včasih se pojavi pri bolnikih z dolgotrajnimi primarnimi lezijami, ki so velike ali se ponavljajo¹
- Redka, ampak resna oblika BCC (0.0028–0.55% vseh BCC napreduje v mBCC)¹
- Vključuje oddaljene zasevke (npr. kosti, pljuča in jetra) ali bezgavke¹
- Slab izid (mediana preživetja: 8–14 mesecev^{2,3}; 5-letna stopnja preživetja: 10%^{3,4})

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

Kriteriji za opredelitev napredovale oblike BCK

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



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

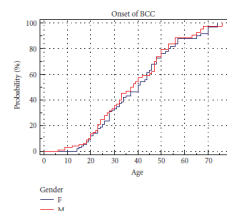
3

Sy. bazalnoceličnega nevusa (Gorlin Goltz)

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



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



4

4

Tveganje za lokalno ponovitev

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

5

- **Kirurgija je najpogostejše** zdravljenje BCK z visoko stopnjo uspešnosti (zlasti pri BCK primerih brez zapletov^{1,2})
- V določenih primerih lahko povzroči znatno **deformacijo** (npr. vdor v lobanjo, enukleacijo očesa, amputacijo)
- V določenih primerih je medicinsko **kontraindicirano**, bolnika preveč izčrpa oziroma **ni primerno** (ponovitve)



1. Walling HW et al. Cancer Metastasis Rev 2004;23:38
2. Wong CSM et al. Br Med J 2003;327:794-8

6

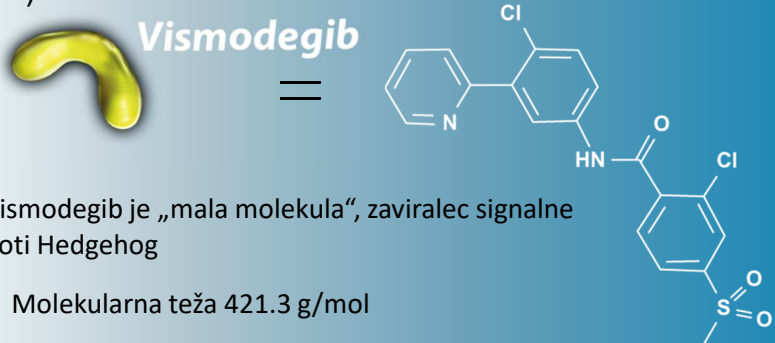
Kaj preostane bolniku, ko so vse lokalne možnosti zdravljenja izčrpane?



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

7

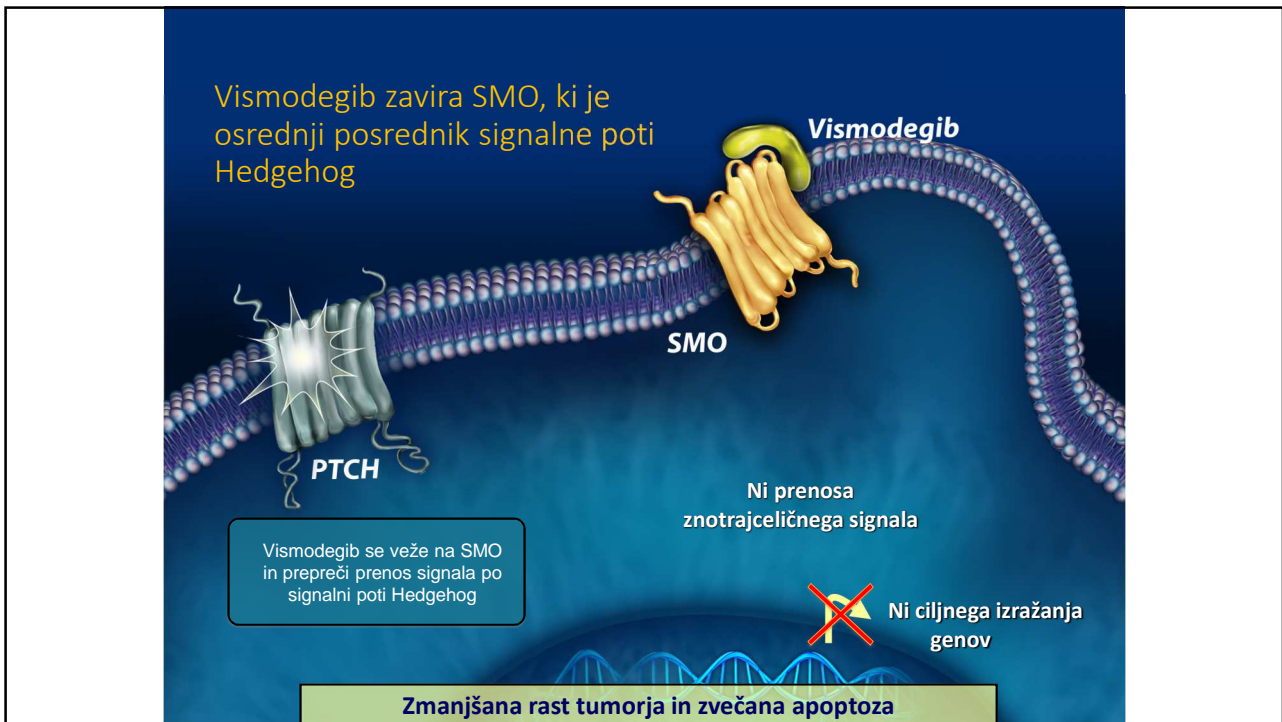
Vismodegib je peroralni selektivni zaviralec signalne poti Hedgehog (HPI)



Vismodegib je „mala molekula“, zaviralec signalne poti Hedgehog

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

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



More than 2000 BCC patients treated with HPIs

Vismodegib

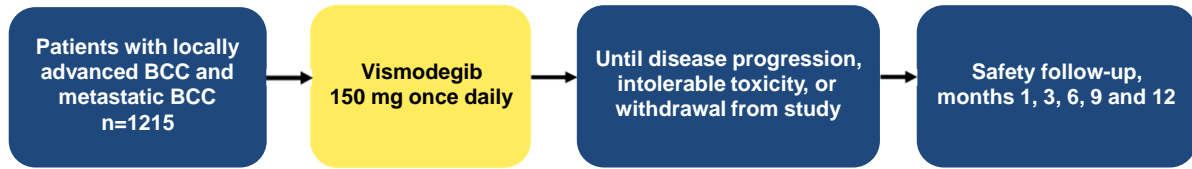
Trial	Design	Population
ERIVANCE BCC ¹	Single-arm, open-label pivotal phase 2 study	Advanced BCC (n=104)
US EAP ²	Single-arm, open-label, US-based expanded access study	Advanced BCC (n=119)
STEVIE ³	Single-arm, open-label phase 2 study	Advanced BCC (n=1215)
RegiSONIC ⁴	Prospective, observational US-based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

Sonidegib

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

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

STEVIE: largest ever BCC study



✦ **Primary objective:** Safety

✦ **Secondary objectives:**

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

✦ **Primary analysis**

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

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

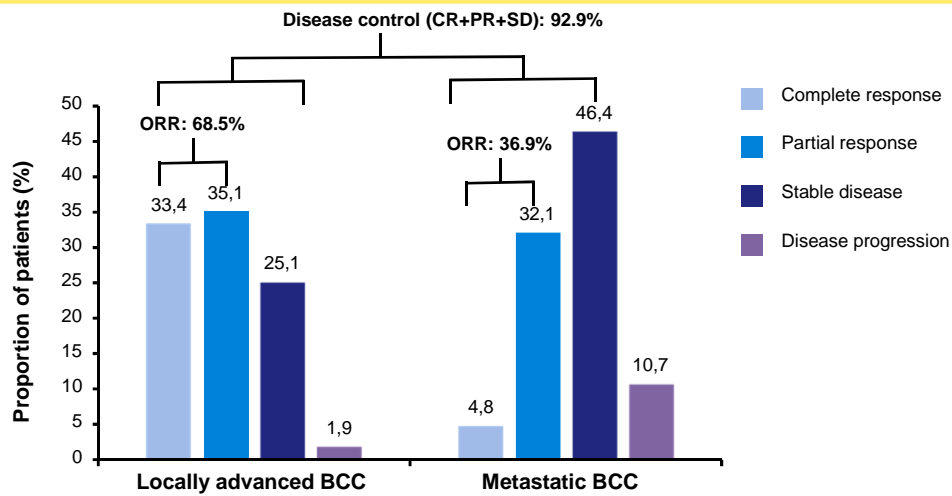
Most common TEAEs

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

✦ The majority of TEAEs were mild to moderate

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

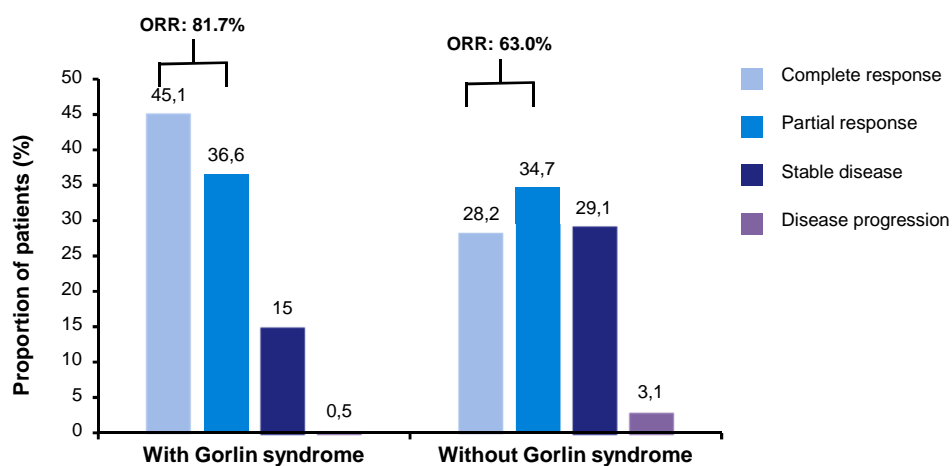
Response to treatment



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

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

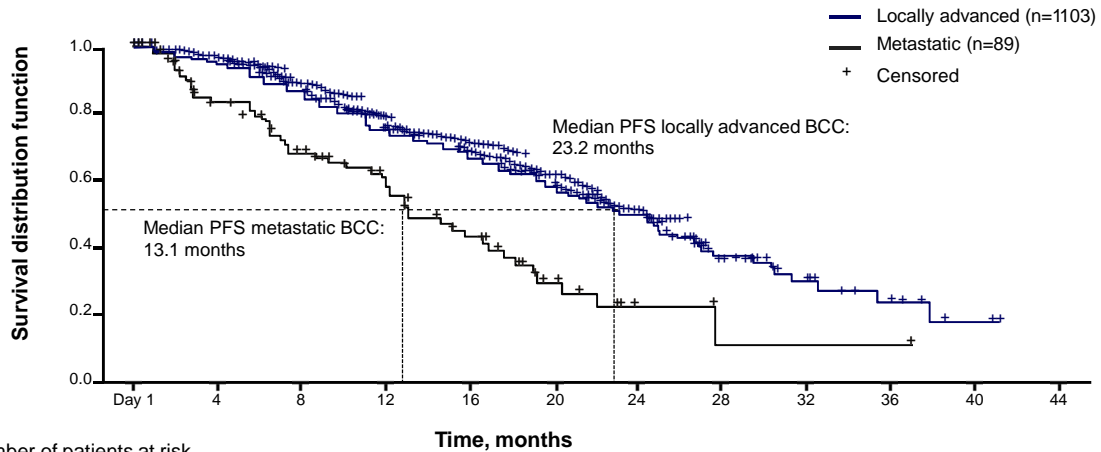
Response to treatment by Gorlin syndrome status



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

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

Progression-free survival



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

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

Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial



Nicole Basset-Séguin, Axel Haensch, Jean-Jacques Grob, Rainer Kunstfeld, Brigitte Dréno, Laurent Martier, Paolo A Ascierto, Lisa Lickra, Caroline Dutriaux, Luc Thomas, Thomas Jouary, Nicolas Meyer, Bernard Guillot, Reinhard Dummer, Kate Fife, D Scott Ernst, Sarah Williams, Alberto F Fitzpatrick, Ioannis Xynos, Johan Hansson

Summary
 Background The Hedgehog pathway inhibitor vismodegib has shown clinical benefit in patients with advanced basal *Lancet Oncol* 2015; 16:729-36

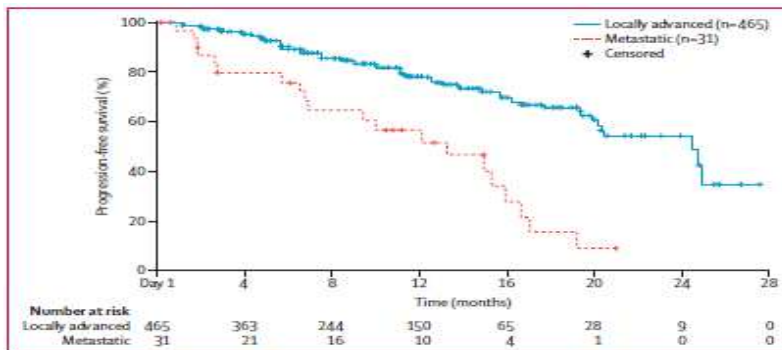
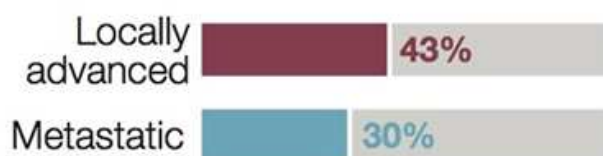


Figure 2: Kaplan-Meier plot of progression-free survival in patients who had histologically confirmed basal cell carcinoma

Odgovor na zdravljenje

Vismodegib



Sonidegib



Zdravljenje z vismodegibom



- 88 stara bolnica – 2 leti krvaveč tumor na nosu; ni primeren za operacijo
- Popolna regresija v 2 mesecih
- Prekinitev zdravljenja kot posledica mišičnih krčev; po prekinitvi zdravljenja so mišični krči izginili



8. 11. 2012

Bolnik z Gorlinovim sindromom (multipli BCC)



16. 10. 2014



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



Avgust 2020



Oktober 2020



Januar 2020



Maj 2020

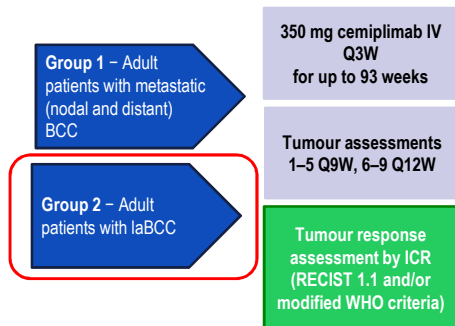


Priporočila za obravnavo bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom

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

Ahčan Uroš¹, Bertenjev Igor², Benedičič Ana³, Bremec Tomi⁴, Dugonik Aleksandra⁵, Grošelj Aleš⁶, Grebenšek Nataša⁷, Hočevar Marko⁸, Jančar Boris⁹, Luzar Boštjan⁹, Mervic Lilijana¹⁰, Ocvirk Janja⁸, Pižem Jože⁹, Rogl Butina Mirjam², Planinšek Ručigaj Tanja⁴, Serša Gregor⁸, Stojanović Larisa¹¹, Stopajnik Neža⁴, Strojjan Primož⁸, Tlaker Vesna¹², Žgavec Borut⁴

• Study design and objectives (NCT03132636)



Primary endpoint: overall response rate by ICR

Key secondary endpoints: duration of response, progression-free survival, overall survival, complete response by ICR and safety and tolerability

•Key inclusion criteria

- Histologically confirmed diagnosis of invasive BCC
- Prior progression or intolerance to HHI therapy or no better than stable disease after 9 months on HHI therapy
- At least 1 measurable baseline lesion
- ECOG performance status of 0 or 1

•Key exclusion criteria

- Ongoing or recent (within 5 years) autoimmune disease requiring systemic immunosuppression
- Prior anti-PD-1 or anti-PD-L1 therapy
- Concurrent malignancy other than BCC and/or history of malignancy other than BCC within 3 years of date of first planned dose of cemiplimab, except for tumours with negligible risk of metastasis or death

BCC, basal cell carcinoma; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HHI, hedgehog inhibitor; ICR, independent central review; IV, intravenous; laBCC, locally advanced BCC; PD-1, programmed cell death-1; PD-L1, PD-ligand 1; Q3W, every 3 weeks; Q9W, every 9 weeks; Q12W, every 12 weeks; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; WHO, World Health Organization.

- Cemiplimab je prvo sistemsko zdravljenje, ki je pokazalo klinično korist pri bolnikih z laBCC po terapiji HHI
- 31% ORR in ocenjeno 12-mesečno preživetja 92,3%.
- Varnostni profil je sprejemljiv za populacijo bolnikov. Skladno je z drugimi protitelesi PD-1 in s prejšnjimi poročili o cemiplimabu pri drugih vrstah tumorjev

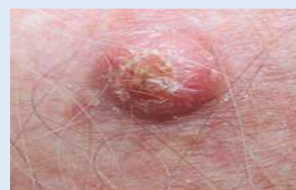
Sistemsko onkološko zdravljenje ploščatoceličnega karcinoma kože

Prof.dr.Janja Ocvirk, dr.med.

Ljubljana, 4.3.2021

SCC

- Drugi najbolj pogost NMKR (20%)
- Incidenca raste v zadnjih 30 letih (50-200%)
- Glava in vrat 80-90%
- 90% ima dobro prognozo





SCC pri transplantiranih bolnikih

36 x večja incidence kot običajno (BCC: SCC 4: 1)
Agresiven potek - slaba prognoza



Commonly Used Agents in Advanced CSCC Therapeutics

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

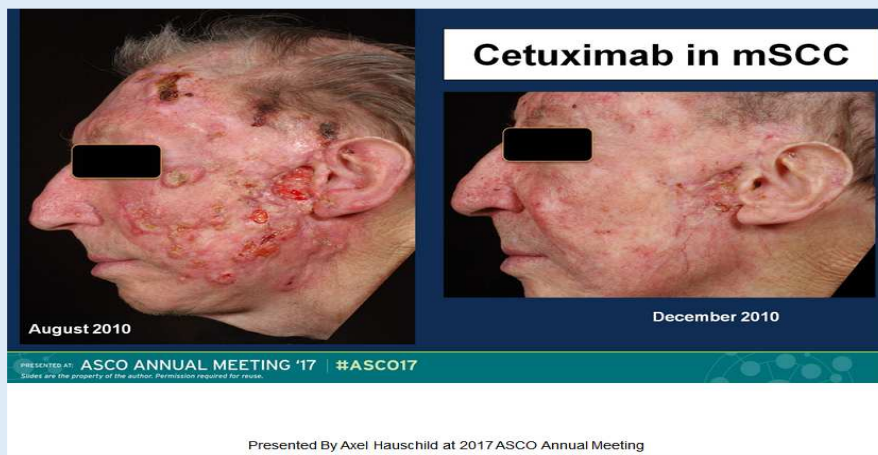
Chemotherapy

Platinum agents
Taxanes
5-FU
Capecitabine

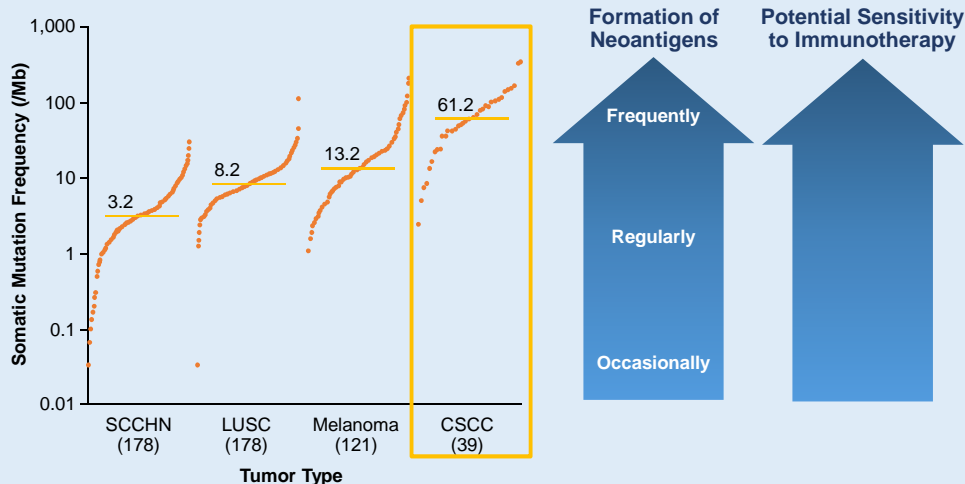
EGFR-Targeted Agents

Cetuximab
Erlotinib
Gefitinib
Panitumumab

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



Tumor Mutational Burden in CSCC



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

Razlogi za imunoterapijo pri CSCC

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

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

Kandidati za immunoterapijo pri napredovalem CSCC

- Bolniki z napredovalim CSCC

Lokalno napredovala / metastatska bolezen

- Bolniki, s ponovitvami po predhodnih operacijah
- Bolniki, ki niso kirurški kandidati zaradi obolevnosti / potencialne izčrpanosti ali nizke stopnje zaupanja v jasne meje
- Bolniki, ki niso kandidati za radioterapijo



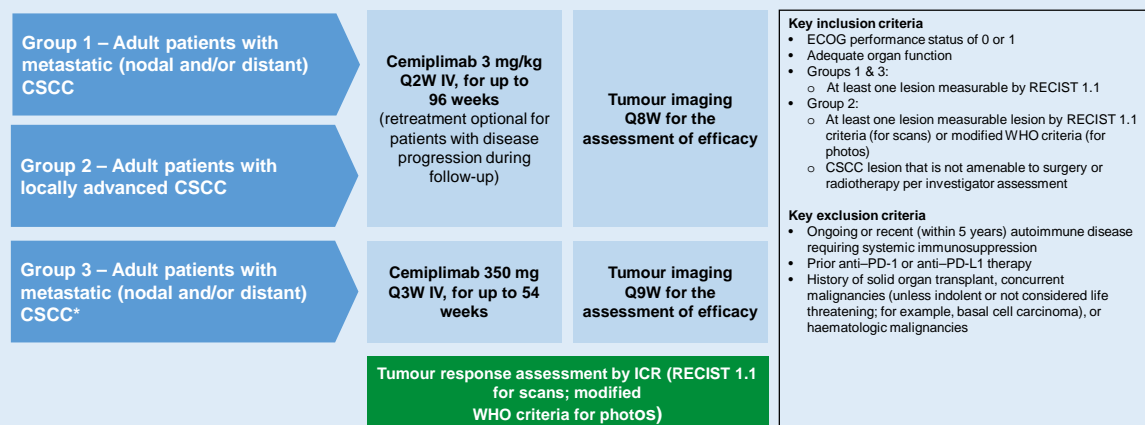
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

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

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

EMPOWER-CSCC-1 Study Design (NCT02760498)



*Data not yet available

CSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IV, intravenous; PD, programmed cell death; PD-L, PD-ligand; Q[n]W, every [n] weeks; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria In Solid Tumours version 1.1; WHO, World Health Organisation.

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

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

Baseline Characteristics in EMPOWER-CSCC-1 with Advanced CSCC (Group 1 and Group 2)

	Metastatic CSCC (N=59) ¹	Locally advanced CSCC (N=78) ²
Median age, years (range)	71 (38–93)	74 (45–96)
≥ 65 years, n (%)	43 (72.9)	59 (75.6)
Male sex, n (%)	54 (91.5)	59 (75.6)
ECOG performance status, n (%)		
0 / 1	23 (39.0) / 36 (61.0)	38 (48.7) / 40 (51.3)
Primary CSCC site, n (%)		
Head/neck	38 (64.4)	62 (79.5)
Extremity	12 (20.3)	14 (17.9)
Trunk	9 (15.3)	2 (2.6)
Prior systemic therapy for CSCC, n (%)		
Any	33 (55.9)	12 (15.4)
1	22 (37.3)	10 (12.8)
≥2	11 (18.6)	2 (2.6)
Prior radiotherapy for CSCC, n (%)	50 (84.7)	43 (55.1)
Median duration of follow-up, months (range)	16.5 (1.1–26.6)	9.3 (0.8–27.9)

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

CSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group

¹excludes ear and temple ² includes arms/hands and legs/feet

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

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

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

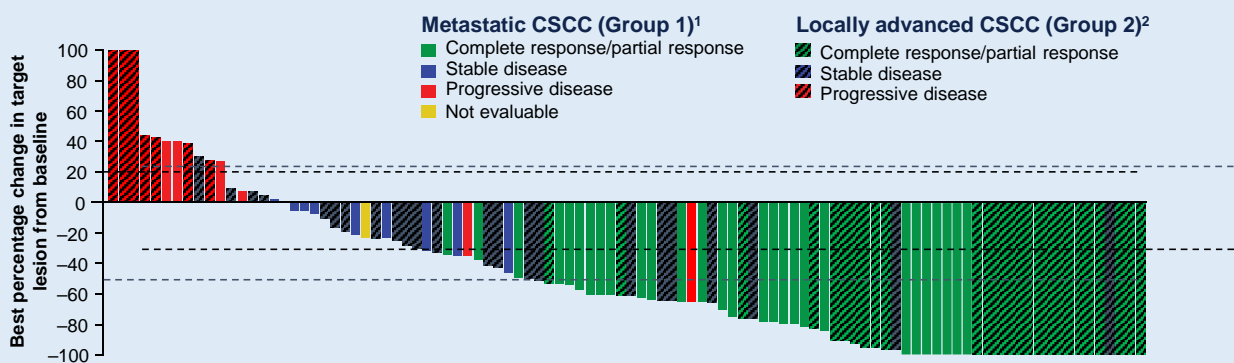
Data cut-off date: Sept 20, 2018 (Group 1); Oct 10, 2018 (Group 2)

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

INV investigator assessment

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

Best Percentage Change in Target Lesion in Patients with Advanced CSCC per ICR



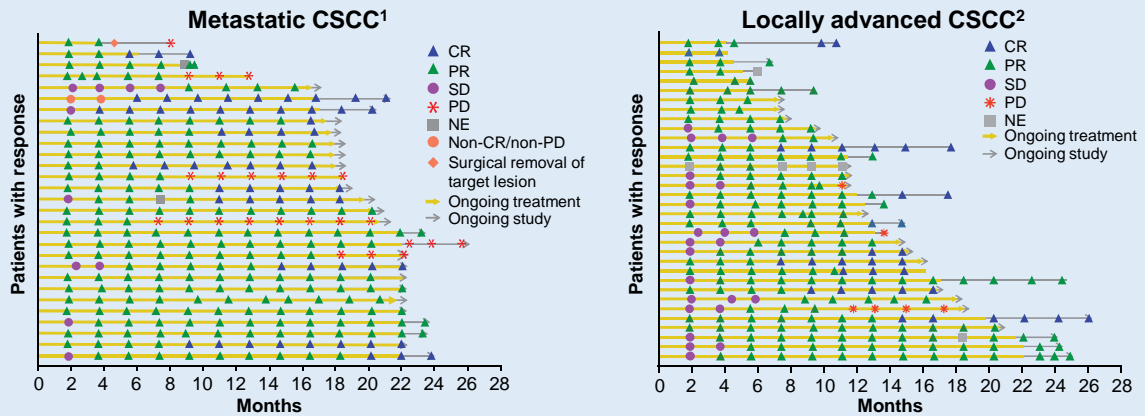
Data cut-off date: Sept 20, 2018 (Group 1); Oct 10, 2018 (Group 2)

Bars show the best percentage change in the sum of target lesion diameters from baseline for 45 patients with metastatic CSCC who underwent radiologic evaluation per ICR and 56 patients with locally advanced CSCC who underwent photography evaluation per modified WHO criteria by ICR after treatment initiation. Lesion measurements after progression were excluded. Black horizontal dashed lines indicate RECIST 1.1 criteria for partial response (≥30% decrease in the sum of target lesion diameters) and progressive disease (≥25% increase in the target lesion diameters). Blue horizontal dashed lines indicate WHO criteria for partial response (≥20% decrease in the sum of target lesion diameters) and progressive disease (≥25% increase in the target lesion diameters).

CSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; ICR, independent central review; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1; WHO, World Health Organization

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

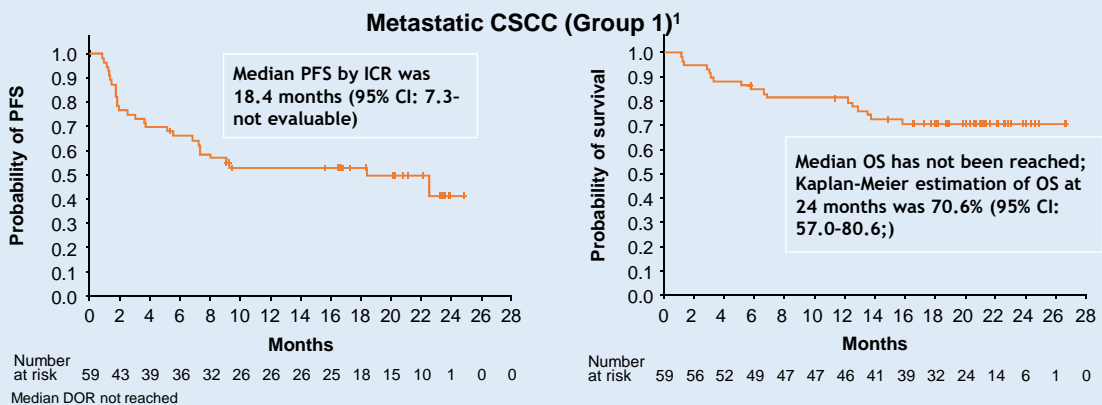
Time to Response and Duration of Response in the Responding Patients with Advanced CSCC



Data cut-off date: Sept 20, 2018 (Group 1); Oct 10, 2018 (Group 2)
 *Twenty-three of the 29 patients remain in response at time of data cut-off; of the 23 patients, 10 were still on study, 11 were in post-treatment follow-up and two were off study. Multiple progression events for a single patient were possible due to discrepancies between investigator and ICR assessments of tumour response and because the protocol allowed option for treatment past progression in patients whom the investigator felt were experiencing clinical benefits. †Of the 34 responding patients, three had subsequent progressive disease. Among the remaining 31 patients who were in response at the time of data cut-off, 12 were still on study treatment, nine were in post-treatment follow-up, and 10 were off study. One patient (sixth from bottom) had four progressive disease assessments due to discordance between investigator and ICR assessments of tumour response.
 CR, complete response; CSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; ICR, independent central review; NE, not evaluable; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

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

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



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

Group 1: Median duration of follow-up = 16.5 mos (range 1.1 – 26.6); Group 2: Median duration of follow-up = 9.3 mos (range 0.8 – 27.9)
 Data cut-off date: Sept 20, 2018 (Group 1); Oct 10, 2018 (Group 2)
 CI, confidence interval; CSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; ICR, independent central review; OS, overall survival; PFS, progression-free survival;
 NR, not reached

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

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

	Group 1 Metastatic CSCC (N=59) ¹		Group 2 Locally advanced CSCC (N=78) ²		Overall (N=137) ³	
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
Any	59 (100.0)	30 (50.8)	78 (100.0)	34 (43.6)	137 (100.0)	64 (46.7)
Serious	24 (40.7)	20 (33.9)	23 (29.5)	19 (24.4)	47 (34.3)	39 (28.5)
Led to discontinuation	6 (10.2)	4 (6.8)	6 (7.7)	5 (6.4)	12 (8.8)	9 (6.6)
Metastatic CSCC (Group 1)¹ Grade ≥3 TEAEs occurring in >1 patient > Cellulitis (n=4; 6.8%) > Pneumonitis (n=3; 5.1%) > Anemia, dyspnea, hypercalcemia, new primary CSCC, pleural effusion, and pneumonia (each n=2; 3.4%) Grade ≥3 TEAEs leading to treatment discontinuation > Pneumonitis (n=3; 5.1%) > Aseptic meningitis, confusional state, and neck pain (all in the same patient: n=1; 1.7%)			Locally advanced CSCC (Group 2)² Grade ≥3 TEAEs occurring in >1 patient > Hypertension (n=6; 7.7%) > Pneumonia (n=4; 5.1%) > Hyperglycemia and cellulitis (each n=3; 3.8%) > Breast cancer, fall, hyponatremia, lymphopenia, muscular weakness, pneumonitis, sepsis, and urinary tract infection (each n=2; 2.6%) Grade ≥3 TEAEs leading to treatment discontinuation > Pneumonitis (n=2; 2.6%) > Encephalitis, hepatitis, increased aspartate aminotransferase, pneumonia, and proctitis (each n=1; 1.3%)			

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

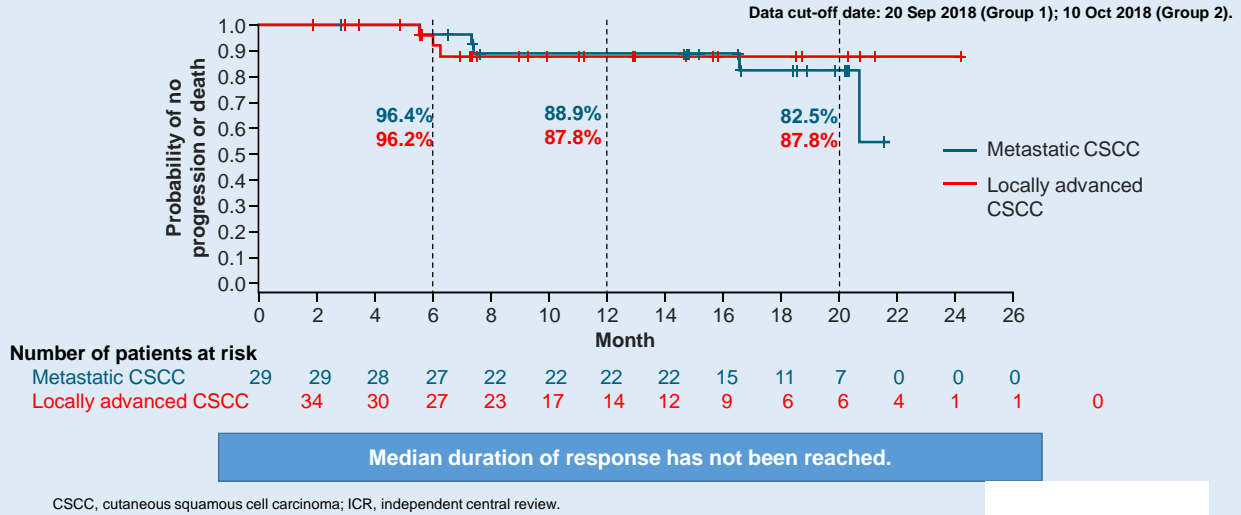
EMPOWER-CSCC-1: Time to & duration of response

- Median duration of response not reached at time of analyses
- Duration of response > 6 months in majority of patients who had a response

	Group 1	Group 2	Group 3
	Metastatic CSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W N=59	Locally advanced CSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W N=78	Metastatic CSCC Cemiplimab 350 mg Q3W N=56
Median duration of response months (range)*	Not reached (2.8–21.6+)	Not reached (1.9–24.2+)	Not reached (2.1–11.1+)
Response duration ≥ 6 months, proportion of patients*	93.1%	67.6%	63.6%
Median time to response months (min, max)	1.9 (1.7, 9.1)	1.9 (1.8, 8.8)	2.1 (2.0, 8.3)

*Only includes patients with complete healing of prior cutaneous involvement; locally advanced CSCC patients required biopsy to confirm complete response
 CSCC, cutaneous squamous-cell carcinoma; Q2W, every 2 weeks; Q3W, every 3 weeks
 Cemiplimab SmPC, available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_hr.pdf; accessed January 2020

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



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

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

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

PD 1 antibodies in SCC

Before treatment

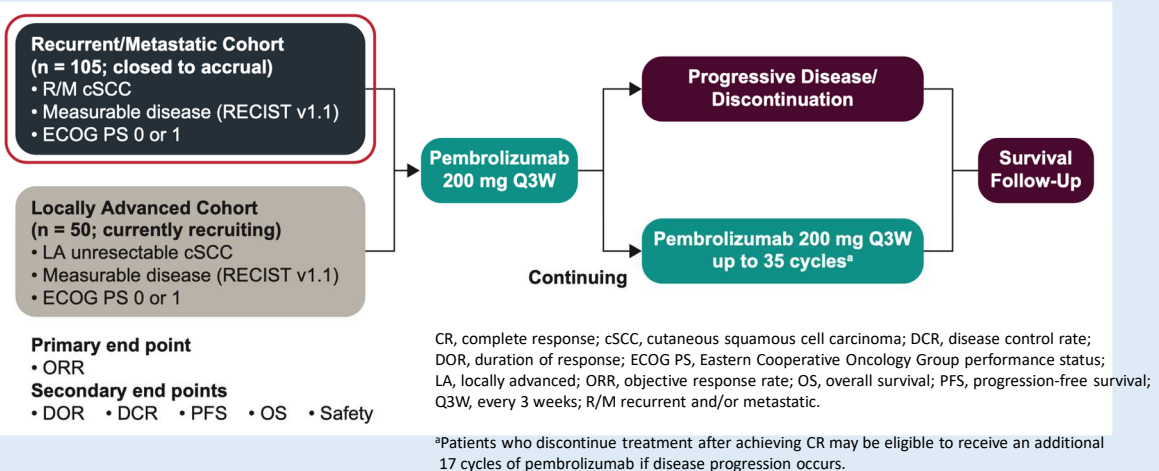


After treatment

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

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

Studiendesign



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

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

Summary of Confirmed Responses in the R/M Cohort

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

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

^aIncludes complete and partial responses.

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

^cPostbaseline assessment available but not evaluable.

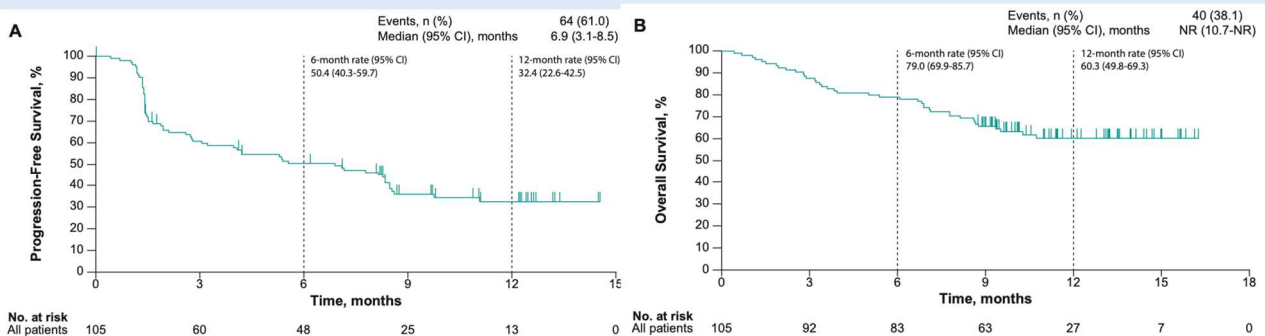
^dNo postbaseline assessment available for response evaluation.

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

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

PFS^a in the R/M Cohort

OS^a in the R/M Cohort



NR, not reached; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; R/M, recurrent and/or metastatic.

^aFrom product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

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

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

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



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

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

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

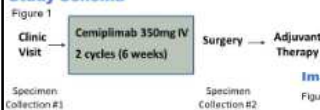
J.-J. Grob et al., KEYNOTE-629 Efficacy and Safety of pembrolizumab in patients with R/M cSCC, Poster presented at ESMO 2019

Phase II Study of Neoadjuvant Cemiplimab Prior to Surgery in Patients with Stage III/IV (M0) Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (CSCC-HN)

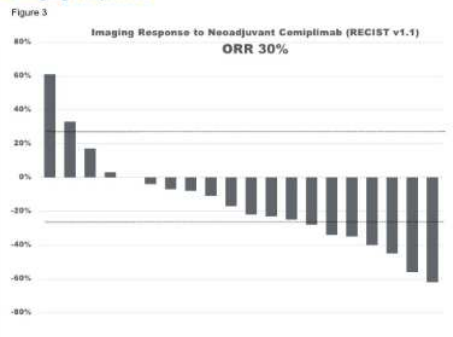
Renata Ferrarotto, Priyadharsini Nagarajan, Diana Bell, Adel El-Naggar, Jason M. Johnson, Ying Yuan, Bonnie S. Glisson, Michael K. Wong, David I. Rosenthal, Bitu Esmaeli, Michael R. Migden, Jennifer Wargo, Randal S. Weber, Jeffrey N. Myers, Neil D. Gross



Study Schema



Imaging Responses



Conclusions

- Neoadjuvant cemiplimab was well-tolerated and induced a pCR or MPR in 70% of stage III/IV (M0) CSCC patients.
 - 55% did not received planned adjuvant radiation based on response.
- A multicenter phase II study is planned to confirm these results and to describe the ability of neoadjuvant cemiplimab to allow less extensive treatment.

Zaključki

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

Predstavitev rezultatov sistemskega zdravljenja bolnikov z BCC v Sloveniji

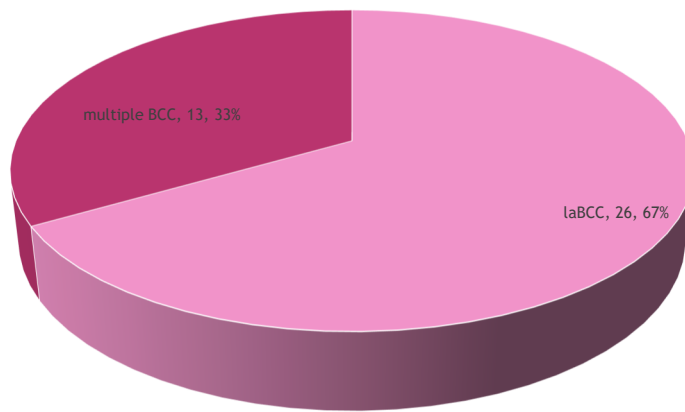
Janja Ocvirk, Maša Sever

Zdravljenje z vismodegibom v Sloveniji

- ▶ Od leta 2015 v okviru klinične raziskave STEVIE
- ▶ Od leta 2017 v redni klinični praksi
- ▶ Število zdravljenih bolnikov v redni klinični praksi 46:
 - ▶ 39 bolnikov: 26 z lnBCK in 13 multipli BCK
 - ▶ 7 bolnikov z Goltz-Gorlin sindromom

lnBCK = lokalno napredovali bazalnocelični karcinom

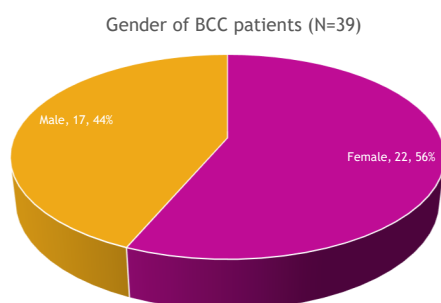
Bolniki zdravljeni z vismodegibom



BCC patients treated with vismodegib (N=39)

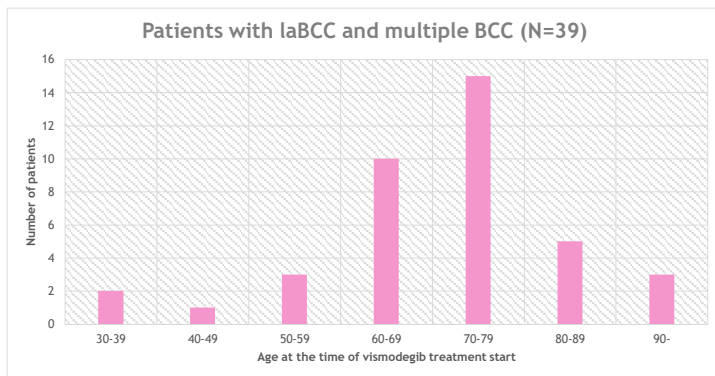
Skupina bolnikov z lnBCK ali multipli BCK (N=39)

Karakteristike bolnikov: spol

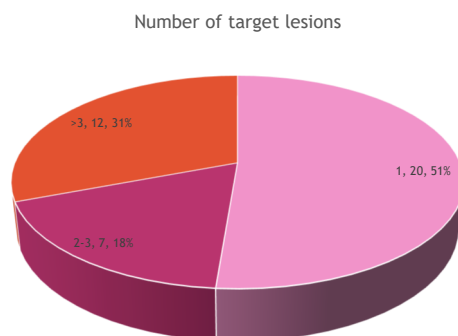


BCK = bazalnocelični karcinom

Karakteristike bolnikov: starost

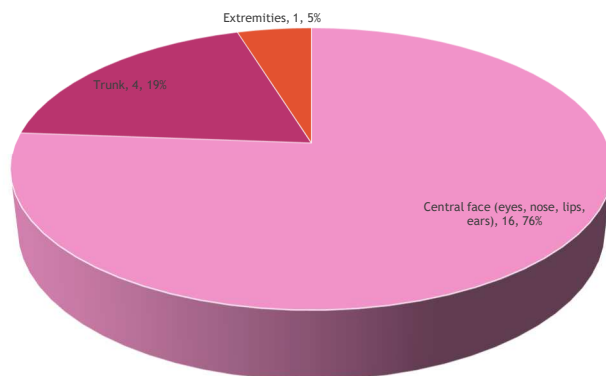


Karakteristike bolnikov: tarčne lezije



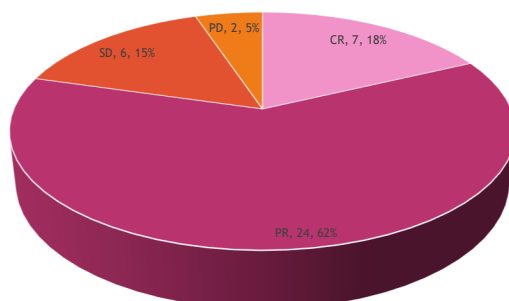
Skupina bolnikov z lnBCK z eno lezijo (N=21)

Localization of target lesion in case of one lesion (N=21)

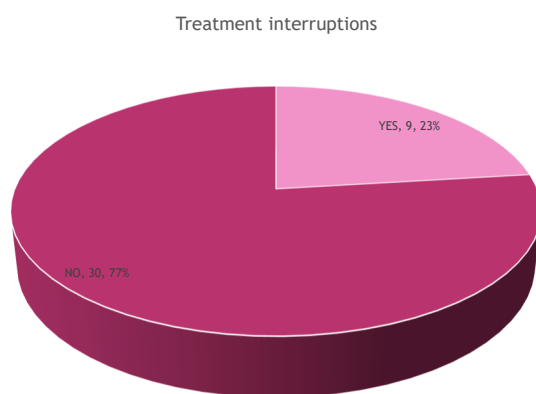


Izidi zdravljenja pri bolnikih z lnBCK in multipli BCK

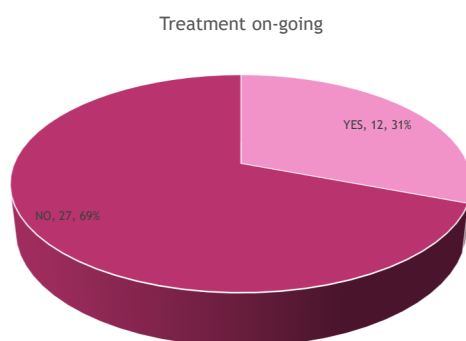
Objective response rate (ORR) = 80 %
Disease control rate (DCR) = 95 %



Prekinitve zdravljenja pri bolnikih z InBCK/multipli BCK



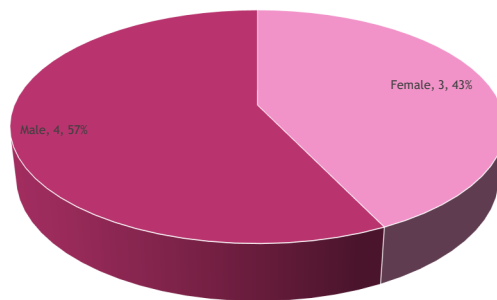
Nadaljevanje zdravljenja pri bolnikih z InBCK/multipli BCK



Skupina bolnikov z G-G (N=7)

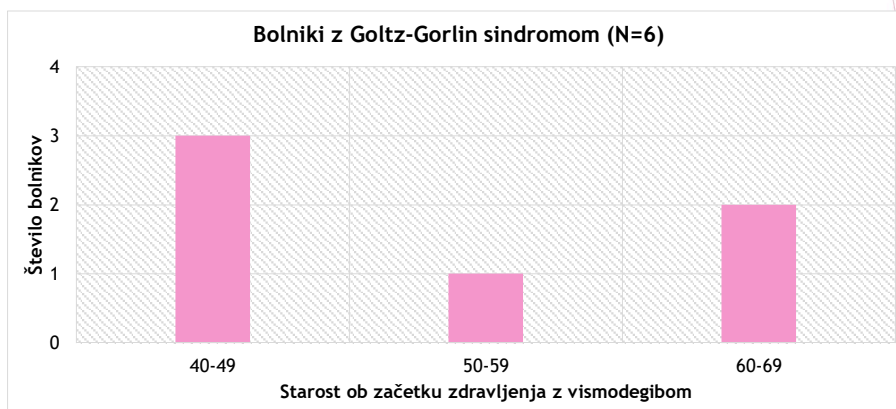
Karakteristike bolnikov: Spol

Gender of Goltz-Gorlin Syn patients (N=7)



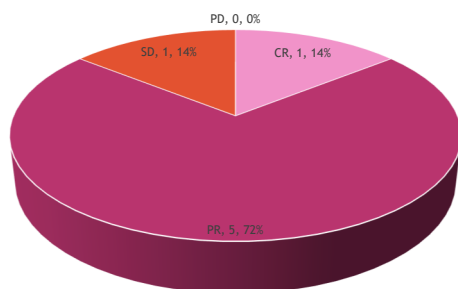
Karakteristike bolnikov: Starost

Bolniki z Goltz-Gorlin sindromom (N=6)



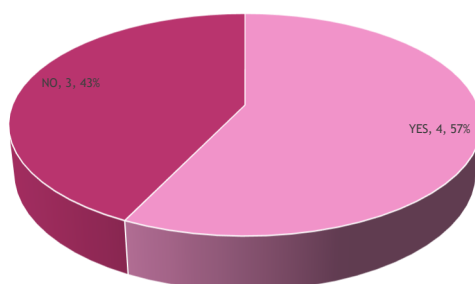
Izidi zdravljenja pri bolnikih z Goltz-Gorlin sindromom

Objective response rate (ORR) = 86 %
Disease control rate (DCR) = 100 %

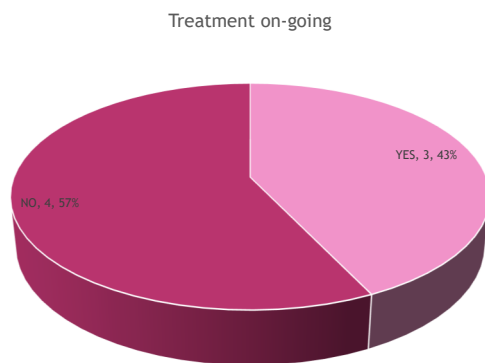


Prekinitve zdravljenja pri bolnikih z Goltz-Gorlin sindromom

Treatment interruptions



Nadaljevanje zdravljenja pri bolnikih z Goltz-Gorlin sindromom



Varnost zdravljenja z vismodegibom

- ▶ Mediana trajanja zdravljenja (DoT) je bila **9,9 mesecev** (rang: 1,5-43,1) pri bolnikih z **lnBCK + multipli BCK** in **19,5 mesecev** (rang: 3,6-94,1) pri bolnikih z **G-G sindromom**.
- ▶ Ob času analize je en bolnik v skupini lnBCK + multipli BCK umrl (zaradi drugih vzrokov kot rak).
- ▶ Neželene dogodke katerekoli stopnje je imelo **82 %** bolnikov v skupini lnBCK + multipli BCK in **71 %** bolnikov v skupini z G-G sindromom.
- ▶ Večina neželenih dogodkov v skupini **lnBCK + multipli BCK** je bila stopnje 1 ali 2 (**96 %**), **4 %** je bilo neželenih dogodkov stopnje 3: **mišični krči** pri 3 bolnikih, **respiratorne infekcije**, **bruhanje** in **anemija** pri 1 bolniku vsak.
- ▶ Večina neželenih dogodkov v skupini z **G-G sindromom** je bila stopnje 1 ali 2 (**87 %**), **13 %** je bilo neželenih dogodkov stopnje 3: **mišični krči** pri 2 bolnikih, **izguba telesne teže** in **driska** pri 1 bolniku vsak.
- ▶ Neželenih dogodkov stopnje 4 ali 5 ni bilo.

Zaključki

- ▶ V redni klinični praksi je zdravljenje z vismodegibom učinkovito:
 - ▶ Pri bolnikih z InBCK + multiplim BCK: je **ORR = 80 %** in **DCR = 95 %**
 - ▶ Pri bolnikih z G-G sindromom: je **ORR = 86 %** in **DCR = 100 %**
- ▶ Neželeni učinki so pogosti, vendar večinoma stopnje 1 ali 2.
- ▶ Z dobrim poznavanjem in obvladovanjem neželenih učinkov zdravljenja, dosežemo klinične dobrobiti pri vseh skupinah bolnikov.

Sistemsko onkološko zdravljenje BCC in SCC

PRIKAZ PRIMEROV

prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
Katja Leskovšek, dr. med.

Ljubljana, 04.03.2021

Klinični primer 1

- Bolnica, 05.08.1950 :

Ponavljajoči se BCC
zgornje in spodnje veke desno.

- **Po več ekscizijah**, sprva na zgornji vek, nato tudi spodnji (2000 – 2009).
- **Po obsevanju** recidiva zgornje (2006) in spodnje veke (2009).
- Patohistološko: nodularni tip, infiltrativni tip.

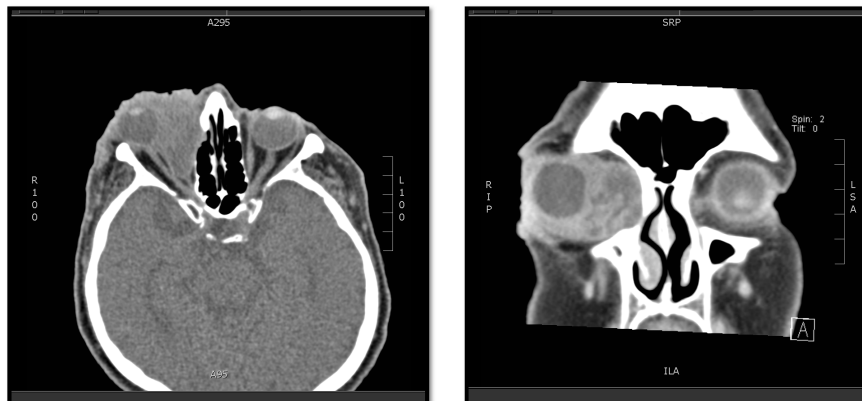
Klinični primer 1

- April 2019 – Očesna klinika:

Obsežen recidiv

- CT orbit s KS: solidna tumorska formacija D periorbitalno, 4,4 x 5,1 x 4 cm, invazija v D orbito medialno, neposreden kontakt z zrkлом (brez preraščanja), kontakt z optičnim živcem in vraščanje v očesne mišice.
 - Lokalno invaziven, relativno dobro omejen.
- Brez regionalnih ali oddaljenih zasevkov.

CT orbit s KS



April 2019

Klinični primer 1

- Maj 2019 – prvi pregled pri internistu onkologu:

- DA: **negativna za kožne tumorje.**
- PB: AH, st. po op. ptoze D ledvice, st. po adneksektomiji, st. po holecistektomiji, st. po op. varic spodnjih okončin.
- Redna terapija: Triplixam, Nalgesin Forte p.p., Daleron p.p.
- Brez alergij.

- **PS po WHO: 1**

- **Zadnja 3 leta** rašča v področju D očesa, ki se je večala.
- Zadnji mesec **huda bolečina.**
- **Progresivno slabšanje vida** na D oko (le še svetloba).
- Hujšanje.

- Lab. izvidi: Ca 2.72, gama-GT 0.80, CRP 14.

Klinični primer 1

- Maj 2019 – januar 2020:

- Status: razmeroma obsežen lokalni recidiv BCC, po več lokalnih ekscizijah in obsevanjih.

- Sistemsko zdravljenje:

VISMODEGIB

- Že po 1. ciklu klinično zmanjšanje, po 6. ciklih radiološko:

Stagnacija bolezni

- Po 7. ciklu klinično progres s povečanjem in krvavitvijo tumorja.
- Po 9. ciklu pavza in biopsija: BCC, nodularni in infiltrativni, brez komponente SCC.

Klinični primer 1

- Januar – maj 2020:

- Nadaljevanje z vismodegibom:

- Po 13. ciklu klinično:

Progres bolezni

- Maj 2020 – konzilij za kožne tumorje; prošnja ZZZS za odobritev zdravljenja z:

IMUNOTERAPIJO

NU: mišični krči, bolečina
v spod. okončinah,
izpadanje las, izguba TT.

Klinični primer 1

- Od junija 2020:

- **Imunoterapija** - skupno do sedaj 12 aplikacij.

- Po 2. aplikaciji:

hipotiroza

- Po 3. aplikaciji: klinično zmanjšanje.

- Po 4. aplikaciji: zrklo skoraj razpoznavno, vidi svetlobo.

- Po 7. aplikaciji - CT orbit s KS:

Delni regres bolezni

Ostali NU:
utrujenost,
letargija,
bolečina v mišicah
in sklepih spodnjih
okončin

Radiološki odgovor na zdravljenje



April 2019



November 2020

Klinični odgovor na zdravljenje



*lokalno
napredovali BCC*



*po 3. mesecih
vismodegiba*



*progres ob vismodegibu,
uvedba imunoterapije*



*po 6. tednih
imunoterapije*

Klinični odgovor na zdravljenje



po 12. tednih
imunoterapije



po 18. tednih imunoterapije



po 21. tednih
imunoterapije



po 33. tednih
imunoterapije

Klinični primer 2

- Bolnica, 06.06.1940:

Ponavljajoči se BCC
obraza (l. 2014 in 2015)

Obsežna ulceracija ekstenzornega
dela desne nadlahti
15 x 8 cm velika,
mestoma dosega globino do 2 cm.

- Biopsija robnega dela ulceracije (20.09.2020): **ploščatocelični karcinom**, invazivni, zmerno diferenciran.
- CT prsnega koša, trebuha in skeleta (29.10.2020): brez znakov razsoja.

Klinični primer 2

- Oktober 2020 – prvi pregled pri internistu onkologu:

- DA: **negativna za kožne tumorje.**
- PB: AH, sindrom nemirnih nog.
- Redna terapija: Ampril, Mirapexin, Concor, Lasix, Tardyferon.
- Brez alergij in razvad.

- **PS po WHO: 1 – 2.**
- Lab. izvidi: brez odstopanj.

Lokalno napredovali SCC
desne nadlahti



Klinični primer 2

- Zaradi velikosti in globine je kirurški poseg izrazito zahteven z možnostjo dodatnih zapletov.
- Imunoterapija pri **lokalno napredovalem SCC:**
- Od oktobra 2020 do sedaj skupno 4 aplikacije.
- Po 2. aplikaciji okužba s koronavirusom Sars-Cov-2 (zmedenost, povišana tel. temperatura, kašelj, driska, inapetenca).
- Zaradi oslabelosti po okužbi več kot enomesečna pavza od zdravljenja.

CEMIPLIMAB
(anti PD-1)

Klinični primer 2

- Januar 2021 - 3. aplikacija cemiplimaba, sprememba v spodnji polovici že skoraj epitelizirana.
- Zaenkrat brez NU in zelo dober klinični odgovor.
- Po 3. aplikaciji – CT desne zgornje okončine in prsnega koša: **dober delni regres bolezn**i, brez znakov razsoja v prsni koš.

Klinični odgovor na zdravljenje



lokalno napredovali
SCC D nadlahti



po 1. aplikaciji
cemiplimaba



po 2. aplikaciji
cemiplimaba



po 3. aplikaciji
cemiplimaba

Klinični primer 3

- Bolnik, 17.04.1952:

Pred 6. leti manjša sprememba v področju desnega očesnega kota.



Obsežna ulcerirana sprememba desnega obraza

- Junij 2020 - CT glave s KS:
 - obsežna eksulcerirana neoplazma desnega obraza in glave – **ulcus terebrans**, velikosti vsaj 10 x 9 cm, z vraščanjem v okolne strukture, priležni skelet. Zajema pretežno D del lica, čela, nosni koren, oko in periorbitalno področje s širjenjem proti L očesu.
- Brez oddaljenih zasevkov.
- Konzilij za kožne tumorje - operacija bi pomenila mutilantnost, obsevanje bi lahko povzročilo kontralateralno slepoto.

Klinični primer 3

- Julij 2020 – prvi pregled pri internistu onkologu:

Lokalno napredovali
BCC desnega obraza

- PS po WHO: 1.
- Lab. izvidi: blaga mikrocitna anemija s Hb 106, gama-GT 1,49, CRP 56.

• DA: mama Ca želodca, **neg. za kožne tumorje**

• PB: st. po podkolenski amp. D In femoropop. obvodu L (2000), st. po vst. stent-grafta v AA zaradi anevrize (junij 2020), stenoza D ACI

• RT: Aspirin, Pantoprazol, Lekadol, Nalgesin.

• Brez alergij. Bivši kadilec.

Klinični primer 3

- Sistemsko zdravljenje:

VISMODEGIB

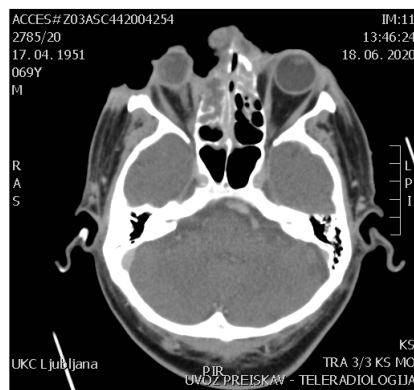
- Od julija 2020 do sedaj prejel 9 ciklusov.
- Klinično: **zelo dober regres bolezn**i.

NU: motnje okusa,
mišični krči v
spodnjih okončinah,
izpadanje las.

- Kontrolni CT (29.10. in 11.02.):

Dober delni regres bolezn

Radiološki odgovor na zdravljenje



Junij 2020



Oktober 2020

Klinični odgovor na zdravljenje



lokalno napredovali
BCC z destrukcijo
priležnih struktur



po 1. ciklusu
vismodegiba



po 6. ciklusu



po 8. ciklusu

Klinični primer 4

- Bolnik, 24.11.1956:

Ponavljajoči se BCC in SCC na različnih delih telesa, po več lokalnih zdravljenjih

- St. po **operaciji, obsevanju, elektrokemoterapiji** (prvič l. 2003 RT številnih BCC in SCC čela, hrbta in prsnega koša, nazadnje l.2019 RT spremembe na D licu)



- November 2020 - prvi pregled pri internistu onkologu:

Več sprememb po temenu in čelu – BCC ali SCC?

Klinični primer 4

- November 2020 - prvi pregled pri internistu onkologu:

• DA: **pozitivna za kožne tumorje.**

• PB: nima.

• RT: Nolpaza.

• Brez alergij in razvad.

• PS po WHO: 1.

• Lab. izvidi: brez večjih odstopanj.

Na temenu več sprememb, dve izstopajoči, skrajno desno **poroženevajoča sprememba v obliki rožička** (2 x 3 cm), levo od nje centralno **sprememba pokrita s krusto** (4 x 2 cm), mestoma krvaveča. Še nekaj manjših sprememb levo od centralno ležeče (do 1 x 1 cm).

Skarifikat 2 sprememb, čelo in teme desno:
SCC

Klinični primer 4

- Od novembra 2020 – imunoterapija:

CEMIPLIMAB

- Skupno do sedaj 5 aplikacij.

- Klinično **dober delni regres** večjih sprememb, manjše so povečini kompletno regredirale oz. so prekrite z manjšimi krustami.

NU: srbečica
kože.

Klinični odgovor na zdravljenje



ob prvem pregledu



po 4. aplikaciji

PLOŠČATOCELIČNI RAK KOŽE

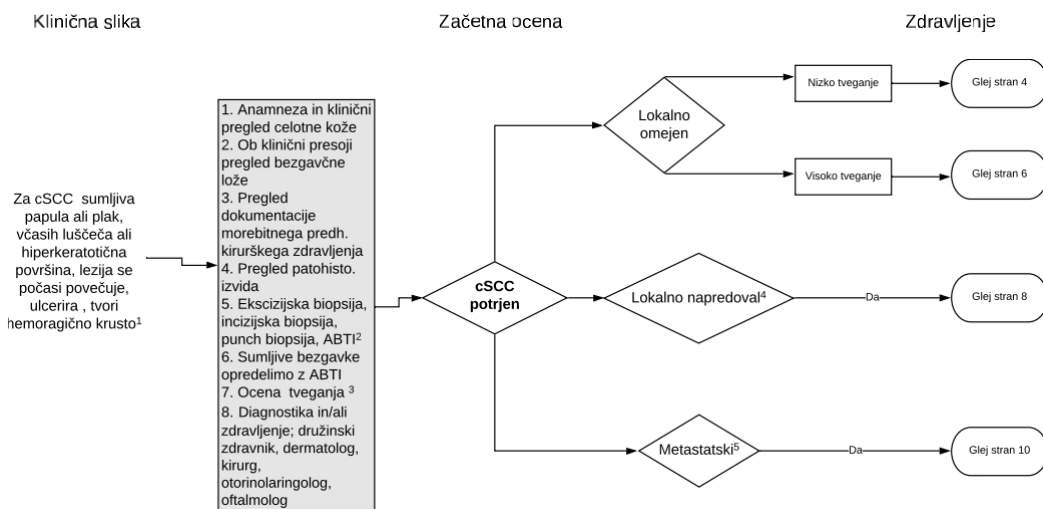
KLINIČNA POT

Avtorji: Barbara Perić, Primož Strojjan, Janja Ocvirk, Marko Hočevnar,
Tomi Bremec, Martina Reberšek

Julij 2020

KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu.
Onkološki inštitut Ljubljana, julij 2020



¹Podrobnejša razlaga klinične slike, dejavnikov tveganja in epidemiologije je na voljo v Ploščatocelični rak kože, Priporočila za zdravljenje, Onkološki inštitut Ljubljana

² Aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI)

³ Podrobnejši opis nizko- in visokorizičnega cSCC na strani 3

⁴ Obsežen tumor z vraščanjem v okolno kožo in v globlje strukture (orbita, sinusi, mišice, kost, perineuralna infiltracija) ter s pridruženimi simptomi. Ne moremo zdraviti s kirurškim posegom ali radioterapijo/zdravljenje s kirurškim posegom povzročilo neželene zaplete, pretirano morbiditeto ali funkcionalno okvaro. Po klasifikaciji TNM bi tovrstni tumorji ustrezali T3/T4 tumorjem.

⁵ vključuje tumorje z zasevki v regionalnih bezgavkah, in transit zasevke ali oddaljene zasevke.

KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu. Onkološki inštitut Ljubljana, julij 2020

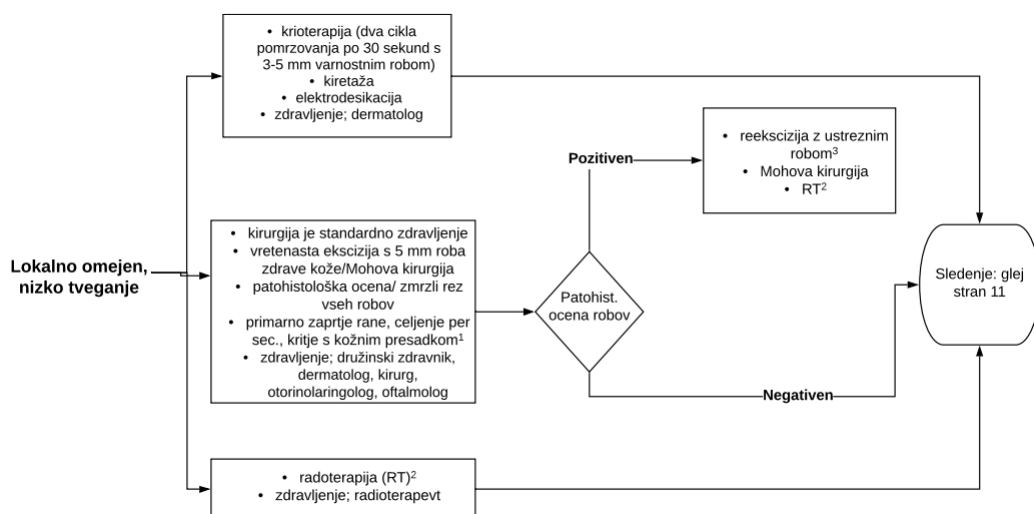
Dejavniki tveganja nizko- in visokorizičnega cSCC¹

Tveganje	Premer	Predel	Globina invazije	Histo.značilnosti	Kirurški rob	Imunosupresija
NIZKO	< 2cm	UV izpostavljeni deli razen uho/ustnica	< 6 mm, nad podkožnim maščevjem	dobro diferenciran, običajna oblika ali verukozna oblika	v zdravo	NE
VISOKO	> 2 cm	uho/ustnica, UV neizpostavljen predel (dlan/podplat) cSCC na mestu kronične rane, opekin, brazgotine, obsevanja, lokalna ponovitev	> 6 mm, invazija prek podkožnega maščevja	zmerno ali slabo diferenciran, akantotični, vretenasti, dezmodoplastičen, karcinosarkomatozni, adenoskvamozni podtip, perinevralna invazija	nepopolna	DA (transplantacija, kronična imunosupresivna bolezen ali zdravljenje)

¹ Na podlagi prisotnosti enega/več od opisanih dejavnikov tveganja tumor razvrstimo v ustrezno skupino

KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu. Onkološki inštitut Ljubljana, julij 2020



¹ Svetuje se kožni presadek delne debeline. Obsežne rekonstrukcije defekta s kožnim režnjem so smiselne le, če je patohist. potrjena popolna odstranitev cSCC z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni ter ustrezen rob.

² RT se svetuje bolnikom > 60 let ali vedno kadar ni možna reekscizija

³ Priporočen makroskopski rob kirurške ekscizije: glej stran 5

KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

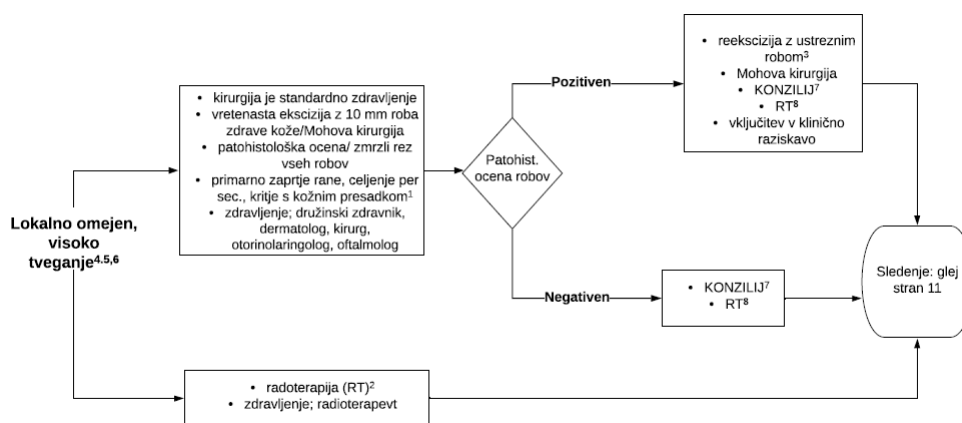
Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu.
Onkološki inštitut Ljubljana, julij 2020

Priporočen makroskopski rob kirurške ekscizije glede na globino invazije cSCC in dejavnike tveganja za lokalno ponovitev bolezni ali zasevanje

Tveganje	Globina invazije cSCC	Odstotek zasevanja	Rob ekscizije
nizko	2.01 – 6 mm	4 %	5 do 10 mm
visoko	> 6 mm	16 %	10 mm

KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu.
Onkološki inštitut Ljubljana, julij 2020



¹ Svetuje se kožni presadek delne debeline. Obsežne rekonstrukcije defekta s kožnim režnjem so smiselne le, če je patohist. potrjena popolna odstranitev cSCC z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni ter ustrezen rob.

² Starost >60 let in ne glede na leta, kadar bolnik zavrne ali ni kandidat za kirurško zdravljenje

³ Priporočen makroskopski rob kirurške ekscizije: glej stran 5

⁴ Če bolnik prejema imunosupresivno terapijo, je potrebno razmisliti o ustreznih prilagoditvi ali sprmeembli le-te

⁵ Predstavimo možnost biopsije varovalne bezgavke (angl. *sentinel node biopsy*, SNB)

⁶ Načela slikovne diagnostike primarnega tumorja glej stran 7

⁷ Multidisciplinarni konzilij za melanom in kožne rake = KONZILIJ

⁸ Po R0 eksciziji: obsežno perinevralno širjenje (prizadetost žilca pod mejo dermisa ali večjega žilca premera ≥ 1 mm)/premer tumorja > 2 cm/infiltracija v globino > 6 mm ali preko meje podkožnega maščevja/erozija kosti. R1/R2 ekscizija: ni možna reekscizija/bolnik ni kandidat za kirurško zdravljenje

KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu. Onkološki inštitut Ljubljana, julij 2020

Načela slikovne diagnostike primarnega tumorja ob načrtovanju zdravljenja

Slikovna diagnostika v večini primerov NI potrebna, svetovana je zgolj v naslednjih primerih:

- cSCC nastal v kronični rani,
- > 2 cm premera,
- sega globlje od podkožja,
- Breslow > 2mm,
- slabo diferenciran,
- perineuralna invazija,
- vretenastocelični, dezmostoplastični, akantolični, karcinosarkomatozni in adenoskvamozni podtip,
- hitra rast, ponovitev bolezni,
- zajema ustnico, uho,
- imunosuprimiran bolnik.

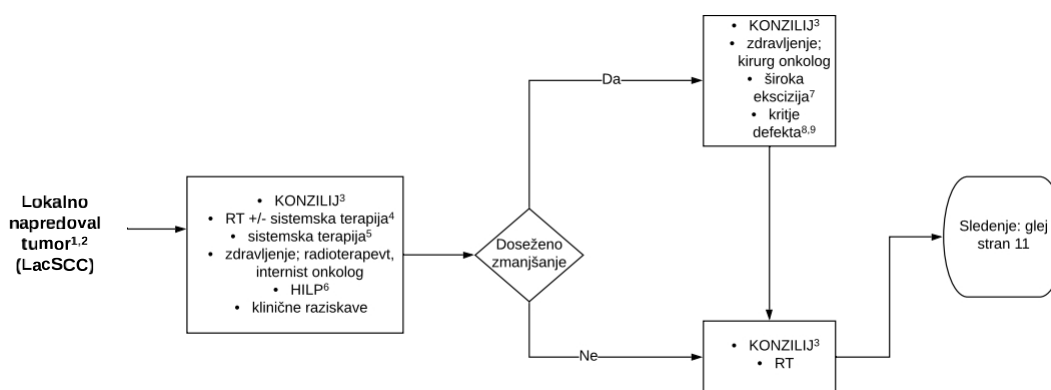
Ob kliničnem sumu na regionalne zasevke opravimo ABTI s citološko analizo vzorca.

Ob klinično neprizadetih bezgavkah bolnikov z visokorizičnimi tumorji svetujemo UZ regionalne bezgavčne lože z morebitno ABTI.

Pri oceni lokalnega napredovanja cSCC in destrukcije okolnih tkiv opravimo MRI (ocena prizadetosti mehkih tkiv, perineuralne invazije) ali CT preiskavo z uporabo kontrastnega sredstva (ocena destrukcije kostnine).

KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu. Onkološki inštitut Ljubljana, julij 2020



¹Če bolnik prejema imunosupresivno terapijo, je potrebno razmisлити o ustreznih prilagoditvi ali spremembi le-te

² Načela slikovne diagnostike primarnega tumorja glej stran 7

³Multidisciplinarni konzilij za melanom in kožne rake = KONZILIJ

⁴Cemiplimab, cisplatin (nivo dokazov: kategorija 3), karboplatin (kategorija 3), cisplatin+5-FU (kategorija 2B), zaviralci EGFR (cetuximab) (kategorija 2A)

⁵Cemiplimab (kategorija 2A), v kolikor so kontraindikacije za zaviralce imunskih nadzorovnih točk pa cisplatin (kategorija 2B), karboplatin (kategorija 2B), cisplatin+5-FU (kategorija 2A), zaviralci EGFR (cetuximab) (kategorija 2A)

⁶Hipertermična izolirana ekstremitetna perfuzija (HILP) uda

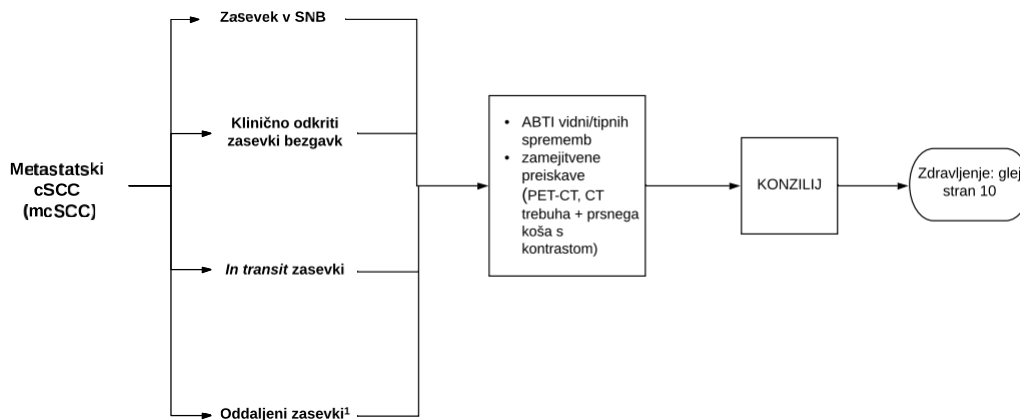
⁷Priporočen makroskopski rob kirurške ekscizije glej stran 5

⁸Svetuje se kožni presadek delne debeline. Obsežne rekonstrukcije defekta s kožnim režnjem so smiselne le, če je patohist. potrjena popolna odstranitev cSCC z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni ter ustrezen rob

⁹Pred kirurškim posegom v splošni anesteziji bolnika vedno predstavimo anesteziologu

KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

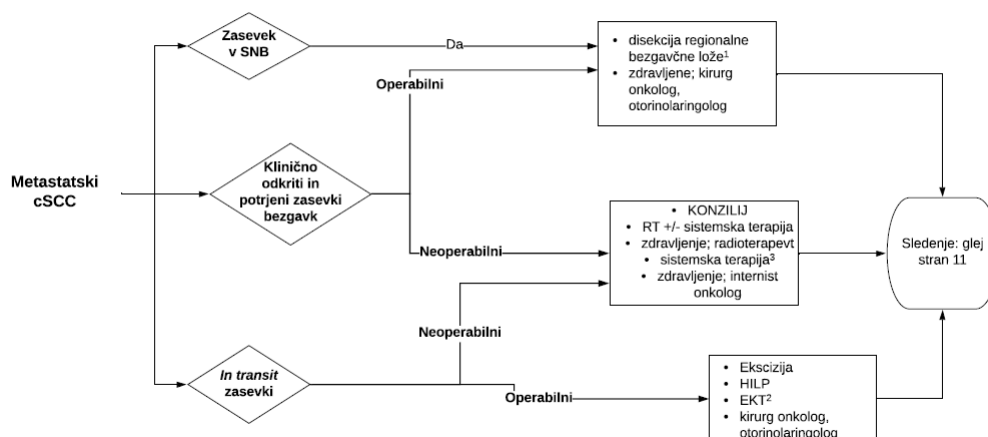
Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu. Onkološki inštitut Ljubljana, julij 2020



¹ Oddaljeni zasevki cSCC su redki, zdravljenje načrtujemo multidisciplinarno v skladu s priporočili na strani 10

KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu. Onkološki inštitut Ljubljana, julij 2020



¹ Zasevek v obušesni slinavki ; superficialna parotidektomija + nivoji I-V vratnih bezgavk. Solitaren zasevek v bezgavki velikosti ≤ 3 cm; selektivna vratna disekcija. Zasevek v pazduhi; nivoji I-III. Zasevek v predelu dimelj; ingvinalne, ilialne in obturatorne bezgavke.

² Elektrokemoterapija (EKT) z bleomicinom/cisplatinom

³ Cemiplimab (kategorija 2A), pembrolizumab (kategorija 2A), v kolikor so kontraindikacije za zaviralce imunskih nadzorih točk pa cisplatin +/- 5-FU (kategorija 2A), karboplatin (kategorija 2B), cisplatin+5-FU (kategorija 2A), zaviralci EGFR (cetuximab) (kategorija 2A)

KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu. Onkološki inštitut Ljubljana, julij 2020

SLEDENJE: prilagojeno je oceni tveganja na podlagi odstranjenega primarnega cSCC ter morebitnega lokalnega ali metastatskega razvoja primarnega tumorja. Vključuje: pregled celotne kože, pregled in palpacijo brazgotine po odstranitvi tumorja, palpacijo pripadajoče bezgavčne lože. Pri visokem tveganju kliničnemu pregledu dodamo še UZ pregled bezgavčnih lož, sledenje vodi kirurg in/ali dermatolog. Če začetne diagnostike in/ali zdravljenja ni opravil dermatolog, pregled pri dermatologu v 6–12 mesecih po zaključku zdravljenja. Bolnike po kirurški odstranitvi regionalnih zasevkov sledi operater. Bolnike z metastatsko, neoperabilno boleznijo v času zdravljenja s sistemsko terapijo spremlja internist onkolog, v času obsevanja pa raditerapevt. Pri starejših in oslabeledih bolnikih po zdravljenju tumorjev z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni na soncu izpostavljeni koži prilagodimo pogostost pregledov tveganju in bolnikovim potrebam.

Priporočilo sledenja bolnikom po zaključku zdravljenja cSCC

cSCC tveganje	Klinični pregled	Slikovna diagnostika	Morebitna mesta ponovitve bolezni
Nizko	6-12 mesecev, 5 let	Ne	Nov primarni kožni tumor
Visoko	3-6 mesecev 2 leti, 6-12 mesecev 3. do 5. leto, letno kasneje	UZ bezgavčne lože 3-6 mesecev 2 leti (glede na tveganje)	Lokalna ponovitev, nov primarni tumor, regionalni zasevki
LacSCC ali mcSCC	Vsake 3 mesece 5 let	UZ bezgavčne lože 3-6 mesecev 5 let nato vsakih 6-12 mesecev. CT/MRI/ PET-CT glede na klinično sliko ali vsakih 6 - 12 mesecev	Regionalni zasevki in oddaljeni zasevki
Imunosupresija ¹	6 - 12 mesecev doživetjsko glede na karakteristike primarnega tumorja	Glede na lastnosti primarnega tumorja	Nov primarni tumor, regionalni zasevki, oddaljeni zasevki

¹ Pri bolnikih z imunosupresijo, hematološkimi obolenji, genetsko predispozicijo in predhodnimi multiplimi cSCC razmislimo o pregledih, ki si sledijo vsakih 3-6 mesecev doživetjsko.

KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu. Onkološki inštitut Ljubljana, julij 2020

Literatura:

Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 26]. *Eur J Cancer*.

Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment [published online ahead of print, 2020 Feb 26]. *Eur J Cancer*.

Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Pridobljeno s spletne strani: www.slora.si (24. 6. 2020).

National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): Squamous Cell Carcinoma Skin Cancer. Version 2.2020. [cited 2020 July 14]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/Squamous_Cell_Carcinoma_Skin_Cancer.pdf

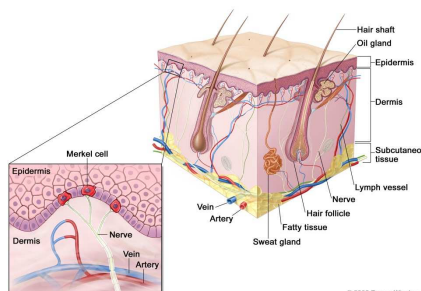
Cancer Council Australia. Clinical Guidelines Network. Version 2019. Pridobljeno 24. 6. 2020 s spletne strani: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines/Keratinocyte_carcinoma/Epidemiology_CSCC

Priporočila za obravnavo bolnikov s karcinomom Merklovih celic

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

Karcinom Merklovih celic

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



Epidemiologija

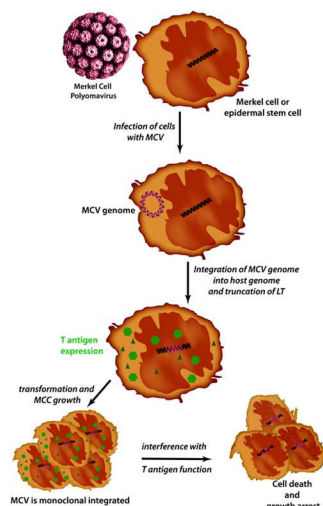
- Incidenca ↑ po celem svetu
 - Švedska
 - 1993 0,18/100 000
 - 2007 0,33/100 000
- Najvišja incidenca Avstralija in Nova Zelandija
 - Queensland 2006 - 2010 1,6/100 000
- Slovenija
 - 2005- 2014 64 bolnikov
 - 2 do 12/leto → 0,1 – 0,6/100 000

Etioopatogeneza

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

Merkel cell polyomavirus - MCPyV

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



Klinična slika

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



Diferencialna diagnoza

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

Diagnoza

- citološka punkcija
- kirurška biopsija s 5 mm varnostnim robom

Patologija (standardiziran sinoptičen izvid)

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

Imunofenotipizacija tumorja

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

Zamejitev

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

Prognostični dejavniki

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

TNM

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

TNM

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

TNM

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

TNM

Klinični stadij				Patološki STADIJ			
Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I	T1	N0	M0	I
T2-3	N0	M0	IIA	T2-3	N0	M0	IIA
T4	N0	M0	IIB	T4	N0	M0	IIB
T0-4	N1-3	M0	III	T1-4	N1a(sn) ali N1a	M0	IIIA
				T0	N1b	M0	IIIA
				T1-4	N1b-3	M0	IIIB
T0-4	Katerikoli N	M1	IV	T0-4	Katerikoli N	M1	IV

Zdravljenje

multimodalno ↔ multidisciplinaren konzilij

- Kirurgija
- Radioterapija
- Sistemsko zdravljenje

Kirurgija

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

Primarna lezija

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



Primarna lezija - histologija

Adekvaten rob 5 mm

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

Neadekvatn rob 5 mm

- Karcinom Merklovih celic
- Amelanotični mlanom

Primarna lezija - radikalna ekscizija

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

Kirurgija

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

Regionalne metastaze

Klinično ugotovljene

- Radikalna limfadenektomija
 - En-block odstranitev celotne bezgavčne lože

Klinično okultne

- BVB (biopsija varovalne bezgavke)

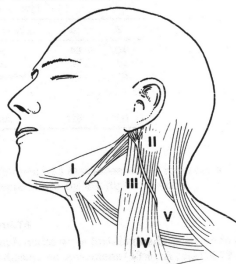
Radikalna limfadenektomija

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

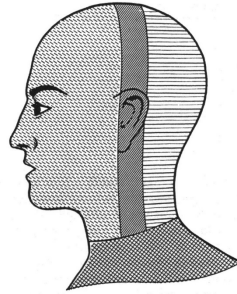
Vratna limfadenektomija

Kompletna

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



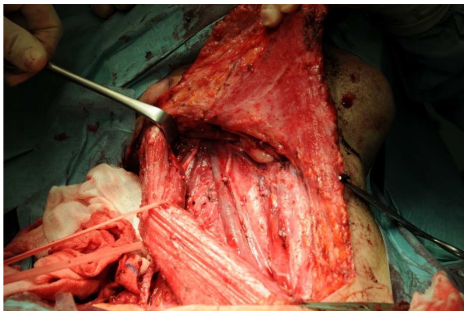
Selektivna



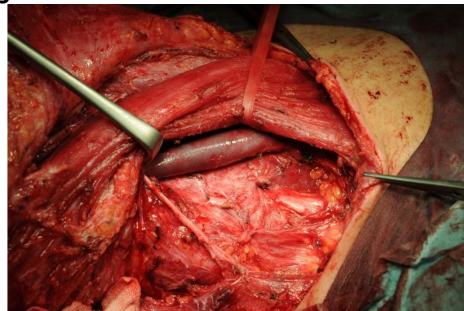
- ▨ SND I-IV or I-III plus parotidectomy
- ▧ SND II-V
- MRND plus parotidectomy
- ▩ SND III-V

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

Vratna limfadenektomija



- Nivoji I-III

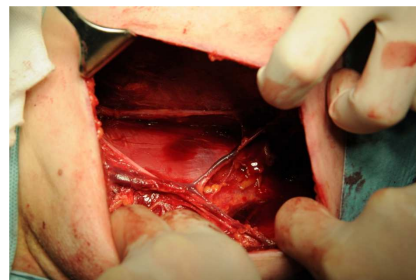
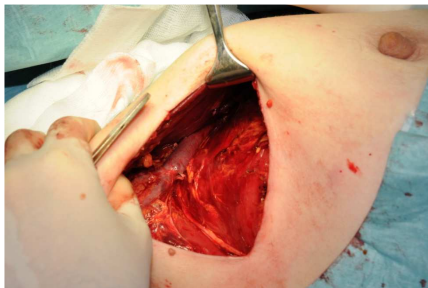


- Nivoja IV, V



Aksilarna limfadenektomija

- Kompletna
 - Nivoji I-III



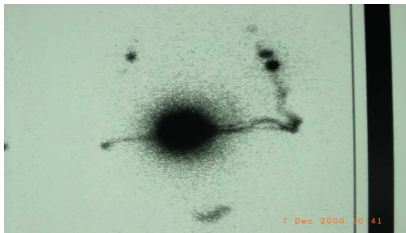
Ingvinalna limfadenektomija

- Superficialna (ingvinalna)
- Globoka (ingvinoiliakalna)



BVB

- Limfoscintigrafija
- Patnt Blue modriilo
- Sonda



Kirurgija

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

In transit metastaze

- Multifokalne kožne ali podkožne metastaze, ki se širijo po limfatičnem sistemu distalno in/ali proksimalno od mesta primarnega tumorja in regionalno bezgavčno ložo



In transit metastaze

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



Kirurgija

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

Metastazektomija (oligometastatska bolezen)

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

KARCINOM MERKLOVIH CELIC: RADIOTERAPIJA

Primož Strojani
Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, 4.3.2021

RADIOTERAPIJA

- Primarni tumor
- Področni zasevki
- Oddaljeni zasevki
- ✓ **Radiosenzibilni tumorji!**

RADIOTERAPIJA – primarni tumor

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

RADIOTERAPIJA – primarni tumor



Furfova et al.
Cesk Slov Oftalmol 2018

Rojoa et al. J Surg Case Rep 2018

RADIOTERAPIJA – primarni tumor

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

RADIOTERAPIJA – "robni" recidiv



RADIOTERAPIJA – primarni tumor



Gunaratne et al. J Am Acad Dermatol 2017

RADIOTERAPIJA – področni zasevki: KDAJ?

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

RADIOTERAPIJA – področni zasevki: KAKO?

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

RADIOTERAPIJA – učinkovitost

• POOPERATIVNA RT

Radiotherapy and Oncology 134 (2019) 211–219
Adjuvant radiotherapy for Merkel cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis

Fausto Petrelli^{1,2*}, Antonio Ghidini³, Martina Torchio⁴, Natalie Prinzi¹, Francesca Trevisan¹, Pierpaolo Dallera⁵, Agostina De Stefani⁶, Alessandro Russo⁷, Elisabetta Vitali⁸, Lorenza Bruschi⁹, Antonio Costanzo⁹, Silvia Seghezzi⁹, Michele Ghidini⁹, Antonio Varricchio⁹, Mary Cabiddu⁹, Sandro Barni⁹, Filippo de Braud⁹, Sara Pusceddu⁹

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

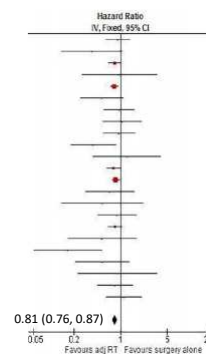


Fig. 2. Forrest plot for overall survival analysis.

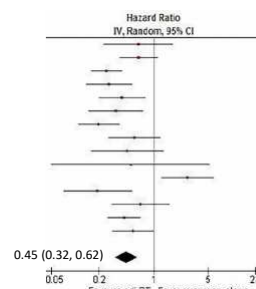


Fig. 3. Forrest plot for disease-free survival analysis.

RADIOTERAPIJA – učinkovitost

• DEFINITIVNA RT

Harrington & Kwan, Ann Surg Oncol 2014

- stadij I-III, N=57: brez lokalnega relapsa, po 5 letih = 90%

	Radical RT	Radical surgery
N	57	122
Male (%)	65	49
Median age (years)	75	74
Stage 1 (%)	23	59
Stage 2 (%)	19	33.6
Stage 3 (%)	58	7.4
Local relapse (%)	11	8.2
Nodal relapse (%)	21	33
5-year relapse-free survival (%)	57	62
5-year cancer-specific survival (%)	68	77
5-year overall survival (%)	39	49

- sistematični pregled: 23 študij, 264 bolnikov s 332 lezijami
stadij I-II: recidiv = 7.6%
stadij III: = 16.3%

Gunaratne et al. J Am Acad Dermatol 2017



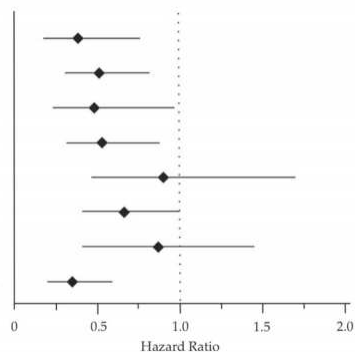
RADIOTERAPIJA – učinkovitost

Andtback et al. Cancers 2021

stadij I-III
N=113
KRG=66
KRG+RT=47
status MCPyV=54

Age 19-69 vs 70+
Female vs male
Extremities vs trunk*
Extremities vs H&N*
H&N vs trunk*
Clinical stage I vs II+III
MCPyV** positive vs negative
Surgery+radiotherapy vs surgery

Clinical variables and treatments



Sample	MCPyV Negative vs. Positive		
	HR	95% C.I.	p-Value
MCPyV cohort (n = 54)	1.3	0.65-2.6	ns
Females (n = 29)	0.84	0.32-2.2	ns
Males (n = 25)	3.6	1.2-10	0.018

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; ns, not significant.

RADIOTERAPIJA – oddaljeni zasevki

- po presoji multidisciplinarnega konzilija



RADIOTERAPIJA – oddaljeni zasevki

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

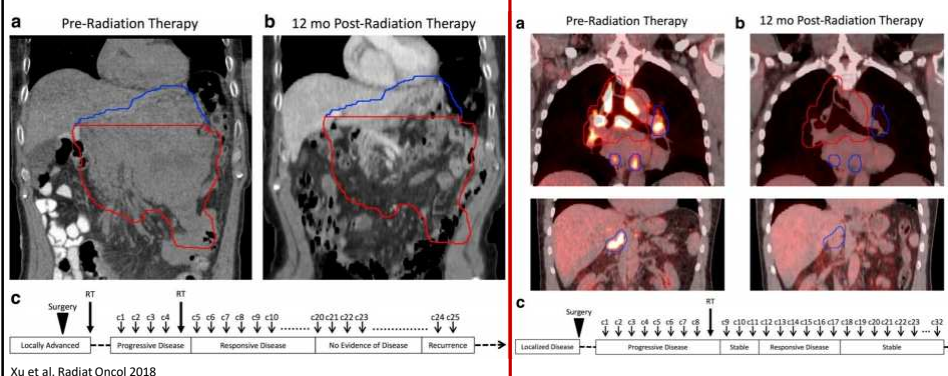
krajši ali daljši RT režimi
enostavne ali kompleksne RT tehnike
paliativna ali kurativna doza

RADIOTERAPIJA – sluznične lezije



Rossi et al. Am J Otolaryngol 2019

RADIOTERAPIJA – sinergistični učinek z imunoterapijo?



RADIOTERAPIJA – sinergistični učinek z imunoterapijo?

Moški, 70 leti

sistemski razsoj:

- rezistenten na KT
(doxo, cyclophosphamide)

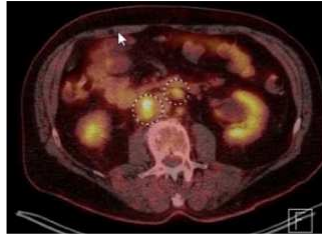
→ pembrolizumab

10 mes:

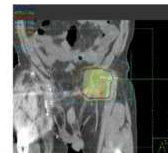
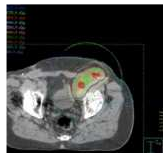
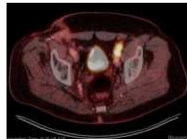
- progres ingvinalno
& iliakalno levo -
dodana RT (45 Gy/25 fx)

20 mes

- brez bolezn
(na pembrolizumabu)



Bloom et al. Front Oncol 2019





ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Sistemsko zdravljenje karcinoma merklovih celic

Prof.dr.Janja Ocvirk, dr.med

Ljubljana, 4-5.3.2021



Rak Merklovih celic (MCC) je redek, agresiven in pogosto smrten neuroendokrini kožni karcinom.

Naraščajoča incidence (v ZDA se je od 1986 do 2001 potrojila).

Možna povezava z nedavno odkritim poliomavirusom (80 % celic MCC).

Pogosto se pojavlja na soncu izpostavljenih predelih kože.



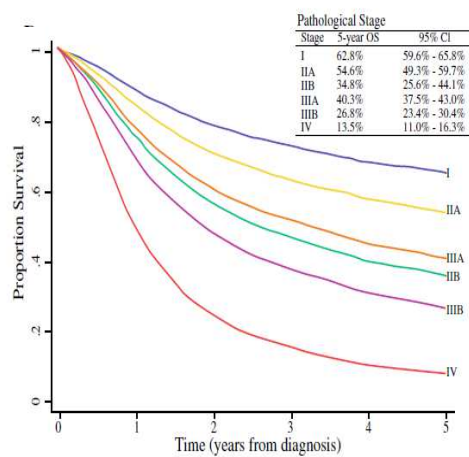
zdravljenje

Problem predstavlja visoka stopnja ponovitve bolezni, ki je celo pri bolnikih z lokalno ali regionalno boleznijo 48 %.

Raziskave so pokazale, da je med bolniki s ponovitvijo bolezni, čas med diagnozo in ponovitvijo le 9 mesecev



PREŽIVETJE



Harms KL et al. Annals of Surgical Onc. 2016;23: 3564-71



Napredovali KMC

Do leta 2017 ni standardov sistemskega zdravljenja:

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

Za bolnike, ki so napredovali po sistemski kemoterapiji 1L ni bilo vzpostavljenih 2L terapij



1 Lebbe C, et al. Eur J Cancer 2015;51(16):2396-2403; 2. NCCN guidelines. MCC. 2016.v1; 3 Iyer JG, et al. J Clin Oncol 2014;32(Do not duplicate or distribute without Suppl):Abstract 9001 and unpublished data

Razlog za uporabo imunoterapije pri mKMC

PD-L1 se izraža v Merklvih tumorskih celicah in infiltratih sosednih imunskih celic¹

Disfunkcija MCPyV-specifičnih T celic²

Nivoji CD8 T celic se zvišajo z večjim tumorskim bremenom

Exhausted fenotip (PD-1⁺, Tim-3⁺)

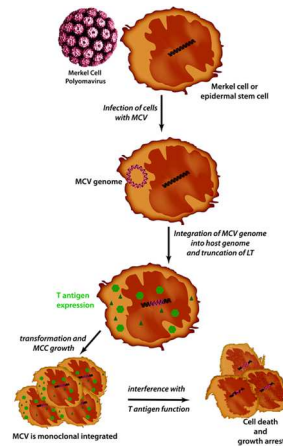
MCPyV-negativni tumorji imajo večje breme mutacij in neoantigenov³



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

5400 bp dvojnovični
DNA virus

Veliki in mali T
onkoprotein
survivin → retinoblastoma
protein



Immunotherapy

Phase II of the **JAVELIN Merkel 200** trial studied **Avelumab** in patients with **metastatic MCC** either as 1st line therapy¹ or in chemotherapy-refractory MCC²⁻³. In patients with no prior systemic therapy, after a median follow-up of 5.1 months (range 0.3-11.3 months), the overall response rate was 62.1%, and 83% of patients had a duration of response of at least 6 months¹. In patients treated with avelumab after progression on chemotherapy, the overall response rate was 33.0% after a minimum follow up of 12 months. At the time of data cut-off, 72.4% of responses were ongoing³

A different phase II trial studied patients with advanced MCC treated with pembrolizumab⁴;

- after a median follow up of 33 weeks (range 7-53 weeks) the overall response rate was 56%, with a response duration ranging from 2.2-9.7 months.

The ongoing **CHECKMATE 358** phase I/II trial is studying **nivolumab** in patients **with resectable MCC**⁵. In pts treated with nivolumab prior to surgery, 80% had tumour regression and 65% had a major pathologic response including 8 CR.

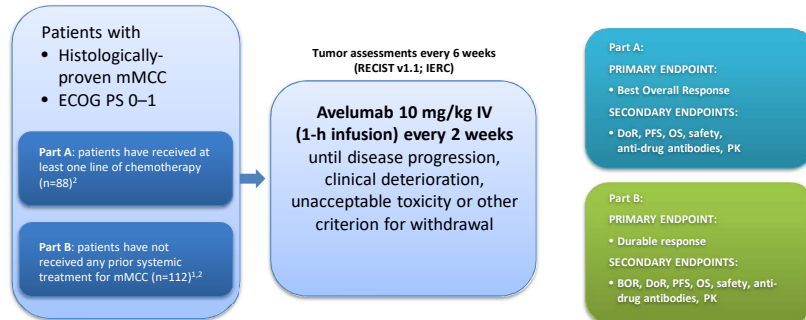
1.D'Angelo SP, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. JAMA Oncol 2018 Sep 1;4(9):e180077; 2.Kaufman HL, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016 Oct;17(10):1374-1385; 3. Kaufman HL, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after >=1 year of follow-up: JAVELIN Merkel200, a phase 2 clinical trial. J Immunother Cancer 2018 Jan 19;6(1):x. 4.Nghiem PT, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015 Jun 30;374(26):2542-2552. 5.Topalian SL, Bhatia S, Kudchadkar RR, Amin A, Sharfman WH, Lebke C, et al. Nivolumab (Nivo) as neoadjuvant therapy in patients with resectable Merkel cell carcinoma (MCC) in CheckMate 358. JCO 2018;36(15):9505.



JAVELIN MERKEL 200

N=200
(estimated)

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



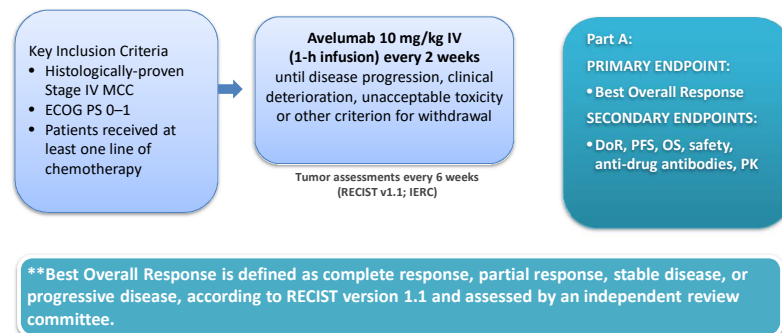
1. [NCT02155647](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02155647). Available at ClinicalTrials.gov (accessed Oct 2017). 2. Kaufman HL et al. Lancet Oncol 2016;17:1374–85.

9

Part A cohort, mMCC 2L+: design¹

n=88
(estimated)

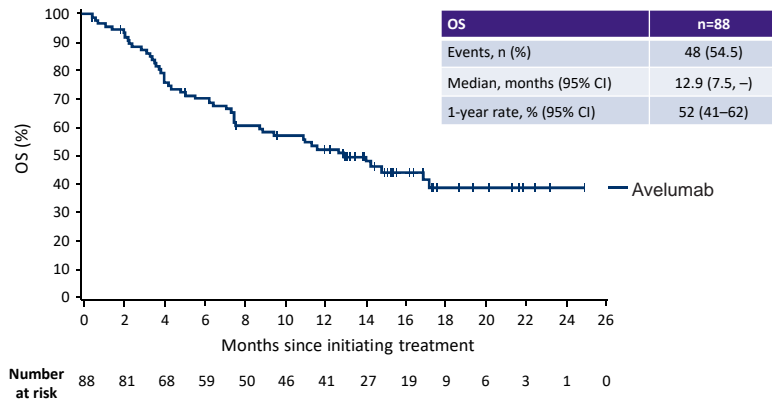
A phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell carcinoma



1. [NCT02155647](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02155647). Available at ClinicalTrials.gov (accessed Oct 2017).

10

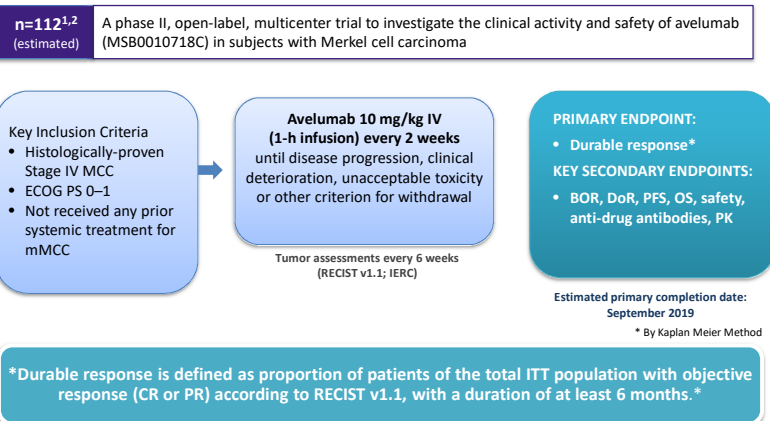
In previously treated patients who received avelumab 52% are still alive at 1 year¹



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

11

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



1. [NCT02155647](https://doi.org/10.1186/17454219). Available at ClinicalTrials.gov (accessed Oct 2017). 2. Kaufman HL et al. Lancet Oncol 2016;17:1374–85.

12

Avelumab in 1L mMCC:

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

Preliminary Efficacy Data – Treatment naïve – 1L¹

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



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

13

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

Paul Nghiem, MD, PhD¹; Shalender Bhatta, MD¹; Evan J. Lipson, MD²; William H. Sharfman, MD³; Ragini R. Kudchadkar, MD⁴; Andrew S. Brohl, MD⁵; Phillip A. Friedlander, MD⁶; Aditi Daudi, MD⁷; Harriet M. Kluger, MD⁸; Sunil A. Reddy, MD⁹; Brian C. Bouillon, MD¹⁰; Adam I. Riker, MD¹¹; Melissa A. Burgess, MD¹²; Brent A. Hanks, MD, PhD¹³; Thomas Olencki, DO¹⁴; Kim Margolin, MD¹⁵; Lisa M. Lundgren, MS¹⁶; Abha Soni, DO¹⁷; Nirasha Ramchurren, PhD¹⁸; Candice Church, PhD¹⁹; Song Y. Park, MD²⁰; Michi M. Shinohara, MD²¹; Bob Salim, PhD²²; Janis M. Taube, MD²³; Steven R. Bird, MS²⁴; Nagaele Ibrahim, MD²⁵; Steven P. Fling, PhD²⁶; Bianca Homet Moreno, MD, PhD²⁷; Elad Sharon, MD, MPH²⁸; Martin A. Cheever, MD²⁹; and Suzanne L. Topalian, MD³⁰

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



J Clin Oncol 37:693-702. 2019

ORR na pembrolizumab je bil 56% (popoln odziv [24%] plus delni odziv [32%]; 95% IZ, 41,3% do 70,0%), ORR 59% pri virusu pozitivnih in 53% pri virusno negativnih tumorjih.

Srednji čas spremljanja je bil 14,9 mesecev (razpon od 0,4 do 36,4+ mesecev).

Med 28 bolniki z odgovorom na zdravljenje mediana trajanja odziva ni bila dosežena (razpon od 5,9 do 34,5+ mesecev).

24-mesečna stopnja PFS je bila 48,3%, srednji PFS pa 16,8 meseca (95% IZ, 4,6 meseca, ki ga ni mogoče oceniti).

24-mesečna stopnja OS je bila 68,7%, povprečni OS pa ni bil dosežen.

Čprav virusni status tumorja ni v korelaciji z ORR, PFS ali OS, je pri bolnikih s PDL-1-pozitivnimi tumorji prišlo do izboljšanja PFS in OS.

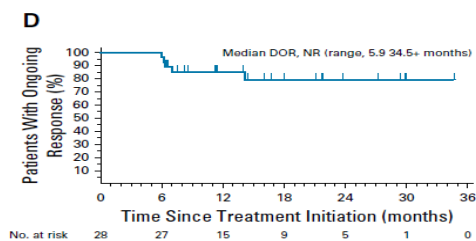
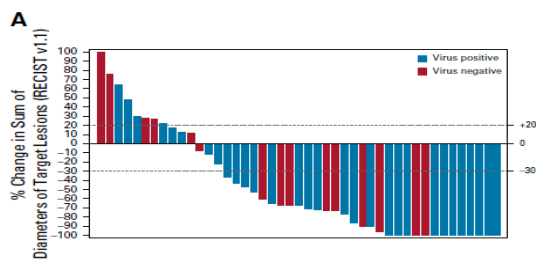
Neželeni učinki 3. stopnje ali več so se pojavili pri 14 (28%) od 50 bolnikov in pri sedmih (14%) od 50 bolnikov privedli do prekinitve zdravljenja, vključno z 1 smrtjo, povezano z zdravljenjem.



J Clin Oncol 37:693-702. 2019

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

Paul Nghiem, MD, PhD¹; Shalender Bhatia, MD¹; Evan J. Lipson, MD²; William H. Sharfman, MD³; Ragini R. Kudchadkar, MD⁴; Andrew S. Brohl, MD⁵; Phillip A. Friedlander, MD⁶; Adil Daud, MD⁷; Harriet M. Kluger, MD⁸; Sunil A. Reddy, MD⁹; Brian C. Baulmay, MD⁹; Adam I. Riker, MD¹⁰; Melissa A. Burgess, MD¹⁰; Brent A. Hanks, MD, PhD¹¹; Thomas Olencki, DO¹²; Kim Margolin, MD¹³; Lisa M. Lundgren, MS¹⁴; Abha Soni, DO¹⁵; Nirasha Ramchurnen, PhD¹⁶; Candice Church, PhD¹⁷; Song Y. Park, MD¹⁸; Michi M. Shinohara, MD¹⁹; Bob Salim, PhD²⁰; Janis M. Taube, MD²¹; Steven R. Bird, MS²²; Nagatle Ibrahim, MD²³; Steven P. Fling, PhD²⁴; Blanca Homet Moreno, MD, PhD²⁵; Elad Sharon, MD, MPH²⁶; Martin A. Cheever, MD²⁷; and Suzanne L. Topalian, MD²⁸



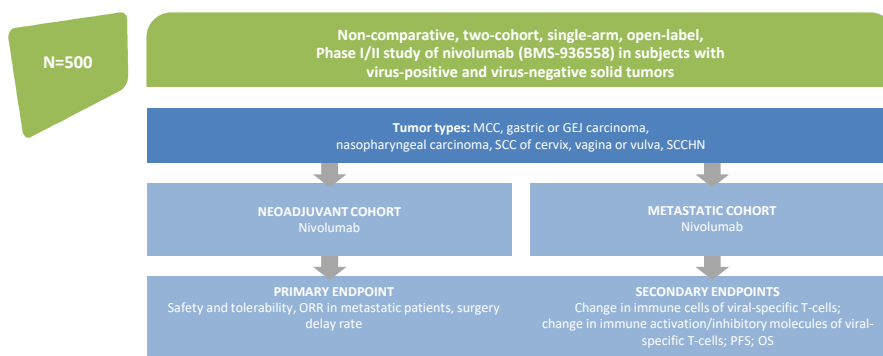
J Clin Oncol 37:693-702. 2019

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

J Clin Oncol 37:693-702. 2019



Nivolumab - raziskava:
CheckMate358 (NCT02488759)



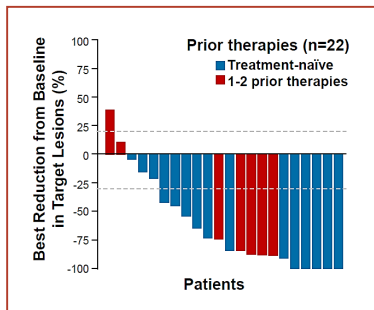
• [NCT02488759](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759). Available at: ClinicalTrials.gov (accessed December 2016).



Nivolumab v 1L napredovalega KMC - učinkovitost

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

*By RECIST v1.1, investigator assessed



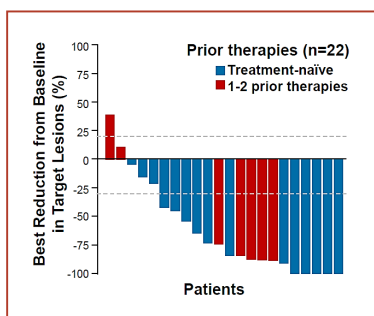
1. Topalian SL et al. AACR 2017. Abstract CT074 (presentation).

19

Nivolumab* v 2L+ - učinkovitost

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

*By RECIST v1.1, investigator assessed



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

20

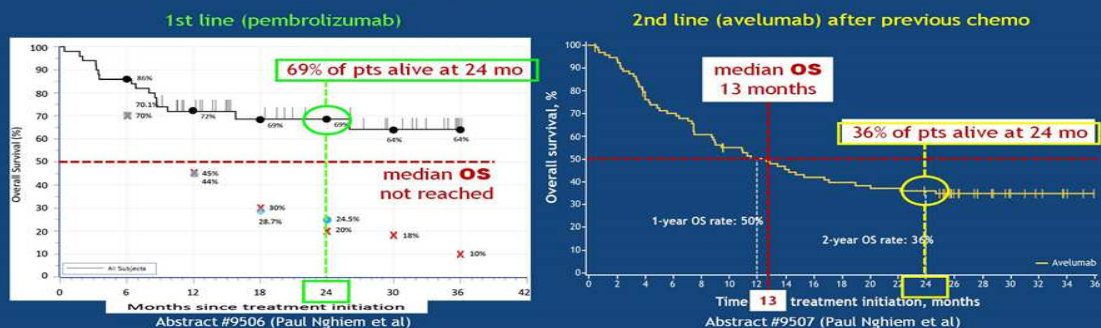
Immune Checkpoint Inhibition Trials in MCC: Advanced Metastatic Disease

Drug / Trial	Target	n	Prior chemo	Objective response	Median follow-up	Median PFS	Median OS
Pembrolizumab first-line ¹ (NCT02267603) CITN-09	PD-1	26	No	56%	8 mo	Not reached	Not reached
Avelumab first-line ² (NCT02155647) JAVELIN Merkel 200	PD-L1	29	No	63%	3 mo	Not reached	Not reached
Nivolumab first/second-line ³ (NCT02488759) CheckMate-358	PD-1	15 10	No Yes	73% 1st-L 50% 2nd-L	3+ mo	Not reached	Not reached
Avelumab second-line ^{4,5} (NCT02155647) JAVELIN Merkel 200	PD-L1	88	Yes	33%	16 mo	3 mo	13 mo

1. Nghiem PT et al.: *N Engl J Med* 374:2542 (2016); 2. D'Angelo SP et al.: ASCO abstract 9530 (2017); 3. Topalian S et al.: *Cancer Res* 77(13 Suppl): abstract CT074 (2017); 4. Kaufman HL et al.: *Lancet Oncol* 17:1374 (2016); 5. Kaufman H et al.: *J Immunother Cancer* 6:7 (2018).



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



ORR 1 linija 56-73%
2 linija 33-50%

Prejšnja KT poslabša rezultate anti-PD-1 / PD-L1

PFS 1 linija 17 mo (median)
2 linija 3 mo (median)

kot zdravljenje prve linije je treba uporabiti anti-PD-1 / PD-L1
KT je treba preložiti v 2. linijo

OS 1 linija mediana ni bila dosežana
2 linija 13 mes (mediana)



Tudi pri MCC se je imunoterapija izkazala kot zelo učinkovita terapija.

Učinkovitost imunoterapije je bila dokazana pri MCPyV pozitivnih in MCPyV negativnih tumorjih.

Preizkušana je bila v prvem, drugem in poznejših redih zdravljenja napredovalega KMC.

Zdravljenje razsejanega MCC z imunoterapijo: avelumab in pembrolizumab.





Open access

Short report



Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program

John W Walker ¹, Celeste Lebbé,² Giovanni Grignani,³ Paul Nathan,⁴ Luc Dirix,⁵ Eyal Fenig,⁶ Paolo Antonio Ascierto ⁷, Shahneen Sandhu,^{8,9} Rodrigo Munhoz,¹⁰ Elena Benincasa,¹¹ Sarah Flasket,¹² Josh Reed,¹³ Arne Engelsberg,¹⁴ Subramanian Hariharan,¹⁵ Vijay Kasturi¹¹



Among 240 evaluable patients, the objective response rate was 46.7% (complete response in 22.9%, including 3 of 16 potentially immunocompromised patients), and the disease control rate was 71.2%.

The median duration of treatment in evaluable patients with response was 7.9 months (range, 1.0–41.7) overall and 5.2 months (range, 3.0–13.9) in immunocompromised patients. No new safety signals were identified.



The avelumab expanded access program for patients with mMCC demonstrated efficacy and safety in a real-world setting, consistent with the results from JAVELIN Merkel 200, and provided a treatment for patients with limited options.



PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY¹

- Local Disease:**
- Adjuvant chemotherapy not recommended
- Regional Disease:**
- Clinical trial (preferred)
 - Adjuvant chemotherapy not routinely recommended as survival benefit has not been demonstrated in available retrospective studies, but could be used on a case-by-case basis if clinical judgement dictates
 - ▶ Cisplatin ± etoposide
 - ▶ Carboplatin ± etoposide
- Disseminated Disease:**
- Clinical trial (preferred)
 - Avelumab²
 - Pembrolizumab²
 - Nivolumab²
 - As clinical judgment dictates for patients with contraindications to checkpoint immunotherapy:
 - ▶ Cisplatin ± etoposide
 - ▶ Carboplatin ± etoposide
 - ▶ Topotecan
 - ▶ (CAV): Cyclophosphamide, doxorubicin (or epirubicin), and vincristine

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

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



Tudi pri MCC se je imunoterapija izkazala kot zelo učinkovita terapija.

Učinkovitost imunoterapije je bila dokazana pri MCPyV pozitivnih in MCPyV negativnih tumorjih. Preizkušana je bila v prvem, drugem in poznejših redih zdravljenja napredovalega KMC.

Zdravljenje razsejanega MCC z imunoterapijo:



avelumab, pembrolizumab in nivolumab.

KARCINOM MERKLOVIH CELIC

Predstavitev primera


Ana Erman, dr. med.
prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

Ljubljana, 4.3.2021

Bolnik, letnik 51

Tumorska formacija desne spodnje okončine v predelu stegna.

- Družinska anamneza: negativna
- Dosedanje bolezni: sero-pozitivni RA, dilatativna KMP NYHA II, SB tip II, AH
- Redna terapija: Ampril, Lercapress, Aldactone, Nebilet, Nólpaža, Metotrexat po shemi
- Alergije: brez
- STATUS: desno stegno 10 cm krvaveč tumor
- LAB: brez odstopanj

- 
- Postopna rast, bolečine
 - Koagulacija z bipolaroko v SB
 - UZ desnega stegna: dd žilna malformacija ali bogato vaskulariziran tumor

Diagnostika

10/2018: CTA pelvičnih a. in a. spodnjih udov



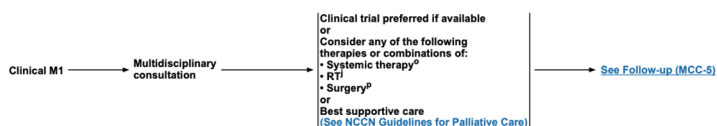
Koža in podkožno maščevje desno subglutealno 6.5 x 4.5 x 8.8cm, desno ingvinalno pat. bezgavke.

10/2018: citološka punkcija

- Sprememba desno glutealno: karcinom Merklovih celic
- Spremembi desno ingvinalno zg. in sp.: zasevka karcinoma Merklovih celic

10/2018: PET - CT

- Zasevki v ingvinalnih in obturatornih bezgavkah, desnem skupnem iliakalnem žilju, kopičenje RF v predelu duodenuma in ileuma



Zdravljenje

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

- Tumorektomija in ingvinoiliakalna ter obturatorna disekcija bezgavk
- 11/2018, septični šok z MOF – ALO, blaga motnja zavesti

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

- ZZZS – imunoterapija z Avelumabom, odobrena 1/2019
- Začetek sistemskega zdravljenja 17.1.2019, v statusu: rana postOP brez znakov vnetja

Sistemsko zdravljenje - imunoterapija

- Avelumab v 2-tedenskih odmerkih
- Brez neželenih stranskih učinkov, občasni zagoni RA (koleno)
- Kontrolni CT toraksa in abdomna 25.3.2019:
 - ❖ Postoperativne spremembe desno glutealno in ingvinalno
 - ❖ Levo ingvinalno bezgavka z zadebeljenim korteksom – reaktivna?/patološka?
 - ❖ Ni znakov za razsoj
- Nadaljevanje z Avelumabom

Sistemsko zdravljenje - imunoterapija

- Kontrolni CT toraksa in abdomna 28.8.2019:
 - ❖ Levo ingvinalno bezgavka brez dinamike
 - ❖ Ni znakov za razsoj
- Hospitalizacija v SB 1.9.2019 & 10.9.2019: slabo počutje, bolečine v trebuhu; povišani vnetni parameteri brez lokalizacije vnetja, negativne kužnine; poslabšanje ledvične funkcije
- Druga hospitalizacija v SB 10.9.2019: oslabelost, povišana tel.temp, afte; atb. Amoksilav in Diflucan, zaradi vztrajajoče febrilnosti uveden Medrol

Sistemsko zdravljenje - imunoterapija

- Nadaljevanje z Avelumabom
- Hospitalizacija v SB **11/2019** zaradi imunogeno povzročenih stranskih učinkov ob imunoterapiji (RTG pljuč in abdomna bp, UZ srca bp, ACTH test bp) - ponovno uveden Medrol
- Prekinjeno zdravljenje z imunoterapijo zaradi visokih doz KS

Progres

- Kontrolni CT toraksa in abdomna **29.1.2020**:
 - ❖ Limfangiokarcinomatosa pljuč
 - ❖ Razsoj v desno nadledvičnico, perirenalno maščevje z obojestransko infiltracijo obeh sečevodov, trebušno steno levo spodaj
- **12.3.2020**: pojav podkožnih infiltratov na desnem stegnu ter pod kolonom: citološko zasevki karcinoma Merklovih celic
- **26.3.2020**: ALO s hipokaliemijo, pancitopenijo – dializno zdravljenje in premestitev v SB



Zaključki

- KMC = redka in agresivna kožna novotvorba
- Primarno metastatska bolezen ob postavitvi diagnoze
- Imunsko povzročeni stranski učinki ob th z Avelumabom

PRECAUTIONS:

- **Serious immune-mediated reactions:** these can be severe to fatal and usually occur during the treatment course. They may include enterocolitis, intestinal perforation or hemorrhage, hepatitis, dermatitis, neuropathy, endocrinopathy, as well as toxicities in other organ systems. Early diagnosis and appropriate management are essential to minimize life-threatening complications (see **SCIMMUNE** protocol for Immune-mediated Adverse Reaction Management Guide).
- **Infusion-related reactions:** isolated cases of severe reaction have been reported. In case of a severe reaction, avelumab infusion should be discontinued and appropriate medical therapy administered. Patients with mild or moderate infusion reaction may receive avelumab with close monitoring. Premedications with acetaminophen and anti-histamine may be considered if there is a history of reaction.

BREME MELANOMA IN KAZALNIKI KAKOVOSTI OBRAVNAVE

Poročilo nacionalnega kliničnega
registra kožnega melanoma za
obdobje 2017-2019

prof. dr. Vesna ZADNIK, dr. med.



KAZALNIKI BREMENA RAKA



BOLNIŠNICE

REGISTER RAKA RS



CANCER DATA



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

- Na Onkološkem inštitutu Ljubljana: Ur. l. RS, št. 31/18
- Prijavnice, ki jih pošiljajo iz bolnišnic in diagnostičnih centrov, izjemoma iz ambulant osnovnega zdravstvenega varstva
- Podatki o osebi, bolezni in zdravljenju

KOŽNI MELANOM: ICD-3: 8720-8780
(C43, C51, C60, C61)

IN SITU MELANOM (D03)

Register raka RS KLINIČNI REGISTRI



Državni program
obvladovanja raka

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

- ✓ **MELANOM**
- **PLJUČA**
- **DEBELO ČREVO IN DANKA**
- **DOJKA**
- **PROSTATA**

Ali ste vedeli?

V letu 2020 bo Register raka bogatejši še za klinični register otroških rakov, s pomočjo katerega bo mogoče slediti in učinkoviteje sistemsko preprečevati pozne posledice zdravljenja raka v otroštvu in mladostništvu.

RRRS-KrMel

**Klinični register
kožnega melanoma**
pri
Registru raka
Republike Slovenije

RRRS: MELANOM

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



KRMel

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



RRRS-KrMel

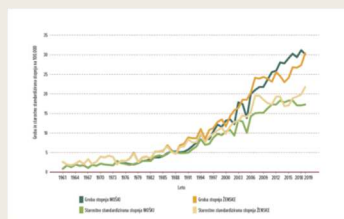
LETNO POROČILO



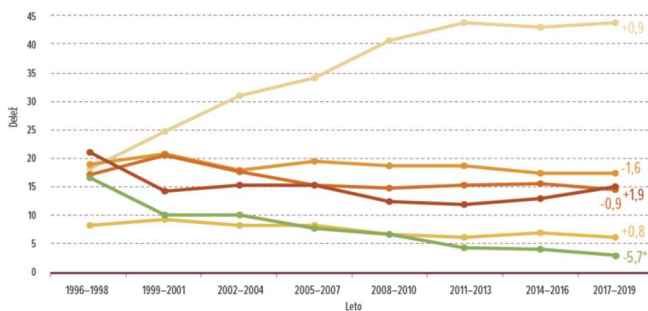
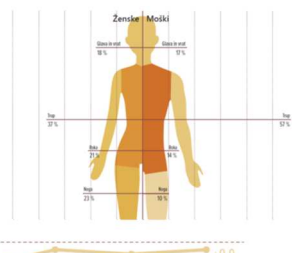
<https://www.onko-i.si/rrs/kr/>

RRRS-KrMel

BREME



- ✓ **Incidenca:** 605 (+250 D03)
- ✓ **Umrljivost:** 119
- ✓ **Prevalenca:** 7.415
- ✓ **Preživetje:** 92 % (5-letno)

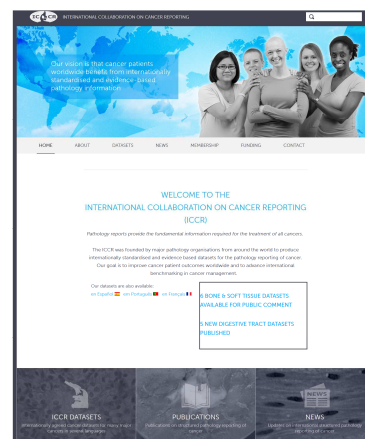


*Povprečna letna sprememba je statistično značilna pri stopaj tveganja 0,05.

RRRS-KrMel

PATOHISTOLOŠKI IZVID

- ✓ **Izvajalci:** odvzem, laboratoriji, zdravniki
- ✓ **Strukturiran izvid (ICCR):** primarni tumor, bezgavke, metastaze
 - ✓ Radialna rast
 - ✓ Vertikalna rast
 - ✓ Ulceracija
 - ✓ Pigmentacija
 - ✓



RRRS-KrMel

USTANOVA DIAGNOZE

Leto	2017		2018		2019		2017–2019	
	Število	Delež (%)*	Število	Delež (%)*	Število	Delež (%)*	Število	Delež (%)*
Bolnišnice (Skupaj)	670	75,5	727	77,5	649	67,3	2046	73,3
Bolnišnica Topolišica	1	–	0	–	0	–	1	–
Onkološki inštitut Ljubljana	33	3,7	42	4,5	26	2,7	101	3,6
Splošna bolnišnica Brežice	6	–	5	–	5	–	16	0,6
Splošna bolnišnica Celje	83	9,3	110	11,7	89	9,2	282	10,1
Splošna bolnišnica Dr. Franc Derganc Nova Gorica	25	2,8	25	2,7	20	2,1	70	2,5
Splošna bolnišnica Dr. Jožeta Potrča Ptuj	4	–	8	–	5	–	17	0,6
Splošna bolnišnica Izola	34	3,8	46	4,9	37	3,8	117	4,2
Splošna bolnišnica Jesenice	42	4,7	56	6,0	47	4,9	145	5,2
Splošna bolnišnica Murska Sobota	23	2,6	30	3,2	28	2,9	81	2,9
Splošna bolnišnica Novo Mesto	41	4,6	32	3,4	37	3,8	110	3,9
Splošna bolnišnica Slovenj Gradec	34	3,8	28	3,0	15	1,6	77	2,8
Splošna bolnišnica Trbovlje	3	–	4	–	5	–	12	0,4
Univerzitetni klinični center Ljubljana	223	25,1	211	22,5	217	22,5	651	23,3
Univerzitetni klinični center Maribor	118	13,3	130	13,9	118	12,2	366	13,1
Zasebne ordinacije (Skupaj)	161	18,1	175	18,7	260	26,9	596	21,4
AGENCIJA AVANTA DRUŽBA ZA KOMUNICIRANJE D.O.O.	1	–	2	–	0	–	3	–
AKO D.O.O.	12	–	11	–	15	1,6	38	1,4
ARISTOTEL D.O.O.	1	–	1	–	0	–	2	–
ARSDERMA D.O.O.	14	–	18	1,9	4	–	36	1,3
ASIST. MAG. MARKO BITENC - ZASEBNI ZDRAVNIK	0	–	0	–	1	–	1	–
DCP d.o.o.	2	–	0	–	0	–	2	–
DERMACENTER CENTER ZA ESTETIKO IN LASERSKO ODSTRANJEVANJE ŽIL, ZNAMENJ IN DLAK	0	–	3	–	0	–	3	–
DERMADENT, D.O.O.	1	–	0	–	0	–	1	–
DERMATOLOGIJA BARTENJEV - ROGLJ D.O.O.	41	4,6	45	4,8	62	6,4	148	5,3
DERMATOLOGIJA JASMINA DEMŠAR S.P.	0	–	3	–	8	–	11	–
DERMATOLOGIJA MAG. METKA ADAMIČ DR.MED. S.P.	1	–	6	–	0	–	7	–

RRRS-KrMel

✓ Zamejitev: stadiji, izveden preiskave

Preglednica 15: Število slikovnih preiskav za zamejitev bolezni pri kožnih melanomih (C43, C51, C60, C63, C77-C80, D03) glede na UICC stadij, Slovenija 2017–2019.

DIAGNOSTIKA

Leto	Slikovna preiskava	Število melanomov	I	II	III	IV	Neznano	In situ
2017	Narejena ni nobena slikovna preiskava	638	301	47	15	1	1	273
	Narejena je ena izmed slikovnih preiskav	168	66	53	43	1	4	1
	Narejeni sta 2 slikovni preiskavi	42	1	12	23	1	5	0
	Narejene so 3 slikovne preiskave	15	0	0	9	5	1	0
	Narejenih je 4 ali več slikovnih preiskav	0	0	0	0	0	0	0
	Skupaj	863	368	112	90	8	11	274
2018	Narejena ni nobena slikovna preiskava	604	269	17	4	1	1	312
	Narejena je ena izmed slikovnih preiskav	163	84	56	15	5	2	1
	Narejeni sta 2 slikovni preiskavi	124	25	44	42	9	4	0
	Narejene so 3 slikovne preiskave	37	2	7	19	7	2	0
	Narejenih je 4 ali več slikovnih preiskav	3	0	0	1	1	1	0
	Skupaj	931	380	124	81	23	10	313
2019	Narejena ni nobena slikovna preiskava	638	271	33	1	1	1	331
	Narejena je ena izmed slikovnih preiskav	155	70	65	14	1	3	2
	Narejeni sta 2 slikovni preiskavi	139	29	56	43	9	2	0
	Narejene so 3 slikovne preiskave	37	2	1	29	3	2	0
	Narejenih je 4 ali več slikovnih preiskav	6	1	0	1	2	2	0
	Skupaj	975	373	155	88	16	10	333

RRRS-KrMel

✓ Markeriji: molekularni, LDH

Prisotnost mutacij BRAF, NRAS in c-KIT pri bolnikih z invazivnim kožnim melanomom (C43, C51, C60, C63, C77–C80), Slovenija 2017–2019.

DIAGNOSTIKA

Molekularne značilnosti tumorjev	Leto			
	2017	2018	2019	2017–2019
BRAF pozitiven: V600E	20	19	40	79
BRAF pozitiven: V600K	7	2	2	11
BRAF pozitiven: Drugo	2	0	1	3
BRAF negativen	17	22	27	66
BRAF Neznano	17	16	8	41
NRAS pozitiven	1	2	2	5
NRAS negativen	11	14	25	50
NRAS neznano	51	43	51	145
c-KIT pozitiven	0	0	1	1
c-KIT negativen	13	15	25	53
c-KIT neznano	50	44	52	146

RRRS-KrMel

- ✓ **Izvajalci:** ustanova, zdravniki
- ✓ **Poseg:** ekscizija, re-ekscizija, SNB, limfadenektomija, metastaze

KIRURGIJA

Preglednica 19b: Število operiranih bolnikov s primarnim invazivnim kožnim melanomom (C43, C51, C60, C63) s prizadetimi bezgavkami pri limfadenektomiji v okviru prvega zdravljenja, Slovenija 2017–2019.

Leto	Operativni poseg	Število pregledanih bezgavk	Število prizadetih bezgavk pri limfadenektomiji					Skupaj	Delež (%)
			0	1	2 do 5	6 ali več			
2017	Vratna disekcija (v kombinaciji s superficialno parotidektomijo ali brez)	< 15	0	0	0	0	0	0,0	
		≥ 15	6	1	4	2	13	20,3	
	Disekcija pazduhe	< 10	1	1	0	0	2	3,1	
		≥ 10	12	6	4	4	26	40,6	
	Ingvinalna disekcija (v kombinaciji z disekcijo iliakalnih in obturatornih bezgavk ali brez)	< 5	0	0	0	0	0	0,0	
≥ 5		7	5	9	2	23	35,9		
Skupaj			26	13	17	8	64	100,0	
2018	Vratna disekcija (v kombinaciji s superficialno parotidektomijo ali brez)	< 15	0	0	0	0	0	0,0	
		≥ 15	4	4	1	1	10	17,2	
	Disekcija pazduhe	< 10	0	0	1	0	1	1,7	
		≥ 10	10	9	5	3	27	46,6	
	Ingvinalna disekcija (v kombinaciji z disekcijo iliakalnih in obturatornih bezgavk ali brez)	< 5	0	0	0	0	0	0,0	
≥ 5		9	4	7	0	20	34,5		
Skupaj			23	17	14	4	58	100,0	

RRRS-KrMel

- ✓ **Poseg:** vrsta ST (raven preparata), doze, odziv, neželeni učinki

SISTEMSKA TERAPIJA

Leto	Vrsta zdravljenja	Starostna skupina				Skupina zdravil	Starostna skupina				Zdravilo	Starostna skupina				
		0–19	20–49	50–74	75+		0–19	20–49	50–74	75+		0–19	20–49	50–74	75+	
2019	Monokemoterapija	0	2	5	0	Alkilirajoči agensi	0	2	5	0	Dakarbazin Temozolomid	0	2	4	0	
		0	2	0	0		Analogi platine Taksani	0	2	0		0	Karboplatin Paklitaksel	0	0	1
	0	0	0	0	Citokini	0		0	0	0	iFN-α2b	0		0	0	0
	0	0	0	0		/	0	0	0	0		/	0	0	0	0
	0	0	0	0	Anti CTLA-4	0	0	0	0	Ipilimumab	0	0	0	0		
	0	9	32	6	Anti PD-1	0	9	32	6	Pembrolizumab Nivolumab	0	3	14	5		
	0	1	4	0	Anti CTLA-4 Anti PD-1	0	1	4	0	Ipilimumab Nivolumab	0	1	4	0		
	0	0	0	0	BRAF inhibitorji	0	0	0	0	Dabrafenib Vemurafenib	0	0	0	0		
	0	0	0	0	MEK inhibitorji	0	0	0	0	Trametinib Kobimetinib	0	0	0	0		
	0	14	22	2	BRAF inhibitorji	0	14	22	2	Dabrafenib Vemurafenib	0	13	21	1		
					MEK inhibitorji	0	14	22	2	Trametinib Kobimetinib	0	1	1	1		
	Skupaj		0	28	63	8	Skupaj	0	45	89	10	Skupaj	0	45	89	10

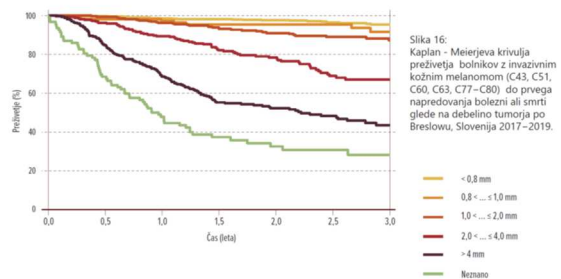
RRRS-KrMel

NAPREDOVANJE BOLEZNI

- ✓ **Ponovitev bolezni: vrsta, število, čas**
- ✓ **Preživetje**

Preglednica 9e: Eno- in triletno preživetje do prvega napredovanja bolezni ali smrti in opazovano preživetje ter mediana preživetja s 95 % intervalom zaupanja (IZ) bolnikov z invazivnim kožnim melanomom (C43, C51, C60, C63, C77–C80) glede na debelino tumorja po Breslows, Slovenija 2017–2019.

Vrsta preživetja	Debelina tumorja po Breslowu	Število	Enoletno preživetje (95 % IZ)		Triletno preživetje (95 % IZ)		Mediana preživetja v mesecih
			%	95 % IZ	%	95 % IZ	
Čas do prvega napredovanja bolezni ali smrti	Vsi	1043	89,9	88,5–91,2	79,0	76,5–81,2	/
	≤ 0,8	794	98,5	97,6–99,3	95,4	93,6–97,3	/
	> 0,8–≤ 1,0	110	92,3	94,3–90,0	91,6	85,4–98,2	/
	> 1,0–≤ 2,0	317	96,2	94,1–98,3	87,3	83,0–91,6	/
	> 2,0–≤ 4,0	263	89,4	85,1–93,2	67,0	60,3–74,5	/
	> 4	267	68,5	63,2–74,3	41,4	36,8–51,2	26,7
	Neznano	92	47,8	38,6–59,2	28,2	19,4–40,9	15,3
Opazovano preživetje	Vsi	1043	94,2	93,1–95,3	83,2	81,2–85,3	/
	≤ 0,8	794	98,7	98,0–99,5	95,5	93,7–97,4	/
	> 0,8–≤ 1,0	110	95,1	92,3–98,0	94,2	89,3–99,2	/
	> 1,0–≤ 2,0	317	93,8	96,2–91,4	90,0	85,8–94,4	/
	> 2,0–≤ 4,0	263	95,8	93,4–98,3	76,3	69,8–83,4	/
	> 4	267	82,4	78,0–87,1	53,8	47,1–61,4	40,5
	Neznano	92	66,3	57,3–76,7	46,3	36,2–59,1	24,7



RRRS-KrMel

SKLADNOST S SMERNICAMI

		Stadij IIIA							
		2017		2018		2019		2017–2019	
Število novih primerov (vodilni nevusi)		9		9		11		29	
Poprečje (starost)		60,9		57,9		51,5		56,4	
Mediana (starost)		68		62		56		57	
Histološka vrsta (Šifra ICD-O-3)		Število	%	Število	%	Število	%	Število	%
Malignant melanoma, NOS (8720)		1	11,1	2	22,2	4	36,4	7	24,1
Nodular melanoma (8721)		1	11,1	2	22,2	1	9,1	4	13,8
Lentigo maligna (8742)		0	0,0	0	0,0	1	9,1	1	3,4
Superficial spreading melanoma (8743)		7	77,8	5	55,6	4	36,4	16	55,2
Druge histološke vrste (8722, 8723, 8730, 8740, 8741, 8744, 8745, 8761, 8770–8772, 8780)		0	0,0	0	0,0	1	9,1	1	3,4
Skupaj (8720–8780)		9	100,0	9	100,0	11	100,0	29	100,0
Diagnostična obdelava		Število	%	Število	%	Število	%	Število	%
Dermatoskopija	Ne	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Da	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Neznano	9	100,0	9	100,0	11	100,0	29	100,0
Pregled kože	Popoln	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Delen	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Opravljen popoln pregled kože do šest mesecev po eksciziji	Da	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ne	-	-	-	-	-	-	-	-
Opravljen dermatoskopija do šest mesecev po eksciziji	Da	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ne	-	-	-	-	-	-	-	-
Zamejčitvene preiskave	Ne	1	11,1	0	0,0	0	0,0	1	3,4
	PET-CT	3	33,3	2	22,2	4	36,4	9	31,0
	CT	0	0,0	1	11,1	2	18,2	3	10,3
	MRI	0	0,0	1	11,1	0	0,0	1	3,4
	UZ	0	0,0	3	33,3	5	45,5	8	27,6
	RTG	7	77,8	8	88,9	11	100,0	26	89,7
Mikroskopska potrditev regionalnih zasevkov	Neznano	0	0,0	1	11,1	0	0,0	1	3,4
	Zasevki niso mikroskopsko potrjeni	0	0,0	0	0,0	1	9,1	1	3,4
	Citološka potrditev	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Histološka potrditev	9	100,0	9	100,0	10	90,9	28	96,6
	Ni zasevkov	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Neznano	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

RRRS-KrMel

SKLADNOST S SMERNICAMI

		Stadij IIIA							
		2017		2018		2019		2017-2019	
		Število	%	Število	%	Število	%	Število	%
Diagnostična obdelava									
Določitev BRAF statusa	Negativen	0	0,0	1	11,1	2	18,2	3	10,3
	Pozitiven	0	0,0	2	22,2	6	54,5	8	27,6
	Neznano	3	33,3	2	22,2	2	18,2	7	24,1
Kirurško zdravljenje		Število	%	Število	%	Število	%	Število	%
Ekskcizija	Da	9	100,0	7	77,8	11	100,0	27	93,1
	Ne	0	0,0	2	22,2	0	0,0	2	6,9
	Ni bilo izvedeno*	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Stranski kirurški rob	< 20 mm	7	77,8	7	100,0	11	100,0	25	92,6
	20 mm in več	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Neznano	2	22,2	0	0,0	0	0,0	2	7,4
	< 20 mm	5	55,6	7	100,0	8	72,7	20	74,1
Globoki kirurški rob	20 mm in več	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Neznano	4	44,4	0	0,0	3	27,3	7	25,9
	< 20 mm	8	88,9	6	85,7	11	100,0	25	92,6
Reekscizija pri robovih ekscizije < 20 mm	Da	8	88,9	6	85,7	11	100,0	25	92,6
	Ne	1	11,1	1	14,3	0	0,0	2	7,4
	Ni bilo izvedeno*	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Biopsija varovalne bezgavke (SNB)	Da	8	88,9	8	88,9	11	100,0	27	93,1
	Ne	1	11,1	1	11,1	0	0,0	2	6,9
	Ni bilo izvedeno*	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Pozitivne bezgavke pri SNB	Da	8	100,0	8	100,0	11	100,0	27	100,0
	Ne	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Neznano	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Limfadenektomija	Da	4	44,4	7	77,8	4	36,4	15	51,7
	Ne	5	55,6	2	22,2	7	63,6	14	48,3
	Ni bilo izvedeno*	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Opravljena limfadenektomija v štirih tednih po datumu ugotovitve	Da	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Ne	4	100,0	7	100,0	4	100,0	15	100,0
Nizko rizični bolniki (velikost zasevka v regionalni bezgavki < 1mm)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Visoko rizični bolniki (velikost zasevka v regionalni bezgavki ≥ 1mm)		2	22,2	2	22,2	1	9,1	5	17,2
Adjuvantno sistemsko zdravljenje		Število	%	Število	%	Število	%	Število	%
Imunoterapija z interferon alfa 2b	Da	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Ne	9	100,0	9	100,0	11	100,0	29	100,0
	Ni bilo izvedeno*	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
BRAF inhibitorji	Da	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Ne	9	100,0	9	100,0	11	100,0	29	100,0
	Ni bilo izvedeno*	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

RRRS-KrMel

KAZALNIKI KAKOVOSTI

Preglednica 28a: Kazalniki kakovosti za kožni melanom, Slovenija 2017-2019.

Kazalniki kakovosti			Ciljna vrednost	Leto			
				2017	2018	2019	2017-2019
1. Ekscizija	1a	Diagnoza s pomočjo ekscizijske biopsije (EB)	95%	96,7	95,4	96,6	96,3
	1b	EB je izvedel kirurg ali dermatolog	95%	98,4	99,2	95,5	97,7
2. Standardiziran patohistološki izvid	2a	Patohistološki izvid je bil izdan v treh tednih po odvzemu vzorca	95%				
	2b	Patohistološki izvid vsebuje vse podatke	95%	24,6	43,6	51,7	40,3
3. Reekscizija	3a	Reekscizija primarne brazgotine pri stadiju T1a in višje	95%				
	3b	Kirurg je bil isti kot pri eksciziji	95%				
	3c	Časovni interval v treh mesecih po datumu ugotovitve	95%				
4. Biopsija varovalne bezgavke (SNB)	4a	SNB pri stadiju T1b in višje	80%	80,0	77,5	78,7	78,7
	4b	SNB je izvedel kirurg onkolog	95%	99,5	100,0	99,5	99,7
	4c	Časovni interval v treh mesecih po datumu ugotovitve	95%				
	4d	Standardiziran patohistološki izvid SNB vsebuje vse podatke	95%	91,7	94,2	94,0	93,4
5. Multidisciplinarni konzilij	5	Multidisciplinarni konzilij za vse bolnike stadija III ali IV	95%				
6. Limfadenektomija	6a	Limfadenektomija pri stadiju III	85%	73,3	71,6	64,8	69,8
	6b	Limfadenektomijo je izvedel kirurg onkolog	95%	98,3	100,0	100,0	99,4
	6c	Časovni interval v štirih tednih po datumu ugotovitve	95%				
7. Zamejitvena slikovna diagnostika	7	Zamejitvena slikovna diagnostika pri stadiju III in IV (PET CT ali CT)	95%	44,6	68,2	72,0	61,9
8. BRAF status	8	Določen BRAF status pri stadiju III in IV	75%	33,7	39,3	58,9	43,9
9. Adjuvantna radioterapija (RT)	9	Delež bolnikov z visokim tveganjem, ki je prejel adjuvantno RT	80%	75,0	52,2	81,8	71,6
10. Radioterapija	10	Delež zaključenih obsevanj	80%	98,9	95,0	98,8	97,9
11. Adjuvantna sistemska terapija	11	Delež bolnikov z adjuvantnim sistemskim zdravljenjem	60%	12,1	21,3	40,2	24,6
12. Sistemska terapija	12	Delež bolnikov na sistemskem zdravljenju pri stadiju IV (1.red)	60%	36,4	69,2	52,6	57,1
13. Zapletli sistemski zdravljenja	13	Sledenje zapletom sistemskega zdravljenja	85%	91,1	93,6	84,7	89,8
14. Zaključeno sistemsko zdravljenje	14	Delež predčasno zaključenih sistemskih zdravljenj	< 15%	36,8	36,4	45,3	39,5
15. Klinične raziskave	15	Vključenost bolnikov v klinično raziskavo	15%	0,0	0,8	1,5	0,8

■ Ciljna vrednost je dosežena ali presežena

■ Ciljna vrednost ni dosežena

□ Vzpostavljajo se pogoji za spremljanje kazalnika

RRRS-KrMel

KAZALNIKI KAKOVOSTI

primer

LIMFADENEKTOMIJA

6. Limfadenektomija	6a	Limfadenektomija pri stadiju III	Števec: Število novih primerov (bolezni) kožnega melanoma stadija III pri katerih je bila izvedena limfadenektomija ali pa je bila izvedena SNB in je bilo število pozitivnih bezgavk = 0 Imenovalac: Vsi novi primeri (bolezni) kožnega melanoma stadija III
	6b	Limfadenektomijo je izvedel kirurg onkolog	Števec: Število novih primerov (bolezni) kožnega melanoma stadija III pri katerih je bila izvedena limfadenektomija na Onkološkem inštitutu Ljubljana Imenovalac: Vsi novi primeri (bolezni) kožnega melanoma stadija III pri katerih je bila izvedena limfadenektomija
	6c	Časovni interval v štirih tednih po datumu ugotovitve	Števec: Število novih primerov (bolezni) kožnega melanoma stadija III pri katerih je bila izvedena limfadenektomija v štirih tednih po datumu postavitve diagnoze metastaze v bezgavki (datum avtorizacije izvida ali po pozitivni citologiji ali po pozitivni SNB) Imenovalac: Vsi novi primeri (bolezni) kožnega melanoma stadija III pri katerih je bila izvedena limfadenektomija

6. Limfadenektomija	6a	Limfadenektomija pri stadiju III	85%	73,3	71,6	64,8	69,8
	6b	Limfadenektomijo je izvedel kirurg onkolog	95%	98,3	100,0	100,0	99,4
	6c	Časovni interval v štirih tednih po datumu ugotovitve	95%				

GENETIKA MELANOMA

17.ŠOLA O MELANOMU

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

Genetika melanoma

- zarodne mutacije
- penetranca
- gensko svetovanje, testiranje

- somatske
- klasifikacijo melanocitnih tumorjev

Melanom



OKOLJE
UV žarki, solarij

GOSTITELJ
Fenotip,
imunopresija

GENSKA
PREDISPOZICIJA

Etiologija



< 90%

< 10%



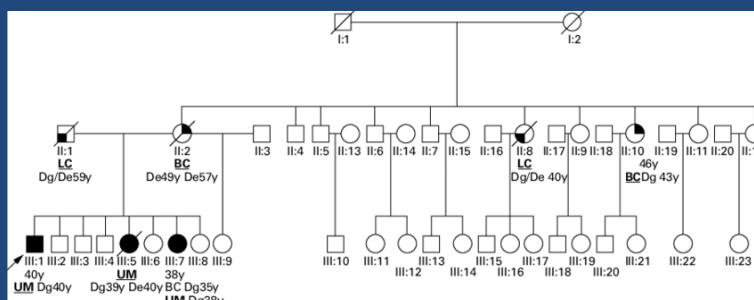
ANAMNEZA

Je kdo v družini zbolel? Kaj pa starost?

Ste do sedaj sami že kdaj zboleli?

Tip kože?

Ste bili v otroštvu in mladosti pogosto opečeni?



Ocena tveganja

Q1. How old were you when you were first diagnosed with melanoma?
 10 85

Q2. How many primary melanomas have you had?
 1 22

Q3. How many other members of your family have been diagnosed with melanoma?
 1 17

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

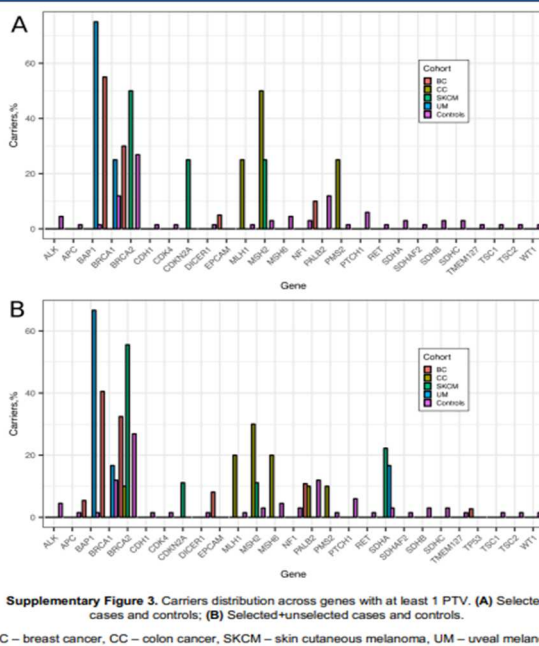
Based on the MELPREDICT model (Q1, Q2 & Q3), the most likely probability that you carry a mutation in *CDKN2A* is 3%. This estimate falls within a range of 2.3% to 3.9%.

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

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

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

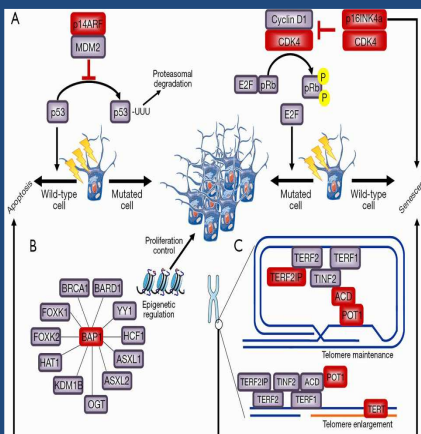
MUTACIJE



Case-control analysis identifies shared susceptibility of rare germline variants in cancer-prone families. Artomov M, Joseph V, Tiao G, Thomas T, et al. Eur J Hum Genet. 2019 Feb 4. doi: 10.1038/s41431-019-0346-0.

KM v družini

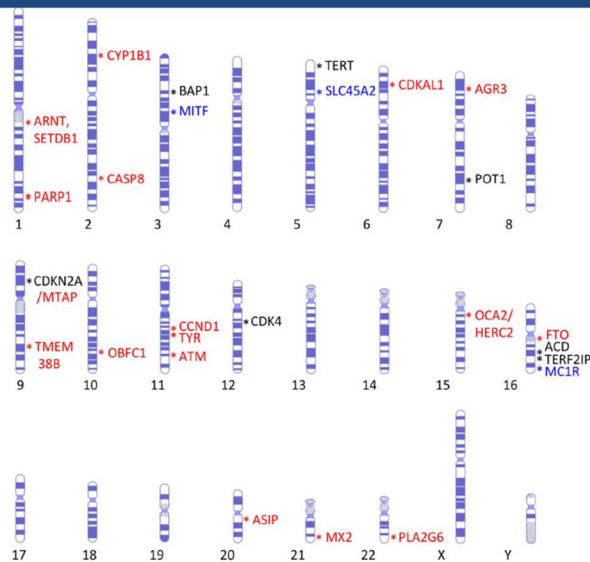
- družine s prevladujočim KM
- družine z drugimi raki



Heritable telomerase insufficiency in pediatric cancer. Potrony M, Badenas C, Aguilera P, Puig-Butille JA, Carrera C, Malveyh J, Puig S. Ann Transl Med. 2015 Sep;3(15)

Penetranca genov

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



CDKN2A

Značilnosti:

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

Gensko svetovanje in testiranje

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

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

Indikacija

SVETOVANJE

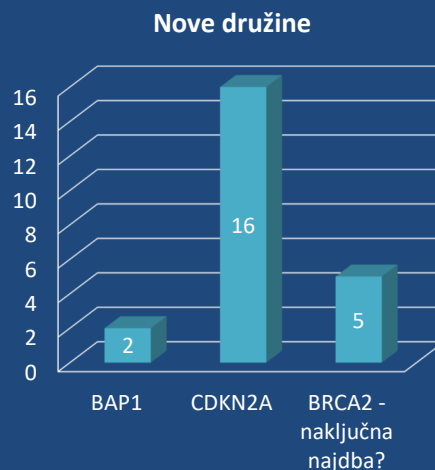
- **KM 2 sorodnika v prvem kolenu**
- **2 s KM v družini, če je eden od bolnikov zbolel z več primarnimi KM ali ima sindrom atipičnih nevusov**
- **družina s ≥ 3 sorodniki z KM**

ODVZEM KRVI

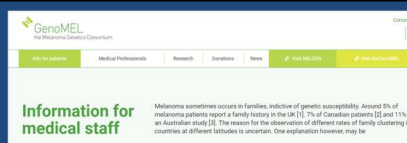
- posameznik z ≥ 3 KM
- 3 s KM v I. ali II. kolenu sorodstva
- 2 s KM in bolnik z rakom trebušne slinavke v I. ali II. kolenu sorodstva
- s KM in 2 bolnika z rakom trebušne slinavke v I. ali II. kolenu sorodstva
- melanom žilnice (uvea)
- BAP 1-inaktiviran nevus (?)

OI gen. testiranje

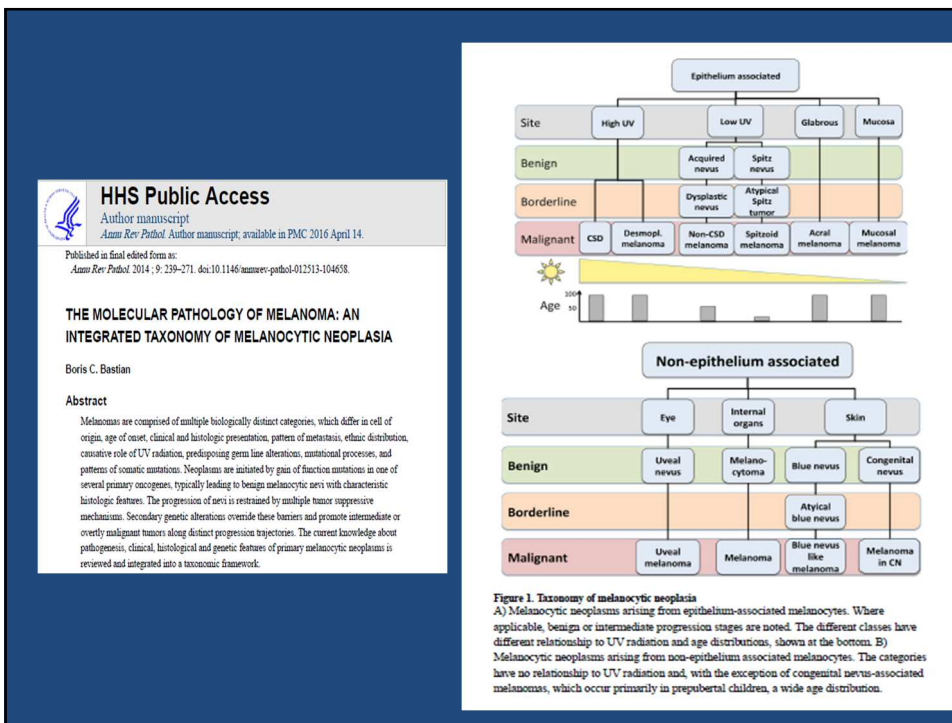
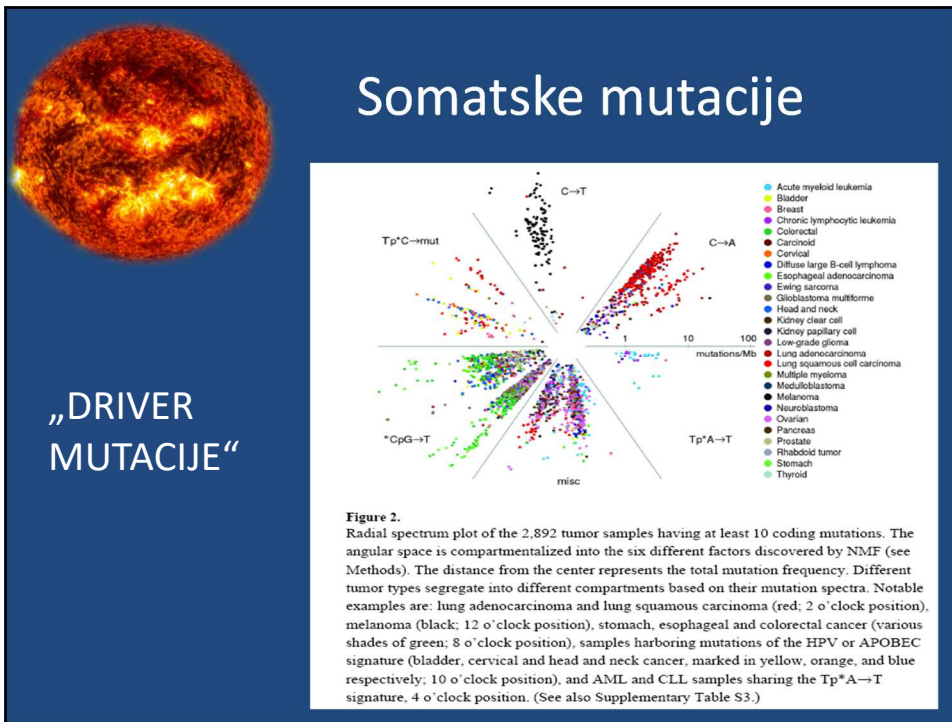
- 2001 – 2020
- 278 pts
- 36 pts CDKN2A
- Gly101Trp → Italija → Kelti
- IVS1-1G>A !!!



Svetovanje



- obisk dermatologa (pregled kože skalpa, oralne mukoze, nohtov, genitalij);
 - več kot 50 nevusov, številni atipični nevusi – prvič v 3 mesecih po svetovanju, nato na 3-6 mesecev
 - vsakih 6 mesecev
- 1x mesečno samopregledovanje kože z upoštevanje ABCDE kriterijev,
- preprečiti nastanek sončnih opeklin
- v primeru visokega UV indeksa uporabiti zaščitna oblačila
- uporaba zaščitnih krem na delih telesa, katere ne moremo zaščititi z oblačili. Priporočene so tiste z SPF 30 ali več ter UVA in UVB zaščito. Nanašati jih je potrebno vsaki 2 uri, v primeru kopanja pa pogosteje.
- poskrbite za ustrezen vnos vitamina D
- GI pregledi





WHO klasifikacija kožnih tumorjev

Table 2.06 Classification of melanomas and precursor lesions on the basis of epidemiological, clinical, pathological, and genomic attributes

Pathway	Low UV radiation exposure /CSD				High UV radiation exposure /CSD	
	I				II	III
Endpoint of pathway	Low-CSD melanoma /SSM				High-CSD melanoma /LMM	Desmoplastic melanoma
Benign neoplasms (naevi)	Naevus				IMP	IMP
Intermediate /low-grade dysplasias and melanocytomas	Low-grade dysplasia	BIN	DPN		? IAMP/dysplasia	? IAMP/dysplasia
Intermediate /high-grade dysplasias and melanocytomas	High-grade dysplasia /MIS	BAP1 -inactivated melanocytoma /MELTUMP	Deep penetrating melanocytoma /MELTUMP	PEM/MELTUMP	Lentigo maligna (MIS)	MIS
Malignant neoplasms	Low-CSD melanoma /SSM (VGP)	Melanoma in BIN (rare)	Melanoma in DPN (rare)	Melanoma in PEM (rare)	LMM (VGP)	Desmoplastic melanoma
Common mutations ^{a,b}	BRAF p.V600E or NRAS <i>TERT</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>TP53</i> , <i>PTEN</i>	BRAF or NRAS + BAP1	BRAF , MAP2K1 , or NRAS + CTNNB1 or APC	BRAF + PRKAR1A or PRKCA	NRAS , BRAF (non-p.V600E), KIT , or NF1	NF1 , ERBB2 , MAP2K1 , MAP3K1 , BRAF , EGFR , MET <i>TERT</i> , <i>NF1</i> , CDKN2A , <i>TP53</i> , <i>PTEN</i> , RAC1

BIN, BAP1-inactivated naevus; **BN**, blue naevus; **CBN**, cellular blue naevus; **CN**, congenital naevus; **CSD**, cumulative sun damage; **DPN**, deep penetrating naevus; **IAMP**, intraepidermal atypical melanocytic proliferation; **IAMPUS**, intraepidermal atypical melanocytic proliferation of uncertain significance; **IMP**, intraepidermal melanocytic proliferation without atypia; **LMM**, lentigo maligna melanoma; low/high-CSD melanoma; melanoma in skin with a low/high degree of cumulative sun damage; **MELTUMP**, melanocytic tumour of uncertain malignant potential; **MIS**, melanoma in situ; **PEM**, pigmented epithelioid melanocytoma; **SSM**, superficial spreading melanoma; **STUMP**, spitzoid tumour of uncertain malignant potential; **UV**, ultraviolet; **VGP**, vertical growth phase (tumorigenic and/or mitogenic melanoma).

Low to no (or variable/incidental) UV radiation exposure /CSD					
IV	V	VI	VII	VIII	IX
Malignant Spitz tumour / Spitz melanoma	Acral melanoma	Mucosal melanoma	Melanoma in CN	Melanoma in BN	Uveal melanoma
Spitz naevus	? Acral naevus	? Melanosis	CN	Blue naevus	? Naevus
Atypical Spitz tumour (melanocytoma)	IAMP /dysplasia	Atypical melanosis /dysplasia /IAMPUS	Nodule in CN (melanocytoma)	(Atypical) CBN (melanocytoma)	?
STUMP/MELTUMP	Acral MIS	Mucosal MIS	MIS in CN	Atypical CBN	?
Malignant Spitz tumour / Spitz melanoma (tumorigenic)	Acral melanoma (VGP)	Mucosal lentiginous melanoma (VGP)	Melanoma in CN (tumorigenic)	Melanoma in blue naevus (tumorigenic)	Uveal melanoma
HRAS , ALK , ROS1 , RET , NTRK1 , NTRK3 , BRAF , or MET <i>CDKN2A</i>	KIT , NRAS , BRAF , HRAS , KRAS , NTRK3 , ALK , or NF1 <i>CDKN2A</i> , <i>TERT</i> , <i>CCND1</i> , <i>GAB2</i>	KIT , NRAS , KRAS , or BRAF NF1 , <i>CDKN2A</i> , <i>SF3B1</i> , <i>CCND1</i> , <i>CDK4</i> , <i>MDM2</i>	NRAS , BRAF p.V600E (small lesions), or BRAF	GNAQ , GNA11 , or CYSLTR2 <i>BAP1</i> , <i>EIF1AX</i> , <i>SF3B1</i>	GNAQ , GNA11 , CYSLTR2 , or PLCB4 <i>BAP1</i> , <i>SF3B1</i> , <i>EIF1AX</i>

Definitions: Melanocytoma is a tumorigenic neoplasm of melanocytes that generally has increased cellularity and/or atypia (compared with a common naevus) and an increased (although generally still low) probability of neoplastic progression; tumorigenic means forming a mass of neoplastic cells.

^a Common mutations in each pathway are listed; mutations already identified in benign or borderline low lesions are shown in bold.

^b Blue, loss-of-function mutation; red, gain-of-function mutation; green, change-of-function mutation; orange, amplification; purple, rearrangement; grey, promoter mutation.

Klinična raba

Histopatološke značilnosti +/-
molekularno genetske značilnosti



posamezniku prilagojeno (sistemsko)
zdravljenje,
izboljšanje preživetja

VLOGA BIOMARKERJEV V SYSTEMSKEM ZDRAVLJENJU MALIGNEDA MELANOMA

DOC.DR.TANJA MESTI, DR.MED.

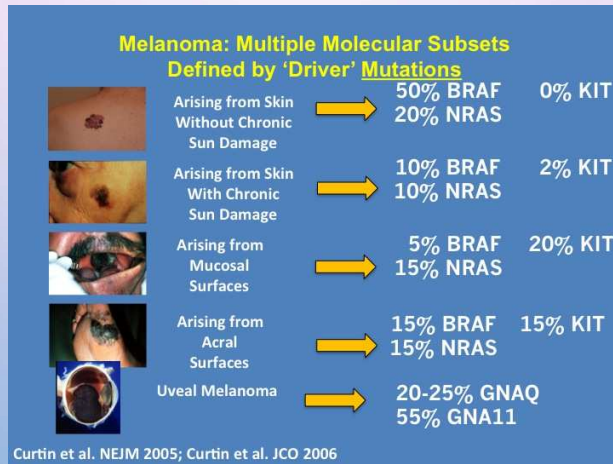
17.ŠOLA MELANOMA

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA, 05.MAREC 2021

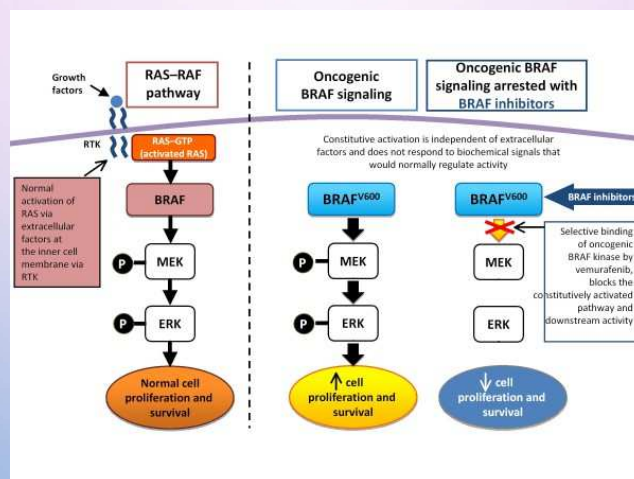
UGOTOVITVE TCGA ANALIZE

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

- KOŽNI MELANOM > 85%
- AKRALNI MELANOM 8%
- UVEALNI MELANOM 5%
- SLUZNIČNI MELANOM 2%

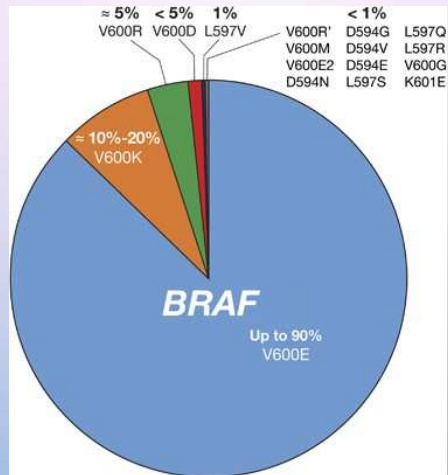


BRAF Signálna Pot



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

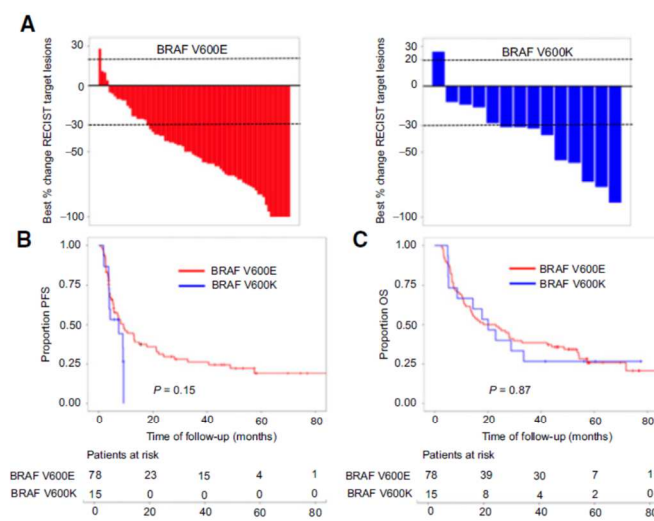
DISTRIBUCIJA BRAF MUTACIJ



Bradish JR, Cheng L. Molecular pathology of malignant melanoma: changing the clinical practice paradigm toward a personalized approach. Hum Pathol 2014;45:1315-1326.

KORELACIJA BRAF TIP MUTACIJE S PREŽIVETJEM

Figure 1.
Clinical outcomes after treatment with BRAF±MEK1 in V600E (red) and V600K (blue) metastatic melanoma. **A**, Best change in RECIST target lesions (%). **B**, PFS. **C**, OS.



- BRAF600K SLABŠI ODGOVOR, KRAJŠI PFS IN OS, KOT BRAF600E

- BRAF V600K VEČJE BREME MUTACIJ
- PD-1 ZAVIRALCI BRAF V600E/V600K (84/19)
 - NIVOLUMAB (22/2)
 - PEMBROLIZUMAB (62/17)
- ODGOVOR NA ZDRAVLJENJE V600K 53% VS V600E 29%
- PFS V600K 19 VS V600E 2,7 MES.
- OS V600K 24 VS V600E 11,7 MES.

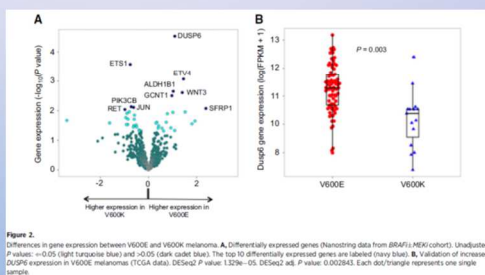
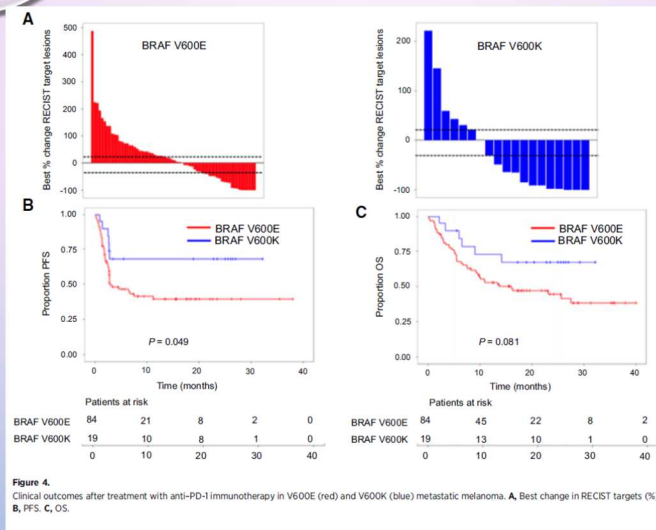


Figure 2. Differences in gene expression between V600E and V600K melanoma. **A**, Differentially expressed genes (Nanostring data from BRAF1, MEK1 cohort). Unadjusted P-values: <math>< 0.05</math> (light turquoise blue) and <math>< 0.01</math> (dark teal blue). The top 10 differentially expressed genes are labeled (navy blue). **B**, Validation of increased DUSP6 expression in V600E melanoma (TCGA data). DESeq2 P-value: 1.32e-05; DESeq2 adj. P-value: 0.002863. Each spot/triangle represents one single sample.



- BRAF V600K ADJUVANTNA IMUNOTERAPIJA?!

SEKVENCA

REVIEW ARTICLE

Long-Term Outcomes in *BRAF*-Mutated Melanoma Treated with Combined Targeted Therapy or Immune Checkpoint Blockade: Are We Approaching a True Cure?

Patrick Schummer¹ · Bastian Schilling¹ · Anja Gesierich¹

Key Points

Treating *BRAF* V600-mutated melanomas with a *BRAF* and MEK inhibitor significantly increases survival outcome.

Resistance mechanisms to the *BRAF* and MEK inhibition still remain a major problem.

Melanoma patients harboring a *BRAF* V600 mutation might benefit the most from a first-line immune checkpoint blockade.

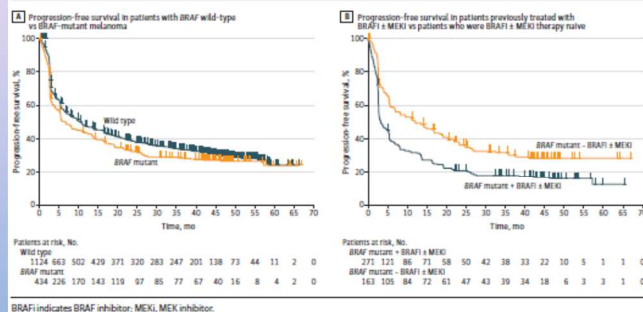
JAMA Oncology | Original Investigation

Association of *BRAF* V600E/K Mutation Status and Prior *BRAF*/MEK Inhibition With Pembrolizumab Outcomes in Advanced Melanoma Pooled Analysis of 3 Clinical Trials

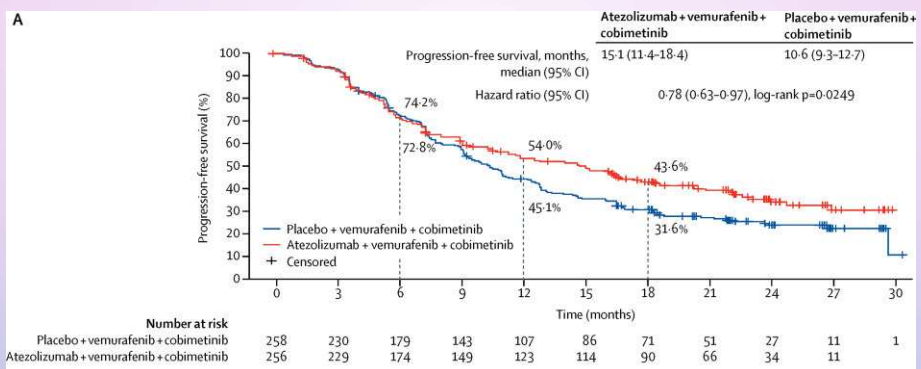
Igor Puzanov, MD, MSc, Antoni Ribas, MD, PhD, Caroline Robert, MD, PhD, Jacob Schachter, MD, Marta Nyakas, MD, Adil Daud, MD, Ana Arance, MD, Matteo S. Carlino, PhD, MBBS, Steven J. O'Day, MD, Georgina V. Long, PhD, MBBS, Kim A. Margolin, MD, Reinhard Dummer, MD, Dirk Schadendorf, MD, Jose Lutzky, MD, Paolo A. Ascierto, MD, Ahmad Tahiri, MD, PhD, Jianxin Lin, MS, Robin Mogg, PhD, Blanca Homet Moreno, MD, PhD, Naesatte Ibrahim, MD, Omid Hamid, MD

Findings This post hoc analysis of 3 randomized clinical trials (KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, and KEYNOTE-006) involved 1558 patients with advanced melanoma and known *BRAF* tumor status (*BRAF* wild-type or *BRAF* V600E/K-mutant melanoma) who had all been treated with pembrolizumab and some of whom had undergone prior treatment with *BRAF* inhibitors with or without MEK inhibitors. Patients with *BRAF* wild-type and *BRAF* V600E/K-mutant melanoma had objective response rates (ORRs) of 39.8% and 34.3%, respectively, and similar respective rates of 4-year progression-free survival (PFS; 22.9% and 19.8%) and overall survival (OS; 37.5% and 35.3%). Patients with *BRAF* V600E/K-mutant melanoma who had vs had not received previous *BRAF*1 with or without MEK1 had baseline characteristics with worse prognosis: lower ORR (28.4% vs 44.2%), 4-year PFS (15.2% vs 27.8%), and OS (26.9% vs 49.3%).

Figure. Kaplan-Meier Estimates of Progression-Free Survival



BRAF/MEK + IMT

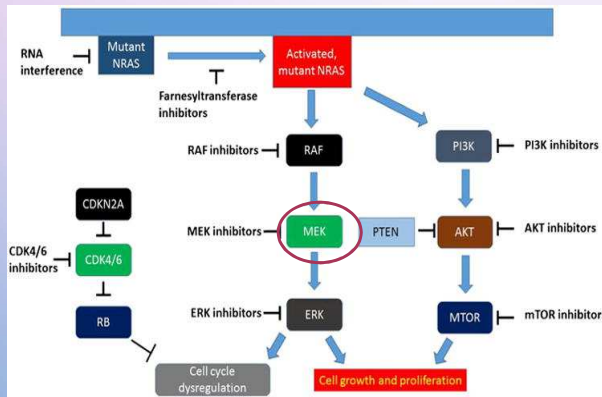


Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF^{V600} mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Ralf Gutzmer, Daniil Stroyakovskiy, Helen Gogas, Caroline Robert, Karl Lewis, Svetlana Protsenko, Rodrigo P Pereira, Thomas Eigentler, Piotr Rutkowski, Lev Demidov, Georgy Moiseevich Manikhas, Yibing Yan, Kuan-Chieh Huang, Anne Uyei, Virginia McNally, Grant A McArthur*, Paolo A Ascierto*

Lancet 2020; 395: 1835-44

NRAS



- Kožni MM UV + 15 – 20%
- NRAS Ø BRAF

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

Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial

Lancet Oncol 2017; 18: 435–45

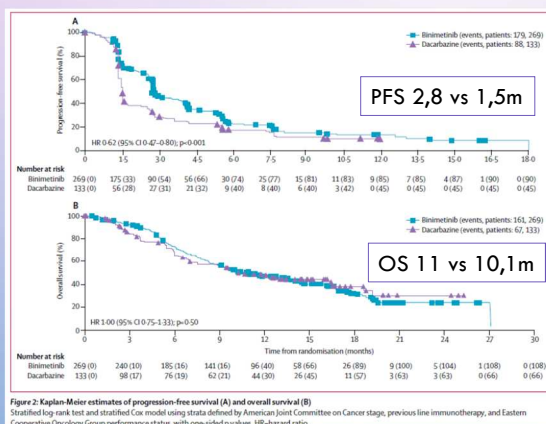


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of progression-free survival (A) and overall survival (B). Stratified log-rank test and stratified Cox model using stata defined by American Joint Committee on Cancer stage, previous line immunotherapy, and Eastern Cooperative Oncology Group performance status, with one-sided p values. HR—hazard ratio.

	Binimetinib (n=269)	Dacarbazine (n=133)
Best overall response		
Complete response*	4 (1%)	0
Partial response	37 (14%)	9 (7%)
Stable disease	109 (41%)	23 (17%)
Progressive disease	72 (27%)	59 (44%)
Non-complete response or non-progressive disease	7 (3%)	1 (1%)
Unknown†	40 (15%)	41 (31%)
Overall response‡	41 (15%; 11.2-20.1)§	9 (7%; 3.1-12.5)
Disease control¶	157 (58%; 52.2-64.3)**	33 (25%; 17.7-33.0)

Data are n (%) or n (%; 95% CI). *Complete response durations were 209 days, more than 126 days (ongoing as of data cutoff), more than 273 days (ongoing as of data cutoff), and more than 443 days (ongoing as of data cutoff). †Most patients with a best overall response of unknown had no valid post-baseline assessments (43 [53%] of 81, 15 in the binimetinib group and 28 patients in the dacarbazine group, of whom 19 in the dacarbazine group were never treated. Other reasons for an unknown response included receipt of subsequent therapy before the first assessment, assessments of stable disease or progressive disease not within the allowable window, and cases where all assessments had outcomes of unknown (eg, if image quality was judged insufficient by the central assessor). ‡Overall response was defined as complete response plus partial response. §Two-sided p=0.015 versus the dacarbazine group. ¶Two-sided p=0.001 versus the dacarbazine group. **Complete response plus partial response plus stable disease plus non-complete response or non-progressive disease.

Table 2: Confirmed disease response per central review in the intention-to-treat population

	NRAS-mutant	BRAF-mutant	WT	P value
Best response to any line of immune therapy	n = 60	n = 53	n = 116	
CR/PR	19 (32%)	12 (23%)	22 (19%)	0.068
SD/PD	41 (68%)	41 (77%)	94 (81%)	
CR/PR/SD	30 (50%)	16 (30%)	34 (29%)	0.004
PD	30 (50%)	37 (70%)	82 (71%)	
Response to first-line immune therapy	n = 60	n = 53	n = 116	
CR/PR	17 (28%)	8 (15%)	19 (16%)	0.037
SD/PD	43 (72%)	45 (85%)	97 (84%)	
CR/PR/SD	27 (45%)	13 (25%)	31 (27%)	0.006
PD	33 (55%)	40 (75%)	85 (73%)	

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

CKIT

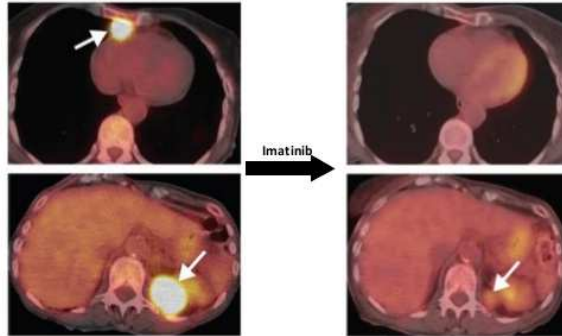
- 3% MM:
 - MUKOZNIH
 - AKRALNIH
 - KOŽNI MM UV Ø

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

Targeted Therapy for *KIT*-Mutant Melanoma

Imatinib

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



Hodi et al., JCO, 2008

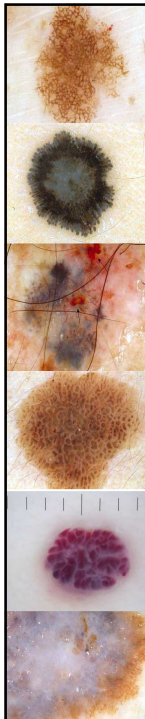
BIOMARKERJI OI LJ

- BRAF MUTACIJA
- NRAS MUTACIJA
- CKIT MUTACIJA

- TEKOČA BIOPSIJA?!

ZAKLJUČKI

- TCGA – RAZLIČNI PODTIPI MALIGNEGA MELANOMA, KI SE OBNAŠAJO KOT RAZLIČNE BOLEZNI
- BRAF MUTACIJE SO TUDI RAZLIČNE RAZLIČEN ODGOVOR NA ZDRAVLJENJE?!
- KOMBINACIJA BRAF/MEK IN IMT JE SMISELNA →
- NRAS MUTACIJA – MEK ZAVIRALCI ± IMUNOTERAPIJA
- CKIT MUTACIJE – IMATINIB
- TEKOČA BIOPSIJA - RECHALLENGE



Obravnava bolnika s sumom na melanom

ALEKSANDRA DUGONIK
Oddelek za kožne in spolne bolezni
UKC Maribor



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




odkrivanje melanoma v zgodnjem stadiju



diagnostične in terapevtske odločitve na osnovi:

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



diagnostične in terapevtske odločitve na osnovi sodobnih epidemioloških spoznanj

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

↓

posamezniki z večjim tveganjem za pojav melanoma

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM

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

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

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

Fenotip kot
napovedni
dejavnik
za razvoj KM:

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

Melanocitni nevusi



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

nepotrebno

napačno



ekscizije MN in benignih lezij

laserska ali RF ablacija MN

Fenotip kot
napovedni
dejavnik
za razvoj KM:

Atipični melanocitni nevusi



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


* sindrom atipičnih nevusov

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



Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM :

Maligna transformacija melanocitnih nevusov (N + melanomi)




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

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

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 srednjih velikih KMN (\varnothing 1,5 do 20cm)
- tveganje za pojav KM v malih KMN ($\varnothing < 1,5$ cm) neznano; težko razločevanje od navadnih melanocitnih nevusov

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

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

Družinska obremenjenost s KM

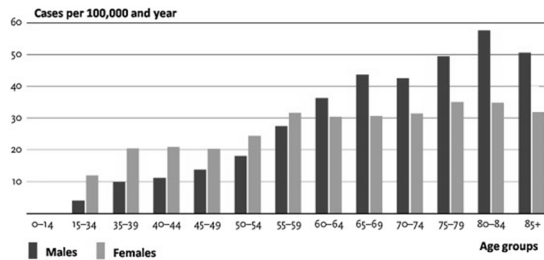
- več kot dva sorodnika s KM v prvem kolenu ali več oddaljenih sorodnikov
- sorodniki s KM, ki se razvil zgodaj v življenju
- sorodniki multiplimi nevusi in KM in/ali rakom trebušne slinavke (CDKN2A, CDK4 autosomal dominant type mutacije)
- sorodniki z multiplimi KM

Family history	Relative risk
Any	1.74 (1.41-2.14) ³⁴
Parent	2.40 (2.10-2.72) ³⁷
	3.2 (2.6-3.9) for North American males ^{45a}
	4.4 (3.5-5.2) for North American females
Sibling	2.98 (2.54-3.47) ³⁷
	3.2 (2.6-3.9) for North American males ⁴⁸
	4.4 (3.5-5.2) for North American females ⁴⁸
Two first-degree relatives	8.92 (4.25-15.31) ³⁷
Parent with multiple primary melanomas	61.78 (5.82-227.19) ³⁷

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

Dejavnik tveganja za razvoj KM

Starost, spol



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

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

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

Šifra MKB ICD-10	Primarna lokacija Primary site	Spol Sex	Vse starosti All ages	Starosti Age																
				0-	5-	10-	15-	20-	25-	30-	35-	40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-	75-	80+
C43	Malignni melanom kože	M	274	0	0	0	4	1	2	11	15	13	21	27	31	38	24	34	20	33
	Malignant melanoma of skin	F	250	0	0	1	2	0	7	10	16	20	26	16	26	29	28	25	17	27
C44	Druge maligne neoplazme kože	M	1350	0	0	0	2	5	12	21	22	36	60	100	156	171	238	223	205	
	Skin, other malignomas	F	1336	0	0	0	1	3	8	20	33	63	67	87	121	137	177	224	395	

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

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

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

KM in druge oblike kožnega raka

Personal history of skin cancer	Melanoma	1-8% of melanoma patients will be diagnosed with another melanoma ²⁶
	Nonmelanoma skin cancer (including actinic damage)	4.28 (2.80-6.55) ³⁴



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

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

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

Barva kože in las

Phenotypic traits ³⁴		
Hair color	Red vs. Dark	3.64 (2.56-5.37)
	Blond vs. dark	1.96 (1.41-2.74)
	Light brown vs. dark	1.62 (1.11-2.34)
Freckles	High vs. low density	2.10 (1.60-2.45)
Eye color	Light (green, hazel, blue) vs. dark	~1.5

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

Dejavnik
tveganja
za razvoj KM:

Aktinične
okvare kože



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

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

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

prepoznavmo in spremljajmo paciente,
ki imajo povečano tveganje za pojav melanoma

diagnostične in terapevtske odločitve ob
sodobni organizaciji dela



Kaj je dermoskopija ?



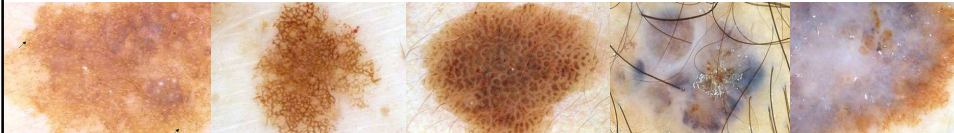
... je tehnika optične povečave in
dodatne osvetlitve zgornjih plasti kože,
ki omogoča ogled morfoloških struktur v koži



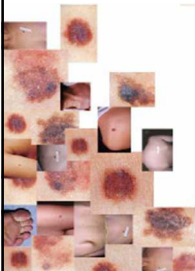
Strukture v koži

Unna (1885):

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

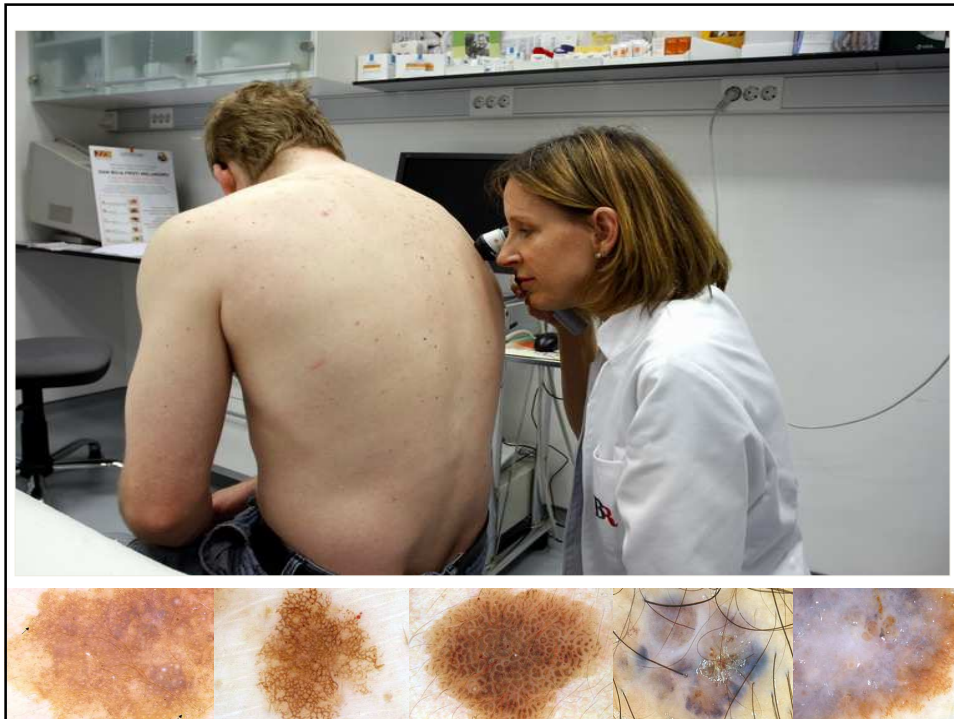


dermatoskopija



NI NADOMESTEK HISTOLOGIJE

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



primarna in sekundarna preventiva

A collage of numerous small, square images showing different types of skin lesions, including red papules, pustules, and larger plaques, arranged in a grid-like pattern in the bottom-left corner of the slide.

Primarna preventiva

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



Znak „grdega račka“



To je kofeten in prepreat pritožni znak za zgodnje prepoznavanje melanoma. Pozorni bodite na pigmentno znamenje, ki razliko odstopa od ostalih. Znamenko, ki vas skrbi, pokažite zdravniku ali dermatologu.²

Zaščita pred soncem

Razvoj melanoma je povezan z večkratnimi sončnimi opeklinami, zlasti v otroštvu, in skupno kumulirano UV – sevanju, ki smo mu izpostavljeni v življenju. S pravilno zaščito pred soncem lahko nastanek melanoma preprečimo.¹



Napovedujemo je, da se soncu izogibate zlasti med 11. in 15. ure. Izogibajte se tudi sončnim visom UV – sevanja (solarijem) *



Kadar se soncu ne morete izogniti, nosite zaščitna oblačila, pokrivala in sončna očala *

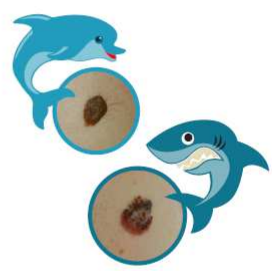


Zaščitna kreme so samo dodatna zaščita in ne morejo nadomestiti fizične zaščite *

1. Marmán L, Mészáros M, et al. Epidemiology of basaloid melanoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 1171-7. 2. S. Swartz, MD, University of Washington. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004; 51: 1171-1184. 3. Hoggins CG, Bhatia J, et al. The incidence of melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004; 51: 1171-1184. 4. Hoggins CG, Bhatia J, et al. The incidence of melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004; 51: 1171-1184. 5. Hoggins CG, Bhatia J, et al. The incidence of melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004; 51: 1171-1184.



MELANOM je najnevarnejša vrsta kožnega raka.



PREPOZNAJE RAZLIKO
med nevarnim znamenjem
in nevarnim melanomom?


Pigmentno znamenje ali melanocitni nevus je površna obarvana kožna sprememba, sestavljena iz normalnih melanocitov (celic, ki tvorijo kožni pigment). Navadno je simetrično in enakomerno obarvano. Melanomi so rak melanocitov, za katerega je značilna nenadzorovana rast celic. Navadno je nesimetrično in večbarven. Melanomi se lahko razvijejo pri vsakomur. Če ga odkrijemo zgodaj, je možnost odzdravila zelo velika. Zapravite si, kako je videti. Tako ga boste lažje prepoznali.*

Samopregledovanje

Namerjeno je zgodnjemu odkritju melanoma. Traja samo od 5 do 10 minut. Opravite ga v dobro razsvetljeni sobi ali kopalnici pred velikim ogledalom. Potrebni bosta tudi manjša, ročno ogledalo za pregledovanje težko dostopnih mest. Vsi enkrat na 6 mesece si morate pregledati celotno površino telesa.**

ABCDE

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



Vse fotografije prikazujejo melanom.

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

Upognite komolce ter natančno preglejte roke in prste. Praveča tudi dlazi in prazila med prsti. Ne pozabite na nohte.*

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

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

Če se boste redno pregledovali, boste melanoma spoznali, kakšna znamenja imate. Pozorni bodite na spreminjanje obstojecih znamenj in pojav novih.

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

B / Rob (Border): robovi so nepravilnih oblik, vseh zabrisani.*

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

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

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





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

Jan Uderman, 32-letni očka dveh deklic

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

Epidemiološka študija /Queensland /vzorec 3772 bolnikov s KM

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

Priporočila za zakonsko omejitev uporabe solarijev ZSD, maj 2002



štetje 14064 / št. 104 / 18. 12. 2009

Uradni list Republike Slovenije

18. člen
(obvezujoče omejitve)
(1) Nosilce dejavnosti mora v skladu z zahtevnostjo storitev, ki jih opravlja, svesti za stalno uporabljanje omejitve, preoblikovanje navodil za delo in sorodnjake v obsegu dela.
(2) Nosilci dejavnosti sodelov za nego telesa s solariji morajo zagotoviti, da s solarijem uporabljajo osebe, ki so ustrezno usposobljene. Uporabljanje mora vsebovati vsebinske o delovne navodile UV sevanja, boljših učinek, zdravstvenih tveganjih, tipih kože in doznah izpostavljenosti. Pooblastilo za izvajanje uporabljajo omejitve v vsajšnjih izda. Uprava Republike Slovenije za varstvo pred sevanji.

(3) Kabina mora imeti prezračevalni sistem, ki ob zaprtih vratih kabine omogoča učinkovito odvajanje zraka. Ta morajo biti nedrseča. Oprema za nadzor delovanja savne ne sme biti v dostopni uporabi.
(4) V kabini morajo biti poleg toplotnega vira še higrometri, termometri, ara in stikalo za aktiviranje.
(5) Košar se v kabini izvaja dodatno vlaženje zraka, je treba po uporabi kabine zagotoviti njeno ustrezno sušenje.
(6) Površine v kabini z visoko relativno vlažnostjo zraka morajo biti gladke in omogočiti higienski vzdrževanje kondenzata. V kabini mora biti na volodnosti sistem priklopljenega gumežasta ova za čiščenje in splakovanje površin. Površine za sedenje in leže se mora vsaj enkrat dnevno očistiti in razkužiti.

19. člen
(obvestila o zdravstvenih tveganjih in omejitvah)
(1) V prostoru, kjer se izvaja dejavnost, mora biti na vidnem mestu nameščeno obvestilo, na katerem so z dobro vidnost in dovoljno velikimi slikarnimi črkami dane informacije glede zdravstvenih tveganj in omejitev izvajanja nege oseb, ki imajo navedeno skupno kožo, nevrolo ali zapleteno na koži ali lasišču.
(2) Osebe, ki kaže znake navedenih bolezni ali obolevajo, se morajo pred uporabo s solariji zdraviti s strokovnjaki.

23. člen
(kupačna voda)
Kupačna voda v kabinah savnih savne mora ustrezati zahtevam predpisa, ki ureja minimalno higieno in druge zahteve za kupačne vode.

2. Posebni pogoji
20. člen
(gasteroba za uporabnike)
(1) Pri dejavnosti, kjer se mora uporabnik pomakati ali stati, morajo biti nameščene gasterobne kabine oziroma zagotovljen prostor za preoblačenje in gasterobne omarice za shranjevanje oblačil.
(2) V solarijih se lahko oblačila in predmeti uporabnikov odlagajo v prostoru solarija.
a) Frizarska in kozmetična dejavnost ter dejavnost manikure in pedikure

c) Solariji
(obvezne zahteve za solarije)
24. člen
(tehnične zahteve za solarije)
(1) Za namene kozmetičnega sončenja se uporabljajo le solariji tretjega razreda.
(2) Nosilce dejavnosti mora zagotavljati tehnično brezhiben solarij, ki je redno vzdrževan in servisirat v skladu z navodili proizvajalca, vključno z redno menjavo sijalnic in o tem vodi dokumentacijo.
(3) Nosilce dejavnosti mora vsake tri leta izvesti meritev UV sevanja solarijev pri pravi oziroma fiktivni osebi, ki ima akordiacijo za izvajanje meritev obolevnega sevanja.
(4) Solariji morajo biti opremljeni s fluorescentnimi ur, časovnim senzorji, hladilnim sistemom, protiradiacijskim sistemom in avtomatskim izklopnim sistemom.
(5) Solariji je treba opremiti s dodatnimi zaletni učitoma jih v prostoru naporoviti tako, da se prepričamo o njihovi kupačni vlagi UV sevanja.
(6) Uporaba avtomatskih solarijev je dovoljena le ob nadzoru oseba.

21. člen
(priloge)
(1) Ogrinjača se lahko uporabljajo večkrat, vendar se mora ob ogrinjači, ki pride v dotik z vlačico, pri vsakokratni uporabi zložiti z nove, mehkihi zaprta in suhe.
(2) Za namene kreme in soli na kožo se morajo uporabljati pripravki za enkratno uporabo oziroma priložni, ki se dajo učinkovito razkuževati.
(3) Vosek za odstranjevanje dlak mora biti za enkratno uporabo.
(4) Koži za namakanje nog morajo biti iz gladkega materiala, ki omogoča čiščenje in razkuževanje. Kaj je treba storiti po vsaki uporabi.
(5) Pri izvajanju dejavnosti manikure in pedikure je treba uporabljati pilice za enkratno uporabo oziroma ustrezne sterilne pilice.

25. člen
(varovalna črta)
(1) V času izpostavljenosti UV sevanjem mora nosilce dejavnosti zagotoviti uporabnike uporabo ustreznih varovalnih očal, ki izpolnjujejo zahtevne predpise in področju ustrezne varovalne opreme in veljavnih standardov Republike Slovenije za to področje.
(2) Ob uporabi varovalnih očal za večkratno uporabo, morajo za biti čista in razkužena po vsaki uporabi.

b) Savne
(oprema savne)
(1) Ob kabini morajo biti nameščena navodila za pravilno uporabo savne. Iz navodil mora biti razvidna zahteva za pranje pred uporabo savne, pranje oziroma dovoljenje čiščenja in informacija o temperaturi ter relativni vlažnosti zraka.
(2) Na vidnem mestu mora biti nameščeno obvestilo, na katerem so z velikimi slikarnimi ter dobro vidnimi in dovoljno črkami dane informacije glede zdravstvenih tveganj in omejitev pri uporabi savne.

26. člen
(obvestila o zdravstvenih tveganjih in omejitvah)
(1) V času in v prostoru sevanja mora biti na vidnem mestu nameščeno obvestilo najmanj črkatno A3, na katerem so z velikimi slikarnimi, dobro vidnimi in dovoljno črkami dane informacije za varno uporabo solarija, opozorilo o tveganjih za zdravlje in navodila o omejitvah glede uporabe solarija iz Priloge 1, ki je sestavni del tega pravilnika.
(2) Na vidnem mestu v kabinici mora biti nameščena tudi tabelo posameznih skupnih koži in navodila o minimalni dozi oziroma času izpostavljenosti UV sevanju, ki se priporoča za posamezni tip koži.
(3) Pri uporabi solarijev za kozmetične namene so prepovedane zdravstvene težave in posilstva, učinki izpostavljanju UV sevanju v solarijih na zdravlje ljudi.

22. člen
(oprema savne)
(1) Ob kabini morajo biti nameščena navodila za pravilno uporabo savne. Iz navodil mora biti razvidna zahteva za pranje pred uporabo savne, pranje oziroma dovoljenje čiščenja in informacija o temperaturi ter relativni vlažnosti zraka.
(2) Na vidnem mestu mora biti nameščeno obvestilo, na katerem so z velikimi slikarnimi ter dobro vidnimi in dovoljno črkami dane informacije glede zdravstvenih tveganj in omejitev pri uporabi savne.

27. člen
(odpravnost listov)
Pri uporabi solarijev za kozmetične namene so prepovedane zdravstvene težave in posilstva, učinki izpostavljanju UV sevanju v solarijih na zdravlje ljudi.

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

**NAŠ VRTEC SODELUJE V
PREVENTIVNEM PROGRAMU**

Varno s soncem

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










mag. Ana Benedičič dr.med, Simona Uršič dr.med, mag. Metka Vrbošek

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

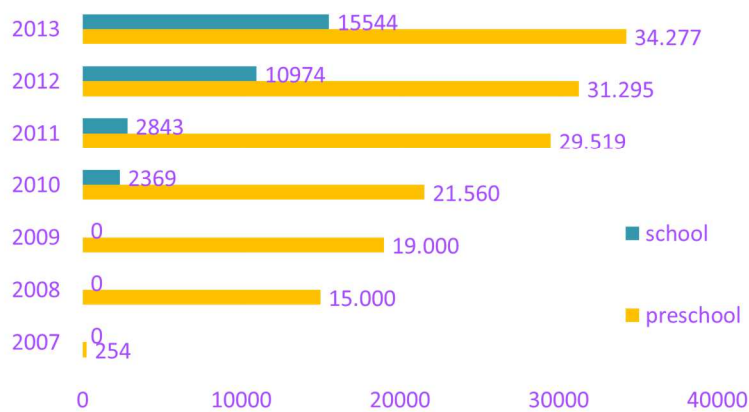
DANES ZAGOREL - JUTRI STARIKAV IN BOLAN

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



 <p>senčna sfera</p> <p><small>Za glavnino senca skrajšaj svoj dnevni prebivalni čas.</small></p>	 <p>obleka + pokrivalo + očala</p> <p><small>Obišči svetlo in hladno oblačilo, ki preprečuje preseganje dnevne svetlobe.</small></p>	 <p>zaščitna krema</p> <p><small>Uporabi kremo z zaščito pred soncem in vročino. Prepreči preseganje dnevne svetlobe.</small></p>
 <p>sonce sije tudi od tal</p> <p><small>Obišči svetlo in hladno oblačilo, ki preprečuje preseganje dnevne svetlobe.</small></p>	 <p>skrito sonce</p> <p><small>Zaščitni prepreči preseganje dnevne svetlobe.</small></p>	 <p>odpravo + lepo</p> <p><small>Obišči svetlo in hladno oblačilo, ki preprečuje preseganje dnevne svetlobe.</small></p>





Since 2007 more than 180.000 preschool and school children have been included in this program

Sekundarna preventiva

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

3. PREPREČITEV NASTANKA POTREB PO DODATNIH ZDRAVSTVENIH STORITVAH
4. OCENA NEZMOŽNOSTI ZA DELO

05. POŠKODBA IZVEN DELA
07. TRANSPLANTACIJA

11 - RDP

VANEC

ZŽAVE

šifra

opis

opis

DERMATOVENEROLOGIJA

AVNIKA

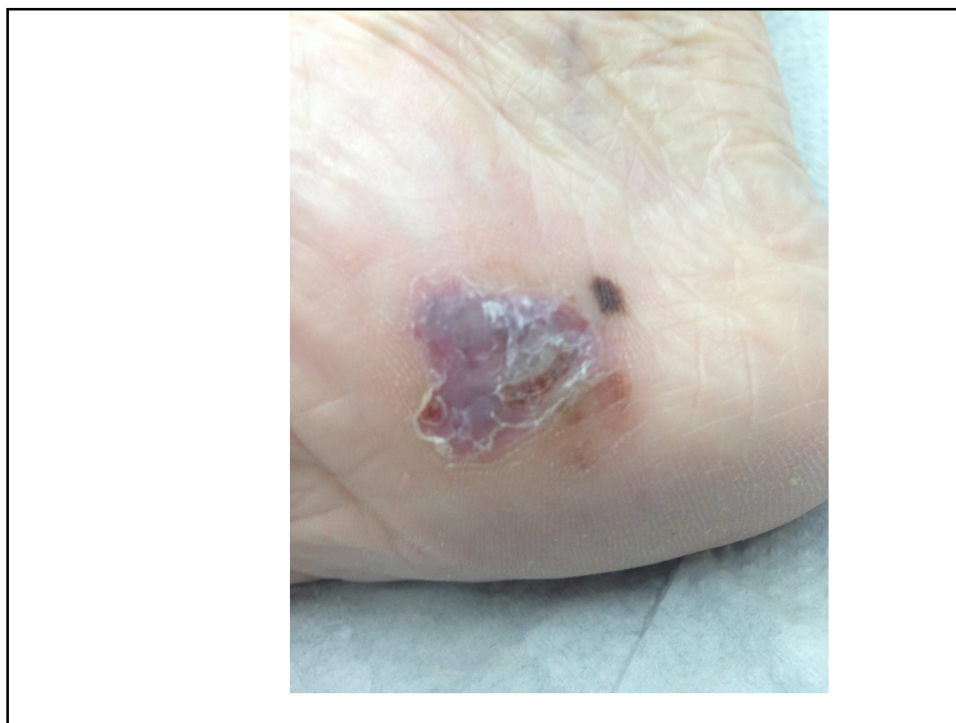
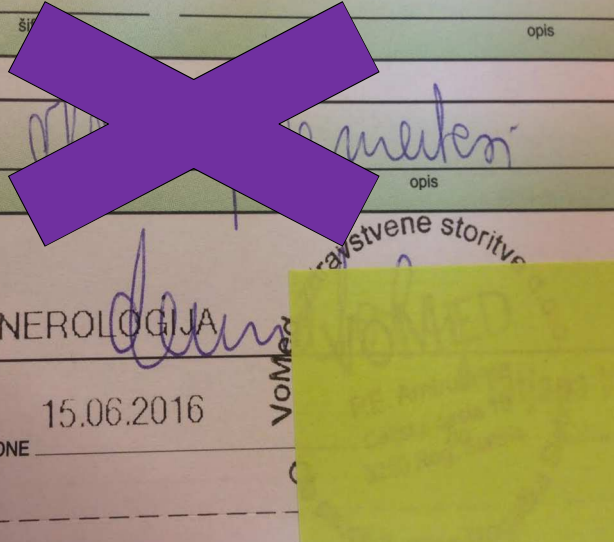
A SLATINA


15.06.2016











DNE

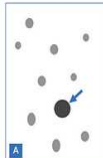
VoM

rawstvene storitve

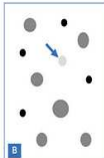





	benigno	maligno
asimetrija Melanomske (rakaste) lezije se tipično nepravilnih oblik (asimetrične); benigna (nerakasta) znamenja so običajno okrogla (simetrična).		
robovi Melanomske lezije imajo pogosto nejasne robove (nepravilni ali nazobčani robovi); benigna znamenja imajo gladke, enakomerne robove.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



A



B



C

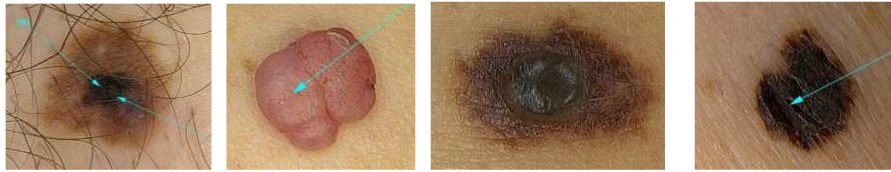
Figure 1. Three Examples of an Ugly Duckling

novo nastale lezije na koži



rast in spreminjanje nevusa





17. Šola o melanomu

Prikaz bolnikov

Katarina Šmuc Berger,
spec.dermatovenerologije
Splošna bolnišnica Izola



4. in 5.3.2021



Katere bolnike obravnavamo?

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

Znak „grde račke“ •

Pigmentirana lezija , ki se bistveno razlikuje od ostalih

- Klinično in/ ali dermatoskopsko
- Uporabno za laike



- The "ugly duckling" sign: agreement between observers. Scope A et al. Arch Dermatol. 2008 Jan;144(1):58-64.
- The role of the ugly duckling sign in patient education. Ilyas M et al. J Am Acad Dermatol. 2017;77(6):1088-1095.
- Ugly Duckling Sign as a Major Factor of Efficiency in Melanoma Detection. Gaudy-Marqueste C et al. JAMA Dermatol. 2017;153(4):279-284.

3



Melanom, Breslow 1.2 mm



Melanom, Breslow 0.7 mm

4



M.B.,44 letni moški

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

7

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

8

„Razjeda na stopalu“

B.A. , 92 letna ženska

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

9



10

Obravnava

- Tipna za oreh velika bezgavka D ingvinalno
- Takoj opravimo biopsijo s prsta in vozliča
- Histopatološki pregled: melanom prsta stopala, zasevek melanoma na hrbtišču stopala
- Napotitev na Onkološki inštitut
- Amputacija prsta
- Umrila 2 leti pozneje zaradi drugega vzroka

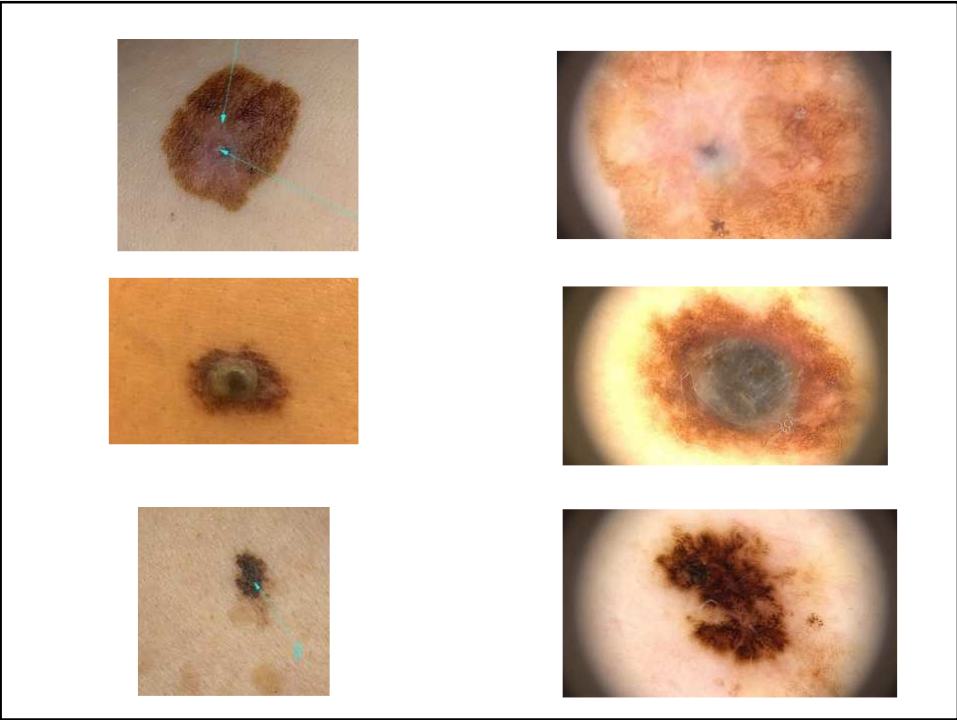
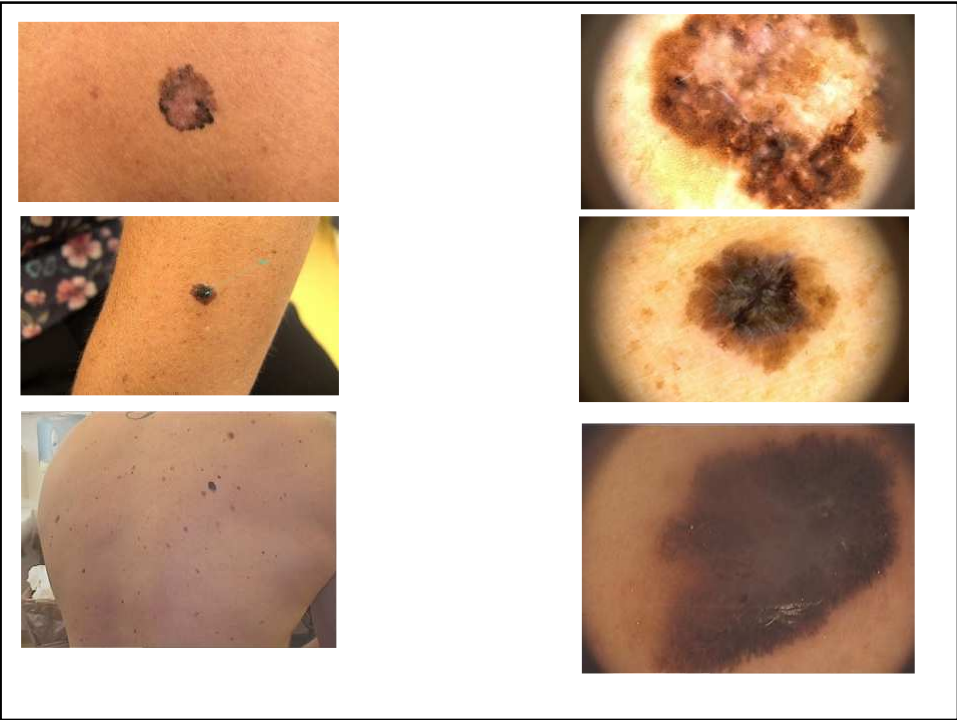
11

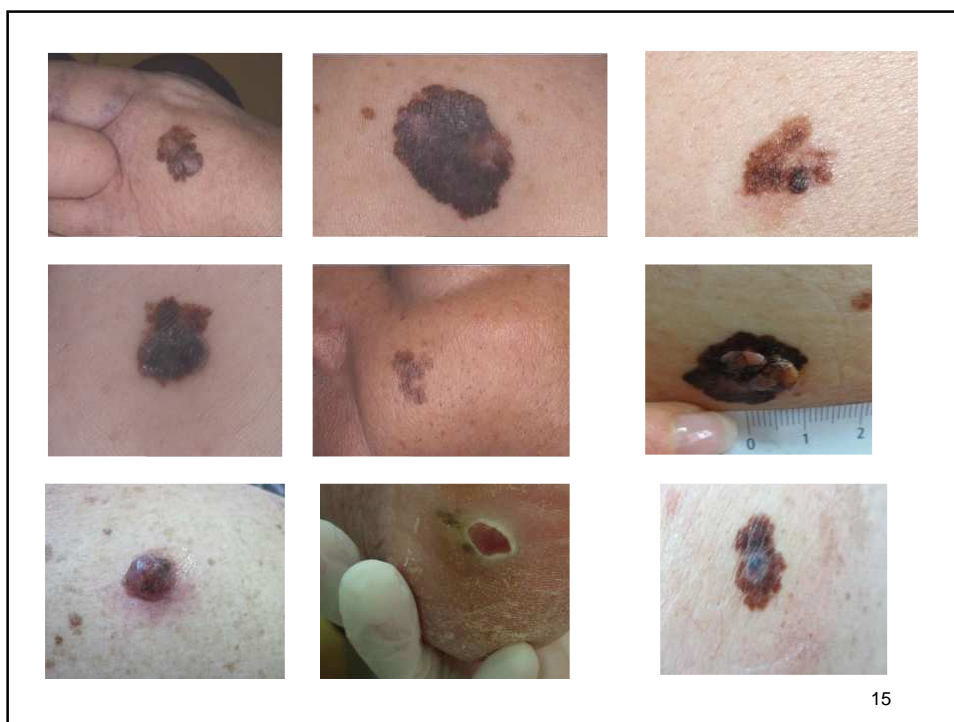
POZOR pri spremembah na stopalih !!!



Ni vsaka razjeda na stopalu žilne etiologije!

12





15

„Rožnat tumor“

Z.S., 63 letna ženska

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

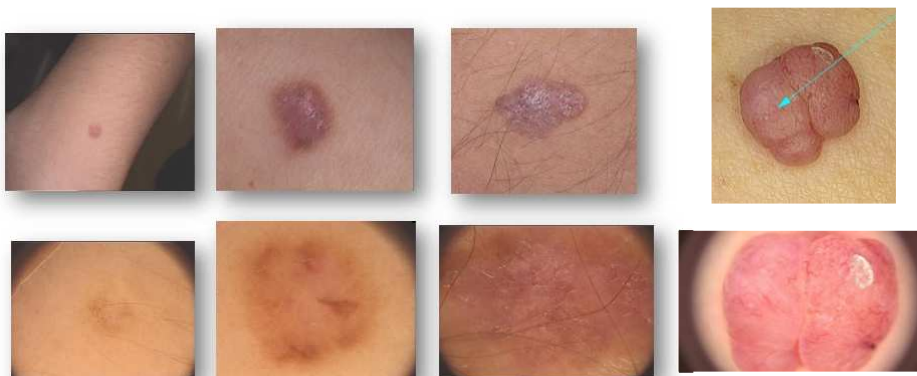


Obravnava

- Ni tipno povečanih bezgavk
- Histopatologija: melanom, površinsko rastoči tip, ClarkV, Breslow 6mm, ulceracija, 9 mitoz/mm², brez pigmentacije, satelitski mikroinfiltrati
BRAF nemutirana
- OI: BVB pozitivna, pooperativno obsevanje, imunoterapija nivolumab 5 mesecev, dakarbazin 3 cikle
- Februar 2020: hospitalizacija v SBI – razsoj vzdolž L stegna, abdominalne bezgavke, skelet, pljuča
- 17.2.2020 gospa umre

17

Amelanotični melanomi



18

Amelanotični melanom

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

(1) Koch SE. Amelanotic melanoma: the great masquerader. *J Am Acad Dermatol.* 2000.
(2) Barnhill RL, Gupta K. Unusual variants of malignant melanoma. *Clin Dermatol.* 2009.
(3) Johr RH. Pink lesions. *Clin Dermatol.* 2002

19



Melanom , Clark IV, Breslow 1.5 mm, brez pigmentacije, pT2b

20

„Poškodba znamenja?“

P.A., 65 letni moški

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

21



22

Obravnava:

- Ekscizija
- Maligni melanom, nodularni tip, Clark III., Breslow 5 mm, do 8 mitoz/mm², blago pigmentiran
- Lab. in slikovne preiskave
- Napotitev na O.I.
- Kontrole onkolog, dermatovenerolog
- Razsoj bolezni po 2 letih in pol

23

„ Spremenjeno
znamenje“ S.Z, 53 letni

moški

- Vrsto let znamenje na hrbtu
- Zatipal spremembo (avgust 2019)
- Številni nevusi v družini
- Verjetno močne sončne opekline v otroštvu

24



Obavrnava

- Ekscizija
- Melanom : Clark IV, Breslow 3.5mm, 1 mitozna na mm², brez ulceracije, prisoten displastičen melanocitni nevus
- Usmerjen na OI
- Ugotovljena BRAF mutacija in pozitivna bezgavka ingvinalno levo
- Uvedena terapija dabrafenib+trametinib za eno leto
- Bolnik je stabilen

26

„Sreča nikoli ne počiva „

47 letni moški



- Sept 2013

- Zavrne ekscizijo



- Junij 2018

27

Obnavna 2018

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

28

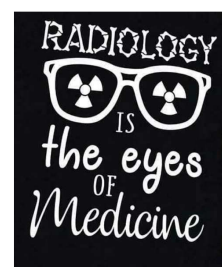
SLIKOVNE PREISKAVE PRI BOLNIKIHZ MELANOMOM

Nina Boc, dr.med.



VLOGA RADIOLOGIJE

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



Priporočila za obravnavo bolnikov s kožnim melanomom

Reccomendations for the treatment of patients with
cotaneous melanoma

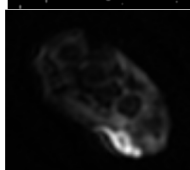
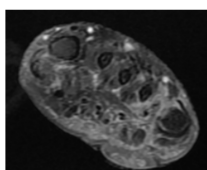
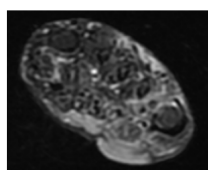
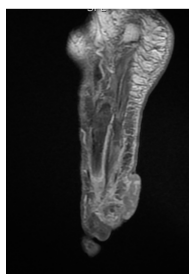
¹Marko Hočevar, ¹Primož Strojjan, ¹Janja Ocvirk, ¹Martina Reberšek,
¹Marko Boc, ¹Barbara Perič, ²Boštjan Luzar, ²Jože Pižem, ¹Olga Blatnik,
¹Katarina Karner, ³Tomi Bremec, ³Tanja Ručigaj Planinšek

DETEKCIJA LOKALNO

Suspektna pigmentna lezija
↓
v 4 tednih

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

★ Standardiziran patološki izvid



Pomen ultrazvočne (UZ) preiskave za zamejitev malignega melanoma

Onkologija (Ljubljana)

2003

letnik 7, številka 2

Maja Mušič, Marko Hočvar, Maja Podkrajšek, Maksimilijan Kadivec

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

ZAMEJITVENE PREISKAVE

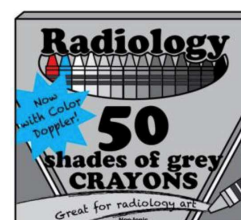
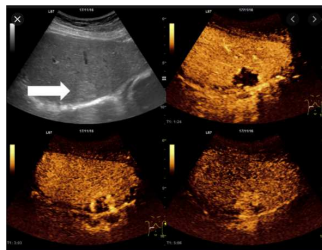
- Pri bolnikih stadija 0 in IA ni treba opraviti dodatnih zamejitvenih preiskav.
- Pri bolnikih stadija IB in II: Zamejitvene preiskave: UZ bezgavčne lože, citološka punkcija po presoji kirurga onkologa, PET-CT, CT prsnega koša/abdomna le ob simptomih in znakih.
- Pri bolnikih stadija IIIA razmislimo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

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

Marko Hočvar, Primož Strojjan, Ujanja Ocvirk, Martina Reberšek, Marko Boc, Barbara Perič, Boštjan Luzar, Jože Pizem, Olga Blatnik, Katarina Kamer, Tomi Brebec, Tanja Ruđigaj Planinšek

SLIKOVNO-DIAGNOSTIČNA OCENA RAZŠIRJENOSTI BOLEZNI

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

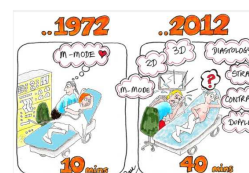
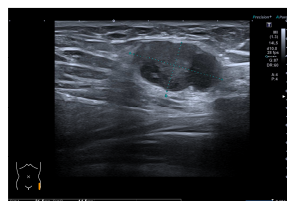


- Resnica je na konici igle! → standardiziran patološki izvid



OCENA RAZŠIRJENOSTI BOLEZNI ULTRAZVOK

- Poceni
- Ni sevanja – ultrazvočni valovi



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



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



SLIKOVNO-DIAGNOSTIČNA OCENA RAZŠIRJENOSTI BOLEZNI - CT

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



Radiation Dose to Adults From Common Imaging Examinations

Procedure	Approximate Effective Dose	Comparable to Natural Background Radiation
Abdominal X-ray	0.01 mSv	1 day
Abdominal CT	10 mSv	3 years
Abdominal CT with contrast	10 mSv	3 years
Abdominal CT with contrast and IV contrast	20 mSv	7 years
Abdominal CT with contrast and IV contrast (multiphase)	6 mSv	2 years
Abdominal CT with contrast and IV contrast (multiphase)	3 mSv	1 year
Abdominal CT with contrast and IV contrast (multiphase)	8 mSv	2 years
Abdominal CT with contrast and IV contrast (multiphase)	4 mSv	2 years
Abdominal CT with contrast and IV contrast (multiphase)	1.5 mSv	6 months
Abdominal CT with contrast and IV contrast (multiphase)	0.01 mSv	3 hours
Abdominal CT with contrast and IV contrast (multiphase)	2 mSv	6 months
Abdominal CT with contrast and IV contrast (multiphase)	4 mSv	10 months
Abdominal CT with contrast and IV contrast (multiphase)	6 mSv	2 years
Abdominal CT with contrast and IV contrast (multiphase)	7 mSv	2 years
Abdominal CT with contrast and IV contrast (multiphase)	1.5 mSv	6 months
Abdominal CT with contrast and IV contrast (multiphase)	0.1 mSv	30 days
Abdominal CT with contrast and IV contrast (multiphase)	0.05 mSv	1 day
Abdominal CT with contrast and IV contrast (multiphase)	12 mSv	4 years
Abdominal CT with contrast and IV contrast (multiphase)	3 mSv	1 year
Abdominal CT with contrast and IV contrast (multiphase)	0.01 mSv	3 hours
Abdominal CT with contrast and IV contrast (multiphase)	25 mSv	8 years
Abdominal CT with contrast and IV contrast (multiphase)	0.01 mSv	3 hours
Abdominal CT with contrast and IV contrast (multiphase)	0.4 mSv	7 weeks

Note: This chart displays a highly complex topic for general informational use. The effective dose is a typical value for an average sized adult. The actual dose can vary substantially depending on a person's size as well as on differences in imaging practices. It is also important to note that doses given to pregnant patients will vary significantly from those given to adults, and should never be used. There is also a significant dose gradient from the source of radiation. Care with these medical physics and/or radiology as part of a larger discussion on the benefits and risks of radiology care.

RadiologyInfo.org | RSNA | ACR

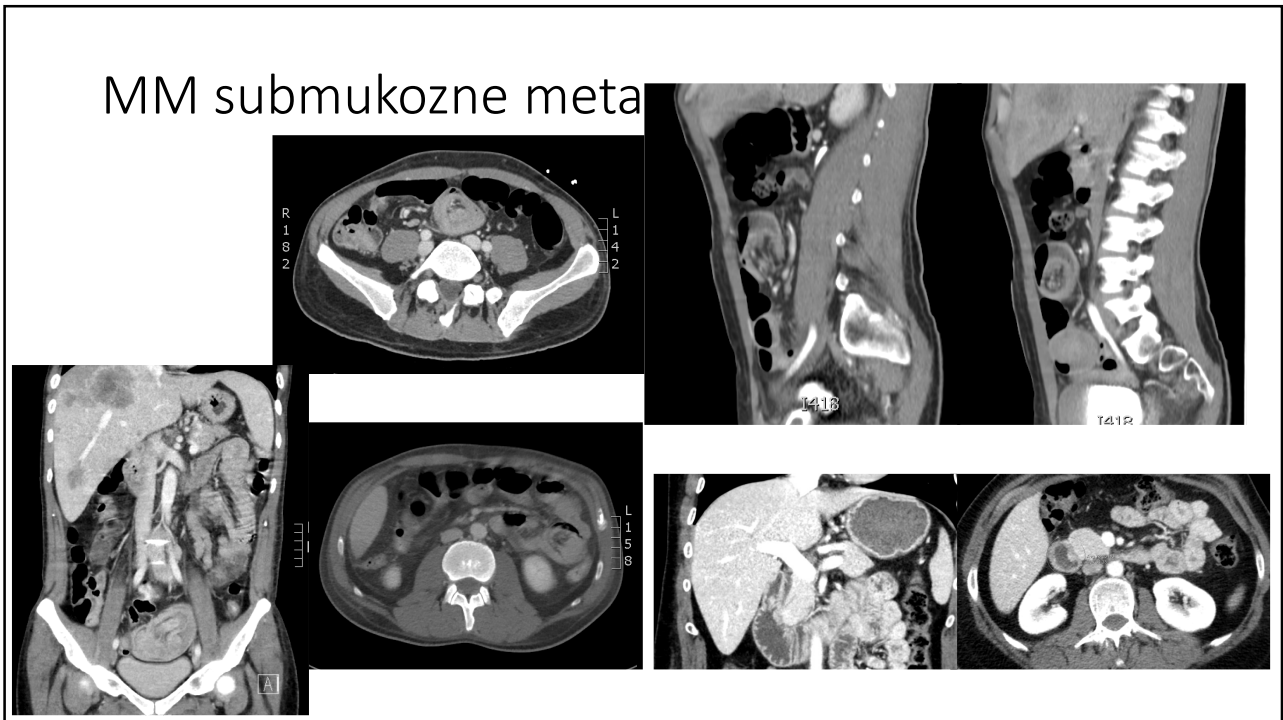
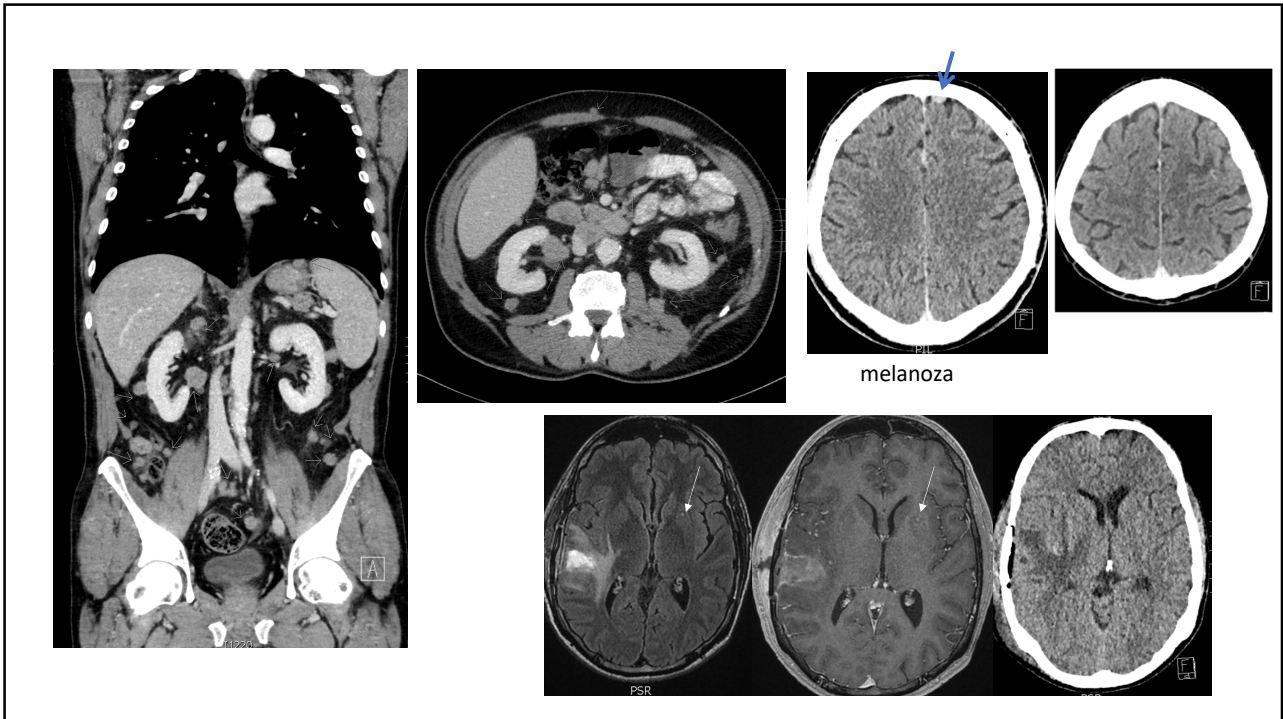
For the most current information, visit radiologyinfo.org.



Pred krg – odnos do žil



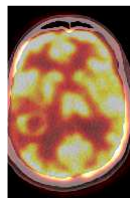
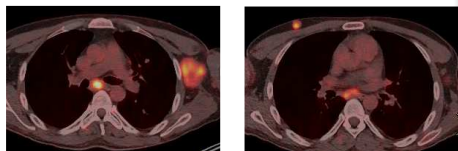
ploščatocelični karcinom odnos do kosti pred krg.



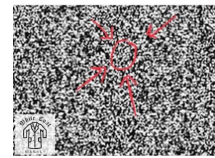
SLIKOVNO-DIAGNOSTIČNA OCENA RAZŠIRJENOSTI BOLEZNI - 5CT

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

*Senzitivnost (94%), specifičnost (79%), pozitivna napovedna vrednost (86%) and negativna napovedna vrednost (91%)



Radiologists are like "Look, it's right here clearly"



Radiation Dose to Adults From Common Imaging Examinations

Procedure	Approximate radiation dose	Comparable to natural background radiation
ABDOMINAL PNEUMS		
Computed Tomography (CT) — Abdomen and Pelvis	10 mSv	3 years
Computed Tomography (CT) — Abdomen and Pelvis, repeated with and without contrast material	20 mSv	7 years
Computed Tomography (CT) — Colonography	8 mSv	2 years
Fluoroscopic Proctography (FP)	3 mSv	1 year
Barium Enema Lower GI X-ray	8 mSv	2 years
Upper GI Study With Barium	8 mSv	2 years
BONE		
Spine X-ray	1.5 mSv	6 months
Extremity (Wrist, Hand, Ankle) X-ray	0.001 mSv	3 hours
CENTRAL NERVOUS SYSTEM		
Computed Tomography (CT) — Head	2 mSv	8 months
Computed Tomography (CT) — Head, repeated with and without contrast material	4 mSv	16 months
Computed Tomography (CT) — Spine	6 mSv	2 years
Computed Tomography (CT) — Chest	7 mSv	2 years
CHEST		
Computed Tomography (CT) — Lung Cancer Screening	1.5 mSv	6 months
Chest X-ray	0.1 mSv	10 days
DENTAL		
Dental X-ray	0.005 mSv	1 day
HEART		
Coronary Computed Tomography Angiography (CTA)	12 mSv	4 years
Cardiac CT for Calcium Scoring	1 mSv	1 year
WOMEN'S IMAGING		
Bone Densitometry (DEXA)	0.001 mSv	3 hours
NUCLEAR MEDICINE		
Positron Emission Tomography — Computed Tomography (PET/CT)	25 mSv	8 years
Bone Densitometry (DEXA)	0.001 mSv	3 hours
WOMEN'S IMAGING		
Mammography	0.4 mSv	7 weeks

Note: This chart simplifies a highly complex topic for patient informational use. The effective doses are typical values for an average sized adult. The actual dose can vary substantially, depending on a person's size as well as on differences in imaging practice. It is also important to note that doses given to pediatric patients will vary significantly from those given to adults, since children vary in size. Patients with implanted dose sensitive medical devices should consult with their medical physicist and radiologist to participate in a prior discussion on the benefits and risks of radiologic care.

RadiologyInfo.org | RSNA | ACR

*Using F-18 FDG PET/CT for post-operative surveillance of cutaneous melanoma recurrence

OCENA UČINKA TERAPIJE – RECIST 1.1

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



New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)

E.A. Eisenhauer¹, F. Therasse², J. Boscart³, L.H. Schwartz⁴, D. Sogani⁵, R. Foad⁶, J. Danzky⁷, S. Artzke⁸, S. Gargner⁹, M. Mosny¹⁰, L. Rubinstein¹¹, L. Shouhbar¹², L. Coakley¹³, R. Kaplan¹⁴, D. Lacombe¹⁵, J. Verjee¹⁶

¹National Cancer Institute of Canada - Clinical Trials Group, Queen's University Kingston, ON, Canada
²Cloudbreak/Elzeo Biologics, Melle, Belgium
³European Organization for Research and Treatment of Cancer, Data Center, Brussels, Belgium
⁴Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, USA
⁵Stony Brook Cancer Center, Stony Brook, NY, USA
⁶University of Colorado Cancer Center, Aurora, CO, USA
⁷University of Colorado Cancer Center, Aurora, CO, USA
⁸University of Colorado Cancer Center, Aurora, CO, USA
⁹University of Colorado Cancer Center, Aurora, CO, USA
¹⁰University of Colorado Cancer Center, Aurora, CO, USA
¹¹University of Colorado Cancer Center, Aurora, CO, USA
¹²University of Colorado Cancer Center, Aurora, CO, USA
¹³University of Colorado Cancer Center, Aurora, CO, USA
¹⁴University of Colorado Cancer Center, Aurora, CO, USA
¹⁵University of Colorado Cancer Center, Aurora, CO, USA
¹⁶University of Colorado Cancer Center, Aurora, CO, USA

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

OCENA PREISKAV

• TARČNE LEZIJE

- merljive lezije ≥10 mm (spiralni CT 5 mm)
- 5 lezij, max. 2 na organ
- Bezgavke >15 mm

• NETARČNE LEZIJE

- Nemerljive lezije in ostale (sledimo kvalitativno)
- Lezije <20 mm na Rtg pc, lezije <10 mm na CT
- LN 10-14 mm
- Lezije v skeletu
- Predhodno obsevane lezije
- Ascites, plevralni izliv, cistične lezije, vnetni karcinom dojke, karcinoma mening

• NOVE LEZIJE

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

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

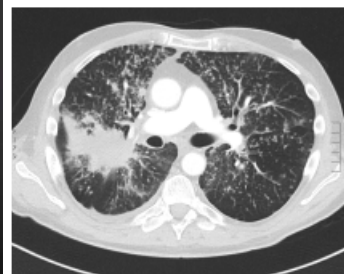
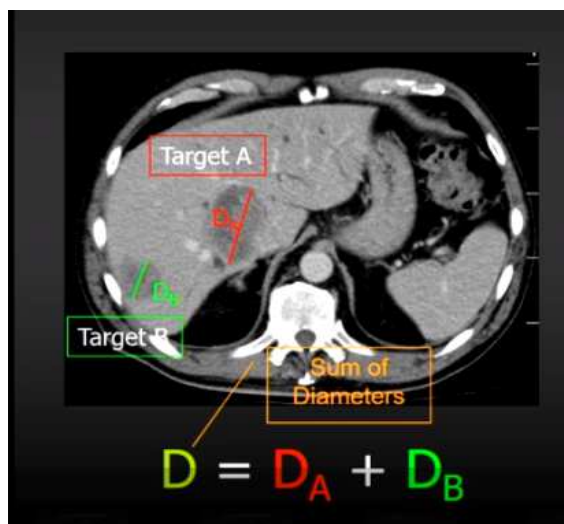
• Baseline – prva preiskava

- Tarče – vsota najdaljših premerov
- Opis netarčnih lezij in ostalih sprememb

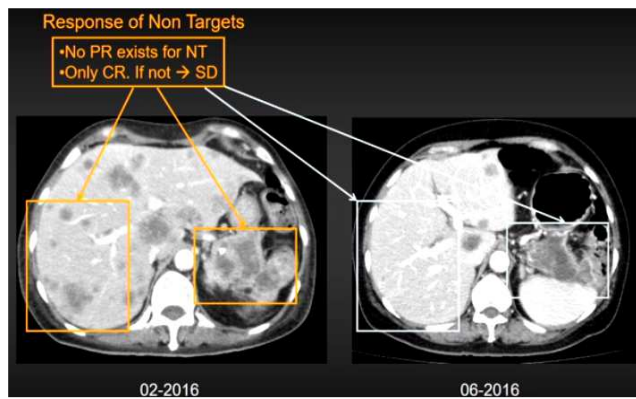
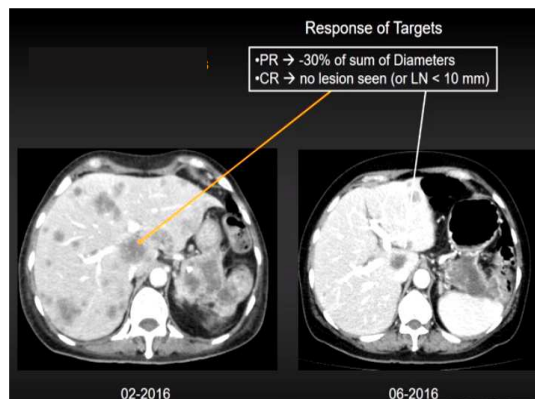
• Evaluacija

- Tarče – vsota najdaljših premerov in primerjava s prvo preiskavo pred zdravljenjem ali nadir
- Netarčne lezije
- Ocena ev. novo nastalih sprememb

RECIST 1.1



ODGOVOR (tarčnih/netarčnih lezij)



ODGOVOR NA TERAPIJO

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

CR – complete response – popoln odgovor

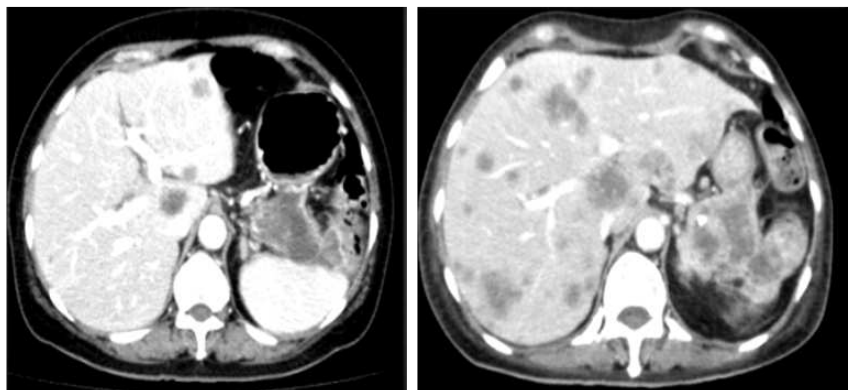
PR – partial response – delni odgovor

SD – stable disease – stabilna bolezen

PD – progressive disease – progres bolezni

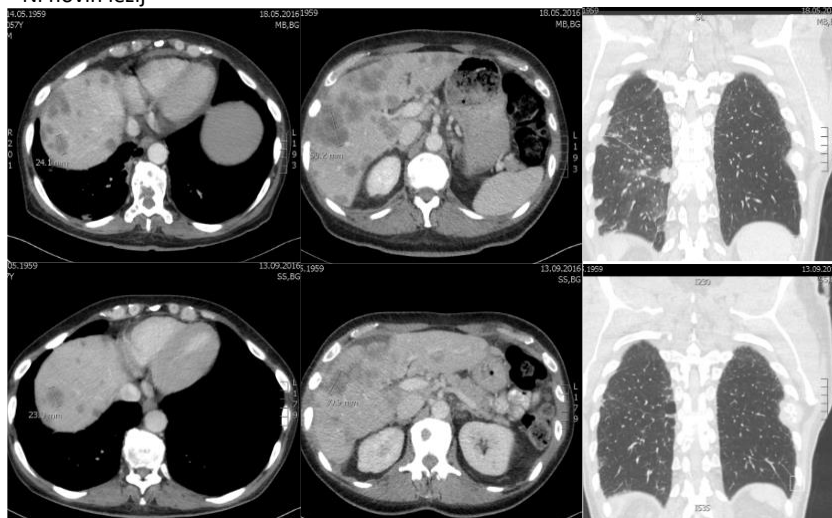
PROGRES BOLEZNI

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



DELNI REGRES BOLEZNI

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



NOVA ZDRAVILA - NOVI KRITERIJI



	Original irRC	irRECIST	IRECIST
BL: Definition of TL	WHO+ 5 cutaneous target	RECIST 1.1 criteria	RECIST 1.1 criteria
BL: Definition of NTL	Non specified	RECIST 1.1 criteria	RECIST 1.1 criteria
BL: Definition of LN	Not specified	RECIST 1.1 criteria	RECIST 1.1 criteria
FU: TL and measurable NL	Sum of TL and NL (>5x5 mm; up to 5 /organ 5 new cutaneous and 10 visceral lesions)	Sum of TL and NL (>10mm for non nodal, >15mm for nodal lesions, 2/organ up to 5)	irCR, irSD, irPR uPD separately for TL, NTL and NL
FU: NTL	Only to define irCR	irCR and Non-irCR/Non-irPD	irCR, Non-irCR/Non-uPD, uPD
FU: Non measurable NL	Prevent for irCR	PD if unequivocal PD Prevent for irCR	
irRC	4 weeks confirmation	4 weeks confirmation after the first PD	4-8 weeks after the first PD

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

Clin Cancer Res. 2009 Dec 1;15(23):7412-20. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624. Epub 2009 Nov 24

Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria.

Wolchok JD¹, Hossain A, QDay S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, Masi M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Hummohr R, Hoop FS

J Clin Oncol. 2015 Nov 1;33(31):3541-3. doi: 10.1200/JCO.2015.61.6870. Epub 2015 Aug 10.

Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors.

Chou VL¹, Buratto M²

Lancet Oncol. 2017 Mar;18(3):e143-e152. doi: 10.1016/S1473-2045(17)30074-8. Epub 2017 Mar 2.

IRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics.

Seymour L¹, Bogaerts J², Perrone A³, Ford R⁴, Schwartz LH⁵, Mandrukas S⁶, Liu N⁷, Lisins S⁸, Ganoczy J⁹, Chen A¹⁰, Hsieh FS⁷, Theriault P¹⁰, Hoekstra OS¹¹, Shankar UK¹², Wolchok JD¹³, Ballinger M¹⁴, Caronella C¹⁵, de Vries EG¹⁶; RECIST working group

REVIEW | Open Access | © |

Hyperprogression: A novel response pattern under immunotherapy

Xue-jiao Han, Aqiu Alu, Yifan Xiao, Yu-quan Wei, Xia-wei Wei

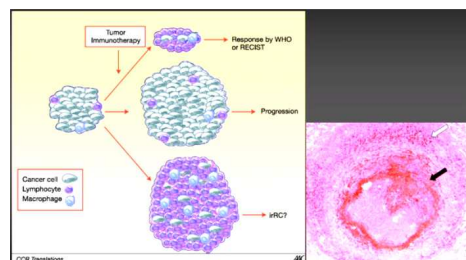
iRECIST

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

↓
opravimo kontrolno preiskavo čez 4-8 tednov

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

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



PSEVDO-PROGRES

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

POTRDITEV PROGRESA

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

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

HIPERPROGRES (HPD)

- Pri cca 9-29% bolnikov
- Potencialni prediktivni faktorji za HPD: ↑ LDH, > 2x povečanje tumorja

Table 1

Definitions of hyperprogressive disease (HPD)

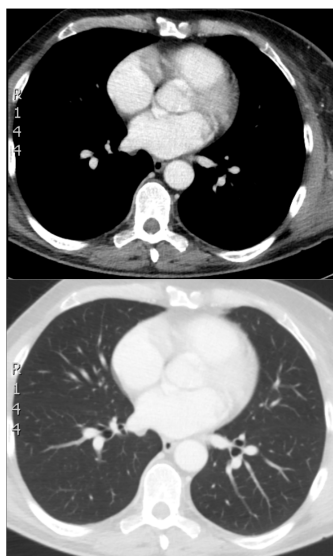
Publication	Unit and calculation	HPD definition
Champrat et al. (3)	TGR = Δ tumor volume/ Δ time (months)	RECIST-defined PD and $TGR_{post} \geq 2 TGR_{pre}$
Saada-Bouid et al. (7)	TGK = Δ sum of tumor diameters/ Δ time (months)	$TGK_{post} / TGK_{pre} \geq 2$
Ferrara et al. (4)	TGR = Δ tumor volume/ Δ time (months)	RECIST-defined PD and $TGR_{post} \geq TGR_{pre} + 50\%$
Karo et al. (8)	TGR = Δ tumor volume/ Δ time (months)	Time to treatment failure <2 months and >50% increase in tumor burden and $TGR_{post} \geq 2 TGR_{pre}$

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

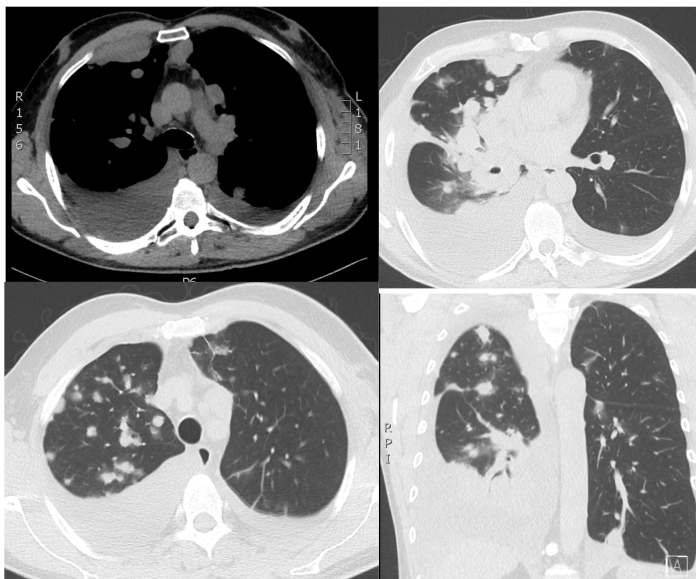
Jong Yeob Kim et. Al., Hyperprogressive Disease during Anti-PD-1 (PDCD1) / PD-L1 (CD274) Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis, Cancers (Basel). 2019 Nov;11(11):1699

Borcoman et.al., Patterns of response and progression to immunotherapy, DOI: 10.1200/EDBK.200643 American Society of Clinical Oncology Educational Book 38 (May 23, 2018) 169-176.

PSEVDOPROGRES? Ali HIPERPROGRES? – radiološko iUPD



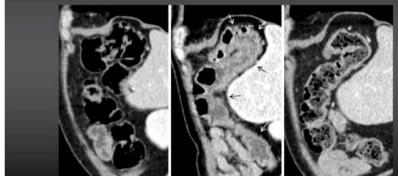
Pred th



Po 2 aplikacijah pembrolizumaba

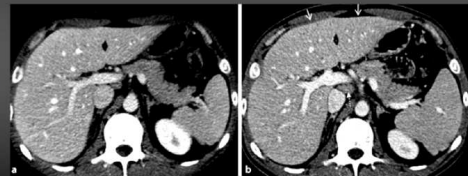
KOLITIS

- 5-10 weeks
- 36-38%



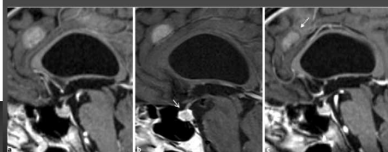
HEPATITIS

- 12-16 weeks
- 10-30%



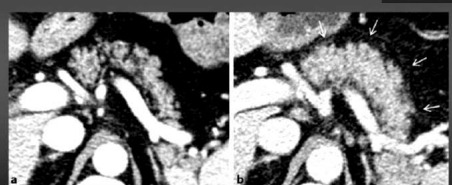
HIPOFIZITIS

- 9 weeks
- 2-4%



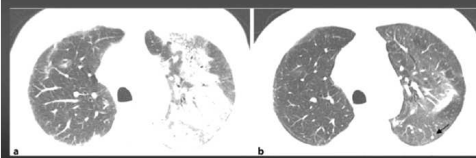
PANKREATITIS

- 9 weeks
- <1%



PNEUMONITIS

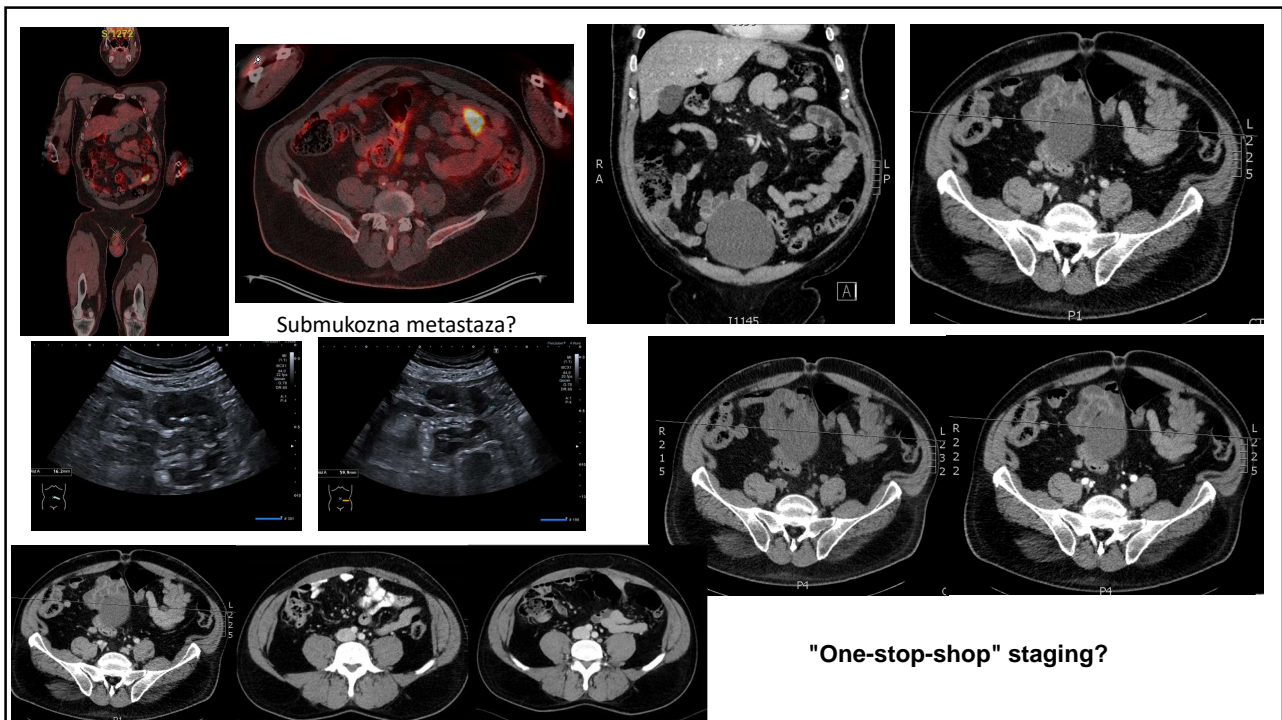
- 8-14 weeks
- 3-5%



SLEDENJE



- Slikovne preiskave (CT, MR, PET-CT) opravljamo vedno ob simptomih in znakih, pri stadijih IIB-IV pa po presoji onkologa tudi periodično na 3–12 mesecev prva 3 leta.
- UZ+ABTI → le v 1/5 bolnikov pravilna diagnoza
- PET-CT bolj zanesljivo identificira bolnike z metastatsko boleznijo ali ponovitvijo (bezgavke, submukozne metastaze)



ZAKLJUČEK

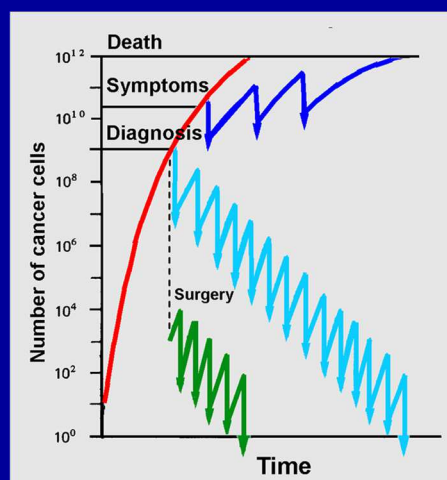
- Novo zdravljenje → novi vzorci radiološkega odgovora na terapijo → novi kriteriji za ocenjevanje učinka terapije → iRECIST
 - Kasnejše zmanjšanje tumorskega bremena
 - Časovno daljše trajanje odgovora
 - PSEVDO-PROGRES – najprej povečanje sprememb, nato zmanjšanje
- Novi spektri stranskih učinkov
-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



Malignni melanom – kirurško zdravljenje

Marko Hočevar
Onkološki inštitut

Zdravljenje raka



Melanom - kirurgija

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

Primarna lezija

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

Primarna lezija - histologija

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

Primarna lezija - radikalna ekscizija

- [Veronesi U](#) N Engl J Med. 1988 ;318(18):1159-62.
 - <2 mm 1-3 cm
- [Balch CM](#) Ann Surg Oncol. 2001 ;8(2):101-8.
 - 1-4 mm 2-4 cm
- [Ringborg U](#) Cancer. 1996 ;77(9):1809-14.
 - 0,8-2 mm 2-5 cm
- [Thomas JM](#) N Engl J Med. 2004 ;350(8):757-66.
 - > 2 mm 1-3 cm
- [Haigh PI](#) Can J Surg. 2003 Dec; 46(6): 419-26.
- [Zitelli JA](#) J Am Acad Dermatol. 1997 ;37(3):422-9.
 - Večina <1,5 mm
 - 6 mm (83%)
 - 9 mm (95%)
 - 12 mm (97%)

Primarna lezija - radikalna ekscizija

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

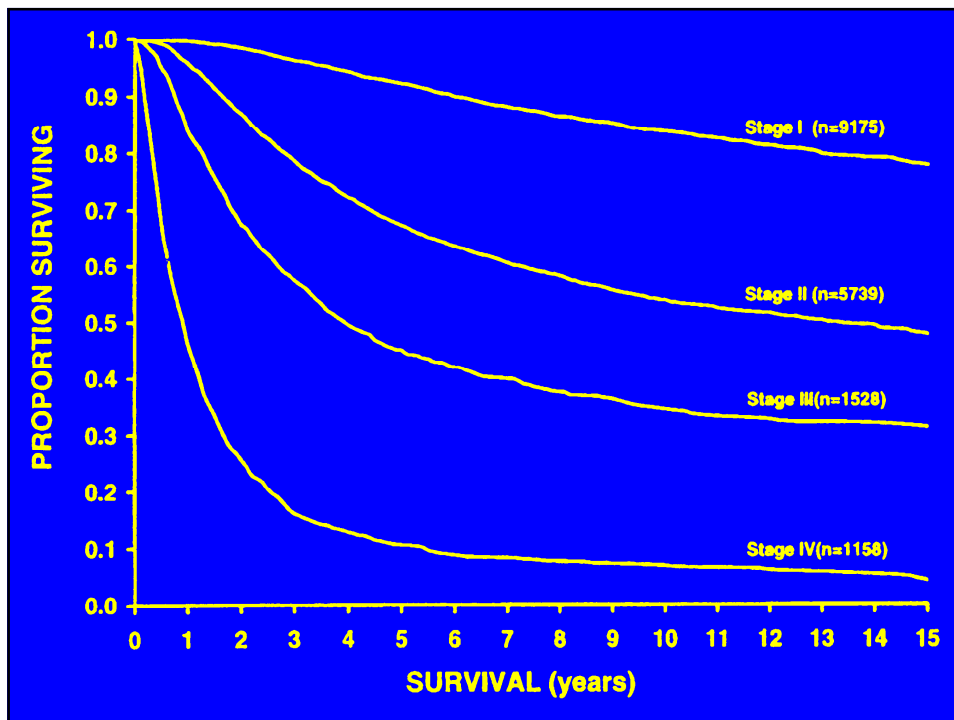
Melanom - kirurgija

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

Melanom – regionalne metastaze

- Najpomembnejši prognostični dejavnik
- 65% bolnikov → sistemski razsoj

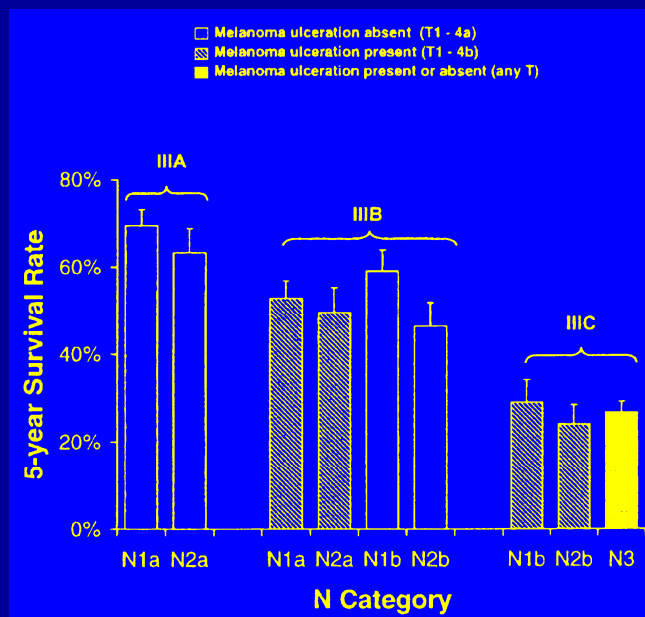
Shaw HM. Pathology 1985; 17: 271-274



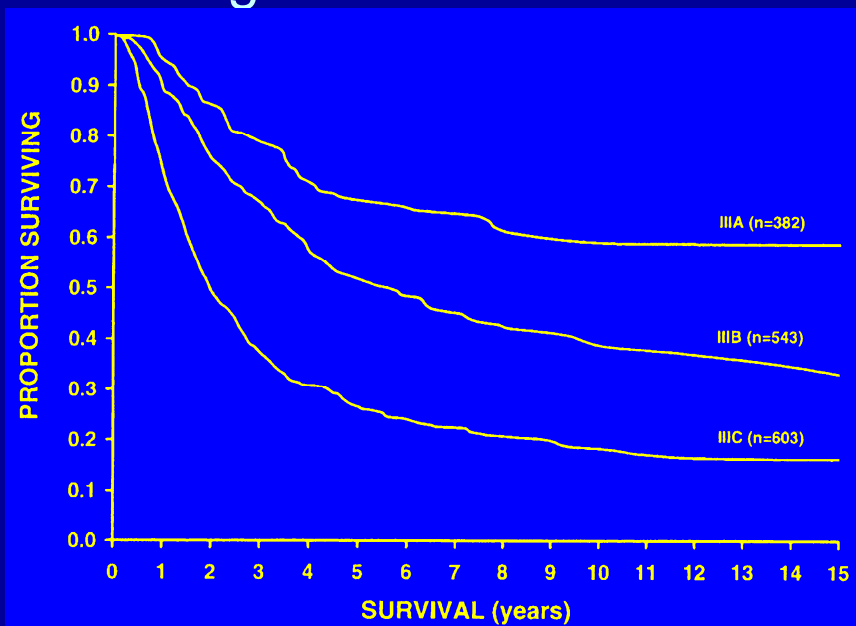
Melanoma TNM Classification

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

Regionalne metastaze



Regionalne metastaze



Regionalne metastaze

Klinično ugotovljene

- Radikalna limfadenektomija
 - En-block odstranitev celotne bezgavčne lože

Klinično okultne

- SLNB (biopsija sentinel bezgavke)

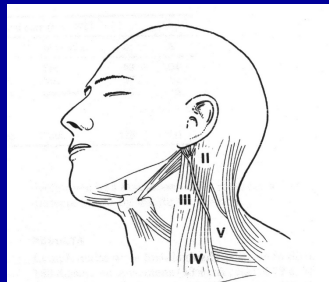
Radikalna limfadenektomija

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

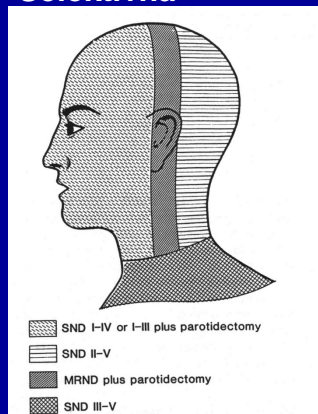
Vratna limfadenektomija

Kompletna

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

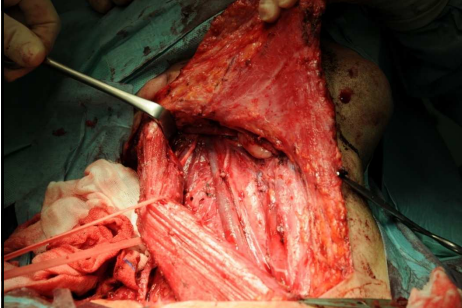


Selektivna

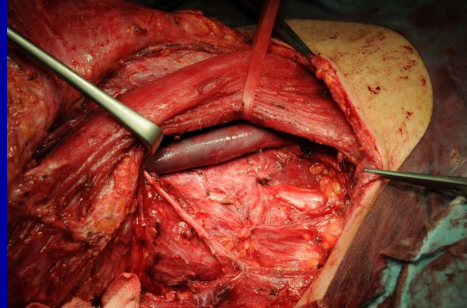


O'Brien CJ. Head&Neck 1995; 17: 232-241.
Shah JP. Am J Surg 1991; 162: 320-323.

Vratna limfadenektomija



- Nivoji I-III

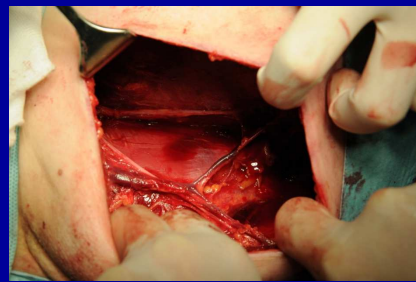
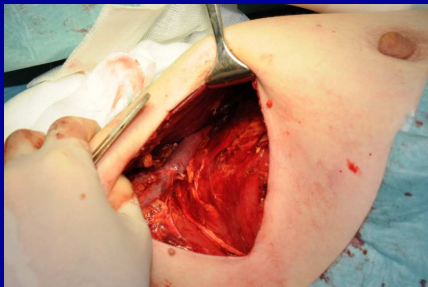


- Nivoja IV, V



Aksilarna limfadenektomija

- Kompletna
– Nivoji I-III



Ingvinalna limfadenektomija

- Superficialna (ingvinalna)
- Globoka (ingvinoiliakalna)



Biopsija sentinel bezgavke

- Nuklearna medicina
- Kirurgija
- Patologija
- Bolnik

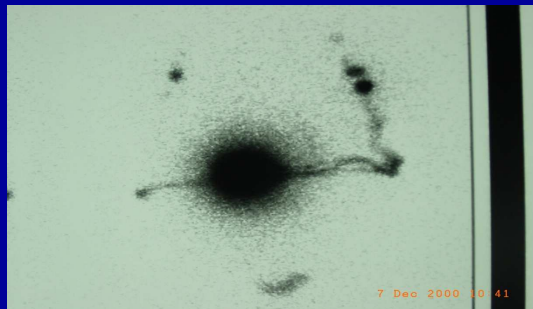


Biopsija sentinel bezgavke

Nuklearna medicina

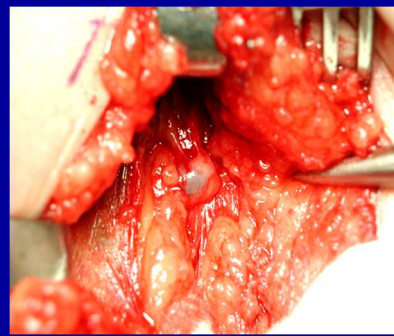


limfoscintigrafija



Biopsija sentinel bezgavke

kirurgija



Biopsija sentinel bezgavke

patologija

serijsko rezanje
imunohistokemija
RT-PCR

Biopsija sentinel bezgavke

Bolnik



individualni pristop

minimalno invaziven

↑ histopatologška občutljivost

Biopsija sentinel bezgavke

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

Melanom - kirurgija

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

In transit metastaze

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



In transit metastaze

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



Melanom - kirurgija

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

Metastazektomija

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

Zaključki

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



Adjuvantno sistemsko zdravljenje kožnega melanoma

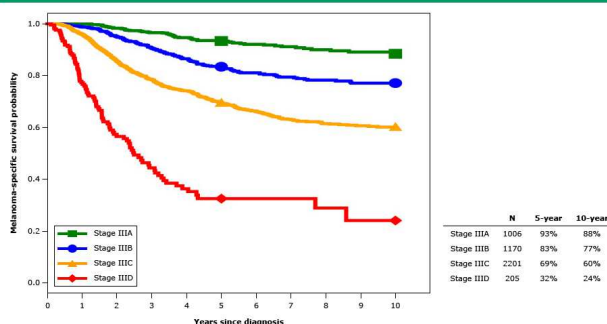
Šola melanoma in nemelanomskih kožnih rakov
4. in 5. marca 2021

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



Survival according to stage III subgroups- AJCC v.8

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



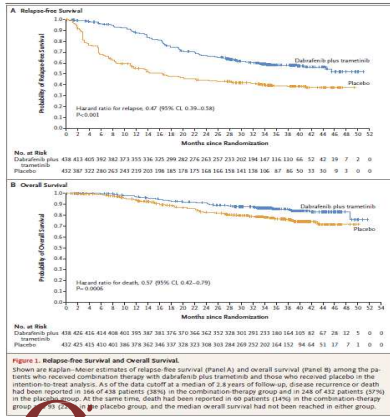
From: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(6):472-490. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.36.9149>. Copyright © 2017 American Cancer Society. Reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc. This image has been provided by or is owned by Wiley. Further permission is needed before it can be downloaded to PowerPoint, printed, shared or emailed. Please contact Wiley's permissions department either via email: permissions@wiley.com or use the RightsLink service by clicking on the "Request Permission" link accompanying this article on Wiley Online Library (<http://onlinelibrary.wiley.com>).



Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma

C.V. Long, A. Hauschild, M. Santinami, V. Atkinson, M. Mandalà, V. Chiarion-Sileni, J. Larkin, M. Nyakas, C. Dutriaux, A. Haydon, C. Robert, L. Mortier, J. Schachter, D. Schadendorf, J. Lomascolo, R. Plummer, R. J. Zhang, S. Middleton, J. Leger, S. Kalford, R. Dummer, and J.M. Kirkwood

- BRAF/MEK targeted therapy- stage III



Subgroup	Dabrafenib plus Trametinib no. of patients/total no.	Placebo no. of patients/total no.	Hazard Ratio for Relapse or Death (95% CI)
BRAF mutation			
V600K	16/41	19/37	0.54 (0.27-1.06)
V600E	150/397	229/595	0.48 (0.39-0.58)
Sex			
Male	93/243	144/239	0.43 (0.31-0.56)
Female	73/195	104/193	0.55 (0.41-0.74)
Age			
<65 yr	135/333	201/359	0.51 (0.41-0.63)
≥65 yr	31/85	47/75	0.38 (0.24-0.60)
Disease stage			
IIIA	15/83	23/71	0.44 (0.23-0.84)
IIIB	64/169	110/187	0.50 (0.33-0.67)
IIIC	84/181	111/166	0.45 (0.33-0.60)
Lymph-node involvement			
Micrometastasis	39/132	72/157	0.44 (0.30-0.64)
Macrometastasis	61/158	101/161	0.43 (0.31-0.58)
Utilization according to lymph-node involvement			
Present, micrometastasis	24/64	47/79	0.49 (0.31-0.79)
Absent, micrometastasis	15/87	25/78	0.43 (0.23-0.83)
Present, macrometastasis	23/58	42/58	0.33 (0.20-0.53)
Absent, macrometastasis	38/100	57/101	0.51 (0.34-0.76)
No. of nodal metastases			
1	38/177	83/183	0.52 (0.37-0.71)
2-3	57/158	94/150	0.37 (0.27-0.52)
>4	40/73	50/72	0.51 (0.34-0.78)

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

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

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

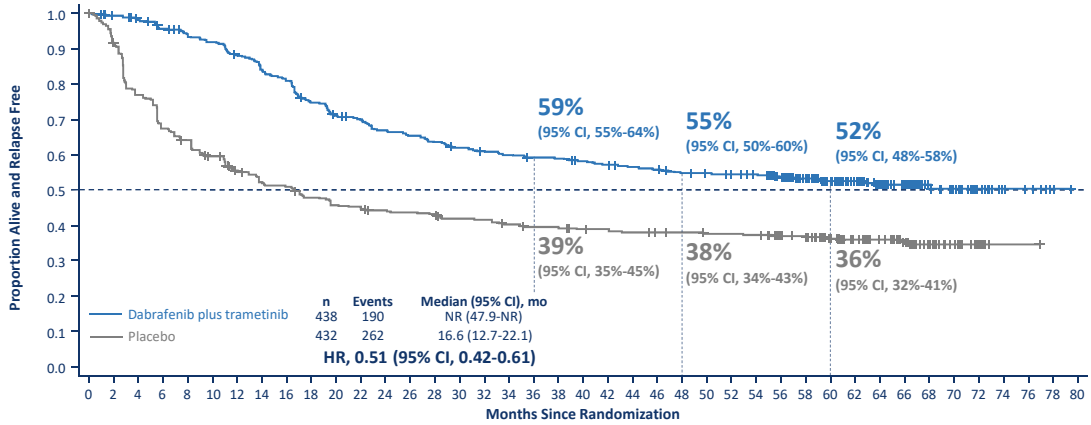
ASCO 2020
 COMBI-AD- 5y PFS

Long-term benefit of adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected stage III BRAF V600-mutant melanoma: 5-year analysis of COMBI-AD

Axel Hauschild, Reinhard Dummer, Mario Santinami, Victoria Atkinson, Mario Mandalà, John M. Kirkwood, Vanna Chiarion Sileni, James Larkin, Marta Nyakas, Caroline Dutriaux, Andrew Haydon, Caroline Robert, Laurent Mortier, Jacob Schachter, Kohinoor Dasgupta, Eduard Gasal, Monique Tan, Georgina V. Long, Dirk Schadendorf, on behalf of the COMBI-AD Investigators



Relapse-Free Survival

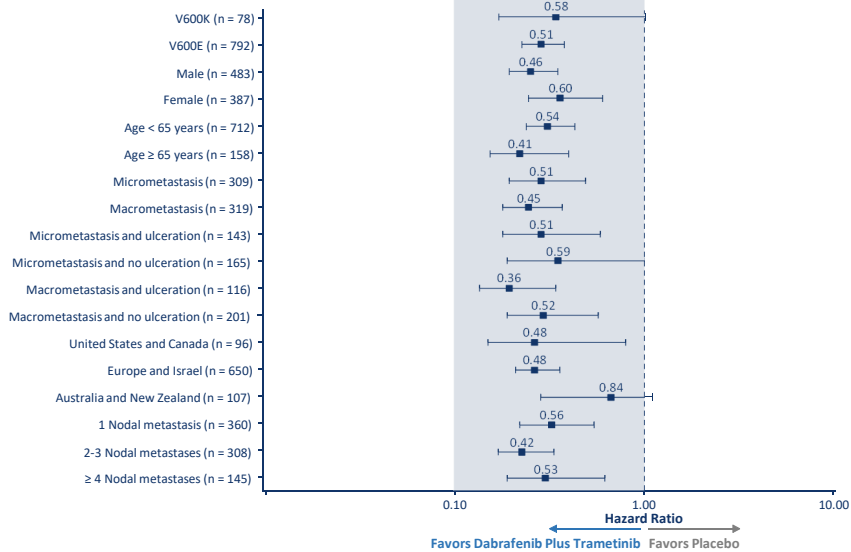


No. at risk

	438	413	405	391	381	372	354	335	324	298	281	275	262	256	249	242	236	233	229	228	221	217	213	210	204	202	199	195	176	156	133	109	92	80	45	38	17	8	6	2	0
Dabrafenib plus trametinib	438	413	405	391	381	372	354	335	324	298	281	275	262	256	249	242	236	233	229	228	221	217	213	210	204	202	199	195	176	156	133	109	92	80	45	38	17	8	6	2	0
Placebo	432	387	322	280	263	243	219	204	199	185	178	175	168	166	164	158	157	151	147	146	143	140	139	137	136	133	133	132	121	115	99	80	69	56	35	26	13	1	1	0	0

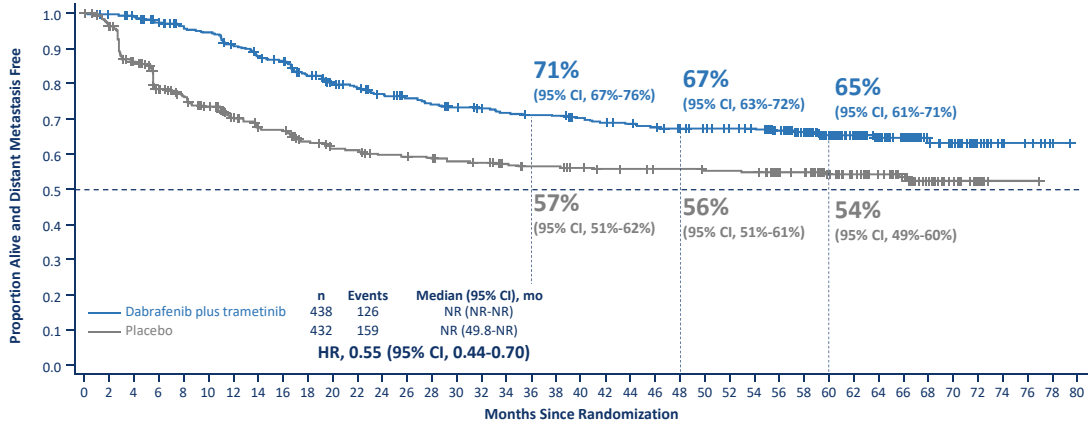
HR, hazard ratio; NR, not reached.

Relapse-Free Survival Across Subgroups



Distant Metastasis-Free Survival

Distant Metastasis as First Relapse Only^a



No. at risk

Months Since Randomization	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62	64	66	68	70	72	74	76	78	80
Dabrafenib plus trametinib	438	413	407	390	380	373	352	336	327	301	285	278	265	257	251	243	238	234	231	230	223	219	216	212	208	205	201	197	179	158	135	110	93	80	45	38	17	8	6	2	0
Placebo	432	393	329	284	266	247	221	206	202	186	179	176	169	168	165	161	159	153	149	148	145	141	140	138	138	135	135	134	121	116	100	80	69	56	35	26	13	1	1	0	0

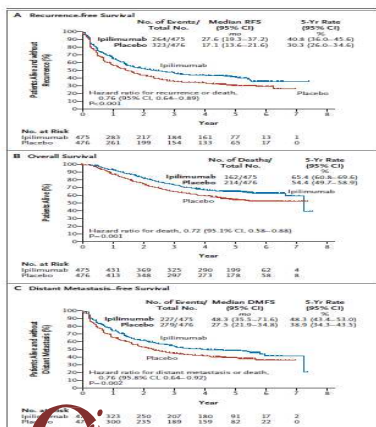
Due to informative censoring, patients who had a local or regional first recurrence may not be represented in this analysis. Per protocol, patients with a first relapse at a locoregional site were not required to continue follow-up for distant metastasis and were censored at the time of locoregional recurrence if follow-up was not complete.

ORIGINAL ARTICLE

Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy

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

- Adjuvant ipilimumab- stage III



Subgroup	Ipilimumab	Placebo	Hazard Ratio (95% or 99% CI)	P Value
All patients	302/475	214/476	0.72 (0.59-0.88)	0.001
Disease stage				0.07
IIA	24/98	22/88	0.98 (0.46-2.08)	
IIB	48/213	45/207	0.73 (0.56-1.0)	
IIC with 1-3 positive lymph nodes	34/169	45/83	1.00 (0.56-1.8)	
IIC with 4 positive lymph nodes	36/95	62/98	0.48 (0.28-0.8)	
No. of positive lymph nodes				0.99
1	45/217	42/220	0.79 (0.51-1.2)	
2 or 3	41/243	70/238	0.83 (0.53-1.3)	
4	36/95	62/98	0.48 (0.28-0.8)	
Type of positive lymph node				0.21
Macroscopic	14/210	71/293	0.41 (0.26-0.6)	
Macroscopic and ulceration	18/265	138/283	0.88 (0.58-1.3)	
Ulceration				0.29
Yes	73/187	110/249	0.64 (0.44-0.9)	
No	75/257	88/244	0.80 (0.54-1.2)	
Lymph node and ulceration status				0.15
Macroscopic and ulceration	28/99	41/88	0.54 (0.28-0.9)	
Macroscopic and no ulceration	45/98	67/115	0.76 (0.46-1.2)	
Macroscopic and no ulceration	21/104	29/97	0.62 (0.36-1.0)	
Macroscopic and no ulceration	38/153	59/147	0.90 (0.56-1.4)	

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

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

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

Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma

J. Weber, M. Mandala, M. Del Vecchio, H.J. Gogas, A.M. Anagnostou, C.L. Crowsley, S. Dalle, M. Scheiderer, V. Chiarion-Sileni, I. Mattonato-Rodas, J.J. Grob, M.O. Butler, M.R. Middleton, M. Audeas, V. Atkinson, S. Quetnon, E. Gonzalez, R. R. Suda-Rohilar, M. Smylie, N. Meyer, L. Morber, M.B. Atkins, G.V. Long, S. Bhatia, C. Lebbe, P. Rutkowski, K. Wolons, M. Tarnacki, T.M. Kim, V. de Pril, J. Sabater, A. Chwesi, J. Larkin, and P.A. Ascierto, for the CheckMate 238 Collaborators*

- Adjuvant nivolumab-stage III

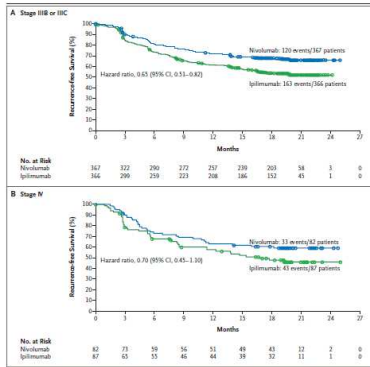


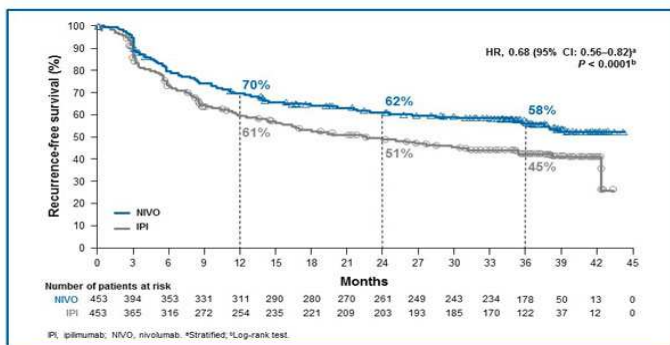
Figure 3. Recurrence-free Survival, According to Disease Stage. Shown are Kaplan-Meier 12-month estimates of recurrence-free survival in patients with stage III or I/IIc disease (72.3% in the nivolumab group and 65.6% in the ipilimumab group) (Panel A) and stage IV disease (60.8% and 57.5%, respectively) (Panel B).

Subgroup	Nivolumab No. of events/no. of patients	Ipilimumab No. of events/no. of patients	Hazard Ratio (95% CI)
All patients	120/147	141/166	0.67 (0.51-0.92)
Age			
<65 yr	106/133	147/138	0.63 (0.41-0.94)
≥65 yr	46/120	50/114	0.66 (0.41-0.97)
Sex			
Male	90/114	133/160	0.68 (0.51-0.90)
Female	30/195	72/164	0.62 (0.44-0.89)
Stage			
III	41/143	54/148	0.67 (0.44-1.00)
I/IIc	79/204	100/118	0.65 (0.48-0.87)
PD-L1 status			
PD-L1 positive	20/82	35/84	0.63 (0.38-1.05)
PD-L1 negative	8/29	8/21	1.00 (0.37-2.84)
Not reported	1/2	0/0	
Ulceration in stage III			
Absent	54/203	64/216	0.59 (0.42-0.82)
Present	60/153	64/135	0.73 (0.51-1.04)
Not reported	2/2	5/3	0.39 (0.07-2.00)
Lymph node involvement in stage III			
Microscopic	41/225	55/214	0.71 (0.47-1.07)
Macroscopic	72/239	103/214	0.62 (0.46-0.84)
Not reported	7/25	7/18	0.60 (0.21-1.72)
Ulceration extending to lymph node involvement in stage III			
Present, microscopic	26/64	27/68	1.00 (0.58-1.72)
Present, macroscopic	31/74	35/82	0.55 (0.34-0.89)
Absent, microscopic	31/87	30/82	0.52 (0.37-0.74)
Absent, macroscopic	40/130	43/140	0.63 (0.45-0.86)
Not reported	6/34	12/33	0.52 (0.21-1.25)
PD-L1 status			
≥5% or indeterminate	123/160	140/169	0.71 (0.56-0.90)
<5%	31/152	57/154	0.50 (0.32-0.74)
Subtype			
Melanocytic	111/116	62/113	1.07 (0.67-1.71)
Cytotoxic	110/104	100/114	0.61 (0.46-0.82)
Amal	11/16	12/17	0.66 (0.38-1.10)
Other	12/31	29/43	0.64 (0.31-1.29)
BRFV status			
Unknown	63/147	66/154	0.72 (0.51-1.00)
Not mutated	42/107	102/114	0.76 (0.41-1.39)
Not reported	14/18	17/45	0.83 (0.41-1.54)

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

FU 18 months: 12-m. RFS nivolumab 70.5% (95% CI 66.1 to 74.5) vs. ipilimumab 60.8% (95% CI, 56.0 to 65.2), HR 0.65; 97.5% CI, 0.51 to 0.83; P<0.001

ESMO 2019: Adjuvant Nivolumab Continues to Provide Superior Recurrence-Free Survival Benefit Over Ipilimumab at 3 Years in Patients with Resected Stage III or IV Melanoma



Superior recurrence-free survival was consistent across subgroups according to stage, PD-L1 expression, and BRAF status



IMMUNED

- Randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial in 20 German academic medical centres
- **Aim:** to evaluate the safety and efficacy of adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus a placebo
- Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab monotherapy
- Patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease after surgery or radiotherapy - „NED“



Lisa Zimmer, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 395: 1558-68

IMMUNED- RFS

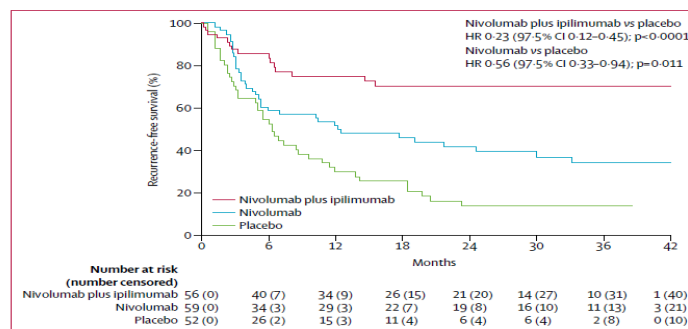


Figure 2: Recurrence-free survival in the overall intention-to-treat population
The median follow-up for recurrence-free survival was 24.9 months (IQR 13.8-35.7) in the nivolumab plus ipilimumab group, 30.6 months (17.0-37.5) in the nivolumab group, and 28.6 months (22.6-36.1) in the placebo group. The distribution of the primary endpoint has been analysed using the Kaplan-Meier product limit method and the log-rank test. Clinical cutoff date (second interim analysis) was on July 2, 2019, after 92 events (15 events out of 56 patients in the nivolumab plus ipilimumab group, 35 of 59 in the nivolumab group, 42 of 52 in the placebo group). HR=hazard ratio.

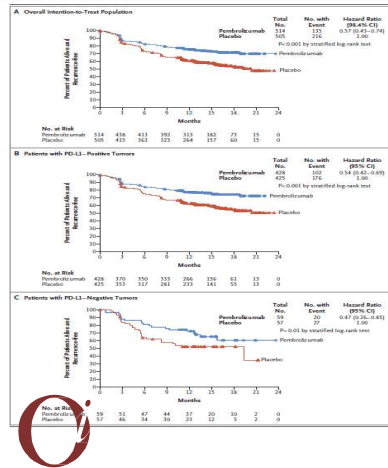


Lisa Zimmer, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 395: 1558-68

Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma

Alexander M.M. Eggermont, M.D., Ph.D., Christian U. Blank, M.D., Ph.D., Martin Marschall, M.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Victoria A. Mariani, M.D., Stéphane Dalle, M.D., Andrew Haydon, M.D., Michael Lichtenhan, M.D., Adrian Khatami, M.D., Adriano S. Carlini, M.D., Ph.D., Stephanie Garrobo, M.D., James Larkin, M.D., Susana Puig, M.D., Ph.D., Paolo A. Ascierto, M.D., Piotr Rutkowski, M.D., Erik Schröder, M.D., Ph.D., Berger Riegerova, M.D., Lorenz Haensler, M.D., Ph.D., M. Reza Mirza, M.D., Ph.D., Alfonso J.M. van der Kerkhof, M.D., Ph.D., Jean-Jacques Grob, M.D., Ph.D., Ralf Gutzmer, M.D., Ralf Sussangkarn, M.D., Paul Long, M.D., Francesco Spagnoli, M.D., Sandrine Marraud, M.D., Alexander C.J. van Akkooi, M.D., Ph.D., Stefan Sociu, Ph.D., and Karoline Robert, M.D., Ph.D.

- Adjuvant pembrolizumab- stage III



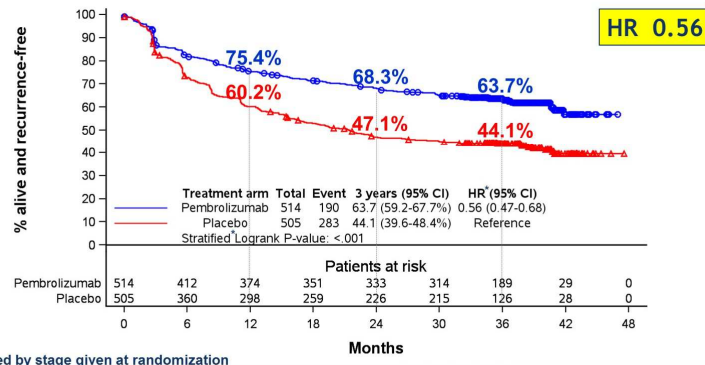
Subgroup	Pembrolizumab no. of events/total no.	Placebo no. of events/total no.	Hazard Ratio (95% or 98.4% CI)	P Value for Interaction
Tumor PD-L1 expression				0.60
Positive	102/428	176/425	0.34 (0.29-0.41)	
Negative	20/50	27/57	0.60 (0.28-1.28)	
Unknown	12/27	12/23	0.80 (0.29-2.19)	0.49
Sex				0.49
Male	86/224	136/308	0.53 (0.37-0.74)	
Female	40/100	78/201	0.62 (0.38-1.00)	
Age				0.86
≥65 yr	96/288	156/379	0.57 (0.41-0.80)	
<65 yr	39/125	42/126	0.55 (0.32-0.93)	
AJCC 2009 melanoma classification				0.69
Stage IIIA	4/77	15/76	0.38 (0.11-1.31)	
Stage IIIB	42/240	97/232	0.38 (0.36-0.88)	
Stage IIIC	47/287	104/237	0.58 (0.38-0.86)	
No. of positive lymph nodes				0.78
1	4/227	8/237	0.53 (0.18-0.86)	
2-3	46/177	89/166	0.52 (0.33-0.82)	
≥4	43/110	60/102	0.62 (0.37-1.03)	
Type of positive lymph nodes				0.86
Microscopic	35/147	59/141	0.56 (0.32-0.98)	
Macroscopic	109/207	144/144	0.59 (0.42-0.81)	
Allegation				0.13
No	42/230	94/221	0.69 (0.45-1.05)	
Yes	44/208	103/197	0.52 (0.35-0.79)	
Not reported	9/76	21/57	0.38 (0.15-0.84)	
Lymph node and allegation status				0.35
Microscopic, allegation	23/84	33/75	0.38 (0.26-1.13)	
Microscopic, no allegation	19/89	19/85	0.49 (0.37-1.30)	
Macroscopic, allegation	79/114	70/122	0.51 (0.31-0.84)	
Macroscopic, no allegation	12/141	75/146	0.78 (0.56-1.10)	
BRCA1 mutation status				0.89
Wild type	49/233	67/214	0.61 (0.41-0.92)	
V60E or V60K mutation	34/116	94/209	0.59 (0.38-0.92)	
All Patients	115/514 (22.6%)	216/505 (42.8%)	0.57 (0.45-0.74)	

12-month rate of RFS: pembrolizumab 75.4% (95% CI, 71.3 to 78.9) vs placebo 61.0% (95% CI, 56.5 to 65.1)

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

EORTC 1325/KEYNOTE-54: New RFS analysis (ASCO 2020)

- **Cut-off date** (30-Sep-2019); duration of follow-up: median 3 years; **473 RFS events**



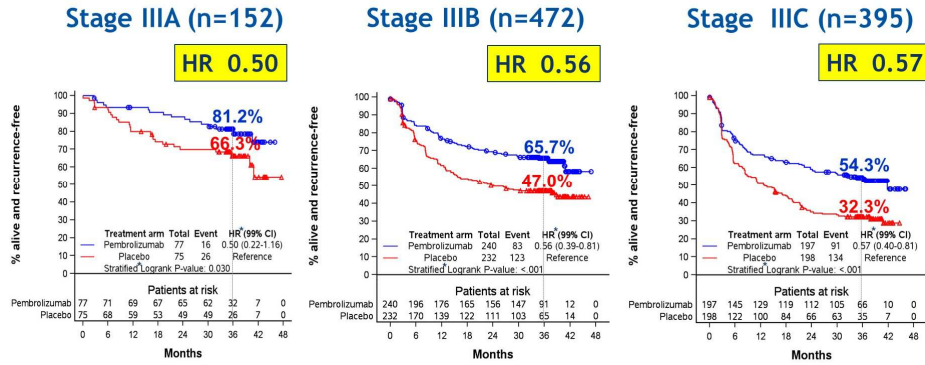
*Stratified by stage given at randomization

PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO20
PRESENTED BY: Alexander M.M. Eggermont



Presented By Alexander Eggermont at TBD

Recurrence-free survival according to AJCC-7 staging



*Stratified by stage given at randomization

PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO20

PRESENTED BY: Alexander M.M. Eggermont

7



Presented By Alexander Eggermont at TBD

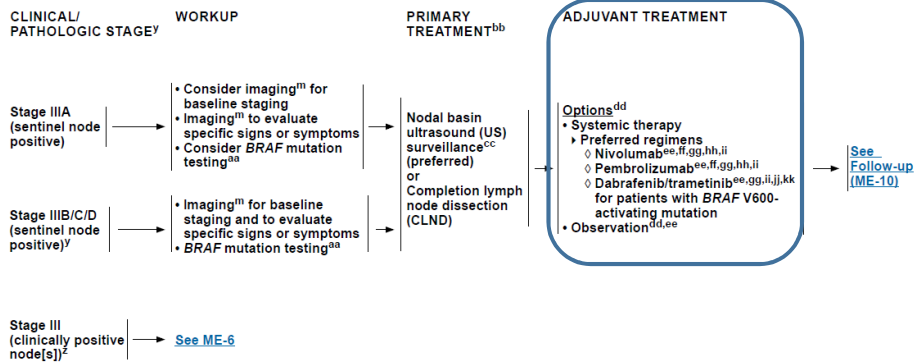
NCCN-stage III, pN+



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2021
Melanoma: Cutaneous

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

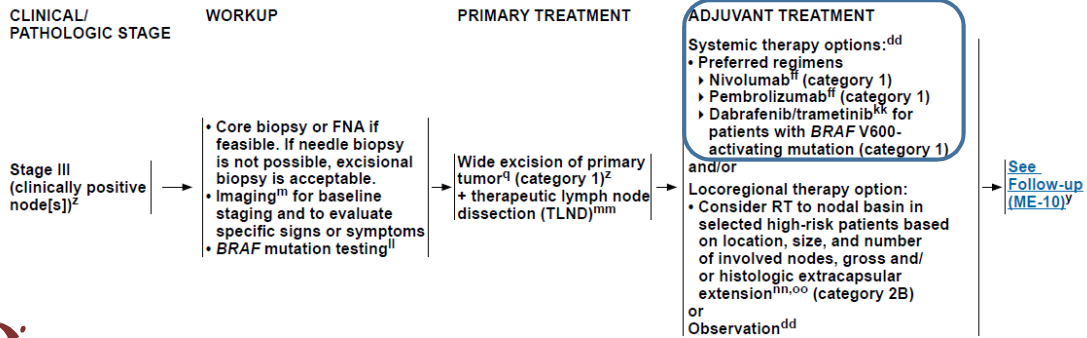


NCCN- stage III, cN+



NCCN Guidelines Version 1.2021
Melanoma: Cutaneous

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

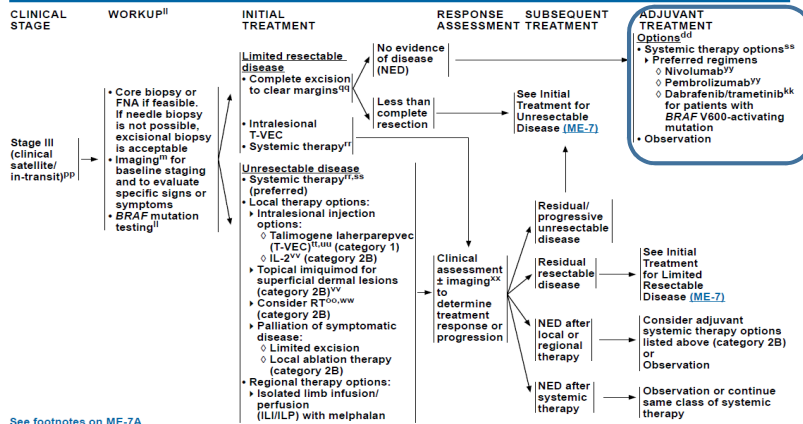


NCCN- stage III, satellite, in-transit



NCCN Guidelines Version 1.2021
Melanoma: Cutaneous

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



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



National Comprehensive Cancer Network®
**NCCN Guidelines Version 1.2021
Melanoma: Cutaneous**

Table 7: NCCN Recommended Adjuvant Systemic Therapies

Algorithm Page(s)	Clinical/Pathologic Stage ^a	Primary Treatment	Recommended Options: ^b Category of Evidence and Consensus				
			Obs	Ipi	Nivo	Pembro	Dab/tram ^c
ME-4	Stage III (SLN+)	WLE and SLNB, followed by CLND or nodal ultrasound surveillance	2A	NR	1/2A ^d	1/2A ^e	1/2A ^e
ME-5	Stage III (cN+)	WLE and CLND	2A	NR	1	1	1
ME-6/7	Stage III (clinical or microscopic satellite/ in-transit)	Complete surgical excision to clear margins	2A	NR	2A	2A	2A
ME-8/16	Stage IV resectable	Completely resected	2A	NR/2A ^f	1	2A	NR
ME-12/13	Local satellite/in-transit recurrence	Complete surgical excision to clear margins	2A	NR	2A	2A	2A
ME-14/15	Nodal recurrence	Excise nodal metastasis and CLND (if incomplete/no prior CLND)	2A	NR/1 ^g	1	1	1

NR, not recommended; cN+, clinically positive nodes (no in-transit or satellite metastases); CLND, complete lymph node dissection; dab/tram, combination dabrafenib/trametinib; ipi, high-dose ipilimumab (10 mg/kg); nivo, nivolumab; NR, not recommended; Obs, observation; pembro, pembrolizumab; SLN+, regional disease is limited to clinically occult nodal metastases; SLNB, sentinel lymph node biopsy; WLE, wide local excision of primary lesion.

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

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

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

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

^e Category 1 for patients with AJCC 7th Edition stage IIIA with SLN metastasis >1 mm or stage IIIB/C disease.

^f Ipilimumab recommended only if patient has prior exposure to anti-*PD-1* therapy.



ESMO guidelines - published September 30th 2019

Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up¹

O. Michielin¹, A. van Akkooi², P. Ascierto³, R. Dummer⁴ & U. Keilholz⁵, on behalf of the ESMO Guidelines Committee^{*}

¹Department of Oncology, University Hospital Lausanne, Lausanne, Switzerland;

²Department of Surgical Oncology, Netherlands Cancer Institute – Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, the Netherlands; ³Istituto Nazionale Tumori IRCCS

Fondazione “G. Pascale”, Napoli, Italy; ⁴Department of Dermatology, Skin Cancer Centre, University Hospital Zürich, Zürich, Switzerland; ⁵Charité Comprehensive Cancer Centre,

Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany.

^{*}Correspondence to: ESMO Guidelines Committee, ESMO Head Office, Via Ginevra 4, CH-6900 Lugano, Switzerland; E-mail: clinicalguidelines@esmo.org

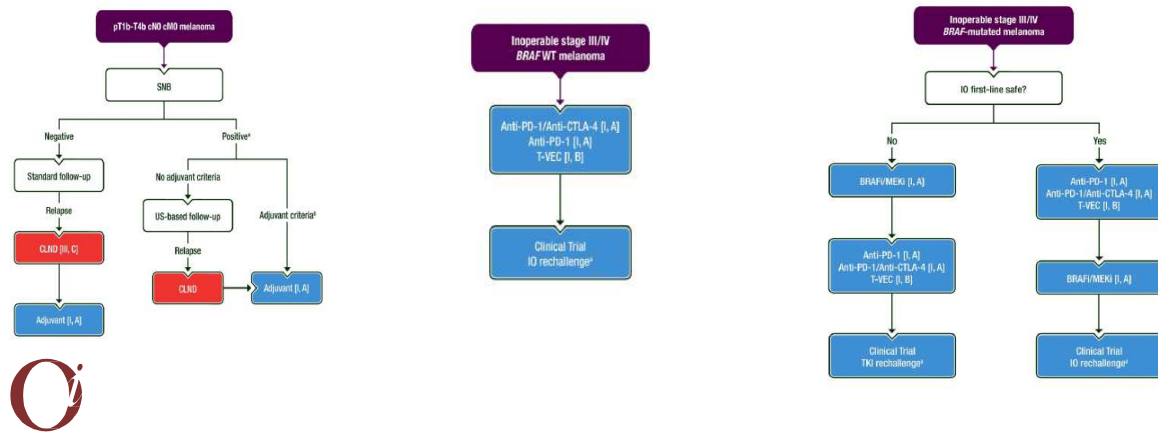
¹Approved by the ESMO Guidelines Committee: February 2002, last update July 2019.

This publication supersedes the previously published version—Ann Oncol 2015; 26 (Suppl 5): v126-v132.

Running Head: ESMO Clinical Practice Guidelines cutaneous melanoma



ESMO guidelines - published September 30th 2019



ESMO-9/2019

Management of locoregional disease

Treatment of localised disease

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

Treatment of locoregional disease

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

16

Annals of Oncology

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

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

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

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

^aBy permission of the Infectious Diseases Society of America [103]

ESMO-9/2019

Dabrafenib in combination	Adjuvant treatment of	COMBI-AD: A phase III	Placebo	RFS gain: 27.9 months	RFS HR: 0.47 (0.39–)		A (Form 1)
						9	
with trametinib	melanoma after surgical resection with BRAF V600 mutation	randomised double-blind study of dabrafenib in COMBination with trametinib versus two placebos in the adjuvant treatment of high-risk BRAF V600 Mutation-positive Melanoma after surgical resection [59, 97]	RFS: 16.6 months 3-year RFS: 39%	3-year RFS gain: 19%	0.58)		
		Phase III NCT01882083					
Pembrolizumab	Adjuvant treatment of adults with stage III melanoma and lymph node involvement after complete resection	A randomised, double-blind phase 3 trial: adjuvant immunotherapy with Anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma [57]	Placebo RFS at 1 year: 61%	RFS gain at 1 year: 14.40%	RFS HR: 0.57 (0.43–0.74)		A (Form 1)
		Phase III NCT02362694					
Nivolumab	Adult patients with complete resection of stage IIIB/C or IV melanoma	a phase 3, randomised, double-blind study of adjuvant immunotherapy with nivolumab versus ipilimumab after complete resection of stage IIIB/C or stage IV melanoma in subjects who are at high risk for recurrence	Ipilimumab 10 mg/kg RFS at 1 year: 60.8%	RFS gain at 1 year: 9.7%	RFS HR: 0.66 (0.53–0.81)	Fewer treatment-related grade 3 or 4 adverse events 14.4% versus 45.9%	A (Form 1)

Grades of recommendation

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

ADJUVANT SYSTEMIC TREATMENT OF CUTANEOUS MELANOMA- NATIONAL GUIDELINES- INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA- 2020

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

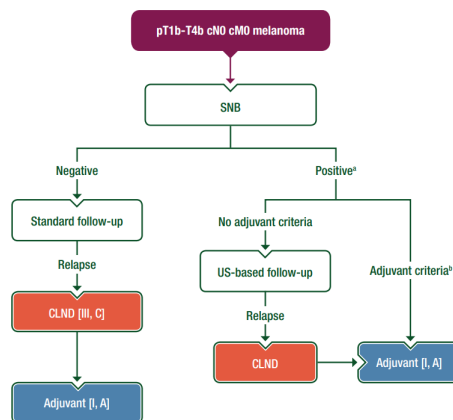
- **stage IA, IB and IIA:** follow- up
- **stage IIB and IIC:** follow- up or clinical trial
- **stage III:** 1 year
 - Pembrolizumab for stage III
 - Nivolumab for stage IIIB, IIC, IIID (resected stage IV- NED)
 - Dabrafenib+trametinib for stage III mtBRAF patients



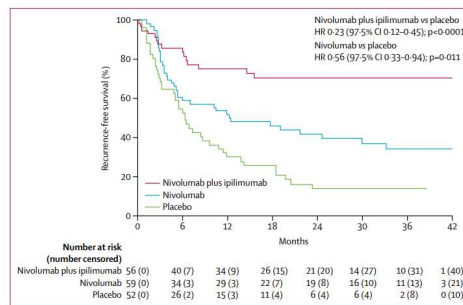
Sistemsko dopolnilno zdravljenje kožnega melanoma z imunoterapijo

17. Šola o melanomu-melanom in nemelanomski kožni raki
Ljubljana, 4. - 5. 3. 2021

Adjuvantno zdravljenje z imunoterapijo – ESMO (stadij III)

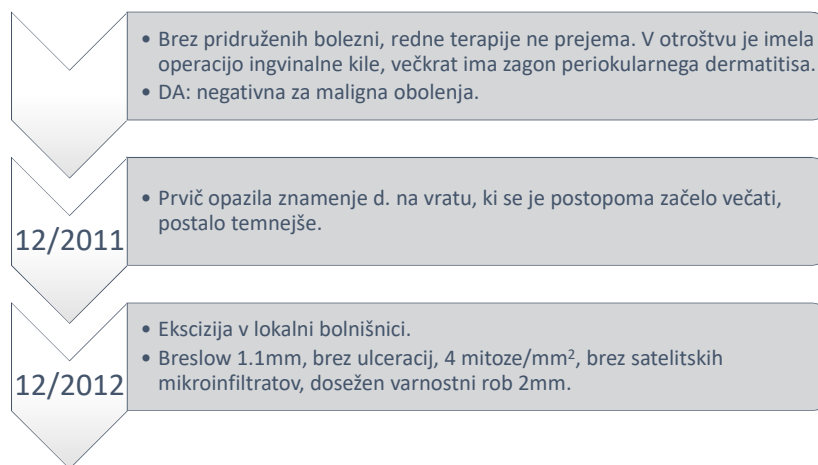


Adjuvantno zdravljenje nivo+ipi ali nivo mono vs. placebo (stadij IV NED)- Študija IMMUNED.

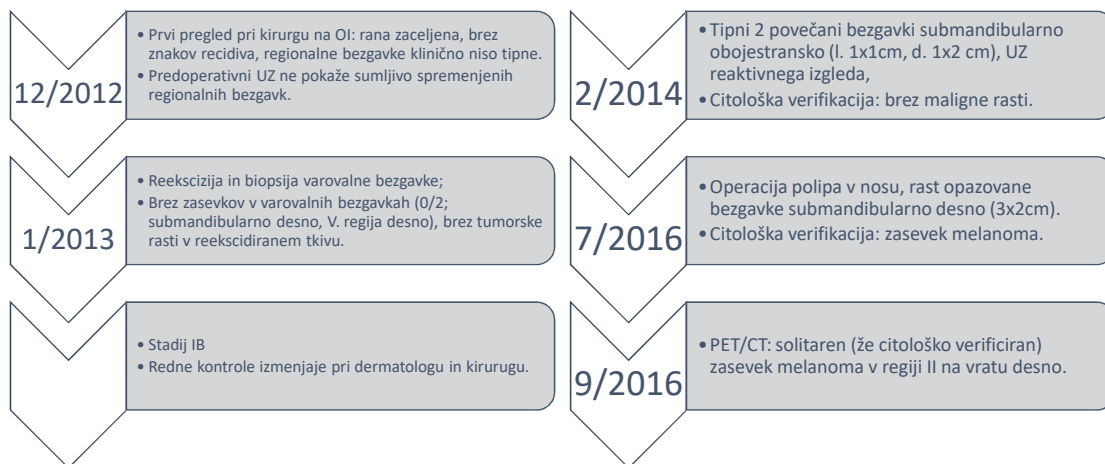


Sistemsko dopolnilno zdravljenje kožnega melanoma z imunoterapijo-prikaz primera

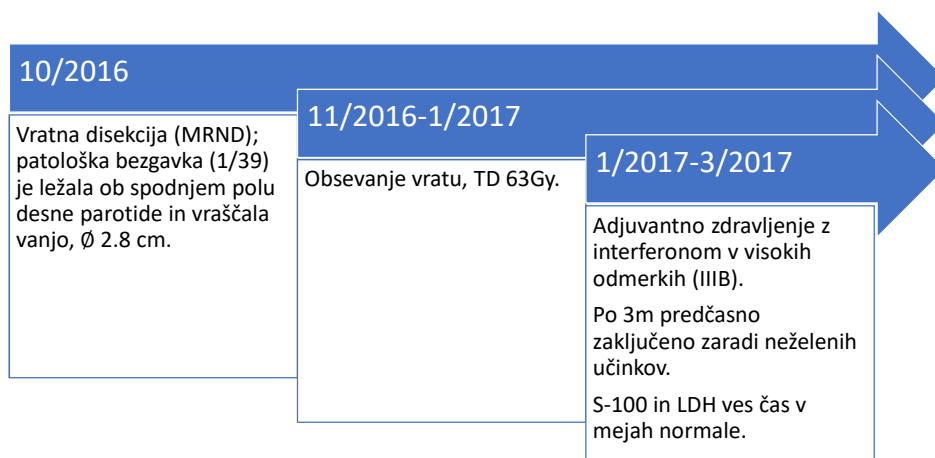
P.N. (ž) 1970



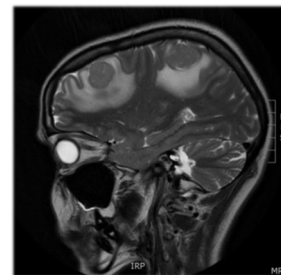
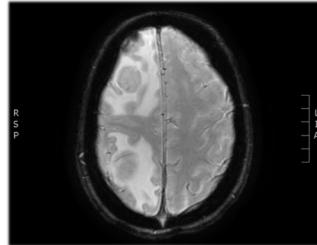
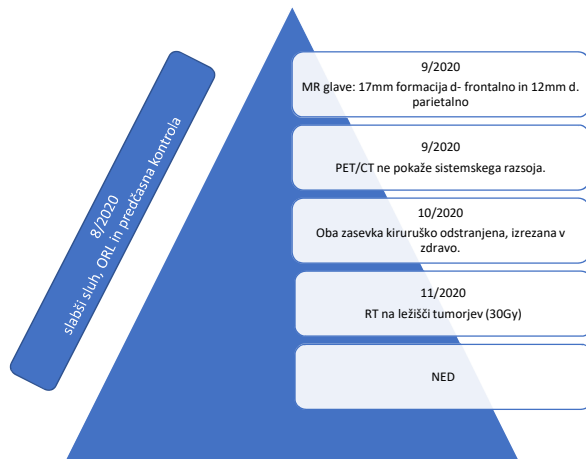
Sistemsko dopolnilno zdravljenje kožnega melanoma z imunoterapijo-prikaz primera



Sistemsko dopolnilno zdravljenje kožnega melanoma z imunoterapijo-prikaz primera



Sistemsko dopolnilno zdravljenje kožnega melanoma z imunoterapijo-prikaz primera

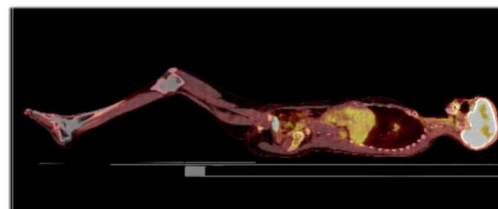


Sistemsko dopolnilno zdravljenje kožnega melanoma z imunoterapijo-prikaz primera

POKOVNE MUTACIJE NA «HOTSPOT» MESTIH

	Tip spremembe	Elson	Nukleotidna sprememba	Aminokislinska sprememba
BRAP	ni mutacije			
KIT	ni mutacije			
NRAS	ni mutacije			
HRAS	ni mutacije			
GNAQ	ni mutacije			
GNA11	ni mutacije			
CTNNB1	ni mutacije			
PDGFRA	ni mutacije			
MEK1	ni mutacije			
AMPLIFIKACIJE				
KIT	ni prisotna			
FUZIJE				
ALK	ni prisotna			
BRAP	ni prisotna			
RET	ni prisotna			
NTRK1	ni prisotna			
NTRK2	ni prisotna			
NTRK3	ni prisotna			
PET	ni prisotna			
RDS1	ni prisotna			

Ostale zaznane spremembe
Spremembe v ostalih genih na xhot spot- mestih, ostale fuzije in amplifikacije niso bile zaznane.



Sistemsko dopolnilno zdravljenje kožnega melanoma z imunoterapijo-prikaz primera





NTRK genske fuzije pri bolnikih z melanomom

Šola melanoma in nemelanomskih kožnih rakov
4. in 5. marca 2021

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



TRK signalna pot

- Neurotropni receptor tirozin kinazni geni NTRK1, NTRK2 in NTRK3 kodirajo 3 tropomiozin receptor kinazne proteine (TRK), TRKA, TRKB in TRKC, ki so pomembni za razvoj in delovanje centralnega in perifernega živčnega sistema.

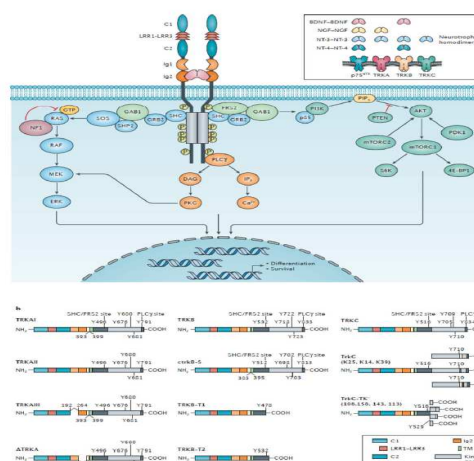


Fig. 2 | TRK biology and signalling in the nervous system.

Cocco E, et al. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2018; 15(12): 731–747.



Mehanizmi nastanka *NTRK* fuzij

- *NTRK* genske fuzije so onkogeni vozniki, ki vodijo v nastanek različnih TRK fuzijskih rakov pri odraslih in otrocih.
- ≈1% vseh solidnih rakov

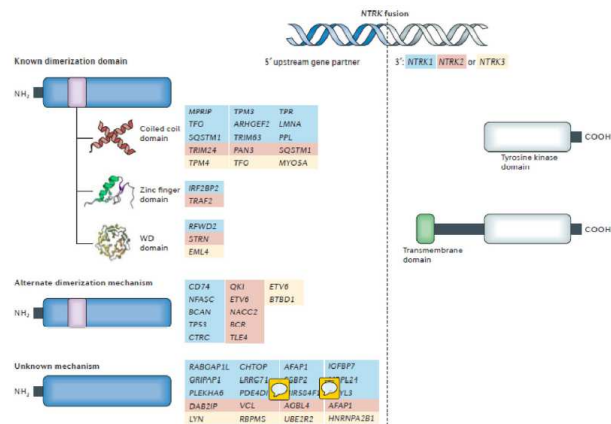


Fig. 3 | Activating mechanisms of *NTRK* fusions.

Cocco E, et al. *NTRK* fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15(12): 731–747.

Pogostnost *NTRK* genskih fuzij pri rakih

Tumour	Fusion partner	<i>NTRK1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>NTRK3</i>
Adult cancers				
High frequency (>80%)				
Mainly analogues secretory carcinomas				ETV6 ¹¹
Secretory breast carcinoma				ETV6 ¹²
Intermediate frequency (5%–25%)				
Diffuse large B-cell lymphoma	TFG, ¹³ SSBP2, ¹⁴ SOSTM1, ¹⁵ TPR, ¹⁶ PPL ¹⁷			ETV6, ^{18,19} RBPMS ⁴
Low frequency (<5%)				
Appendiceal cancer	LMNA ¹⁸			ETV6, ^{18,19} RBPMS ⁴
Glioma/glioblastoma	ARHGEP2, ¹⁹ BCAN, ^{20,21} CHTOP, ¹⁹ NFASC ²⁰		BCR, ¹⁸ AFAF1, ¹⁹ SOSTM1 ¹⁹	AFAF1, ¹⁸ ZNF710, ¹⁸ EML4 ¹⁸
Astrocytoma			OKI, ¹⁷ NACC2 ²²	
Gastrointestinal stromal tumour				ETV6 ¹⁵
Head and neck cancer			PAN3 ³	LYN ⁶
Lung cancer	CD74, ⁷ GRAP1, ²³ IRF2BP2, ¹⁴ MPRIP ⁷		TRIM24 ⁶	
Sarcoma	FORYS, ¹⁶ SOSTM1, ¹⁵ TPM3 ¹⁶			TPM4 ¹³
Breast cancer	CGN, ²⁴ GATAD2B, ²⁵ LMNA, ²⁵ MDM4, ²⁵ PEAR1, ²⁵ TPM2, ^{16,25}			ETV6 ¹⁶
Acute lymphoblastic leukaemia, acute myeloid leukaemia, histiocytosis, multiple myeloma, dendritic cell neoplasms				ETV6 ²⁶
Uterine sarcoma	LMNA, ²⁷ TPM3, ²⁷ TPR ²⁷			RBPMS ²⁷
Cholangiocarcinoma	LMNA, ¹⁸ RABGAP1L ²⁸			
Pancreatic cancer	CTSC ¹⁰			
Melanoma	DDR2, ²⁹ GOM4, ²⁹ TRIM3 ²⁹		TRAF2 ²⁹	ETV6 ⁹
Colorectal cancer	LMNA, ¹⁸ TPM3, ¹⁸ SCLY3 ³⁰			ETV6 ¹⁸
Paediatric cancers				
High frequency (>50%)				
Secretory breast carcinoma				ETV6 ¹¹
Infantile fibrosarcoma and other mesenchymal tumours	SOSTM1, ³¹ TPM3, ³¹ LMNA ⁴¹			EME4, ^{32,41} ETV6 ^{34,43}
Cellular and mixed congenital mesoblastic neoplasia	TPR, ³² LMNA ⁴⁰			EME4, ^{32,40} ETV6 ^{33,40}
Intermediate frequency (5%–25%)				
Spitz tumours	TPR, ³³ IRF2BP2, ¹⁴ TPM3 ³¹			ETV6 ³³
Foetal high grade gliomas	TP53, ³⁴ LMNA ³⁴			ETV6, ³⁴ MYO5A, ³⁴ MYO5A ³⁷
Low frequency (<5%)				ETV6, ³⁵ BTB1 ³⁵
Ganglioglioma			TLE ³⁶	
Astrocytoma			NACC2, ³⁷ OKI ³⁷	

Penault-Llorca F, et al. *J Clin Pathol* 2019;72:460–467.



ESMO priporočila za določanje *NTRK*

Table 1. Summary of main features, strengths and weaknesses of all available techniques to detect *NTRK* rearrangements

Method	Sensitivity	Specificity	Detection of all fusion genes	Detection of partner	Detection of expression	Screening
IHC	High ^a	High ^b	Yes	No	Yes	Yes
FISH ^c	High	High	One per probe	No	No	No
RNA seq NGS	High	High	Yes	Yes	Yes	Yes
DNA seq ^c	Moderate	High	Yes	Yes	No	Yes

^aFalse negatives reported mainly in *NTRK3* fusions.

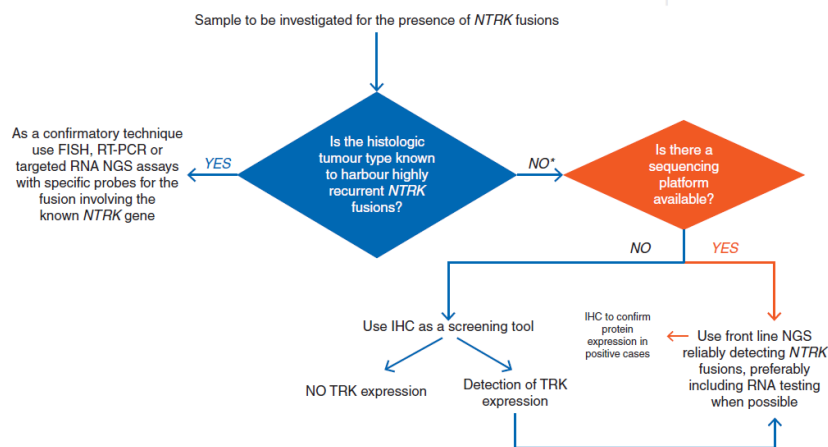
^bIn the absence of smooth muscle/neuronal differentiation.

^cDetected rearrangements by DNA-based assays may not result in fusions, correlation with surgical pathology and predicted transcript (for sequencing) is needed.



Marchio C, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect *NTRK* fusions in daily practice and clinical research. *Annals of Oncology* 30: 1417–1427, 2019.

ESMO algoritem določanja *NTRK* genskih fuzij



Marchio C, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect *NTRK* fusions in daily practice and clinical research. *Annals of Oncology* 30: 1417–1427, 2019.

Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children

A. Drilon, T.W. Laetsch, S. Kummar, S.G. DuBois, U.N. Lassen, G.D. Demetri, M. Nathanson, R.C. Doebele, A.F. Farago, A.S. Pappo, B. Turpin, A. Dowlati, M.S. Brose, L. Mascarenhas, N. Federman, J. Berlin, W.S. El-Deiry, C. Baik, J. Dreeben, V. Boni, R. Nagasubramanian, M. Taylor, E.R. Rutznick, F. Meric-Bertram, D.P.S. Sohail, P.C. Ma, L.E. Rizer, J.F. Hochman, R. Benayed, M. Ladanyi, B.B. Tusch, K. Ebata, S. Cruickshank, N.C. Ku, M.C. Cox, D.S. Hawkins, D.S. Hong, and D.M. Hyman

- larotrectinib

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the 55 Patients.*

Characteristic	Value
Age	
Median (range) — yr	45.0 (0.3–76.0)
Distribution — no. (%)	
<2 yr	6 (11)
2–5 yr	5 (9)
6–14 yr	1 (2)
15–39 yr	12 (22)
≥40 yr	31 (56)
Sex — no. (%)	
Male	29 (53)
Female	26 (47)
ECOG performance-status score — no. (%)†	
0	24 (44)
1	27 (49)
2	4 (7)
No. of previous systemic chemotherapies — no. (%)	
0 or 1	27 (49)
2	9 (16)
≥3	19 (35)
Tumor type — no. (%)	
Salivary-gland tumor	12 (22)
Other soft-tissue sarcoma‡	11 (20)
Infantile fibrosarcoma	7 (13)
Thyroid tumor	5 (9)
Colon tumor	4 (7)
Lung tumor	4 (7)
Melanoma	4 (7)
GIST	3 (5)
Cholangiocarcinoma	2 (4)
Appendix tumor	1 (2)
Breast tumor	1 (2)
Pancreatic tumor	1 (2)
CNS metastases — no. (%)	
No	54 (98)
Yes	1 (2)
TRK gene — no. (%)	
NTRK1	25 (45)
NTRK2	1 (2)
NTRK3	29 (53)

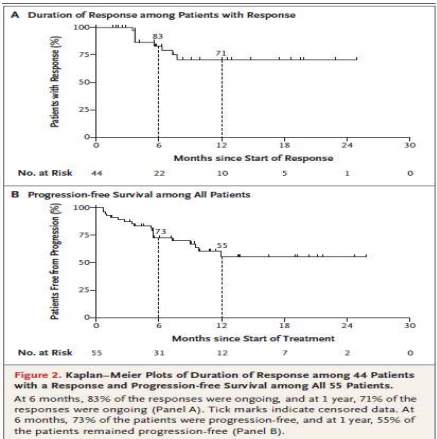
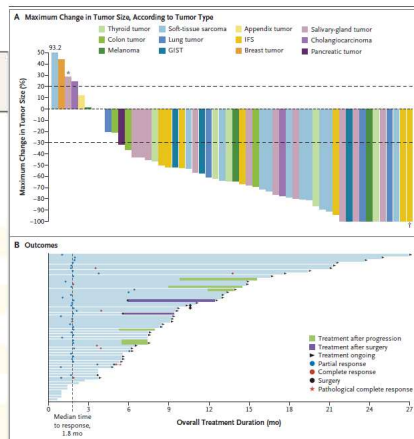
Drilon A, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 2018;378:731-9.



Odgovor na zdravljenje in PFS

Table 2. Overall Response Rate, According to Investigator and Central Assessment.*

Response	Investigator Assessment (N=55)	Central Assessment (N=55)
	percent	
Overall response rate (95% CI) †	80 (67–90)	75 (61–85)
Best response		
Partial response	64 ‡	62
Complete response	16	13
Stable disease	9	13
Progressive disease	11	9
Could not be evaluated	0	4



Drilon A, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 2018;378:731-9.

-entrectinib

Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials

Robert C Doebele¹, Alexander Drilon¹, Luis Paz-Ares, Salvatore Siena, Alice T Shaw, Anna F Farago, Colton M Blaney, Takashi Sato, Byron Chai, Cho, Diego Tosi, Benjamin Besse, Sant P Chawla, Lyudmila Bazhenova, John C Krauss, Young Kwang Chae, Minni Barve, Ignacio Garrido-Laguna, Stephen V Liu, Paul Combs, Thomas John, Marwan Fakih, Darren Sigal, Herbert H Loong, Gary L Buchshtacher, Jr, Pilar Garrido, Jorge Rivera, Connor Steyer, Tobias R Overbach, Daniel W Brown, Elizabeth Fox, Todd Blain, Edna Chow, Manvel Brian Simmons, Na Cui, Ann Johnson, Susan Eng, Timothy R Wilson, George D Desmet on behalf of the trial investigators

Baseline characteristics

	All patients in <i>NTRK</i> gene fusion-positive efficacy-evaluable population (n=6)
Age, years	58 (48–67)
Sex	
Female	32 (56%)
Male	22 (41%)
Race	
White	43 (80%)
Asian	7 (13%)
Other	4 (7%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status	
1	25 (46%)
2	6 (11%)
Previous lines of systemic therapy	
0	20 (37%)
1	13 (24%)
2	14 (26%)
3	4 (7%)
≥4	3 (6%)
Previous treatment*	
Chemotherapy	48 (87%)
Targeted therapy	13 (24%)
Hormonal therapy	5 (17%)
Immunotherapy	7 (13%)
CNS metastases at baseline	
Yes	12 (22%)
No	42 (78%)
Previous radiotherapy to the brain	
Yes	7 (13%)
No	47 (87%)
Time from end of previous radiotherapy of the brain to first dose of entrectinib†	
<2 months	2 (4%)
2 to <6 months	4 (7%)
≥6 months	1 (2%)
Tumour type	
Sarcoma‡	13 (24%)
<i>NTRK</i> ‡	19 (35%)
Metastatic adenocarcinoma (colorectal)	7 (13%)
Other	6 (11%)
Unknown	5 (9%)



Lancet Oncol. Author manuscript; available in PMC 2020 September 01.

Research in context

Evidence before this study

We searched PubMed and major congress abstracts with the search terms “*NTRK*”, “fusion”, “cancer”, and “inhibitor”, with no publication date or language restrictions. Of the *TRK* inhibitors currently under development for the treatment of *NTRK* gene fusions, larotrectinib and entrectinib yielded the greatest number of search results. Larotrectinib has shown systemic efficacy in three phase 1–2 trials, based on these data, larotrectinib was granted US Food and Drug Administration approval in November, 2018, for the treatment of adults and children with solid tumours harbouring an *NTRK* gene fusion without a known acquired resistance mutation. However, there is insufficient evidence that this compound can penetrate the CNS and its intracranial efficacy has not been clearly shown. Entrectinib is a potent inhibitor of *TRK* A, B and C; *ROS1*; and *ALK* that was designed to penetrate and remain in the CNS, and which showed clinical activity in phase 1 studies of patients with *NTRK* fusion-positive tumours, including primary CNS cancers.

Added value of this study

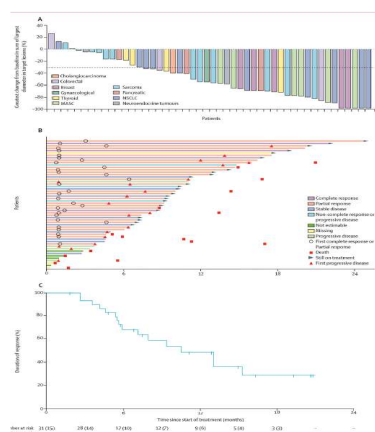
In this integrated analysis of three phase 1–2 clinical trials, we report the efficacy and safety of entrectinib in patients with a range of metastatic, locally advanced, or unresectable *TRK* inhibitor-naïve, *NTRK* fusion-positive solid tumours. Overall, entrectinib treatment was associated with clinically meaningful and durable systemic and intracranial responses, irrespective of tumour type or the presence of baseline CNS lesions. Entrectinib was well tolerated with a manageable safety profile.

Implications of all the available evidence

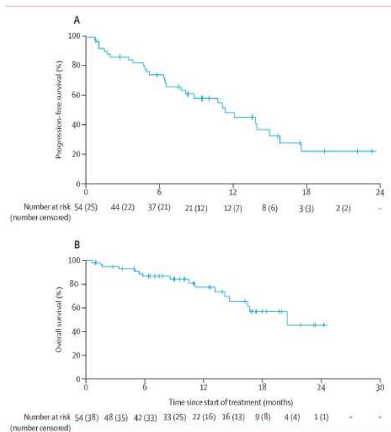
Entrectinib is a highly effective treatment for patients with *NTRK* fusion-positive solid tumours, with both systemic and CNS activity. On the basis of the results of this integrated analysis, entrectinib could become an effective first-line therapeutic option for patients with *NTRK* fusion-positive solid tumours, with or without CNS involvement.

Doebele RC, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. Lancet Oncol. 2020 February ; 21(2): 271–282.

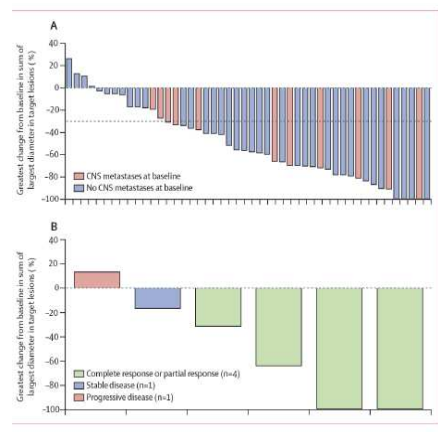
Odgovor na zdravljenje, OS, PFS



1: Individual responses by tumour type



Time to event analyses



Individual responses by presence or absence of CNS metastases

Doebele RC, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. Lancet Oncol. 2020 February ; 21(2): 271–282.

NTRK zaviralci- indikacije

• Larotreklinib: inhibicija TRKA, TRKB in TRKC

- **Indikacija:** kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov s solidnimi tumorji s prisotno fuzijo gena nevrotropne receptorske tirozin kinaze (NTRK - Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase), - brez znane pridobljene mutacije odpornosti, ki imajo bolezen, ki je lokalno napredovala ali z metastatska ali kadar bi kirurška resekcija verjetno povzročila hudo obolevnost, in pri katerih ni zadovoljivih možnosti zdravljenja

- FDA: 11/2018, EMA: 9/2019, razvrščen na listo ZZS 1/2021

- Odmerek: peroralno 100mg /12 ur

• Entreklinib: inhibicija TRKA, TRKB in TRKC, ROS1 in ALK

- **Indikacija:** Indicirano za bolnike s solidnimi tumorji, ki imajo fuzijo gena nevrotropne tirozinske receptorske kinaze (NTRK) brez znane pridobljene mutacije odpornosti, so metastatski ali če bi kirurška resekcija verjetno povzročila hudo obolevnost in so po zdravljenju napredovali ali nimajo zadovoljivega alternativnega zdravljenja, in niso predhodno bili zdravljeni z NTRK zaviralcem

- FDA: 9/2019, EMA: 5/2020

- Odmerek: peroralno 600mg/dan



Melanom



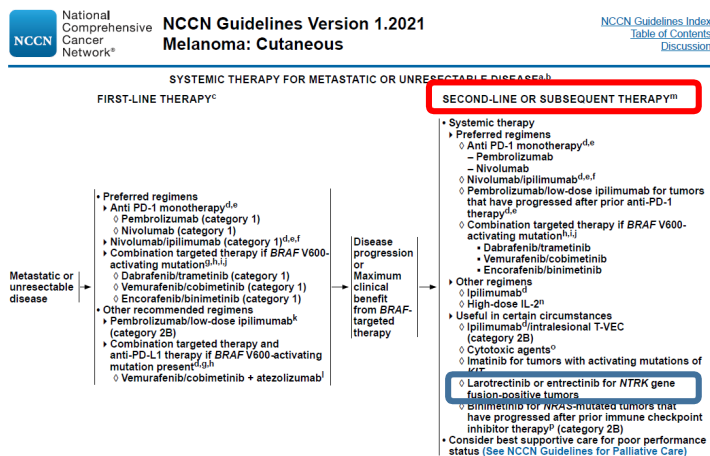
Tumour Type	NTRK gene fusions involved	Frequency
Breast secretory carcinoma	NTRK3	96%
Infantile fibrosarcoma	NTRK3	95.5%
MASC ~90%	NTRK3	89.1%
Congenital mesoblastic nephroma	NTRK3	72.0%
Spitz tumours and spitzoid melanoma	NTRK1	16.4%
Papillary thyroid carcinoma	NTRK1,3	8.8%
Intrahepatic cholangiocarcinoma	NTRK1	3.6%
Astrocytoma	NTRK2	3.1%
High-grade glioma	NTRK1,2,3	2.1%
Uterine sarcoma	NTRK1,3	2.1%
GIST	NTRK3	1.9%
Lung cancer	NTRK1,2	1.7%
Thyroid carcinoma	NTRK1,3	1.2%
Glioblastoma	NTRK1,2	1.2%
Sarcoma	NTRK1	1.0%
Ph-like ALL	NTRK3	0.7%
Colorectal cancer	NTRK1,3	0.61%
Melanoma	NTRK3	0.3%
Head and neck cancer	NTRK2,3	0.24%
Invasive breast cancer	NTRK3	<0.1%

*As reported by Chen and Chi, 2018.
ALL, acute lymphoblastic leukaemia, GIST, gastrointestinal stromal tumours; MASC, mammary analogue secretory carcinoma.



Chen Y, Chi P. Basket trial of TRK inhibitors demonstrates efficacy in TRK fusion-positive cancers. J Hematol Oncol 2018; 11: 78.

NTRK zaviralci v 2.liniji po progresu



PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z MELANOMOM

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

Ljubljana, maj 2020

- Ipilimumab v monoterapiji (Kategorija 2A)
- Sistemska kemoterapija (Kategorija 2A)
- *C- KIT zaviralec imatinib v primeru prisotnih aktivirajočih mutacij *KIT* (Kategorija 2A)
- *V primeru *NTRK* genskih fuzij: larotrektinib, entrektinib

Zaključki

V primeru dokazanih *NTRK* genskih fuzij agnostično zdravljenje z *NTRK* zaviralci, ne glede na histološki tip raka in starost



- ▶ The *NTRK* genes (*NTRK1*, *NTRK2* and *NTRK3*) encode for TRKA, TRKB and TRKC receptors, three transmembrane proteins, and are normally expressed in neuronal tissue during development.
- ▶ Fusions involving *NTRK* genes are oncogenic drivers across a wide range of tumour types and are either highly enriched in select tumour types or infrequently found in other cancers, including common tumours.
- ▶ *NTRK* gene fusions should be treated as tumour-agnostic biomarkers.
- ▶ Specific TRK inhibitors have shown histology-agnostic activity in adult and paediatric patients harbouring *NTRK* gene fusions providing high durable response rates with a low incidence of adverse events.
- ▶ IHC, FISH, RT-PCR and NGS are effective screening techniques for identification of TRK fusion cancer. Implementation of these methods can be tailored to individual patients based on histological and clinical presentation.

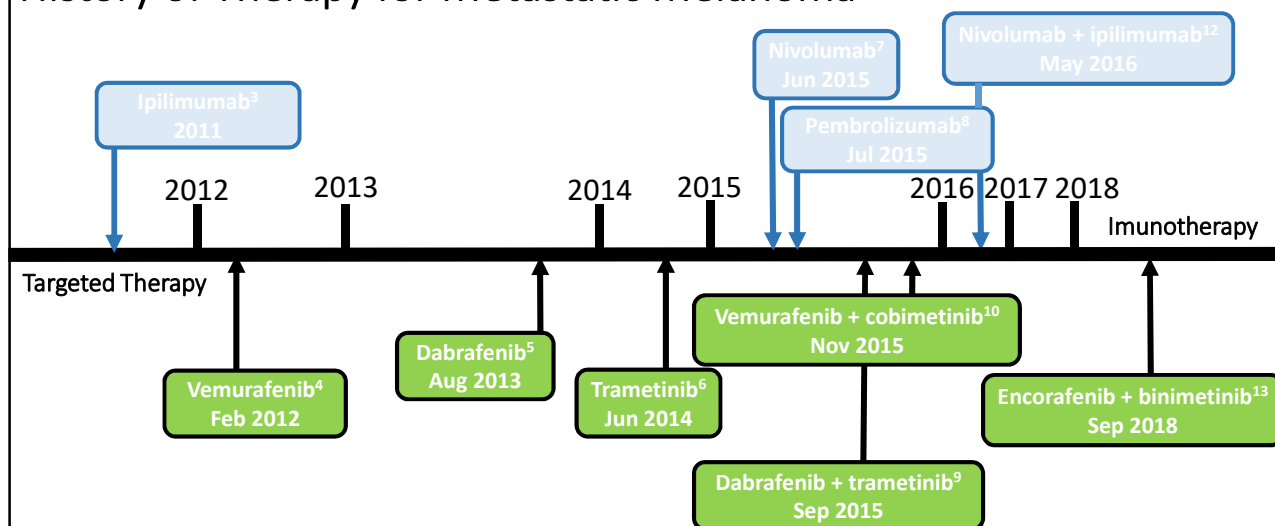
Penault-Llorca F, et al. *J Clin Pathol* 2019;72:460–467.

Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma – tarčna terapija

Marko Boc, dr.med.
Onkološki inštitut Ljubljana

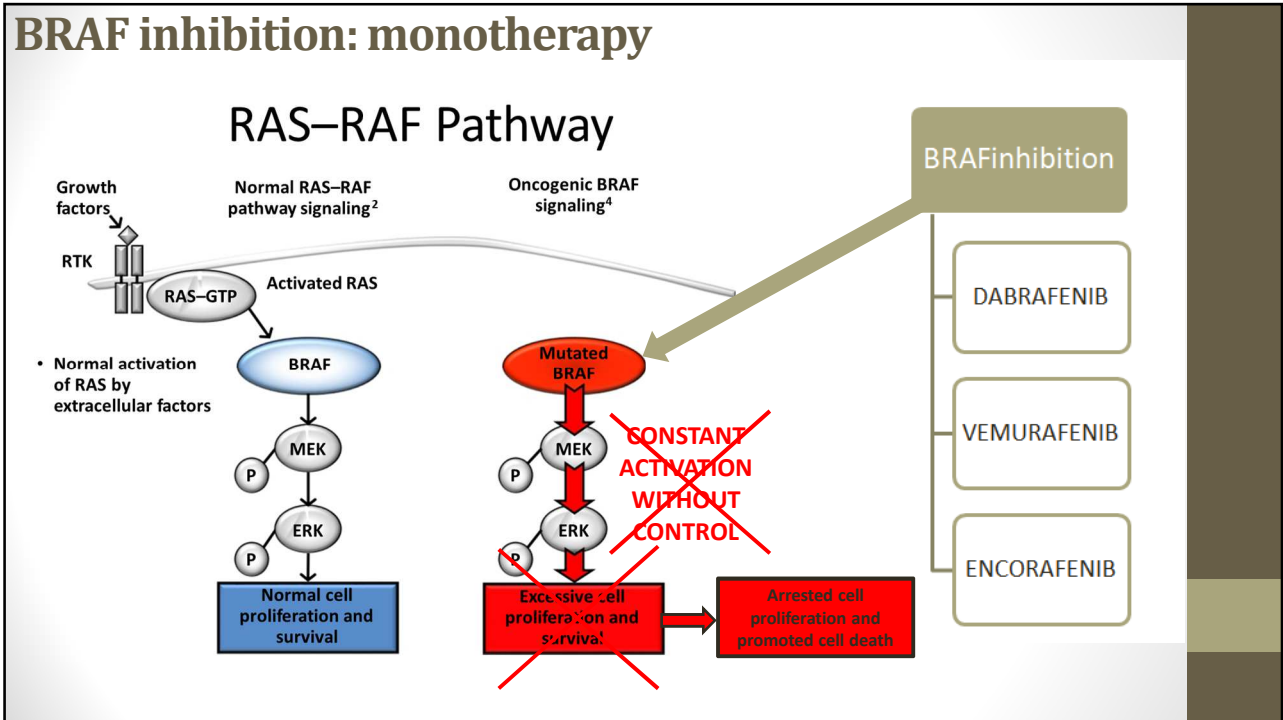
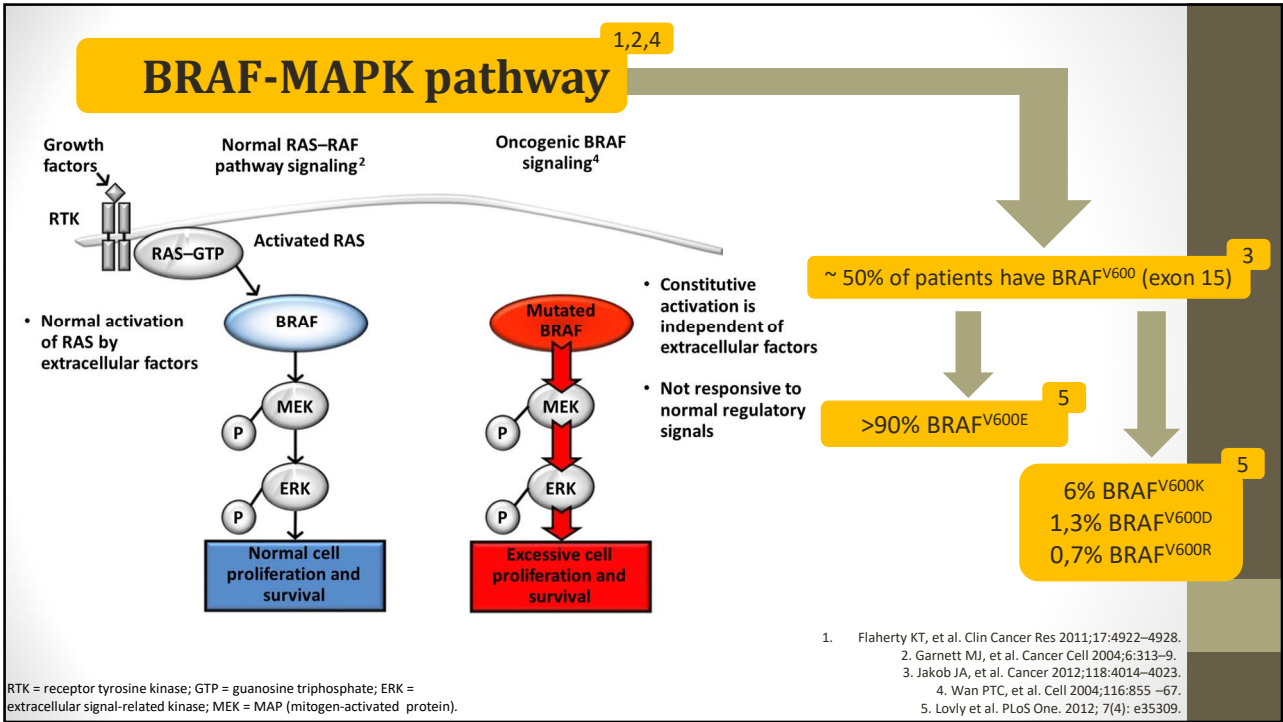
Ljubljana, 04. & 05. marec 2021

History of Therapy for Metastatic Melanoma



Bin: binimetinib; cobi: cobimetinib; dab: dabrafenib; enco: encorafenib; ipi: ipilimumab; nivo: nivolumab; OS: overall survival; pembro: pembrolizumab; tram: trametinib; T-VEC: talimogene laherparepvec; vem: vemurafenib.
1. Kirkwood JM, et al. In Cancer: Principles and Practice of Oncology, DeVita VT, et al, eds. Philadelphia, PA: Lippincott, 1993; 2. Sabel MS, Sondak VK. Oncologist. 2003;8:451-458.
3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy>; 4. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zoboraf>; 5. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar>; 6. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tposivo>; 7. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Keytruda>; 8. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Keytruda>; 9. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-ue-approval-tafinlar-and-mekinist-first-combination-approved-patients-aggressive-form-melanoma>; 10. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2015-11-25.htm>; 11. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2015-vec-melanoma>; 12. <https://news.bmi.com/press-releases/cancer/european-commission-approves-first-anti-only-immuno-oncology-combination-Bristol>; 13. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/traffov>; all accessed 15 June 2020.
14. Robert C, et al. Lancet Oncol. 2019;20:1239-1251; 15. Robert C, et al. N Engl J Med. 2019;381:626-636; 16. Larkin J, et al. N Engl J Med. 2019;381:1535-1546; 17. McArthur G, et al. SMR 2019; 18. Gogas H, et al. ASCO 2020 [abstract 10012].





BRAF inhibition: monoth → treatment resistance

VEMURAFENIB, DABRAFENIB, ENCORAFENIB

- Strong initial effects



- Emerging drug resistance



- Recurrence of aggressive tumor → **mDoR ≈ 5-10 months**

mPFS: ≈ 9m

mOS: ≈ 13m

ORR: ≈ 50-60%

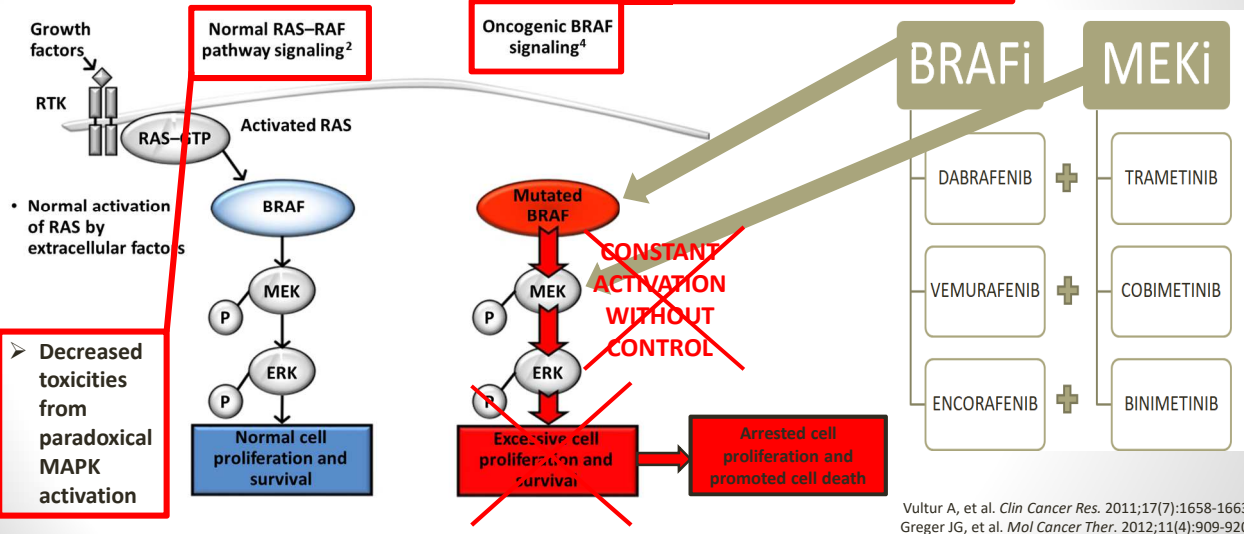
Time to response < Cht

mPFS – median progression free survival
mOS – median overall survival
ORR – objective response rate (CR+PR)

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

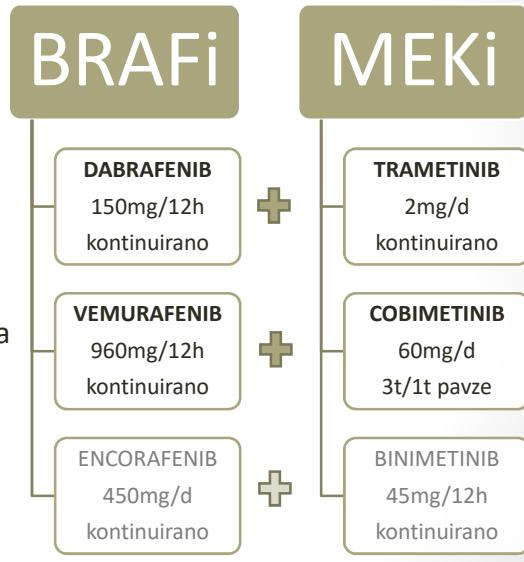
BRAF + MEK inhibition

RAS–RAF Pathway



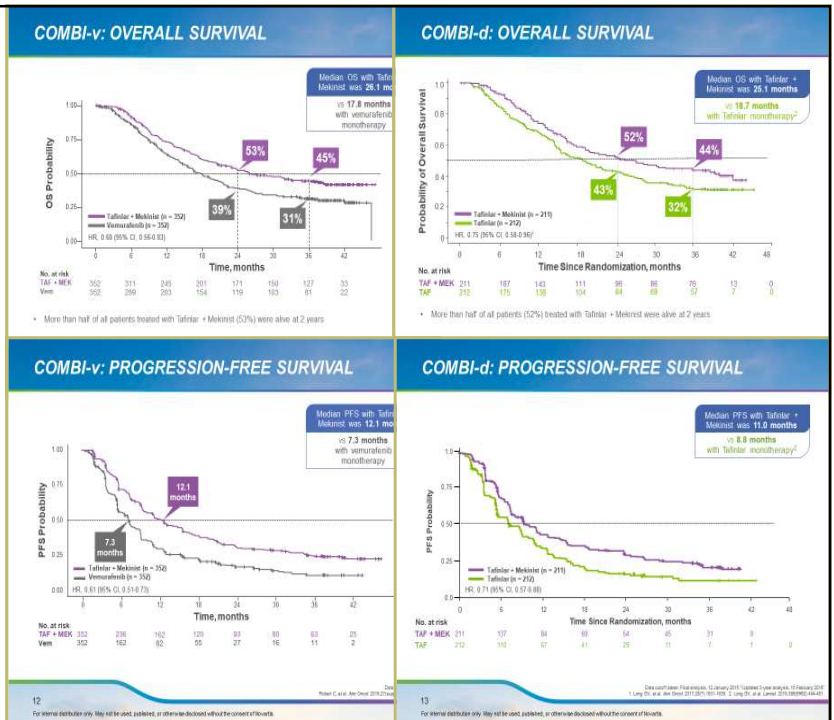
Kombinacije BRAFi in MEKi inhibitorjev

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



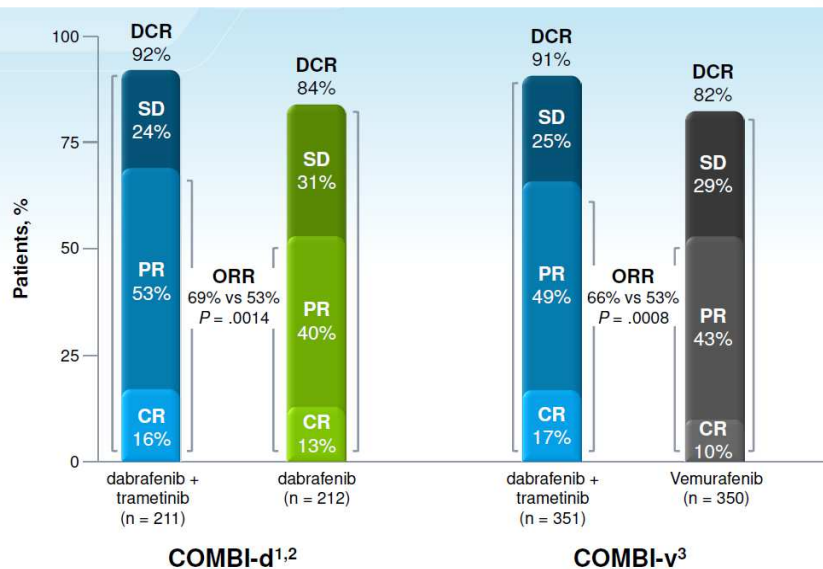
BRAF + MEK inhibition

- DABRAFENIB+TRAMETINIB (COMBI-d, COMBI-v)^{1,2}
- mOS: 25,1-26,1 months
- Risk of death 25-32% lower
- (HR 0.75, HR 0.68)
- mPFS: 11,0-12,1 months
- Risk of progression 29-39% lower
- (HR 0.71, HR 0.61)
- ORR: 66-69%
- Disease control: > 90%



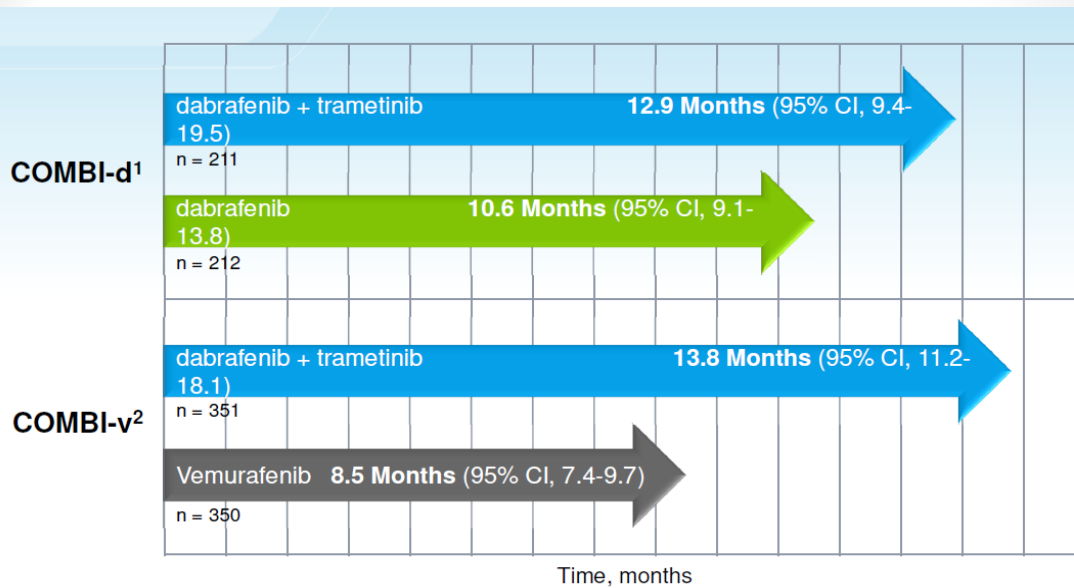
1. Robert C, et al. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl 6) [abstract 3301].
 2. Long GV, et al. *Lancet*. 2015;386(9992):444-451.

BRAF + MEK inhibition – COMBI-D & COMBI-V: response



1. Dabrafenib (dabrafenib) [summary of product characteristics]. West Sussex, UK: Novartis Europharm Limited; 2015.
 2. Long GV, et al. *Lancet*. 2015;386(9992):444-451.
 3. Robert C, et al. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl 6) [abstract 3301].

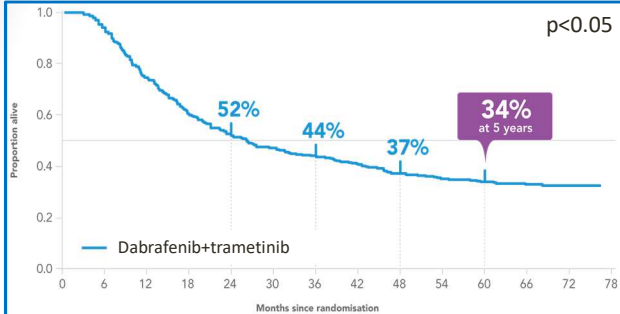
BRAF + MEK inhibition – COMBI-D & COMBI-V: DoR



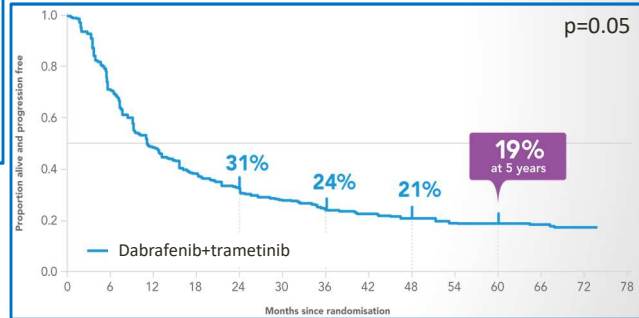
1. Dabrafenib (dabrafenib) [summary of product characteristics]. West Sussex, UK: Novartis Europharm Limited; 2015.
 2. Robert C, et al. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl 6) [abstract 3301].

5y overall survival and progression free survival COMBI-d + COMBI-v

Overall survival



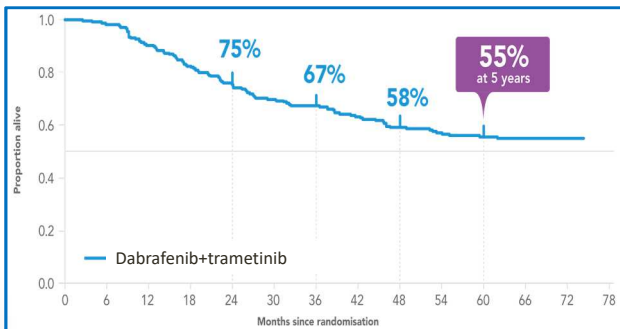
Progression free survival



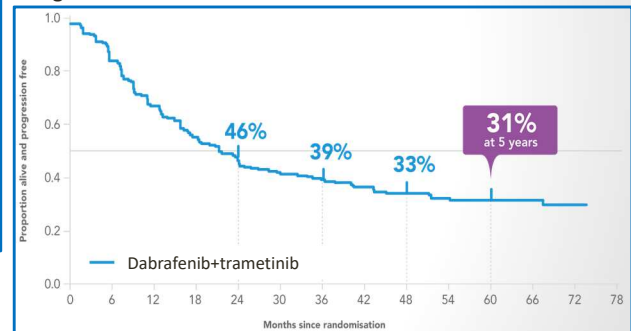
Robert C, et al. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626-636.

5y overall survival and progression free survival Low tumor burden* COMBI-d + COMBI-v

Overall survival



Progression free survival

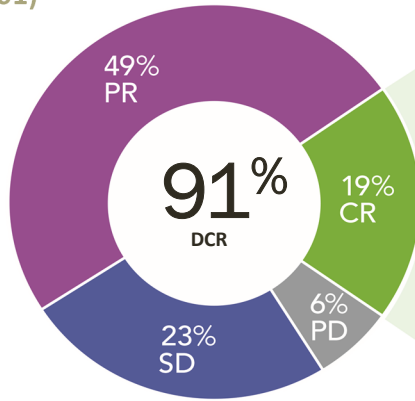


*Normal LDH in < 3 metastatic sites

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

Treatment response and 5Y survival COMBI-d + COMBI-v

Best response (n=561)



Patients with CR:

- ▶ **OS_{5Y} = 71%**
- ▶ **PFS_{5Y} = 49%**

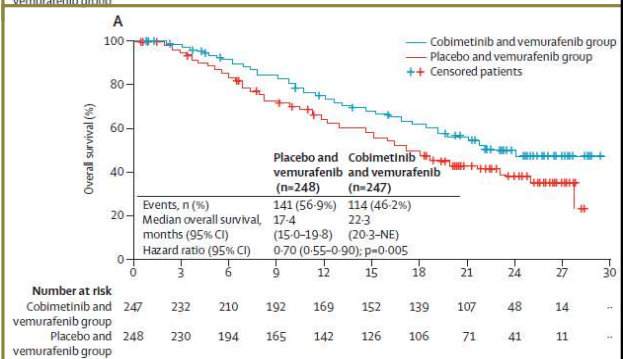
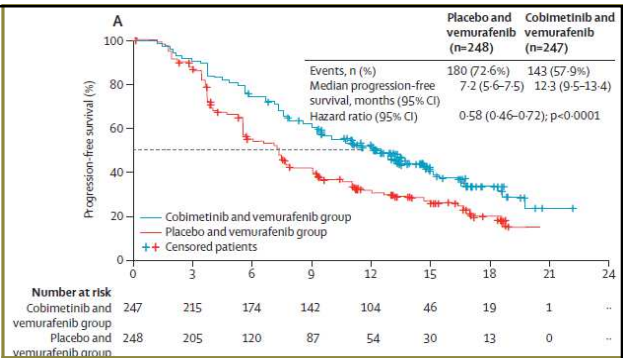
PR – partial remission
CR – complete remission
SD – stable disease
PD – progressive disease
DCR (disease control rate)= PR+CR+SD
ORR (objective response rate) = PR+CR
PFS – progression free survival
OS – overall survival

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

BRAF + MEK inhibition

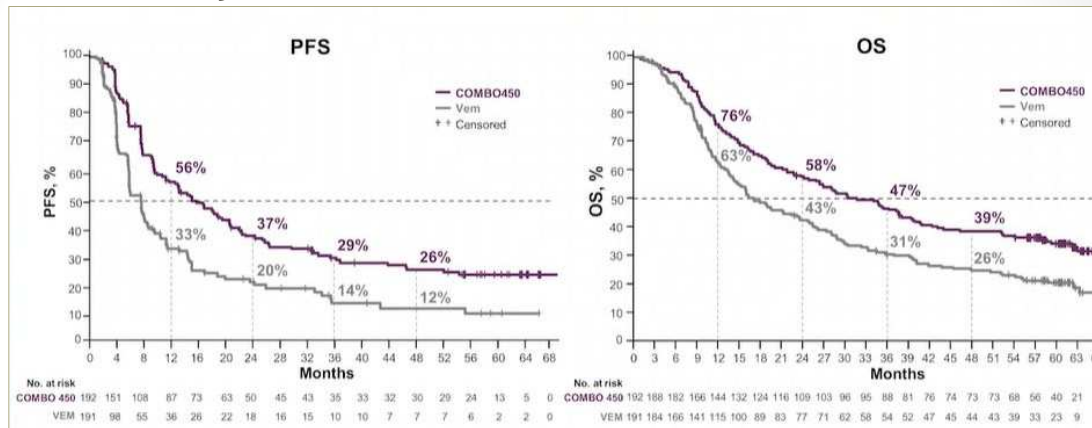
• VEMURAFENIB + KOBIMETINIB (co-BRIM)

- mOS: 22,3 months
- Risk of death 30% lower
- (HR 0.70)
- mPFS: 12,3 months
- Risk of progression 42% lower
- (HR 0.58)
- ORR: 70%



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

BRAF + MEK inhibition: ENCORAFENIB + BINIMETINIB (COLUMBUS)

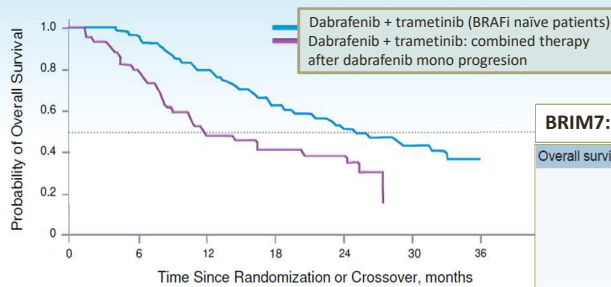


- mPFS: 14,9 months
- Risk of progression 49% lower (HR 0.51)
- ORR 63%
- DCR 92%
- mOS: 33,6 months
- Risk of death 39% lower (HR 0.61)
- OS_{3L} 47%

P.A. Ascierto et al. / European Journal of Cancer 126 (2020) 33e44 41.
Gogas HJ et al. ASCO 2020 (Abstract 361).

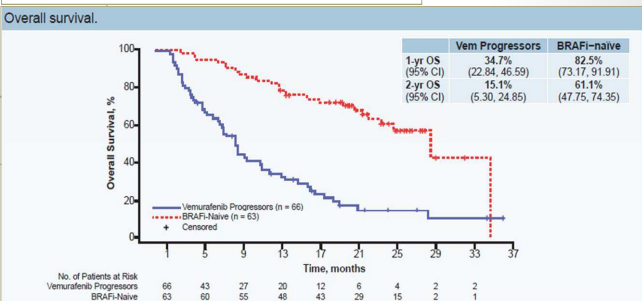
Study 2020: DABRAFENIB + TRAMETINIB³

Dabrafenib + trametinib after progression on dabrafenib monotherapy → worse outcome in comparison with combination therapy upfront



First line therapy: monotherapy or combination therapy?

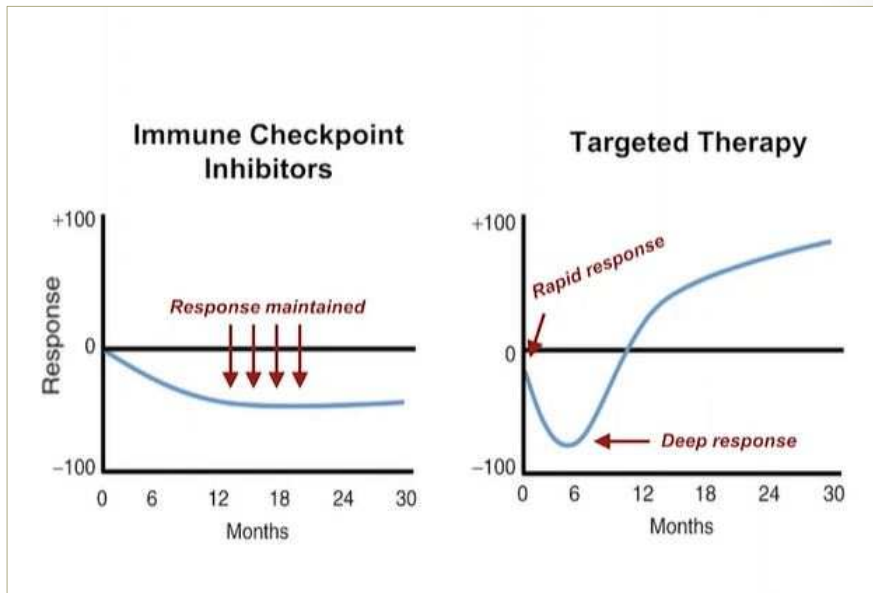
BRIM7: VEMURAFENIB+COBIMETINIB^{1,2}



1y OS in BRAFi naïve patient treated with combination therapy in first line was 82,5%, with 2y OS 61% versus 34,7% and 15,1% in patients treated with combination after progression on vemurafenib.

1. Pavlick A, Ribas A, Gonzalez R, et al. J Clin Oncol 2015; 33(15, suppl May 20):9020.
2. Lewis K, Ribas A, Gonzalez R, et al. Eur J Cancer 2015; 51(suppl 3):S679.
3. Flaherty K, et al. J Clin Oncol. 2014;32(5 suppl) [abstract 9010*].

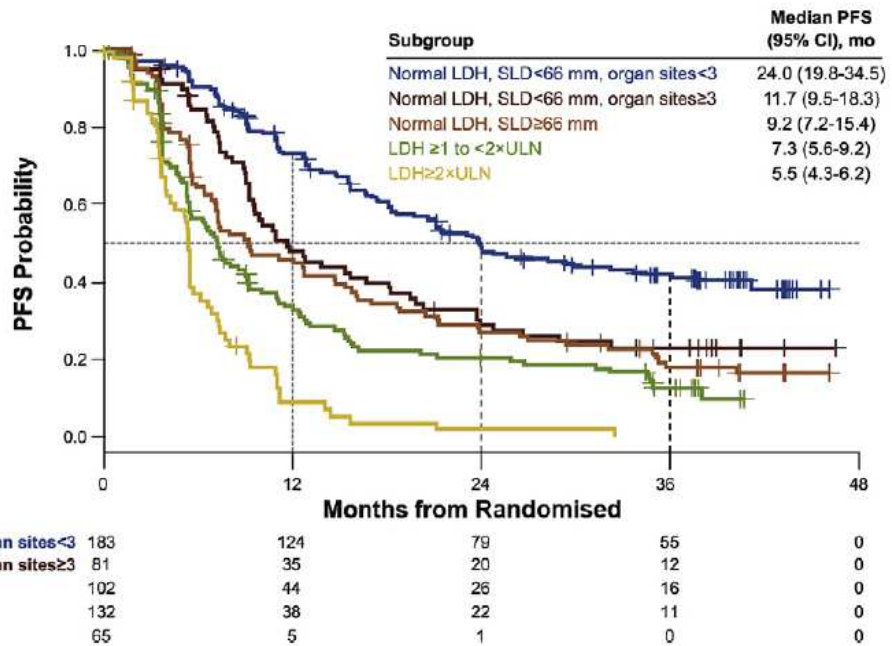
Tumour response pattern



Wargo JA, et al. Cancer Dis. 2014;4:1377-1386.

COMBI-D

Schadendorf D et al. Eur J Cancer 2017.



Brain mets in malignant melanoma

- STAGE III: **10-13%**
- STAGE IV: **18-46%**
- ON AUTOPSY **55-75%**
- Frequent site of relaps in patients with regression of extracranial metastases
- Prognosis:

SURGERY	8,7 months
SURGERY + WB RADIOTHERAPY (WBRT)	8,9 months
WB RADIOTHERAPY (WBRT)	3,4 months
BSC	2,1 months
STEREOTACTIC RADIOTHERAPY	5-11 months
➤ Local Control Rate	90%

Fife KM, et al. J Clin Oncol 2004.
Sawaya RE, et al. Brain Tumors. Philadelphia 2001.
Harrison BE, et al. Am J Clin Oncol 2003.
Choong ES, et al. EJC 75 (2017): 169-178.

mOS (BRAFi) 7,2 m – 11,2 m^{3,4,5}

Vemurafenib¹

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

	N = 283	
Best response while on vemurafenib, n (%)	Intracranial	Extracranial
CR or PR	136 (48.1)	129 (45.6)
CR: disappearance of all target lesions	40 (14.1)	32 (11.3)
PR: decreased size in majority of target lesions, with no new lesions	96 (33.9)	97 (34.3)

Figure 2. Predictors of intracranial CR/PR.^a

Table 4. Predictors of intracranial CR/PR (OR, 95% CI, P Value)

Predictor	OR (95% CI)	P Value
Progressive extracranial disease before vemurafenib (ref: stable/regressive)	0.091	0.091
Local treatment for brain metastases before vemurafenib (ref: not local treatment)	0.476	0.476
Corticosteroid use during vemurafenib treatment (ref: no use of corticosteroids)	<0.001*	<0.001*
≥4 brain metastases before vemurafenib (ref: ≤3 brain metastases)	0.002*	0.002*
5 to 10 mm for largest brain metastases before vemurafenib (ref: <5 mm)	0.005*	0.005*
≥10 mm for largest brain metastases before vemurafenib (ref: <5 mm)	0.563	0.563
Vemurafenib initiated as first-line therapy	0.010*	0.010*

*The model also controlled for age groups 40 to 64 years and 65+ years and for sex.
*Statistically significant at the 5% level, not controlling for multiple testing.

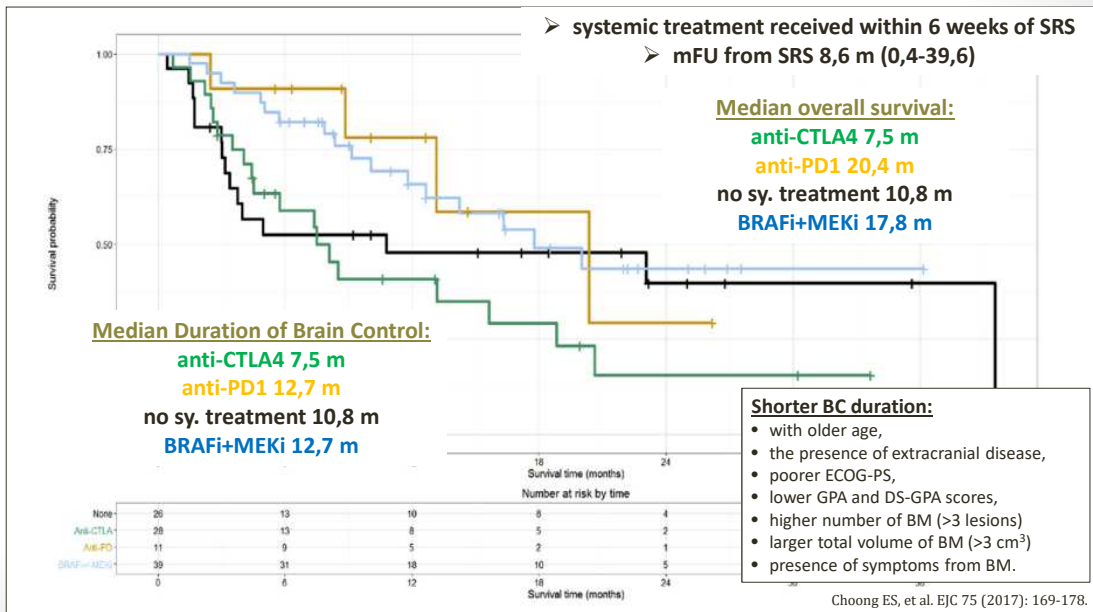
Brain metastasis BRAFinh monotherapy

Dabrafenib²

	89 patients with no previous local therapy	83 patients who have progressed after local therapy.
	Cohort A	Cohort B
Val600Glu BRAF mutant	74	65
Overall intracranial response (CR+PR)	29 (39.2%, 28.0-51.2%)	20 (30.8%, 19.9-43.4%)
Intracranial disease control (CR+PR+SD)*	60 (81.1%, 70.3-89.3%)	58 (89.2%, 79.1-95.6%)
Intracranial CR	2 (3%)	0
Intracranial PR	27 (36%)	20 (31%)
Intracranial SD	31 (42%)	38 (58%)
Intracranial PD	9 (12%)	5 (8%)
Not assessable	5 (7%) [†]	2 (3%) [‡]
Overall response (CR+PR)§	28 (37.8%, 26.8-49.9%)	20 (30.8%, 19.9-43.5%)
Overall disease control (CR+PR+SD)¶	59 (79.7%, 68.8-88.2%)	54 (83.1%, 71.7-91.2%)
6-month survival estimate (%)	61% (46.7-73.2%)	61% (46.3-72.7%)

1. Presented at the 2014 ESMO Congress; Poster 1104P.
2. Georgina VL, et al. Lancet Oncol 2012; 13: 1087-95.
3. Ahmed KA, et al. Neurooncol 2015;122(1):121-6.
4. Ly D, et al. J Neurosurg 2015;123(2):395-401.
5. Wolf A, et al. J Neurooncol 2016;127(3):607-15.

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



BRAF + MEK inhibition – brain mets

Table 5

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

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

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

Only trials or series with reported relevant endpoints included.

Targeted therapy: side-effects all grades % (grade 3-4 %)

➤ DRUG SPECIFIC:

Vemurafenib: photosensitivity

Dabrafenib: pyrexia

➤ TUMOR SPECIFIC:

different frequencies of side effects of the same drug in different tumors

	Vemurafenib	Dabrafenib	Encorafenib	Trametinib	Vemurafenib Cobimetinib	Dabrafenib Trametinib	Encorafenib Binimetinib (450)
Rash	68 (16)	30 (0)	45 (5)	57 (8)	73 (17)	27 (0)	23 (1)
Cutaneous SCC	21 (21)	10 (4)	9 (1)	0	6 (5)	7 (5)	4 (0)
Diarrhoea	33 (1)	8 (0.4)	14 (2)	43 (0)	33.3 (7)	36 (2)	36 (3)
Arthralgia	56 (6)	19 (<1)	44 (9)	NR	38 (3)	24 (0)	26 (1)
Fatigue	33 (3)	18 (1)	25 (1)	26 (4)	37 (5)	53 (4)	29 (2)
Nausea	37.3 (1)	13 (0.4)	NR	18 (1)	41.3	36(0.4)	NR
Vomiting	14 (1)	7 (<1)	NR	13 (1)	24.3	30.3 (0.4)	NR
Cardiac	10 (2)	3 (2)	2 (1)	7 (1)	17 (3)	9 (0)	8 (2)
Ophthalmologic	9 (4)	2 (0)	1 (0)	9 (<1)	27 (3)	2 (2)	13 (2)
Liver laboratory abnormalities	36 (11)	26 (2)	7 (2)	24 (2)	26 (11)	27(2)	14 (6)
CPK increase	3 (<1)	NR	1 (0)	NR	35 (12)	2.9	23 (7)
Photosensitivity	41.4(4)	3 (0)	4 (0)	NR	28 (2)	4 (0)	5 (1)
Pyrexia	22.8 (<1)	32(4)	15 (1)	NR	26 (2)	52 (7)	18 (4)



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



FOLIKULARNI ERITEMATOZNI IZPUŠČAJ



MAKULO-PAPULARNI ERITEM. IZPUŠČAJ



NODOSUM-LIKE PODKOŽNI NODULI





FOTOSENZITIVNOST

ŽE V PRVEM TEDNU ZDRAVLJENJA OB IZPOSTAVLJENOSTI SONCU

K O Ž E N A M U T R A F I E N I S T

DABRAFENIB + TRAMETINIB



Večina pireksije se pojavi v prvih 4 tednih zdravljenja in je kasneje manj pogosta^{4,6}



Najbolj pogost NU (57-59%), večina pireksije je nizkih stopenj, stopnje 4 v raziskavah ni bilo (stopnja 3 v 5-7%)^{4,5}



Pireksija redko vodi v prenehanje zdravljenja (2-5%) in nima vpliva na kvaliteto življenja^{6,7}



PIREKSUSIA
(≥38.5°C)

1



Prenehanje z dabrafenibom in nadaljevanje z trametinibom

2



Zdravljenje pireksije z antipiretiki in izključitev okužbe

3



Nadaljevanje z dabrafenibom ko pireksija izzveni, enaka ali znižana doza + antipiretična profilaksa

- pri 97% bolnikov se pireksija ne ponovi po prvem zmanjšanju odmerka⁸

Povečanje v zmožnosti funkcioniranja^{6,7}

Do

14.7

Osnovne funkcije



11.8

Socialne funkcije



9.2

Fizična aktivnost



5.0

Klinično minimalna razlika

Izmerjeno izboljšanje v EORTC funkcijskem točkovniku pri zdravljenju z dabrafenibom in trametinibom

Zmanjšanje simptomov^{6,7}

Do

5.0

Klinično minimalna razlika

9.9

Utrujenost



13.2

Bolečina



14.3

Izguba apetita

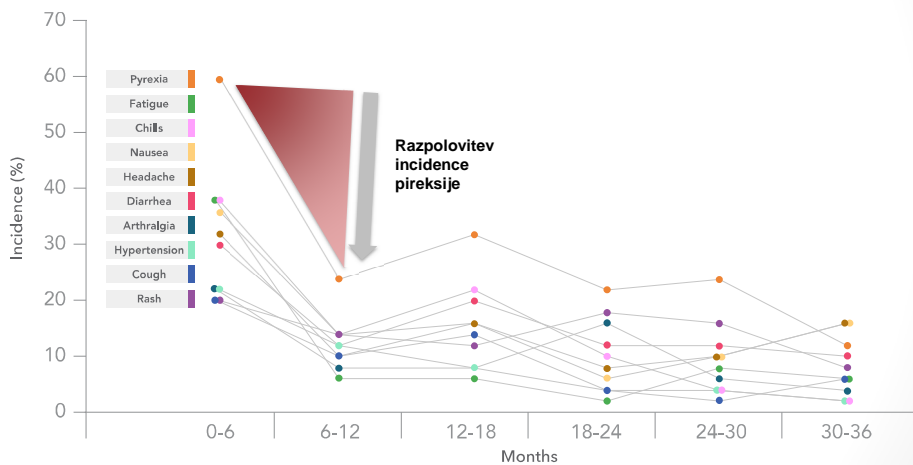


Izmerjeno izboljšanje v EORTC simptomatskem točkovniku pri zdravljenju z dabrafenibom in trametinibom

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

Incidenca NU pada z dolžino zdravljenja

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



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

CONCLUSION

- Targeted therapy is treatment of choice for patients with BRAFmutated metastatic malignant melanoma
- BRAFi alone and BRAFi+MEKi → rapid and clinically significant responses
 - Important in patients with bulky disease, that are symptomatic, where quick response is wanted
- BRAFi alone and BRAFi+MEKi → effective treatment in patients with brain metastasis
- BRAFi + MEKi is superior to BRAFinh monotherapy regarding overall survival, progression free survival, response rate and duration of response
- Adverse events of BRAFi and MEKi are manageable



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma – tarčna terapija

Rozala Arko, dr. med., Marko Boc dr.med.

Primer bolnika

Ljubljana, 5. marec 2021,

A.Z., 72-letna bolnica

JULIJ 2016, KONZILIJ ZA
MALIGNNE MELANOME

- **Klinična slika:** Hujšanje, slabo počutje, patološka bezgavka levo na vratu, trša rezistenca v abdomnu.
- **CT trebuha in prsnega koša:** patološka bezgavka na vratu, številne patološke bezgavke retroperitonealno, povečana vranica, holecistolitiza.
- Postavljen *sum na limfom*.
- **Patohistološki izvid ekscizije bezgavke na vratu:**

Origo ignota

maligni melanom.

BRAF mutiran (pval600Glu)



A.Z., 72-letna bolnica

Prvi pregled pri internistu
onkologu, avgust 2016

- **Pridružene bolezni:** Psoriza na zdravljenju s Humiro, SB2 na peroralni terapiji.
- **Ob pregledu:** Brez večjih težav s strani maligne bolezni.
- **Status:** PS po WHO 0-1, st. po eksciziji patološke bezgavka na vratu L, v ostalem status v mejah normale.
- **UZ srca in EKG:** V mejah normale.

Laboratorijski izvidi:

Vsi v mejah normale.

S-100: 0,035 N

LDH: 2,51 N

CRP: 2 N

SR 86↑↑



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

A.Z. 72-letna bolnica

Drugi pregled pri internistu
onkologu, september 2016

- **Ob pregledu:** Odlično se počuti. Navaja, da mora večkrat na vodo, a je ob tem ne boli in ne peče.
- **Status:** PS po WHO 0-1, st. po eksciziji patološke bezgavke na vratu L, v ostalem status v mejah normale.

Laboratorijski izvidi:

Hb:117

AST: 1,05 (2x ↑)

S-100: 0,140, blago ↑

LDH: 6,59 ↑

CRP: 126 ↑↑

Kreatinin:111 ↑, Seč: 12.5↑

UROINFEKT,

Uveden iprofloksacin 500 mg/12h za
7 dni.

PREKINITEV TARČNE TERAPIJE ZA
TEDEN DNI.



Po tednu dni pride do popolne normalizacije
izvidov, zato ponovno uvedena tarčna terapija.

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

A.Z. 72-letna bolnica

Kontrolni pregledi
november 2016-februar
2021

- **1. Kontrolni CT, dec.2016:** Regres bolezni na vseh lokalizacijah po 5. ciklikih s tarčno terapijo.
- **2. Kontrolni CT, april.2017:** Stagnacija bolezni.
- **3. Kontrolni CT, sept.2017:** Nadaljnji regres bolezni v abdomnu za 20 %.
- **Kontrolni UZ in EKG vsakih 6 mesecev:** v mejah normale
- **Status:** PS po WHO 0-1, st. po eksciziji patološke bezgavke na vratu L, v ostalem status v mejah normale.

Laboratorijski izvidi:

Ob pričetku zdravljenja mikrocitna anemija s Hb 110, sedaj N.
S-100: 0,340, blago ↑ po 2. ciklusih, siđer ves čas N
LDH: občasno ↑ do 5,17 (revma)
CRP: občasno ↑ do 30 (revma)
Kreatinin: v zadnjem letu Stabilna ↑ do 120, ter Seč: do 10 ↑



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

PET- CT, oktober
2018

Majhne bezgavke obojestransko na vratu v regijah 1 in 2 - reaktivne bezgavke?, metastaze v bezgavkah nizke metabolične aktivnosti?.
Majhne bezgavke v mezenteriju in retroperitonealno zmerno povišane metabolične aktivnosti - najverjetneje metastaze v bezgavkah.

PET- CT, december
2020

-stagnacija.
Novih metabolno aktivnih infiltratov ni videti.



September 2018 (2 leti zdravljenja)

- Urosepsa in septični šok.
- Ob koncu simptomov urosepse ponovno prične s tarčno terapijo.
- 2x ponovni porast vnetnih parametrov in dizurične težave prekinitve tarčnega zdravljenja ter uveden antibiotik.

Težave med zdravljenjem s tarčno terapijo:

- Pigmentirane sluznice.
- Občasno povišana telesna temperatura (paracetamol).
- Pogosti uroinfekti in večkratna prekinitve zdravljenja zaradi le-teh.
- Pojav stabilne ledvične insuficience po urosepsi.
- Poslabšanje psoriaze .
- Pojav psoriatičnega artritisa.
- Pojav izpuščaja po zg. okončinah (senilna purpura).

-Trajanje zdravljenja: 4,5 let.
-Terapijo dobro prenaša.
- Prosi čas aktivno preživlja z družino in vnuki v dobri fizični kondiciji.

PFS: 54
mesecev

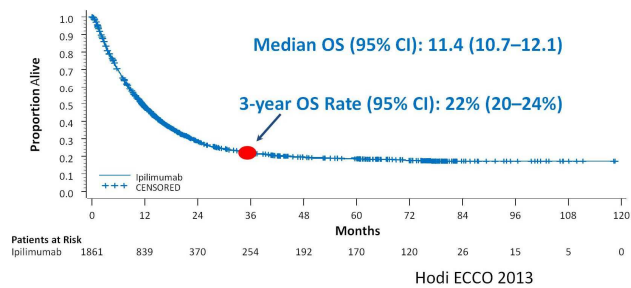


Imunoterapija v zdravljenju napredovalega melanoma

Prof.dr. Janja Ocvirk, dr.med.

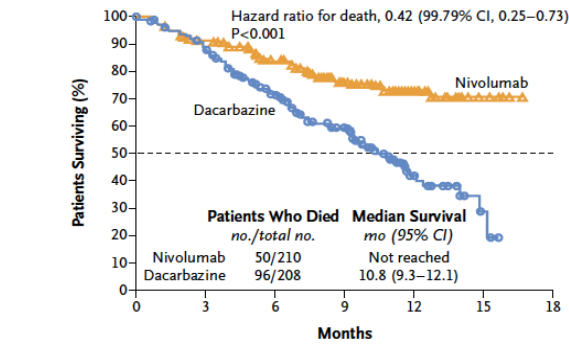
Ljubljana, 5.3.2021

Primary Analysis of Pooled OS Data:
1861 Patients

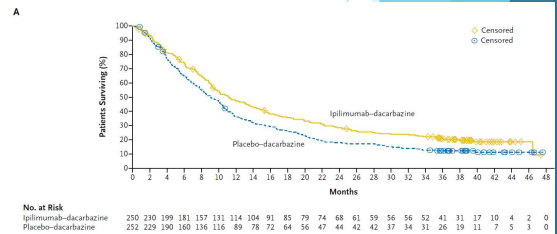


Anti PD1: efficacy

A Overall Survival



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18
Nivolumab	210	185	150	105	45	8	0
Dacarbazine	208	177	123	82	22	3	0



Robert C et al.

N Engl J Med 2015;372:320-30.

Robert C et al.

N Engl J Med 2011; 364:2517-2526

Keynote 006

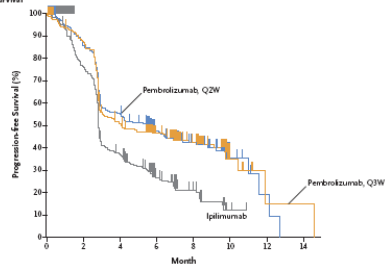
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Jacob Schacht, M.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Ana Aranco, M.D., Ph.D., Jean Jacques Grob, M.D., Ph.D., Laurent Morlier, M.D., Ph.D., Adil Daud, M.D., Matteo S. Carlino, M.B., B.S., Catriona McNeil, M.D., Ph.D., Michal Lotan, M.D., James Larkin, M.D., Ph.D., Paul Lorigan, M.D., Bart Hays, M.D., Ph.D., Christian U. Blank, M.D., Ph.D., Omid Hamid, M.D., Christina Mateus, M.D., Ronnie Shapiro-Romnac, M.D., Michale Koch, R.N., B.S.N., Honghong Zhou, Ph.D., Nagatta Ibrahim, M.D., Scott Ebbinghaus, M.D., and Antoni Ribas, M.D., Ph.D., for the KEYNOTE-006 investigators*

A Progression-free Survival



B Overall Survival

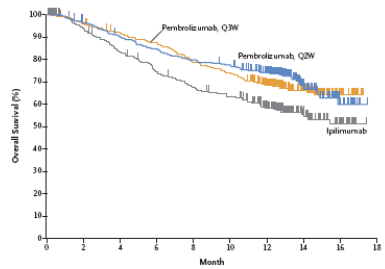
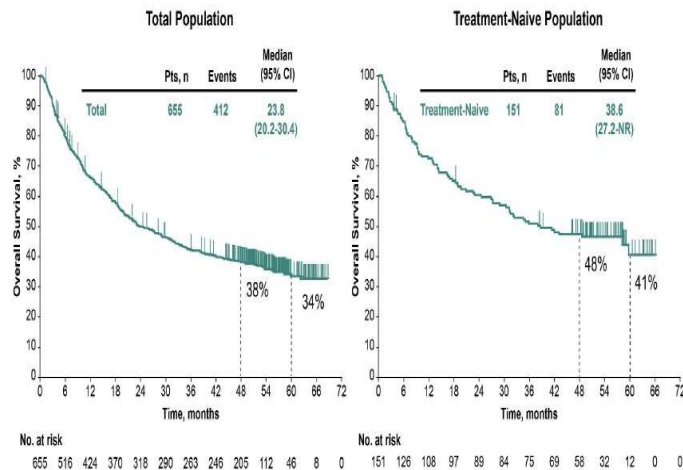


Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of Progression-free and Overall Survival. Shown are rates of progression-free survival as of September 3, 2014 (Panel A), and overall survival as of March 3, 2015 (Panel B), in the intention-to-treat population among patients receiving pembrolizumab every 2 weeks (Q2W).

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

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



Single Agent Anti-PD1 vs. Anti-CTLA4

- Keynote -006 (P vs. I)
 - OS 55% vs. 43% at 24 mo
 - PFS ~30% vs. 14% at 24 mo
 - ORR ~37% vs. 13%
 - CR ~13% vs. 5%
 - Median duration of response not met for all groups
- Checkmate 067 (N vs. I)
 - OS not reported
 - PFS ~35% vs. ~14% at 24 mo
 - ORR ~44% vs. 19%
 - CR ~12% vs. 2%
 - Median duration of response not reported

No studies compare P to N

The slight differences in observations between N & P suggest no major differences in outcomes.

Outcomes between anti-PD1 and anti-CTLA4 remarkably consistent across studies

Single Agent Anti-PD1 vs. Anti-CTLA4 Conclusions

1. Anti-PD1 is better than Anti-CTLA4 with regard to:

ORR 36-58% vs. 18-21%
 CR 10-12% vs. 2-5%
 PFS $p < 0.0001$ (24mo 31% vs. 14%)
 OS $p = 0.00083$ (24mo 55% vs. 43%)
 (Historic note: HD IL-2 ORR is seen in 16% of patients, with CR 6%)

2. Anti-PD1 has a favorable toxicity profile compared to anti-CTLA4

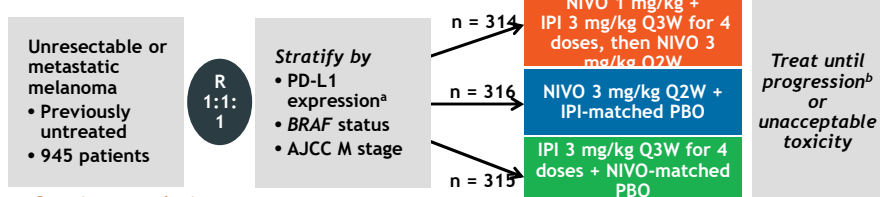
Grade 3-4 AE 17-20% vs. 20-27%
 Any Grade 77-84% vs. 74-86%

3. For single agent therapy, Anti-PD1 is the preferred agent for first line therapy

CA209-067

CheckMate 067: Study Design and Endpoints¹⁻³

Randomized, double-blind, phase 3 study to compare NIVO+IPI or NIVO alone with IPI alone



- **Co-primary endpoints**
 - ♦ PFS and OS
- **Secondary and other endpoints**
 - ♦ ORR by RECIST v1.1
 - ♦ Descriptive evaluations of OS, PFS, and ORR between NIVO+IPI and NIVO group
 - ♦ Tumor PD-L1 expression level as a predictive biomarker of efficacy outcomes
 - ♦ Safety
- **Note that the study was not designed for a formal statistical comparison between NIVO+IPI and NIVO alone**

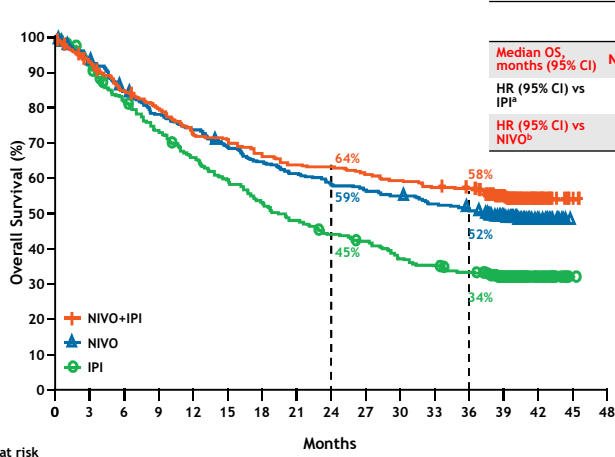
^aVeriPD-L1 assay with 5% expression level was used for the stratification of patients; validated PD-L1 assay was used for efficacy analyses. ^bPatients could have been treated beyond progression under protocol-defined circumstances.

AJCC = American Joint Committee on Cancer; IPI = ipilimumab; NIVO = nivolumab; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PBO = placebo; PD-L1 = programmed death ligand 1; PFS = progression-free survival; Q2W = every 2 weeks; Q3W = every 3 weeks; R = randomized; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

1. Adapted from Wolchok JD et al. Presented at ASCO 2015; abstract LBA1. 2. Adapted from Larkin J et al. *N Engl J Med.* 2015;373:23-34. 3. Adapted from Wolchok JD et al. *N Engl J Med.* 2017;377:1345-1356.

CA209-067

Overall Survival (Intent-to-Treat)



Number of patients at risk

Months	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
NIVO+IPI	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	186	180	177	131	27	3	0
NIVO	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	171	163	156	120	28	0	0
IPI	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	117	107	100	68	20	2	0

Database lock May 2017; minimum 36-month update.

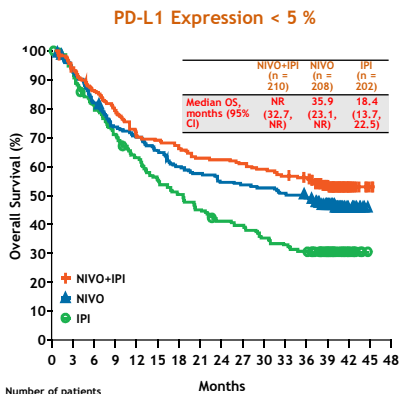
^aP < 0.001. ^bStudy was not designed for a formal statistical comparison between NIVO+IPI and NIVO alone.

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IPI = ipilimumab; NIVO = nivolumab; NR = not reached; OS = overall survival

Adapted from Wolchok JD et al. *N Engl J Med.* 2017;377:1345-1356.

CA209-067

Overall Survival by Tumor PD-L1 Expression, 5% Cutoff



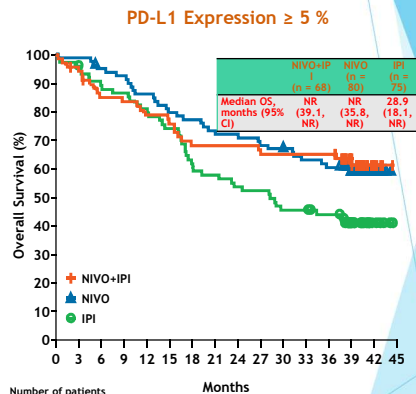
Number of patients at risk

Months	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
NIVO+IPI	210	194	178	163	146	144	139	131	130	127	123	118	115	86	20	3	0
NIVO	208	189	169	151	144	133	123	118	112	110	108	104	101	75	15	0	0
IPI	202	179	158	140	124	107	99	89	80	77	69	64	60	43	12	1	0

Database lock May 2017; minimum 36-month update.

CI = confidence interval; IPI = ipilimumab; NIVO = nivolumab; NR = not reached; OS = overall survival; PD-L1 = programmed death ligand 1

Adapted from Wolchok JD et al. *N Engl J Med.* 2017;377:1345-1356.



Number of patients at risk

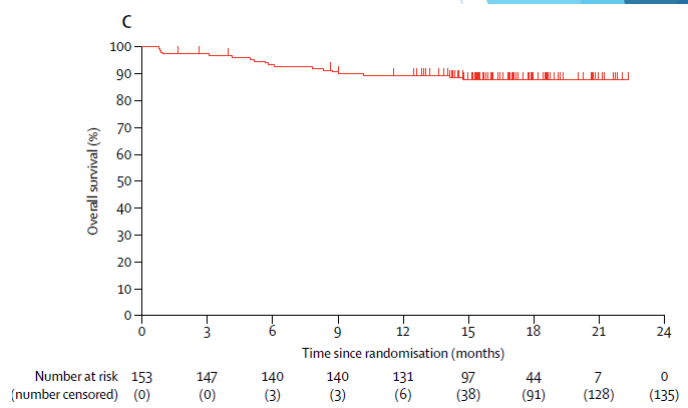
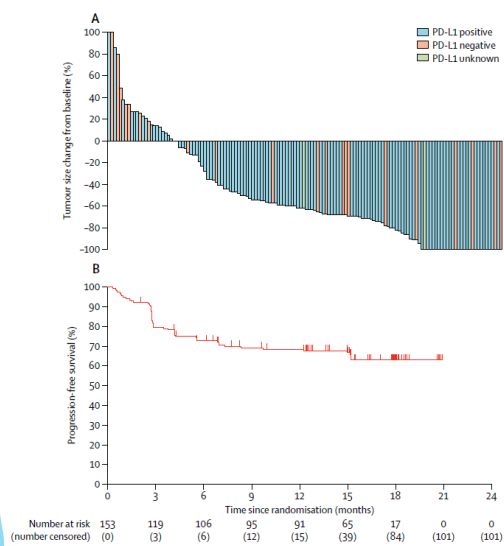
Months	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
NIVO+IPI	68	63	56	55	52	50	45	45	45	44	43	43	30	5	0	0
NIVO	80	79	75	73	68	63	61	58	57	54	53	49	47	38	10	0
IPI	75	72	66	64	60	55	46	43	40	39	34	34	31	19	6	0



Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial

Georgina V Long, Victoria Atkinson, Jonathan S Cebon, Michael B Jameson, Bernie M Fitzharris, Catriona M McNeil, Andrew G Hill, Antoni Ribas, Michael B Atkins, John A Thompson, Wen-jen Hwu, F Stephen Hodi, Alexander M Menzies, Alexander D Guminski, Richard Keeford, Benjamin Y Kong, Babak Tamjid, Archana Srivastava, Anna J Lomax, Mohammed Islam, Xinxin Shu, Scot Ebbinghaus, Nageette Ibrahim, Matteo S Carlino

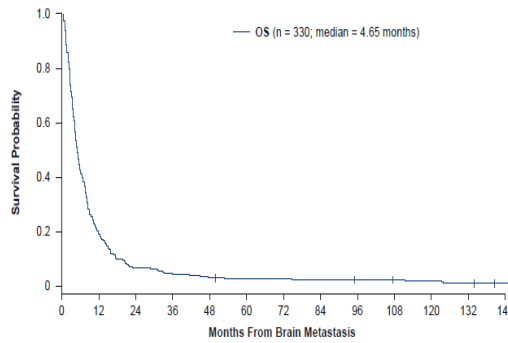
Lancet Oncol 2017; 18: 1202-10



Lancet Oncol 2017; 18: 1202-10

Bolniki z možganskimi zasevki

Historical OS of patients with advanced melanoma and brain metastases¹



Reference

1. Davies MA et al. *Cancer*. 2011;117:1687-1696.

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

European Journal of Cancer 75 (2017) 169–178

Ee Siang Choong^a, Serigne Lo^b, Martin Drummond^b, Gerald B. Fogarty^{b,c,d,e}, Alexander M. Menzies^{b,c,d}, Alexander Guminski^{b,c,d}, Brindha Shivalingam^{b,c,d}, Kathryn Clarke^d, Georgina V. Long^{b,c,d}, Angela M. Hong^{b,c,d,e}

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

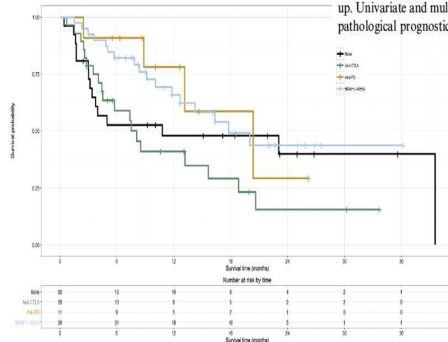


Fig. 1. Kaplan Meier plot for OS according to types of systemic treatment received – anti-CTLA4, anti-PD1 and BRAFi ± MEKi (n = 104). *The one patient who had MEKi alone was excluded in the survival analysis.

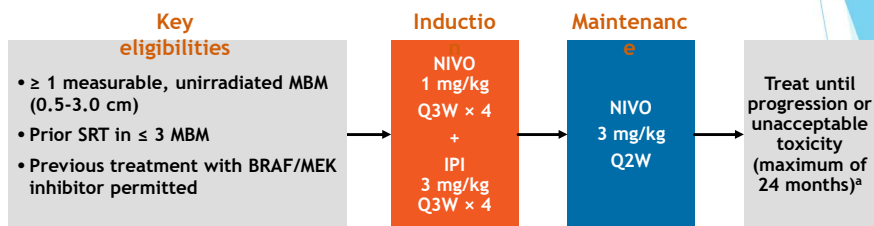
Table 5
Trials and retrospective series of systemic drug therapies in patients with active brain metastases.

Systemic therapy	Study	Year	No. of patients	Patients received SRS	Systemic therapy	Median OS	OS at 6 months	OS at 1 year	OS at 2 years
Anti-CTLA4	Choong <i>et al.</i>		28	Y	Ipilimumab	7.5	59%	41%	16%
	Kiess [26]	2014	46	Y	Ipilimumab	12.4	N/A	40–65%	N/A
	Knisely [14]	2012	27	Y	Ipilimumab	21.3	N/A	N/A	47.2%
	Mathew [34]	2013	25	Y	Ipilimumab	5.9	56%	N/A	N/A
	Margolin [15]	2012	72	N	Ipilimumab	7.0	55%	31%	26%
			51	Asymptomatic (cohort A)					
		21	Symptomatic (cohort B)		3.7	38%	19%	10%	
Anti-PD1	Choong <i>et al.</i>		11	Y	Anti-PD1	20.4	91%	78%	29%
	Ahmed [27]	2016	19	Y	Nivolumab	11.8	78%	55%	N/A
BRAFi ± MEKi	Choong <i>et al.</i>		39	Y	BRAFi ± MEKi	15.6	82%	66%	44%
	Ly D [30]	2015	52	Y	BRAFi	11.2	N/A	N/A	N/A
	Wolf [31]	2015	31	Y	BRAFi – (23% MEKi)	11.2	54%	41%	N/A
	Ahmed [29]	2015	24	Y	BRAFi	7.7	N/A	N/A	N/A
	Patel [36]	2016	6	Y	BRAFi + MEKi	20.0	N/A	100%	N/A
	Long [21]	2012	172	N	BRAFi	8.3	61%	N/A	N/A
			89	No prior local therapy (cohort A)					
		83	Progressed after local therapy (cohort B)		7.9	61%	N/A	N/A	

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

Only trials or series with reported relevant endpoints included.

CheckMate 204: Phase II Study of NIVO+IPI in melanoma with brain mets



- **Primary endpoint:** Intracranial clinical benefit rate (complete response + partial response + stable disease \geq 6 months) using modified RECIST v1.1
- **Secondary endpoints:** Intracranial and extracranial (systemic) progression-free survival, extracranial and global clinical benefit rate (defined as above), overall survival, safety

^aPatients with grade 3/4 adverse events during NIVO+IPI induction could resume NIVO monotherapy when the adverse event resolved; all patients who discontinued study treatment proceeded to the follow-up phase.
IPI = ipilimumab; MBM = metastatic brain metastases; NIVO = nivolumab; Q2W = every 2 weeks; Q3W = every 3 weeks; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SRT = stereotactic radiotherapy; WBRT = whole-brain radiation therapy
Adapted from Tawbi H *et al.* Presented at ASCO 2017; abstract 9507.

Efficacy outcomes in CheckMate 204 and CheckMate 067¹

Variable	CheckMate 204 (intracranial; N = 94)	CheckMate 204 (extracranial; N = 94)	CheckMate 067 ¹ (N = 314)
Best overall response, %			
Complete response	26	7	19
Partial response	30	43	39
Stable disease	2	6	12
Progressive disease	33	30	24
ORR, %	55	50	58

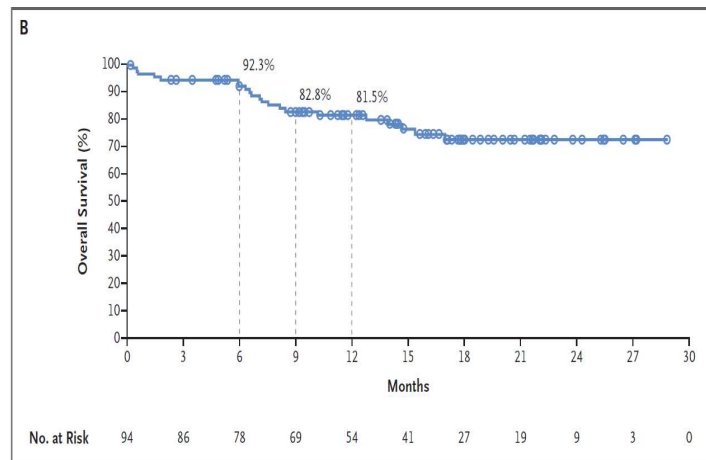
ORR = objective response rate.

Reference

1. Wolchok JD et al. *N Engl J Med.* 2017;377:1345-1356.

Hussein A. Tawbi et al. *N Engl J Med* 2018;379:722-30.

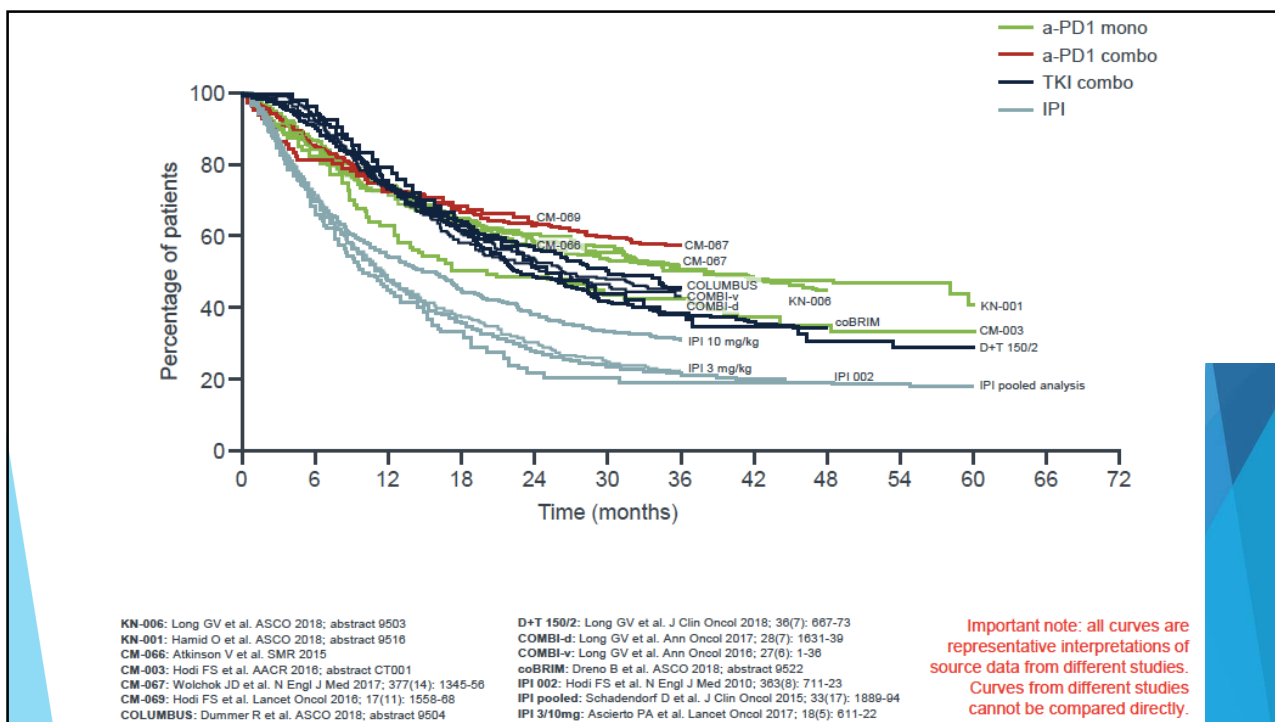
Unprecedented OS in brain met patients



Hussein A. Tawbi et al. *N Engl J Med* 2018;379:722-30.

- ▶ Anti-PD-1 terapija je bolj učinkovita kot anti-CTLA-4 terapija
- ▶ Anti CTLA 4 pt lahko vplivajo na ekspresijo PD-L1

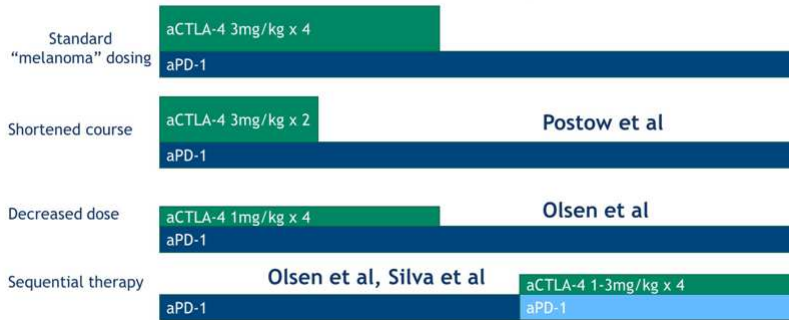
- ▶ Kombinacija imunoterapije je bolj učinkovita, vendar tudi bolj toksična
- ▶ Imunoterapija je učinkovita pri BRAF WT in mutiranih bolnikih z napredovalim melanomom



Ravnotežje med varnostjo in učinkovitostjo

- ▶ Anti PD-1 niso dozno odvisni
- ▶ Anti CTLA4 so dozno odvisni
 - v toksičnosti in učinkovitosti
 - v monoterapiji in v kombinacijah

How to balance safety and efficacy?



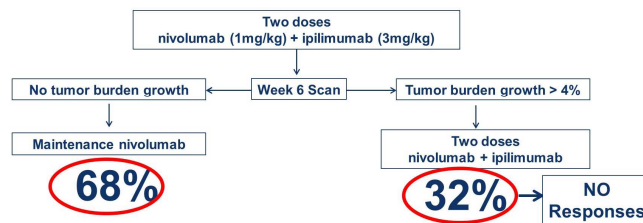
Abstract 10003

- A phase II study to evaluate the need for > two doses of nivolumab + ipilimumab combination (combo) immunotherapy.

• Michael A Postow MD

Study Design

Patients with unresectable stage III or IV melanoma



*If additional tumor growth was present, additional nivo + ipi was permitted

PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO20

PRESENTED BY: Doug Johnson

Response Rates

	BORR N (%; 95%CI)
Overall Response	34 (56.7%; 43.2-69.4)
CR	11 (18.3)
PR	23 (38.3)
SD	13 (21.7)
PD	13 (21.7)

*Despite 3 deaths from tox
Despite 27% of mucosal patients*

Adverse Events

57% had grade 3-4 toxicity

3 patients died from toxicity
- Myocarditis x2
- ?Adrenal insufficiency

May not be less toxic

PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO20
Content is the property of the author. Permission is required for reuse.

PRESENTED BY: Doug Johnson

8

Presented By Douglas Johnson at TBD

Conclusions

- **2 \cong 4**
 - 2 doses of ipilimumab (3mg/kg) and nivolumab has similar efficacy and safety as standard 4 doses
- **2 is OK!**
 - Already knew patients who stop early for tox have equivalent outcomes
 - Reasonable to stop at 2 doses in some (?all) cases

PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO20
Content is the property of the author. Permission is required for reuse.

PRESENTED BY: Doug Johnson

12

Presented By Douglas Johnson at TBD

Question: Can a subset of PD1 resistant patients benefit from IPI or IPI + PD1?

- 1. How many patients will benefit?
- 2. What is the best treatment?
- 3. Who will benefit?

Salvage Therapy after Failure from anti PD-1 Single Agent Treatment. A Study by the German ADOReg Melanoma Registry.

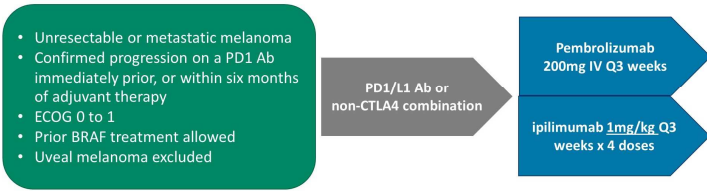
Michael Welchenschulz, Selma Uppert, Ulrike M. Leiter, Inke Sattler, Katharina C. Kähler, Julia Weber, Claudia Pöhler, Ingrid Feldmann-Böddiker, Friederike Eike Meier, Patrick Tetzlaff, Johannes Haderkamp, Rudolf Herberich, Jens Ulrich, Inghem Ulrich, Alexander Kreuter, Ralf Gutzmer, Dirk Schadendorf, Peter Mohr

Abstract 10004

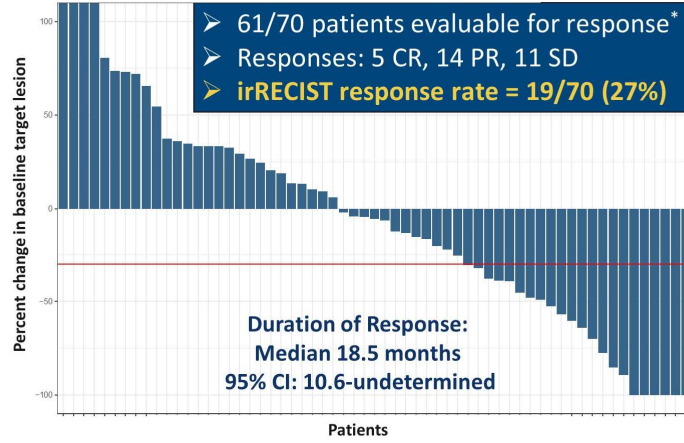
• Significant antitumor activity for low-dose ipilimumab (IPI) with pembrolizumab (PEMBRO) immediately following progression on PD1 Ab in melanoma (MEL) in a phase II trial.

• Daniel Olsen, MD

Pembro + low-dose ipi after PD1 Ab failure: Study Design



Best Overall Response



PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING

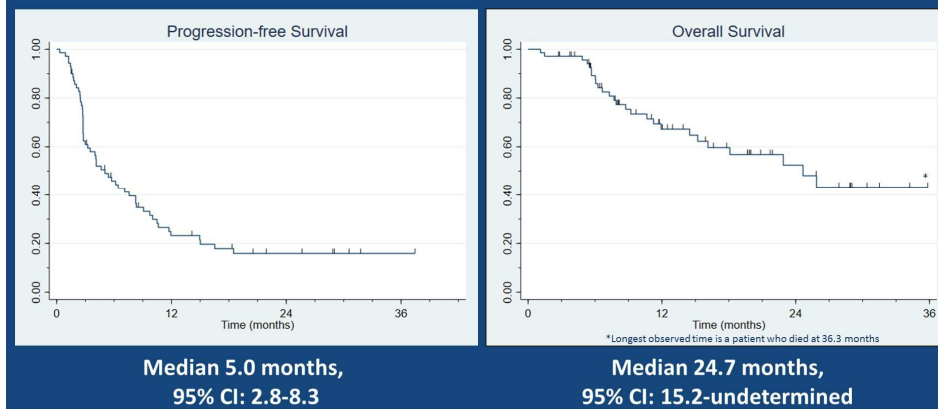
#ASCO20
Data are the property of the author, permission required for reuse.

PRESENTED BY: Doug Johnson

15

Presented By Douglas Johnson at TBD

Survival Outcomes



PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO20
Data are the property of the author, permission required for reuse.

PRESENTED BY: Daniel J. Olson (@DanielOlsonMD)

8

Presented By Daniel Olson at TBD

Response and toxicity

Response by BRAF Status	
Mutant	5/19 (26%)
Wild Type	15/48 (31%)

Response by PD-L1 Status*	
PD-L1 +	4/24 (17%)
PD-L1 -	15/39 (38%)

Response by elevated LDH (n=19)
8/19 (42%)

Response by Liver or CNS disease
6/20 (30%)

Grade 3-4 Toxicity
20/70 (29%)

PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO20

PRESENTED BY: Doug Johnson

16

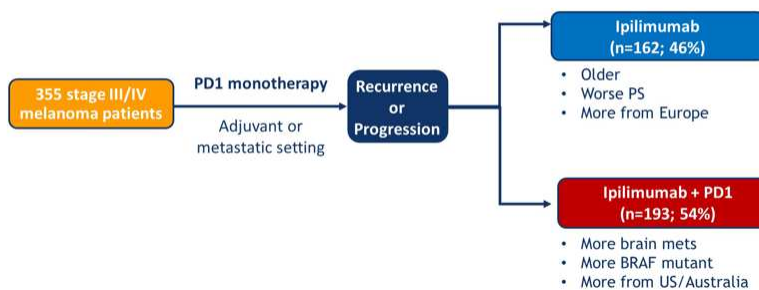
Presented By Douglas Johnson at TBD

Abstract 10005

• Ipilimumab (IPI) alone or in combination with anti-PD-1 (IPI+PD1) in patients (pts) with metastatic melanoma (MM) resistant to PD1 monotherapy.

• Ines Pires Da Silva, MD

Study Design: multicenter retrospective study



Response rate and toxicity

	IPI + PD1 (n=193)	IPI (n=162)	p-value
Objective Response Rate (%)	61 (32%)	21 (13%)	0.0021
Response			0.0076
Complete response (%)	21 (11%)	3 (2%)	
Partial response (%)	40 (21%)	18 (11%)	
Stable disease (%)	17 (9%)	23 (14%)	
Progressive disease (%)	115 (59%)	118 (73%)	
Rate of Disease Control (%)	78 (41%)	44 (27%)	0.0519
Response Duration (95% CI) - months	11.6 (9.4 – 15.5)	9.0 (4.4 – 13.7)	0.0467

Grade 3+ toxicity: 31% vs. 33%

PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO20
Obtain the priority of the author, permission required for reuse.

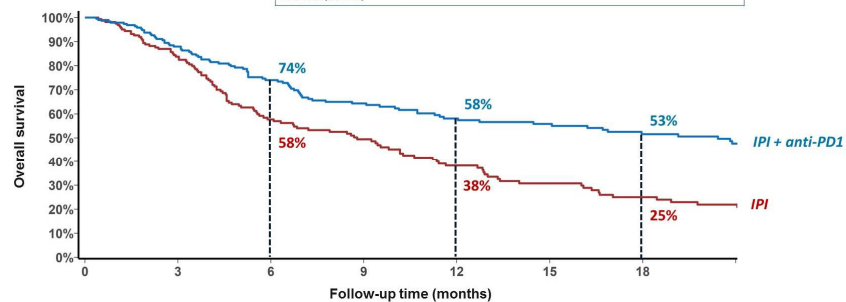
PRESENTED BY: Doug Johnson

19

Presented By Douglas Johnson at TBD

Overall survival

	IPI + anti-PD1 (n=193)	IPI (n=162)	HR (95% CI) IPI + anti-PD1 over IPI	p-value
Median OS, months (95% CI)	20.4 (12.7, 34.8)	8.8 (6.1, 11.3)	0.51 (0.38, 0.67)	<0.0001



	0	3	6	9	12	15	18
Number at risk							
IPI 162	162	131	79	63	43	33	26
IPI+anti-PD1 193	193	165	125	98	80	69	56

PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO20
Obtain the priority of the author, permission required for reuse.

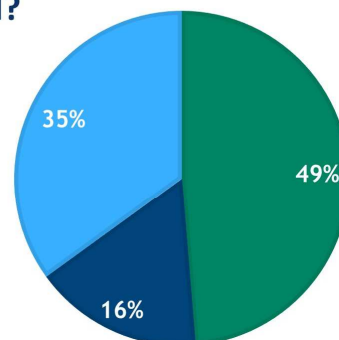
PRESENTED BY: Doug Johnson

20

Presented By Douglas Johnson at TBD

Some math: combo or sequential?

- ~35% patients with durable response to anti-PD-1
- 65% that progress have 25% response rate to ipi/nivo, ?durable
- $0.35 + (0.25 \times 0.65) = 0.513$
- **Possible 51% durable response to sequential strategy?**



PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO20
Content is the property of the author. Permission required for reuse.

PRESENTED BY: Doug Johnson

23

Presented By Douglas Johnson at TBD

Conclusions

- **Mono then combo: not bad!**
 - Both prospective and retrospective studies show ~25% response rate of combination PD-1/CTLA-4 blockade following PD-1 progression
- **Adding > switching (probably)**
 - SWOG1616 prospective data should help

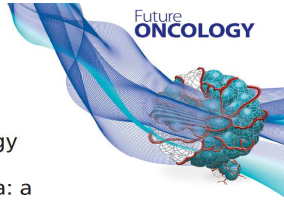
PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO20
Content is the property of the author. Permission required for reuse.

PRESENTED BY: Doug Johnson

24

Presented By Douglas Johnson at TBD



Targeted agents or immuno-oncology therapies as first-line therapy for BRAF-mutated metastatic melanoma: a real-world study

Jason J Luke^{1,2}, Sameer R Ghate², Jonathan Kish¹, Choo Hyung Lee¹, Lindsay McAllister¹, Sonam Mehta³, Briana Ndife² & Bruce A Feinberg³

¹Hematology & Oncology (Cancer), University of Chicago Comprehensive Cancer Center, Chicago, IL 60637, USA

²Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ 07936, USA

³Cardinal Health Specialty Solutions, Dublin, OH 43017, USA

*Author for correspondence: jlake@medicine.bsd.uchicago.edu

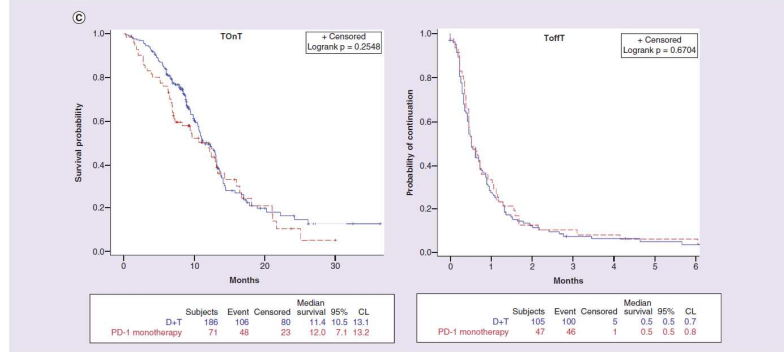


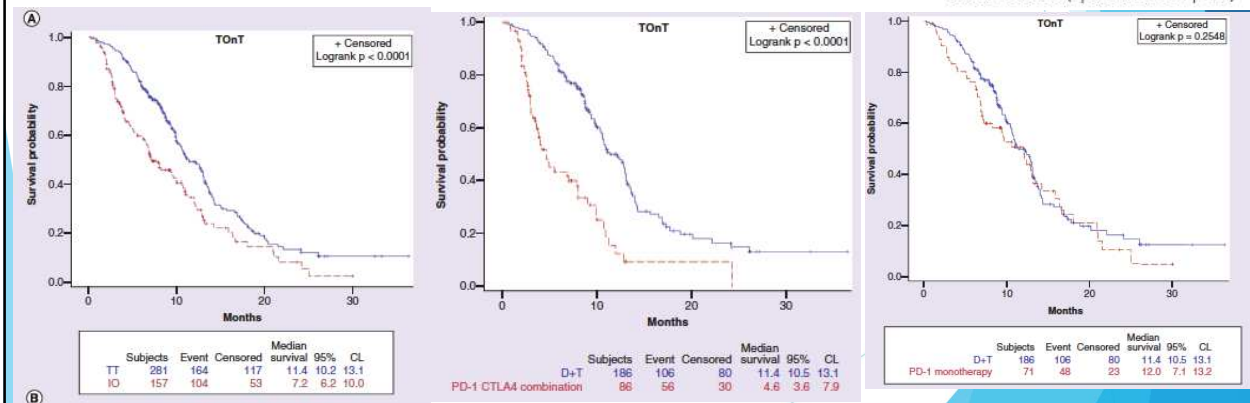
Figure 1. TOnT and ToTT for (A) TT vs IO therapy, (B) D+T vs ipi/nivo, and (C) D+T vs PD-1 monotherapy (cont.). IO: Immuno-oncology; ipi: ipilimumab; nivo: Nivolumab; TT: Targeted therapy.

Targeted agents or immuno-oncology therapies as first-line therapy for BRAF-mutated metastatic melanoma: a real-world study

- ▶ 440 patients
- ▶ IO-treated had a RECIST-determined response rate of 45.9 versus 60.1% for TT and time on treatment of 7.2 versus 11.4 months, respectively
- ▶ There was no survival difference between cohorts ($p = 0.664$)

Luke JJ Feb2019

Future Oncol. (Epub ahead of print)





Comparative efficacy of combination immunotherapy and targeted therapy in the treatment of *BRAF*-mutant advanced melanoma: a matching-adjusted indirect comparison

Michael B Atkins^{*1}, Ahmad Tarhini^{2,2}, Michael Rael^{3,3}, Komal Gupte-Singh⁴, Elliott O'Brien³, Corey Ritchings⁴, Sumati Rao⁴ & David F McDermott⁵

Comparative efficacy of combination immunotherapy and targeted therapy in the treatment of *BRAF*-mutant advanced melanoma: a matching-adjusted indirect comparison

Immunotherapy (2019) 11(7), 617–629

CheckMate 067[†] (N = 945) CheckMate 069[†] (N = 142) COMBI-d (N = 423) COMBI-v (N = 704) coBRIM (N = 495)

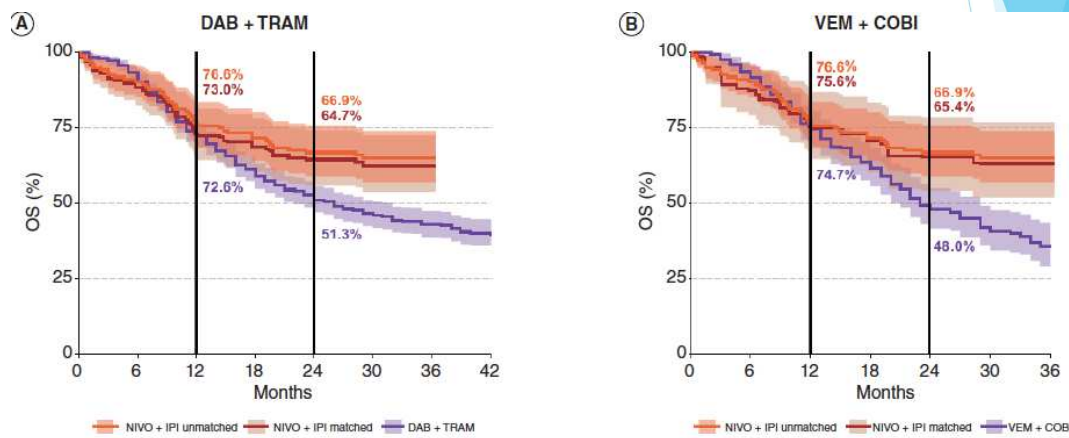


Figure 2. Overall survival comparisons. Comparison of OS before and after matching for nivolumab + ipilimumab versus dabrafenib + trametinib (A) and nivolumab + ipilimumab versus vemurafenib + cobimetinib (B).

Triplet:

IMspire150 Study Design

- Previously untreated, advanced *BRAF*^{V600} mutation-positive melanoma
- ECOG PS 0 to 1
- Measurable disease by RECIST v1.1

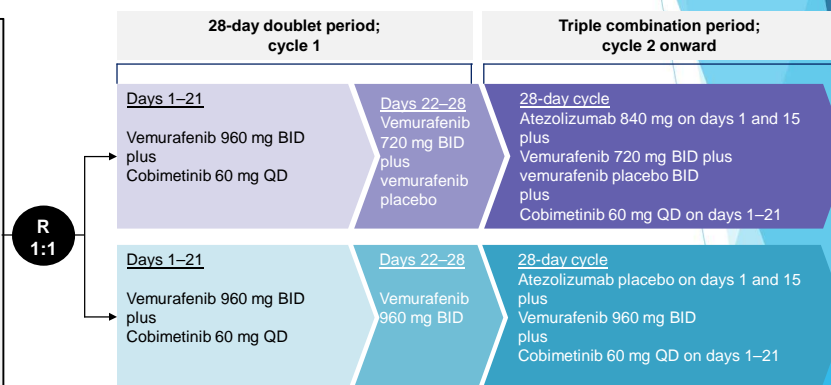
Randomized 514 patients

Randomization stratified by:

- Geographic region and
- Centrally tested LDH level (≤ ULN versus > ULN)

Primary endpoint

- Investigator-assessed PFS

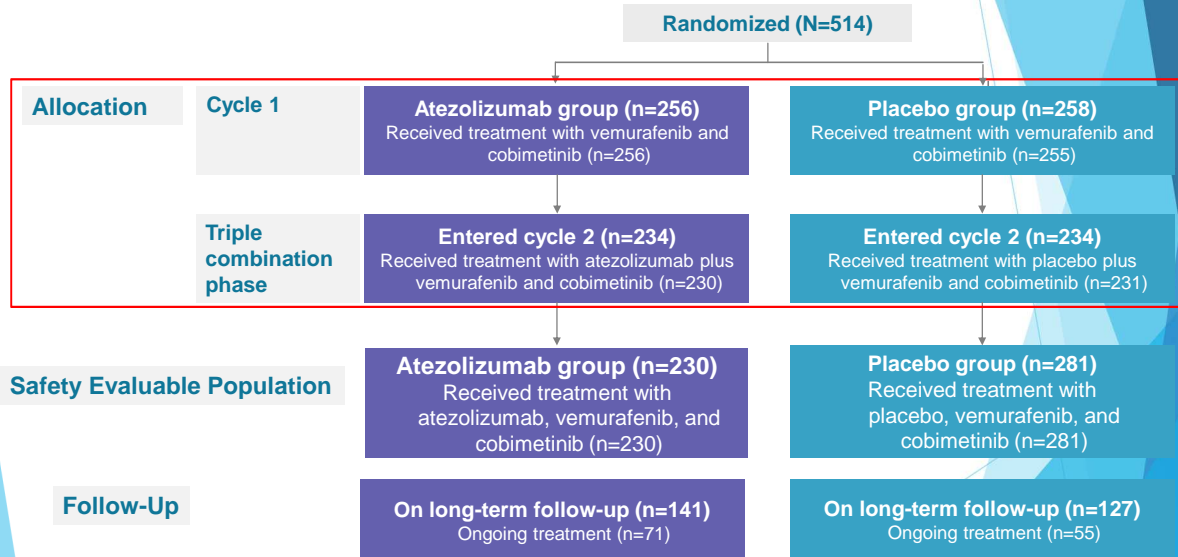


Key secondary endpoints

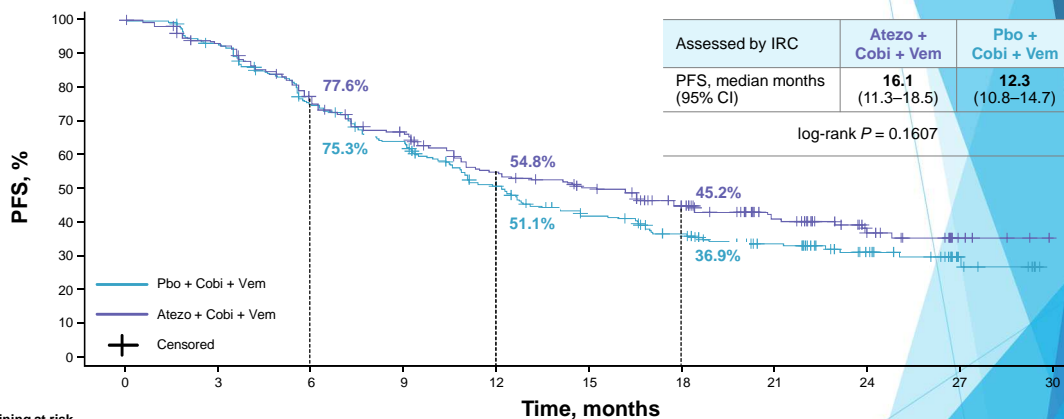
- PFS assessed by an IRC
- Objective response (confirmed by observations at least 4 weeks apart)
- DOR
- OS

BID, twice daily; DOR, duration of response; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IRC, independent review committee; LDH, lactate dehydrogenase; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PS, performance status; QD, once daily; R, randomization; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ULN, upper limit of normal.

IMspire150: CONSORT Diagram



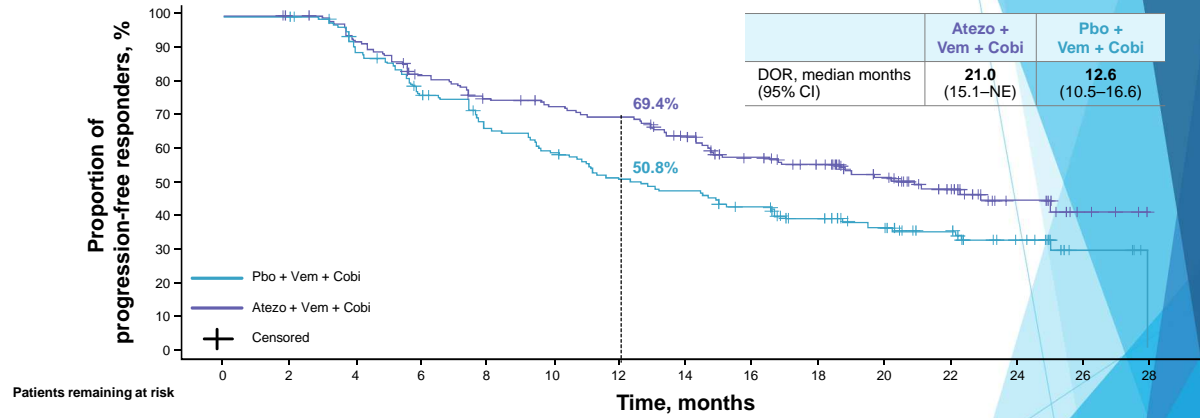
IMspire150: IRC-Assessed PFS



Patients remaining at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Pbo + Cobi + Vem	258	228	180	150	113	88	71	52	28	10	
Atezo + Cobi + Vem	256	226	184	152	120	107	85	58	27	6	

IMspire150: Duration of Response



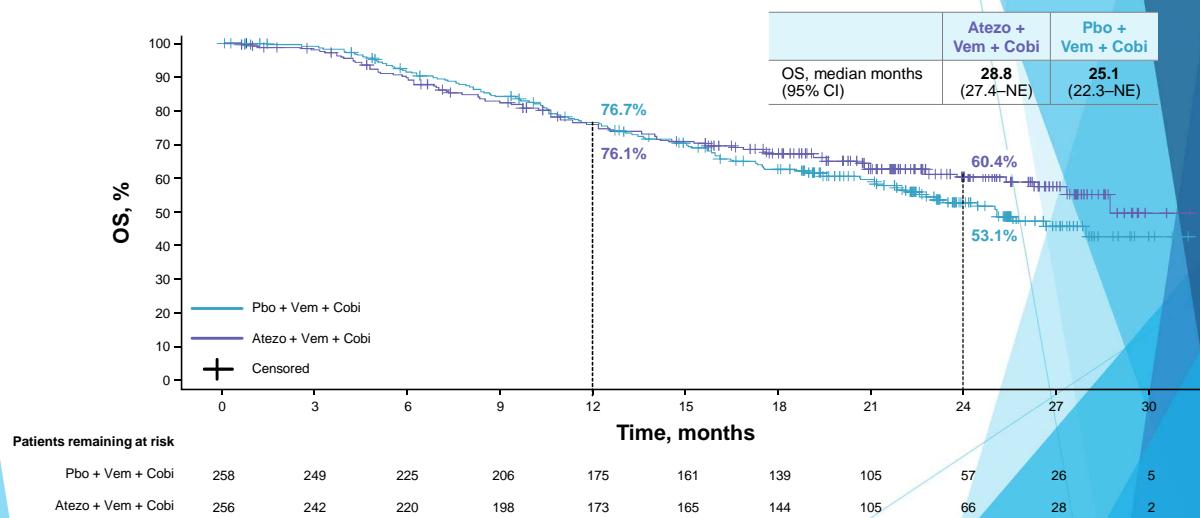
► Addition of atezolizumab prolonged DOR

NE, not evaluable.

AACR Annual Meeting 2020

13

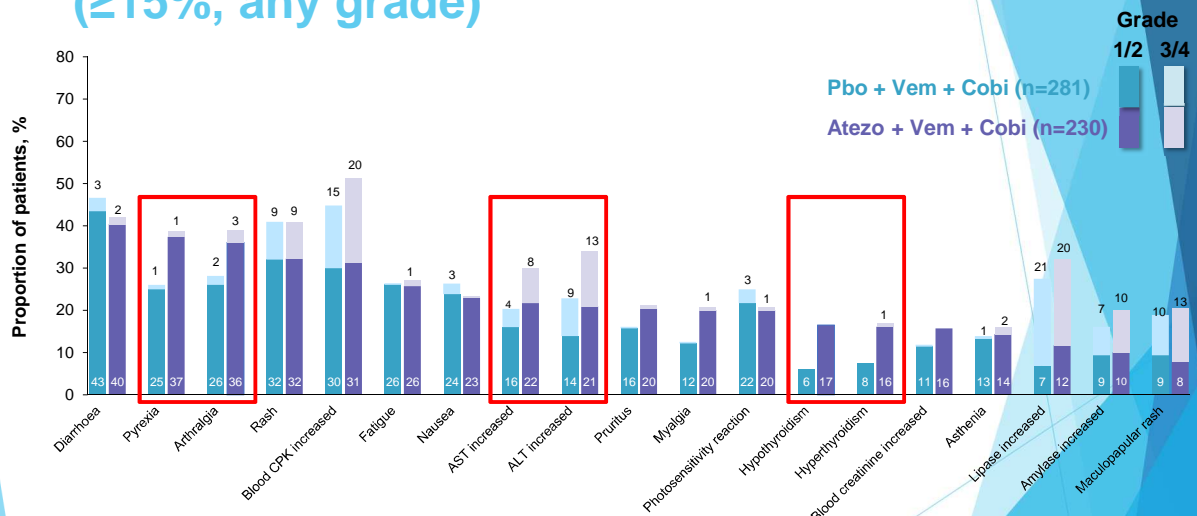
IMspire150: Overall Survival



AACR Annual Meeting 2020

14

Common Treatment-Related AEs (≥15%, any grade)








AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CPK, creatine phosphokinase. Listed AEs were reported at a frequency of ≥15%, along with corresponding frequencies for grade 3/4 events.

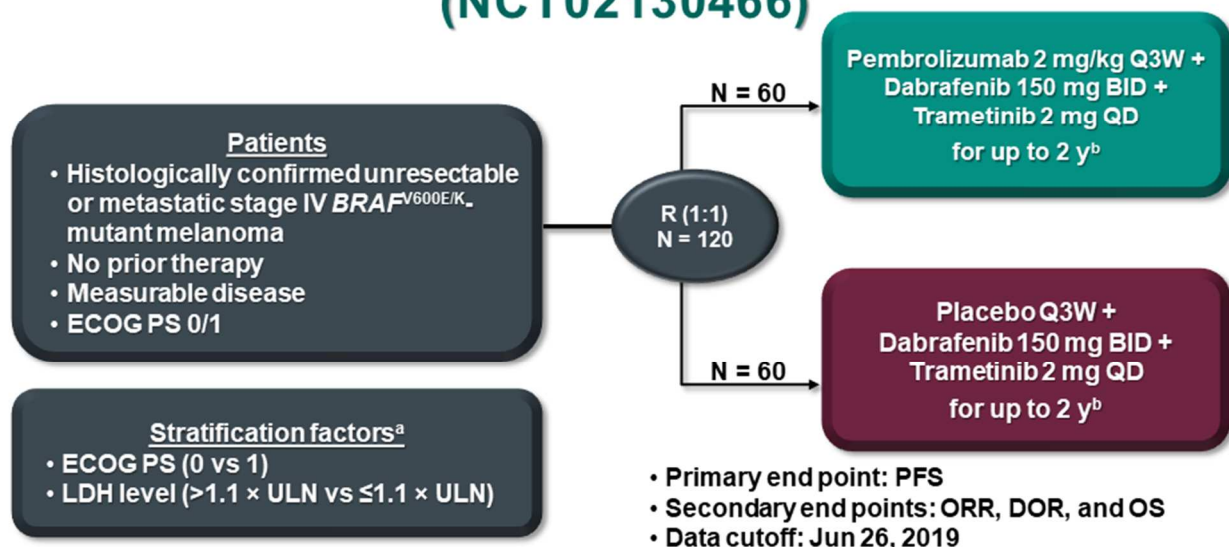
Conclusions

- ▶ Atezolizumab combined with vemurafenib and cobimetinib showed a statistically significant and clinically meaningful improvement in investigator-assessed PFS versus placebo plus vemurafenib and cobimetinib
- ▶ At the time of this analysis, OS data were not mature but favored the atezolizumab group
- ▶ The addition of atezolizumab to vemurafenib and cobimetinib provided a clinically meaningful improvement in DOR versus vemurafenib and cobimetinib alone
- ▶ The overall safety profile was consistent with the known risks of each individual study drug and the vemurafenib and cobimetinib combination and no new safety concerns were identified

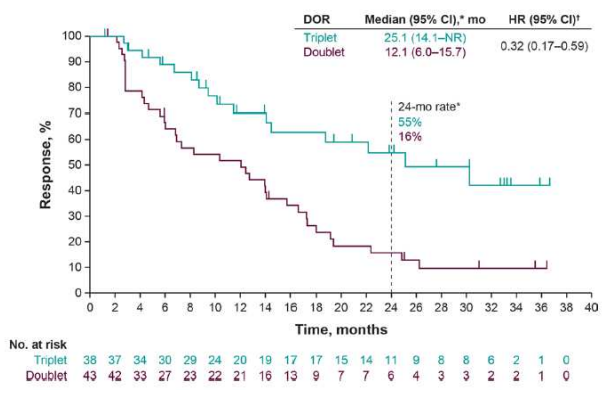
KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in *BRAF*-mutant melanoma

Pier Francesco Ferrucci ¹, Anna Maria Di Giacomo,² Michele Del Vecchio,³ Victoria Atkinson,⁴ Henrik Schmidt,⁵ Jacob Schachter,⁶ Paola Queirolo ⁷, Georgina V Long ^{8,9}, Rosalie Stephens,¹⁰ Inge Marie Svane,¹¹ Michal Lotem,¹² Mahmoud Abu-Amna,¹³ Eduard Gasal,¹⁴ Razi Ghorji,¹⁵ Scott J Diede ¹⁵, Elizabeth S Croydon,¹⁵ Antoni Ribas,¹⁶ Paolo Antonio Ascierto ¹⁷ for the KEYNOTE-022 international team

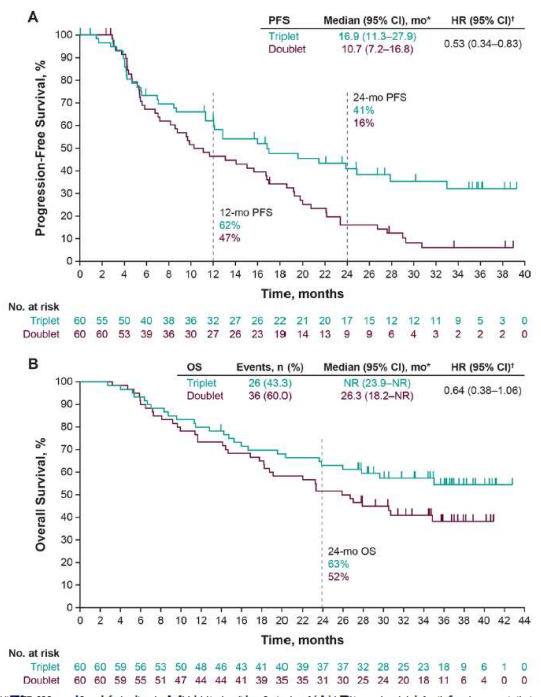
KEYNOTE-022 Part 3 Study Design (NCT02130466)



^aOwing to the small number of patients enrolled in the ECOG PS 1 and LDH ≤1.1 × ULN strata, these strata were combined.
^bTrametinib and/or dabrafenib could be continued beyond 2 y per standard of care.



Ferrucci PF, Di Giacomo AM, Del Vecchio M, et al. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 2020;8:e001806. doi:10.1136/jitc-2020-001806



Ferrucci PF, Di Giacomo AM, Del Vecchio M, et al. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 2020;8:e001806. doi:10.1136/jitc-2020-001806

Spartalizumab plus dabrafenib and trametinib in patients with previously untreated BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma: results from the randomized part 3 of the Phase III COMBI-i trial

Paul D. Nathan,¹ Reinhard Dummer,² Georgina V. Long,³ Paolo A. Ascierto,⁴ Hussein A. Tawbi,⁵ Caroline Robert,⁶ Piotr Rutkowski,⁷ Oleg Leonov,⁸ Caroline Dutriaux,⁹ Mario Mandalà,¹⁰ Paul Lorigan,¹¹ Pier Francesco Ferrucci,¹² Keith T. Flaherty,¹³ Jan C. Brase,¹⁴ Steven Green,¹⁵ Tomas Haas,¹⁵ Aisha Masood,¹⁶ Eduard Gasal,¹⁶ Antoni Ribas,¹⁷ Dirk Schadendorf¹⁸

¹Department of Medical Oncology, Mount Vernon Cancer Centre, Northwood, UK; ²Department of Dermatology, University Hospital Zürich Skin Cancer Center, Zürich, Switzerland; ³Department of Medical Oncology, Melanoma Institute Australia, The University of Sydney, and Royal North Shore and Mater Hospitals, Sydney, NSW, Australia; ⁴Department of Melanoma, Cancer Immunotherapy and Development Therapeutics, Istituto Nazionale Tumori IRCCS "G. Pascale," Napoli, Italy; ⁵Department of Melanoma Medical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; ⁶Dermatology Service and Melanoma Research Unit, Gustave Roussy and Paris-Sud-Paris-Saclay University, Villejuif, France; ⁷Department of Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland; ⁸Department of Medical Oncology, Clinical Oncological Dispensary, Omsk, Russian Federation; ⁹Service de Dermatologie, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Hôpital Saint-André, Bordeaux, France; ¹⁰Department of Oncology and Haematology, Papa Giovanni XXIII Cancer Center Hospital, Bergamo, Italy; ¹¹Department of Medical Oncology, The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, UK; ¹²Cancer Biotherapy Unit, Department of Experimental Oncology, European Institute of Oncology, IRCCS, Milan, Italy; ¹³Department of Medicine and Cancer Center, Massachusetts General Hospital Cancer Center and Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ¹⁴Precision Medicine, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ¹⁵Clinical Development and Analytics, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ¹⁶Oncology Clinical Development, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA; ¹⁷Department of Medicine, Division of Hematology-Oncology, University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA, USA; ¹⁸Department of Dermatology, Comprehensive Cancer Center (Westdeutsches Tumorzentrum), University Hospital Essen, Essen, and German Cancer Consortium, Heidelberg, Germany



COMBI-i Study Design (Part 3)

N = 532

Key eligibility criteria

- BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma
- Previously untreated
- No active brain metastases
- ECOG PS ≤ 2

Randomization stratification

- ECOG PS
- LDH level

R
A
N
D
O
M
I
Z
A
T
I
O
N

Spartalizumab 400 mg Q4W + dabrafenib 150 mg BID + trametinib 2 mg QD

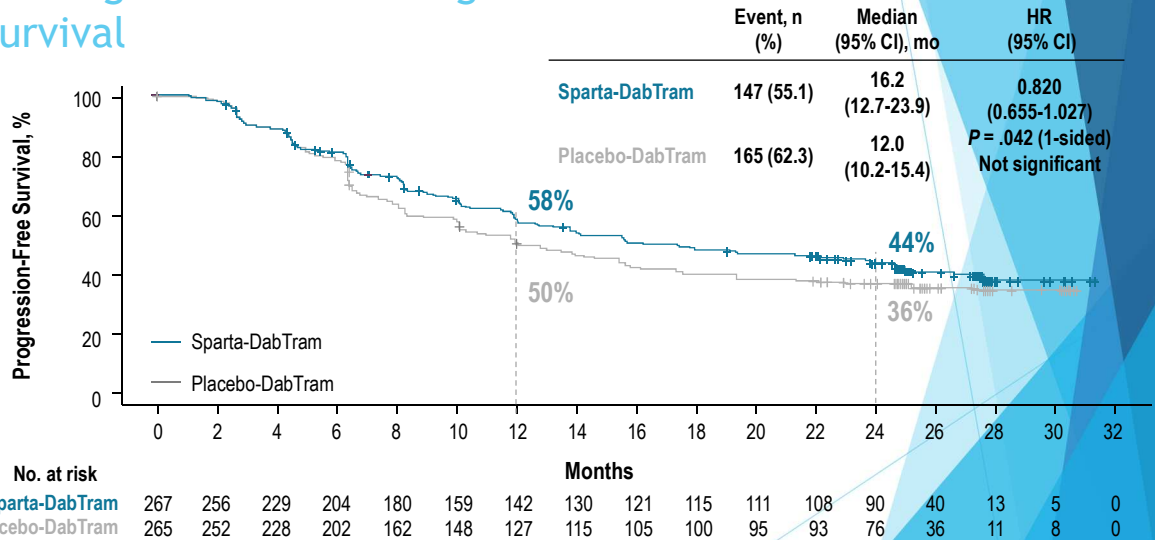
Placebo Q4W + dabrafenib 150 mg BID + trametinib 2 mg QD

Primary endpoint: Investigator-assessed PFS using RECIST 1.1

Secondary endpoints: OS, ORR, DOR, DCR, safety, PRO, PK

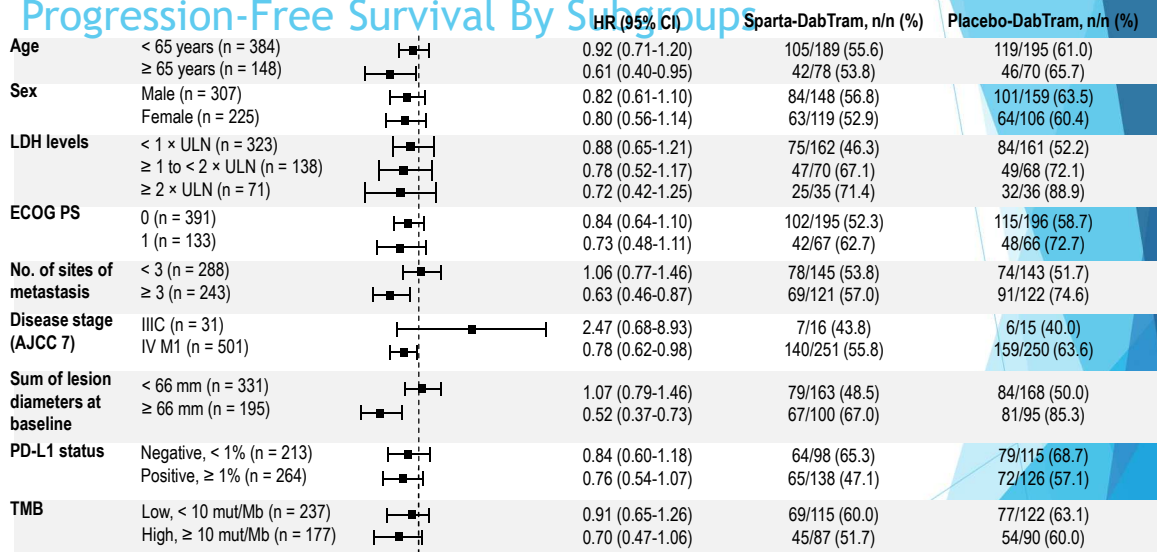
BID, twice daily; DCR, disease control rate; DOR, duration of response; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LDH, lactate dehydrogenase; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PK, pharmacokinetics; Q4W, every 4 weeks; QD, once daily; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Investigator-Assessed Progression-Free Survival



HR, hazard ratio.

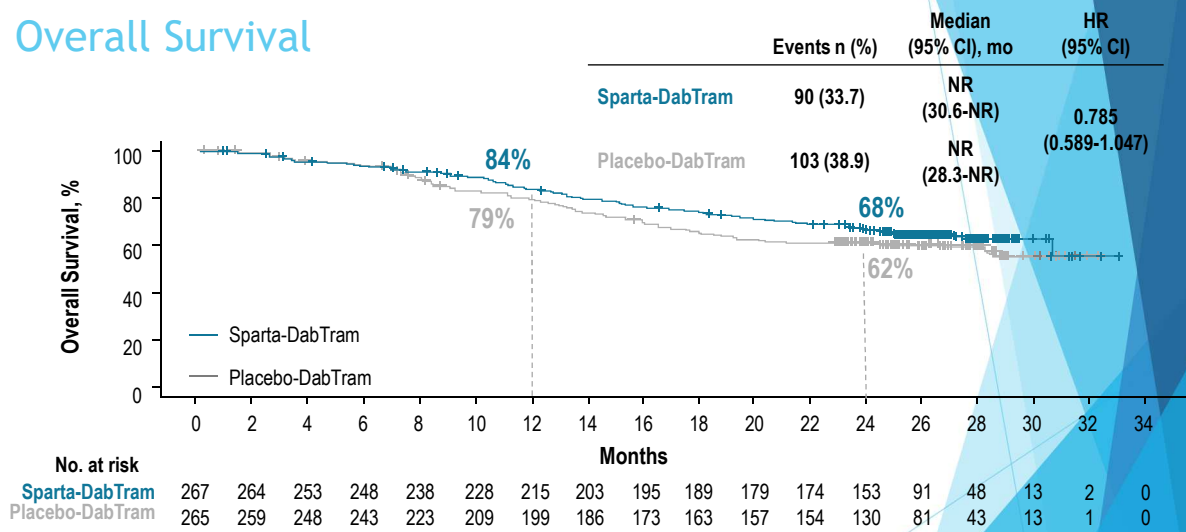
Progression-Free Survival By Subgroups



Mb, megabase; mut, mutation; TMB, tumor mutational burden.

← Sparta-DabTram Better | Placebo-DabTram Better →

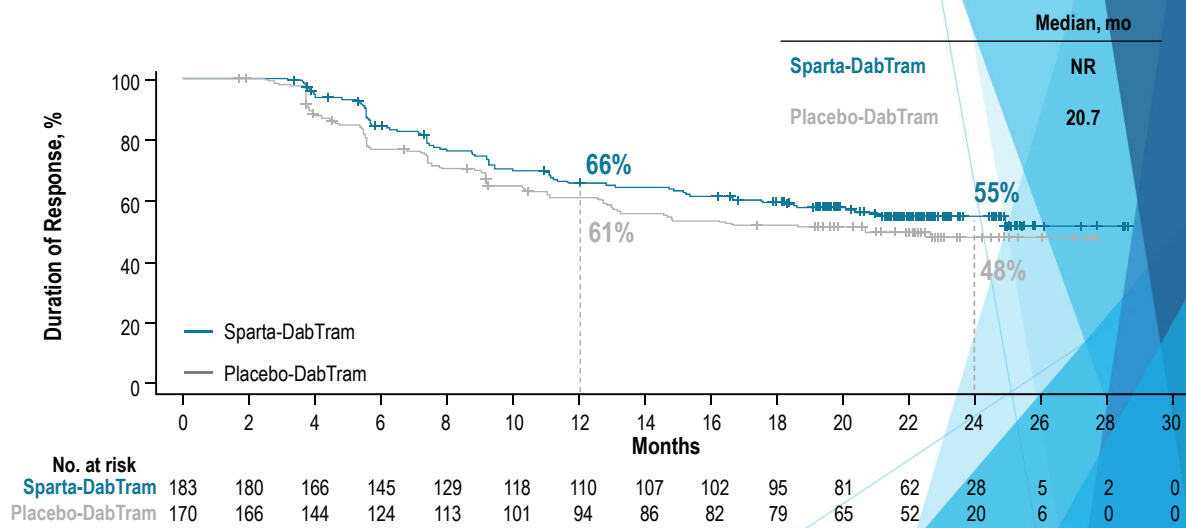
Overall Survival



- Overall survival could be statistically tested only after the primary endpoint was determined to be statistically significant

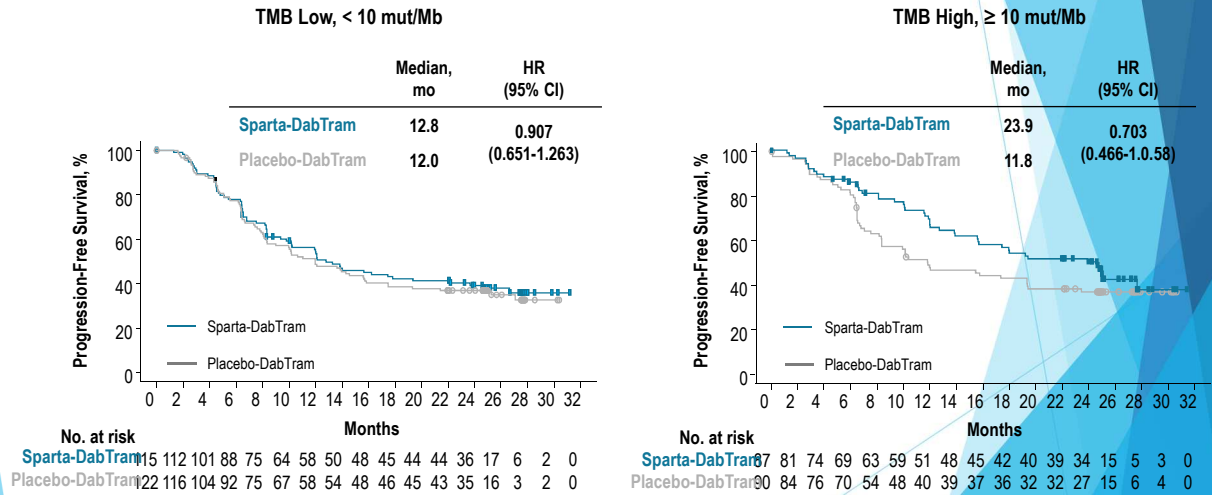
NR, not reached.

Duration of Response



Biomarkers

► Progression-free survival based on TMB



Conclusions

- Part 3 of COMBI-i did not meet the primary endpoint, and Sparta-DabTram did not significantly improve investigator-assessed progression-free survival compared with placebo-DabTram
 - HR, 0.820 ($P = .042$, 1-sided) corresponding to a median progression-free survival of 16.2 months in patients treated with Sparta-DabTram vs 12.0 months in patients who received placebo-DabTram
 - The control arm (placebo-DabTram) performed better than expected
- While overall survival was not formally tested, a HR of 0.785 was observed in favor of Sparta-DabTram, and the median overall survival had not been reached in either treatment arm
- A higher number of dose modifications (reductions/interruptions) and discontinuations was observed in patients treated with Sparta-DabTram, suggesting increased toxicity
- Additional analyses are ongoing and planned to better understand these results



SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC OR UNRESECTABLE DISEASE^{a,b}

FIRST-LINE THERAPY^c

Metastatic or unresectable disease

- Preferred regimens
 - ▶ Anti PD-1 monotherapy^{d,e}
 - ◊ Pembrolizumab (category 1)
 - ◊ Nivolumab (category 1)
 - ▶ Nivolumab/ipilimumab (category 1)^{d,e,f}
 - ▶ Combination targeted therapy if *BRAF* V600-activating mutation^{g,h,i,j}
 - ◊ Dabrafenib/trametinib (category 1)
 - ◊ Vemurafenib/cobimetinib (category 1)
 - ◊ Encorafenib/binimetinib (category 1)
- Other recommended regimens
 - ▶ Pembrolizumab/low-dose ipilimumab^k (category 2B)
 - ▶ Combination targeted therapy and immunotherapy if *BRAF* V600-activating mutation present^{d,g,h}
 - ◊ Vemurafenib/cobimetinib + atezolizumab^l
 - ◊ Dabrafenib/trametinib + pembrolizumab (category 2B)^m

Disease progression or Maximum clinical benefit from *BRAF*-targeted therapy

SECOND-LINE OR SUBSEQUENT THERAPYⁿ

- Systemic therapy
 - ▶ Preferred regimens
 - ◊ Anti PD-1 monotherapy^{d,e}
 - Pembrolizumab
 - Nivolumab
 - ◊ Nivolumab/ipilimumab^{d,e,f}
 - ◊ Pembrolizumab/low-dose ipilimumab for tumors that have progressed after prior anti-PD-1 therapy^{d,e}
 - ◊ Combination targeted therapy if *BRAF* V600-activating mutation^{h,i,j}
 - Dabrafenib/trametinib
 - Vemurafenib/cobimetinib
 - Encorafenib/binimetinib
 - ▶ Other regimens
 - ◊ Ipilimumab^g
 - ◊ High-dose IL-2^o
 - ▶ Useful in certain circumstances
 - ◊ Ipilimumab^g/intralesional T-VEC (category 2B)
 - ◊ Cytotoxic agents^p
 - ◊ Imatinib for tumors with activating mutations of *KIT*
 - ◊ Larotrectinib or entrectinib for *NTRK* gene fusion-positive tumors
 - ◊ Binimetinib for *NRAS*-mutated tumors that have progressed after prior immune checkpoint inhibitor therapy^q (category 2B)
- Consider best supportive care for poor performance status ([See NCCN Guidelines for Palliative Care](#))

RETROSPEKTIVNA ANALIZA NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVLJENJA Z IMUNOTERAPIJO

Vid Čeplak Mencin
doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.
I 7. šola melanoma
Onkološki inštitut, Ljubljana, 5. marec 2021

OSNOVNE ZNAČILNOSTI

Table 1. Baseline characteristics of the cohorts

Characteristics		irAE cohort n(%)	NirAE cohort n(%)
Number		38	61
Age mean		67.4	61.6
Gender	Male	18(47.4)	37(60.7)
	Female	20(52.6)	24(39.3)
Treatment	Naive	34(89.5)	51(83.6)
	Previously treated	4(10.5)	10(16.4)
Immunotherapy	Pembrolizumab	34(89.5)	52(85.2)
	Nivolumab	2(5.3)	5(8.2)
	Nivolumab + ipilimumab	2(5.3)	4(6.6)
BRAF status	BRAF mutated	10(26.3)	17(27.9)
	BRAF wild type	21(55.3)	27(44.3)
	Not reported	7(18.4)	17(27.9)
M1a/b	Cohort a and b	22(57.9)	35(57.4)
M1c/d	Cohort c and d	16(42.1)	26(42.6)
LDH	increased	7(18.4)	15(24.6)
LDH	normal	31(81.6)	46(75.4)

irAE cohort – patients with metastatic melanoma that developed immune related side effects by immunotherapy. NirAE cohort – patients with metastatic melanoma that didn't developed immune related side effects by immunotherapy. M1a/b – Distant metastasis to skin, soft tissue including muscle and/or nonregional lymph node and lungs. M1c/d - Distant metastasis to other visceral sites and to the central nervous system (CNS). LDH – lactate dehydrogenase.

VRSTA NU V IRAE KOHORTI

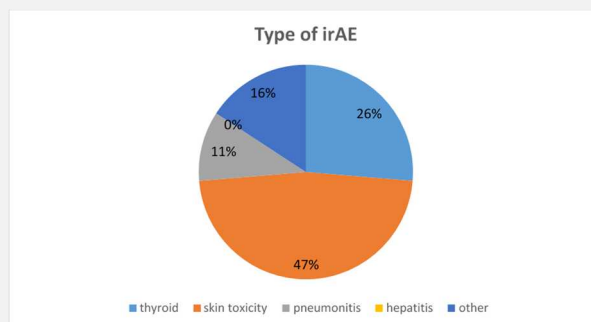


Figure 1 Distribution of the immune related adverse events by the type in the irAE cohort. irAE cohort – patients with metastatic melanoma that developed immune related side effects by immunotherapy.

DISTRIBUCIJA ODGOVOROV NA ZDRAVLJENJE PRI IRAE IN NIRAE

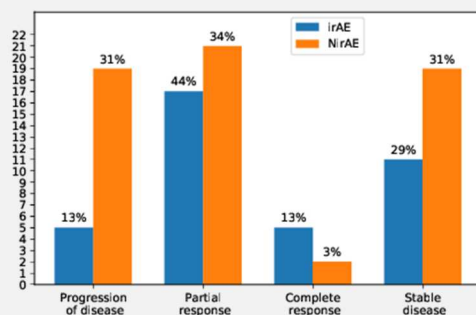


Figure 3 Distribution of the treatment response between the irAE and NirAE. The numbers above the bars represent the percentages with respect to its cohort, while the bar height is the absolute number of patients, and is given on the Y axis. irAE cohort – patients with metastatic melanoma that developed immune related adverse events by immunotherapy. NirAE cohort - patients with metastatic melanoma that didn't developed immune related adverse events by immunotherapy.

PREŽIVETJE BREZ PROGRESA GLEDE NA KOHORTO



Figure 7 Difference in progression free survival between the irAE and NirAE cohort, with significantly increased survival probability from less than 60% for NirAE cohort to almost 80% for irAE cohort. irAE cohort – patients with metastatic melanoma that developed immune related adverse events by immunotherapy. NirAE cohort - patients with metastatic melanoma that didn't developed immune related adverse events by immunotherapy. Cox proportional hazard model with covariates time to progress and AE were used for survival analysis. The hazard rate was assumed to be a Weibull distribution. The posterior survival probabilities were obtained through Monte Carlo simulation implemented in Python with pymc3 package.

ZAKLJUČEK

- Bolniki z metastatskim melanomom, ki razvijejo imunsko povezane neželjene dogodke imajo boljši odziv na zdravljenje z daljšim časom brez napredovanja bolezni v primerjavi z bolniki na imunoterapiji, ki ne razvijejo imunsko povezane neželjene učinke. Razlika v preživetju brez napredovanja bolezni med kohorto irAE in NirAE - ↑ verjetnost preživetja z manj kot 60% za kohorto NirAE na skoraj 80% za kohorto irAE.
- Znatno povečana stopnja preživetja pri podskupin bolnikov z irAE s povišanim LDH in irAE M1a / b, ne pa tudi za podskupino bolnikov z irAE M1c / d — Posebna entiteta melanoma?!

KOŽNA TOKSIČNOST OB IMUNOTERAPIJI

Predstavitev primera

Ana Erman, dr. med.
doc. dr. Tanja Mesti, dr. med

Bolnik K., letnik '40

- **3/09: krg. ambulanta zaradi stanja po eksciziji malignega melanoma**

→ 1/09 odstranjen pigmentni nevus na hrbtu (KO za plastično kirurgijo in opeklino)

→ definitivni histološki izvid:

MM, Breslow 0.35 mm, Clark III., SSM tip, brez ulceracije, z regresijo, plast regresije 0.5 mm. Ni vaskularne invazije, ni satelitskih mikroinfiltratov, najbližji rob 3 mm.

→ indicirana reekscizija do VR 1 cm, observacije na pol leta

→ UZ abdomna in RTG pljuč bp

Bolnik K., letnik '40

- **7/18: konzilij za maligne melanome**

- na KOGE diagnostika zaradi pozitivnega hematesta
- kolonoskopija in gastroskopija negativni
- kap. endoskopija: po prehodu skozi pilorus ekzulcerirana polipoidna rašča z mazečo krvavitvijo
- potisna enteroskopija: obsežna preraščujoča sprememba z areali nekroze
- definitivni histološki izvid:

zasevek malignega melanoma

- CT abdomna:

tumor 14 x 12 x 16 cm, nehomogene strukture, obsežni areali nekroze takoj za Treitzovim ligamendom, v mezenteriju multiple patološke bezgavke do 13 mm, v 2. jetrnem segmentu hipodenzna formacija

Bolnik K., letnik '40

- **9/18: konzilij za maligne melanome**

- R0 resekcija, 0/22 bezgavk
- redno sledenje

- **6/19: konzilij za maligne melanome**

- sprememba na pljučih, bezgavke v levem hilusu
- citološka punckija: zasevek MM

sistemsko zdravljenje z **imunoterapijo**
ob nizkem bremenu bolezni

7/19: pričetek
sistemskega
zdravljenja -
Pembrolizumab

ANAMNEZA

- družinska anamneza: negativna
- pridružene bolezni: BHP
- brez redne terapije
- brez alergij

LAB.:

- mejno povišan S-100



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Sistemsko zdravljenje

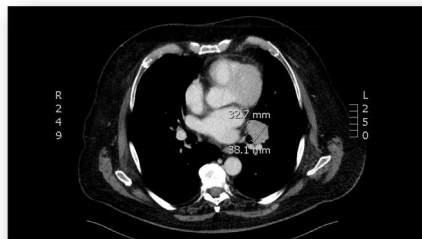
• 8/19

→ suha in luščeča koža, najbolj na desni sp. okončini – srbečica

• 11/19

→ srbečica, blaga depigmentacija kože, brez jasnih znakov za vitiligo

→ kontrolni CT toraksa in abdomna: regres sprememb v pljučih, stagnacija v L hilusu



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Sistemsko zdravljenje

- 12/19

→ izrazita srbečica, difuzne bradavičaste spremembe po koži

→ prekinitev zdravljenja



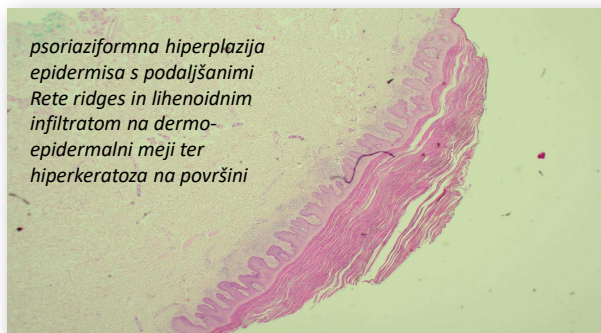
Sledenje

- 1/20

→ dermatolog: izbruh psoriaze

→ biopsija kožne spremembe ledveno: psoriaziformna hiperplazija epidermisa

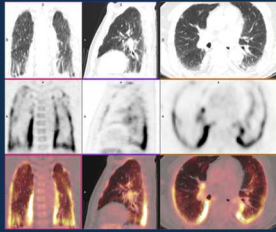
→ th: acetilsalicina kislina, belosalic



Sledenje

- **4/20**
 - vztrajajoč generaliziran psoriaziformni izpuščaj; topični KS
 - PET CT: stabilna bolezen v pljučih, suspektne spremembe levo paramedialno na koži hrbta - vnetno
- **8/20**
 - zagon psoriaze – hospitalizacija na dermatološki kliniki
- **10/20**
 - PET CT: nakazan metabolni progres bezgavk v levem hilusu, morfološko stagnacija
 - drugje brez znakov razsoja
 - obsevanje

- metastatski MM, po resekciji zasevka v jejunumu '18, razsoj v pljučih in levem pljučnem hilusu '19'
- zdravljenje I. reda z imunoterapijo, prekinjeno po 8. ciklusih zaradi kožne toksičnosti
- st. po paliativnem obsevanju levega hilusa zaradi metabolnega progressa
- februar 2020: stabilno stanje bolezni



ONKOLOSKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

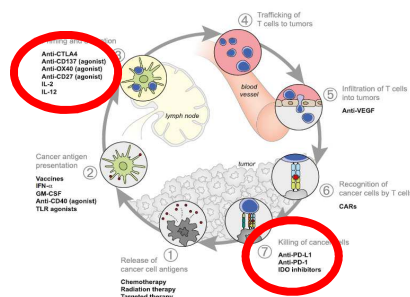
Imunsko pogojeni neželeni učinki in kvantitativne analize PET/CT

Predstavitev načrta prospektivne raziskave

Nežka Hribernik, dr. med
Sedemnajsta šola o melanoma, Ljubljana 2021

ZNANSTVENA IZHODIŠČA

- Za zdravljenja metastatskega melanoma se v vsakodnevni klinični praksi vedno bolj uporablja imunoterapija. V Sloveniji so na voljo CTLA-4 zaviralec ipilimumab in PD-1 zaviralca nivolumab in pembrolizumab.



- Imunsko pogojeni neželeni učinki (ipNU) se razvijejo kot posledica prekomerne aktivacije imunskega sistema. Lahko so življenje ogrožajoči in s trajnimi posledicami. Za učinkovito obvladovanje ipNU je v prvi vrsti potrebna zgodnja prepoznavna in čim prejšnje ustrezno zdravljenje.

Chen DS, et al. Immunity 2013.

ZNANSTVENA IZHODIŠČA

- ^{18}F -FDG PET/CT je občutljiva, neinvazivna, široko uporabljena slikovna metoda za diagnostiko in spremljanje uspešnosti zdravljenja metastatskega melanoma.
- Na področju analize ^{18}F -FDG PET/CT slik se hitro razvija področje podrobne **kvantitativne analize**, ki vključuje tako "radiomske analize" kot tudi uporabo umetne inteligence.
- Ni še jasno, kakšna je vloga kvantitativnega ovrednotenja in analize ^{18}F -FDG PET/CT za prepoznavo ipNU.

ZNANSTVENA IZHODIŠČA

- Glede na dosedanje raziskave in glede na rezultate še ne objavljene pilotne retrospektivne analize so določeni ipNU lahko prepoznavni preko ^{18}F -FDG PET/CT že pred klinično sliko. Potrebne pa so dodatne prospektivne raziskave, ki bi dodatno potrdile vlogo poglobljene radiološke (nuklearne) in kvantitativne analize slik.

HIPOTEZE:

- **Kvantitativna analiza ^{18}F -FDG PET/CT slik lahko zagotovi več informacij o možnih ipNU** ter tako pripomore k hitrejši in boljši obravnavi teh neželenih učinkov.
- Prav tako želimo prospektivno preučiti **napovedno vrednost zgodnjega ^{18}F -FDG PET/CT** na odgovor na zdravljenje z imunoterapijo in povezavo kvantitativne analize ^{18}F -FDG PET/CT s preživetjem bolnikov.

METODE

- PROSPEKTIVNA NERANDOMIZIRANA KLINIČNA RAZISKAVA
- Načrtujemo vključiti **100 bolnikov** s citološko ali histološko verificiranim **metastatskim ali neresektabilnim stadij IIID malignim melanomom** oz. načrtujemo vključevanje bolnikov **18 zaporednih mesecev**.
- Predviden **čas sledenja 1 leto** po vključitvi zadnjega bolnika.
- Vsi bolniki, pri katerih se bo internist onkolog tekom zdravljenja odločil za zdravljenje z **imunoterapijo** (ali v monoterapiji z anti-CTLA-4 ipilimumabom, z anti-PD-1 zaviralcem pembrolizumabom ali nivolumabom ali s kombinacijo z anti-PD-1 zaviralcem nivolumabom in anti-CTLA-4 zaviralcem ipilimumabom) bodo povabljeni v raziskavo.

VKLJUČITVENI KRITERIJI

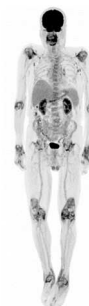
- starost nad 18 let;
- citološko ali histološko verificiran melanom;
- stadij IIID neresektabilen/IV po klasifikaciji AJCC (8. izdaja, 2018);
- brez simptomatskih možganskih zasevkov;
- vsaj tri merljive lezije;
- 1. ali 2. ali naslednja linija sistemskega zdravljenja z imunoterapijo z anti-CTLA-4 ipilimumabom, z anti-PD-1 zaviralcem pembrolizumabom ali nivolumabom v monoterapiji, ali s kombinacijo z anti-PD-1 zaviralcem nivolumabom in anti-CTLA-4 zaviralcem ipilimumabom;
- stanje zmogljivosti po WHO 0 – 2 (kriteriji ECOG);
- opravljen ¹⁸F-FDG PET/CT do štiri tedne pred pričetkom zdravljenja;
- podpisan obrazec Privolitev za sodelovanje v klinični raziskavi.

IZKLJUČITVENI KRITERIJI

- simptomatski možganski zasevki;
- stanje zmogljivosti po WHO > 2 (kriteriji ECOG);
- kontraindikacije za zdravljenje s pembrolizumabom, nivolumabom in ipilimumabom;
- drugi malignomi, razen ozdravljeni bazalnocelični ali ploščatocelični karcinom kože, in situ karcinom materničnega vratu ali drugi ozdravljeni solidni tumorji brez ponovitve bolezni \geq 3 leta po zdravljenju.

Časovni potek SLIKOVNIH PREISKAV

- ^{18}F -FDG PET/CT slikanje do 4 tedne pred začetkom zdravljenja;
- spremljanje s ^{18}F -FDG PET/CT: 4 tedne (\pm 5 dni) po prvi infuziji imunoterapije, 16 tednov (\pm 7 dni) po prvi infuziji in nato vsakih 16 tednov (\pm 7 dni) ali pa predhodno ob kliničnem sumu na napredovanje bolezni;



Podatki, ki jih bomo zbirali v raziskavi

- Soglasje bolnika;
- Demografski podatki (spol, starost);
- Anamneza (onkološka anamneza, kajenje, alergije, pridružene kronične bolezni);
- Datum postavitve diagnoze melanoma;
- Dosedanje sistemsko in drugo onkološko zdravljenje;
- Datum začetka in zaključka zdravljenja z imunoterapijo;
- Neželeni učinki imunoterapije (**uporaba PRO-VPRAŠALNIKA** ob vsakem kontrolnem pregledu pred ponovno aplikacijo imunoterapije v času raziskave), njihova stopnja, potreba po imunosupresivni terapiji, prekinitve zdravljenja, dodatna diagnostična obravnava, izid ipNU);
- Laboratorijski izvidi (izhodiščne laboratorijske preiskave: krvna slika, diferencialna krvna slika, elektroliti, hepatogram, kreatinin, sečnina, amilaza, lipaza, NT-proBNP, TSH/T3/T4/TgAb, TPOAb, CK, glukoza, CRP, LDH, S-100, presejalna virusna serologija za hepatitis/HIV, CMV + dodatne preiskave glede na odločitev internista onkologa, ki vodi zdravljenje);
- Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS);
- Celokupno preživetje (OS);

PRIVOLITEV ZA SODELOVANJE V KLINIČNI RAZISKAVI - ob vključitvi

POJASNILNO IN PRIVOLITVENI OBRAZEC ZA SODELOVANJE V KLINIČNI RAZISKAVI

NASLOV RAZISKAVE: Kvantitativne analize ¹⁸F-FDG PET/CT slik za opredelitev imunsko pogojenih neželenih učinkov pri bolnikih z metastatskim melanomom, zdravljenimi z imunoterapijo

ŠTEVILKA PROTOKOLA: _____

IME USTANOVE: Onkološki inštitut Ljubljana

NASLOV USTANOVE: Zaloška cesta 2, Ljubljana

IME KOMISIJE ZA ETIKO: Komisija RS za medicinsko etiko

GLAVNI RAZISKOVALEC: Nežka Hribčnik, dr. med.

NALEPICA BOLNIKA
(ime in priimek, datum rojstva, podpisna št.)

Sploševam!

Poročeni ste k sodelovanju v opazovalni raziskavi *Kvantitativne analize ¹⁸F-FDG PET/CT slik za opredelitev imunsko pogojenih neželenih učinkov pri bolnikih z metastatskim melanomom, zdravljenimi z imunoterapijo*, saj vam je Vaš izbrani onkolog za zdravljenje melanoma predlagal zdravljenje z imunoterapijo v skladu z obdobjem indikacije za to zdravljenje. Zdravljenje boste v skladu s pogojno dobro klinično prakso in neodvisno od morebitnega sodelovanja v tej raziskavi.

V tem dokumentu vam želimo predstaviti namen in potek raziskave, koristi in tveganja ob sodelovanju v raziskavi, način obdelave vaših osebnih podatkov ter kaj ste imeli ob vključitvi v raziskavo zdravje oz. dolga vplivanja. Prosimo Vas, da ta dokument natančno preberete, saj Vas bo pozval pri odločitvi glede sodelovanja v omenjeni raziskavi. Dodatne informacije lahko prejmete tudi osebno s strani zdravstvenega osebja.

V kolikor se boste za sodelovanje odločili, se Vas že vnaprej zahvaljujemo za Vaš prispevek k napredku znanosti.

Ob: POJASNILNO IN PRIVOLITVENI OBRAZEC ZA SODELOVANJE V KLINIČNI RAZISKAVI
v 1.0. april 2020

PRIVOLITEV ZA SODELOVANJE V KLINIČNI RAZISKAVI *Kvantitativne analize ¹⁸F-FDG PET/CT slik za opredelitev imunsko pogojenih neželenih učinkov pri bolnikih z metastatskim melanomom, zdravljenimi z imunoterapijo*

Prostovoljno soglasnim in dovoljenjem zbiranje in analizo podatkov in njihovo uporabo za namene raziskovanja, kot so predstavljeni zgoraj.

Razumem, da bom dobil/a izvod vseh tistih strani tega obrazca, ko bo podpisan in datiran. Prebrali/a sem ga ost, so mi ga prebrali in razumem predstavljenе informacije ter sem dobil/a odgovore na svoja vprašanja.

Ime in priimek bolnika (tiskano)

Podpis bolnika

Kraj, datum

Odgovorni zdravnik ali drug zdravstveni delavec, ki daje pojasnilo (tiskano)

Podpis osebe, ki je vodila pogovor o privolitvi

Kraj, datum

Bolnik je prejel kopijo (ustrezno označiti): da ne

Ob: POJASNILNO IN PRIVOLITVENI OBRAZEC ZA SODELOVANJE V KLINIČNI RAZISKAVI
v 1.0. april 2020

PRO-VPRAŠALNIK O NEŽELENIH UČINKIH IMUNOTERAPIJE OB AMBULANTNEM PREGLEDU

PRO-VPRAŠALNIK O NEŽELENIH UČINKIH IMUNOTERAPIJE OB AMBULANTNEM PREGLEDU

V OKVIRU KLINIČNE RAZISKAVE *Kvantitativne analize ¹⁸F-FDG PET/CT slik za
opredelitev imunske pogojenih neželenih učinkov pri bolnikih z metastatskim melanomom,
zdravljenimi z imunoterapijo*

Ime in priimek bolnika: _____

Datum pregleda v ambulanti: _____

Obkrožite simptom/znak, ki ste ga imeli v obdobju od zadnjega pregleda pri svojem internistu
onkologu:

Srbež kože

Kožni izpuščaj

Tekoče odvajanje blata (pogostost odvajanja dnevno: ____, število dni: ____)

Tekoče odvajanje krvavega blata (pogostost odvajanja dnevno: ____, število dni: ____)

Kašelj

Težka sapa

Bolečina

Utrujenost

Drugo (navedite): _____

Obr. PRO-VPRAŠALNIK v.1.0, april 2020

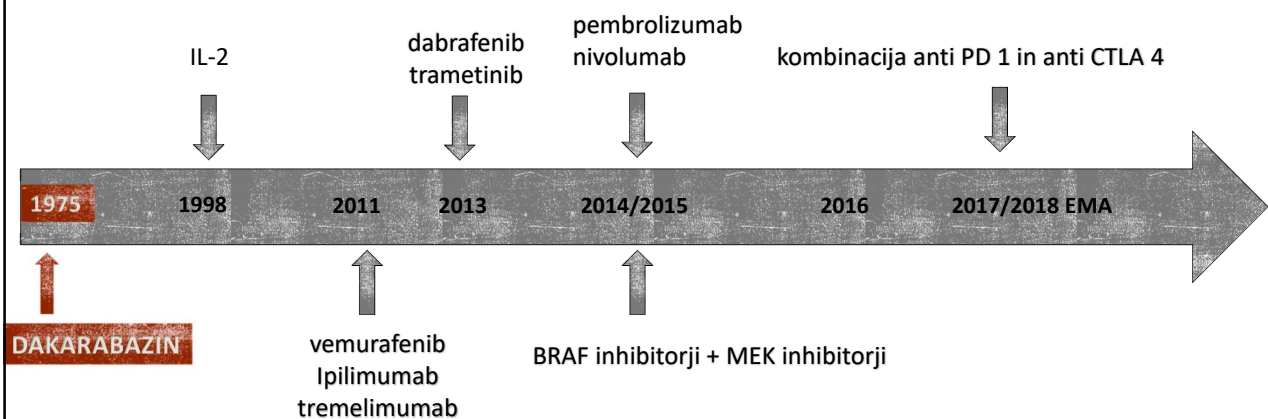
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA MELANOMA - KEMOTERAPIJA

17. šola melanoma, 5. marec 2021



Marija Ignjatović, dr. med.

RAZVOJ SISTEMSKE TERAPIJE METASTATSKEGA MELANOMA



RAZVOJ SISTEMSKJE TERAPIJE METASTATSKEGA MELANOMA

IL-2

↓

1975 1998 2011

↑

DAKARABAZIN

NCCN National Comprehensive Cancer Network
NCCN Guidelines™ Version 2.2011
Melanoma

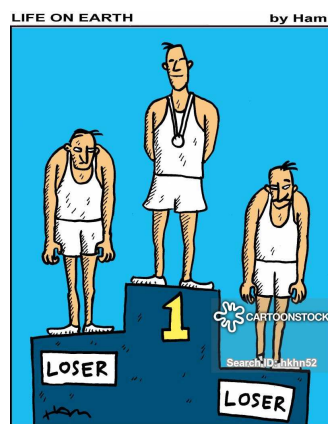
[NCCN Guidelines Index](#)
[Melanoma Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SYSTEMIC THERAPY OPTIONS FOR ADVANCED OR METASTATIC MELANOMA

First- or Second-Line Therapy¹

- Clinical trial (preferred)
- Dacarbazine
- Temozolomide
- High-dose Interleukin-2,3
- Dacarbazine- or temozolomide-based combination chemotherapy/biochemotherapy, (including cisplatin and vinblastine with or without IL-2, interferon alfa) (category 2B)
- Paclitaxel (category 2B)
- Paclitaxel/cisplatin (category 2B)
- Paclitaxel/carboplatin (category 2B)

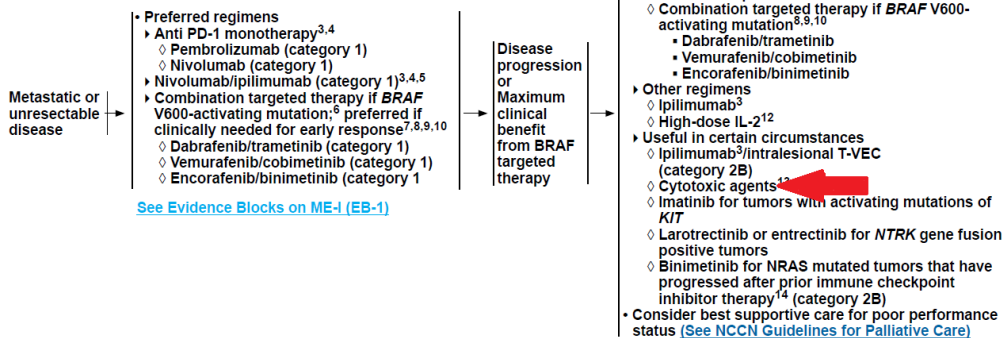
	ODGOVOR	5 – LETNO PREŽIVETJE
KEMOTERAPIJA	Do 20%	2%
TARČNA TERAPIJA	DO 70%	35%
IMUNOTERAPIJA	Do 40% (60%)	40% (50%)



SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC OR UNRESECTABLE DISEASE¹

FIRST-LINE THERAPY²

SECOND-LINE OR SUBSEQUENT THERAPY¹¹



PALIATIVNO
SYSTEMSKO
ZDRAVLLENJE
V 2. ALI 3. REDU

Case Report

Excellent response to chemotherapy post immunotherapy

Ashish D. Dwary¹, Samip Master¹, Abhishek Patel¹, Constance Cole¹, Richard Mansour¹, Glenn Mills¹, Nebu Koshy¹, Prakash Peddi¹, Gary Burton¹, Dalia Hammoud¹ and Kavitha Beedupalli¹

¹ Department of Medicine, Division of Hematology-Oncology, Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, LA, USA

Correspondence to: Kavitha Beedupalli, email: kbeedu@lsuhsc.edu

Keywords: excellent response, chemotherapy, immunotherapy

Received: June 28, 2017 Accepted: July 26, 2017 Published: August 08, 2017

CASE REPORT

Open Access



Is there still a role for cytotoxic chemotherapy after targeted therapy and immunotherapy in metastatic melanoma? A case report and literature review

Aurélien Simon, Hampig Raphael Kourie¹ and Joseph Kerger

Do immune checkpoint inhibitors increase sensitivity to salvage chemotherapy?

Khalil Saleh¹, Nadine Khalifeh-Saleh¹, Hampig Raphaël Kourie¹, Fadi Nasr¹ & Georges Chahine¹

¹ Hematology-Oncology Department, Faculty of medicine, Saint Joseph University, Beirut, Lebanon

* Author for correspondence: hampig.kourie@hotmail.com

The efficacy of platinum-based chemotherapy for immune checkpoint inhibitor-resistant advanced melanoma

Takuya Maeda, Koji Yoshino, Kojiro Nagai, Satoe Oaku, Megumi Kato, Azusa Hiura & Hiroo Hata

Prior Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors Improves Responses to Salvage Chemotherapy in NSCLC



Immunotherapy Potentiates the Effect of Chemotherapy in Metastatic Melanoma – A Retrospective Study

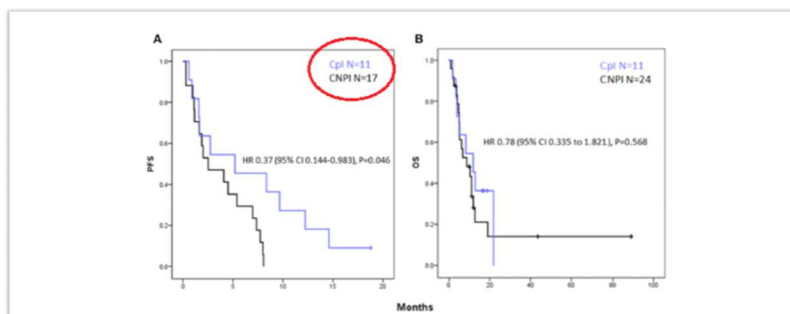
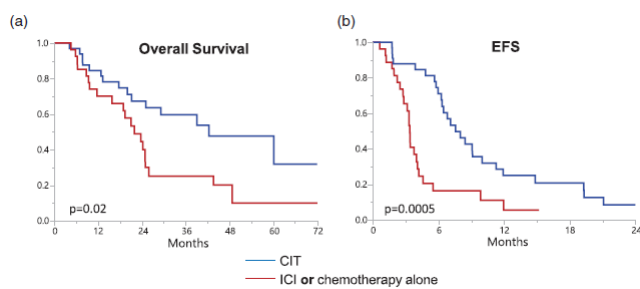


FIGURE 2 | Kaplan-Meier curves for (A) progression free survival showing a significant increase in PFS in the Cpl group vs. CNPI with a hazard ratio (HR) of 0.37; [95% Confidence interval (CI) 0.144-0.983], P = 0.046. (B) Overall survival showing a non-significant trend toward improved OS in the Cpl group HR 0.78 [95% Confidence interval (CI) 0.335-1.821], P = 0.568.

	RR (%)	PFS (meseci)	OS (meseci)
Imunoterapija → KT	36	5.2	11.8
KT/tarčna terapija → KT	19	2.5	8.6



Chemo-immunotherapy combination after PD-1 inhibitor failure improves clinical outcomes in metastatic melanoma patients



	RR (%)	EFS (meseci)	OS (leta)
Kemoimunoterapija	59	7.6	3.5
Le imunoterapija ali KT	15	3.4	1.8



NCT02617849

Study Description Go to

Brief Summary:
This is a multi-center, open-label, Phase II clinical trial evaluating Pembrolizumab in combination with carboplatin/paclitaxel as a treatment in unresectable locally advanced or metastatic melanoma.

Condition or disease	Intervention/treatment	Phase
Metastatic Malignant Melanoma	Drug: Pembrolizumab Drug: Carboplatin Drug: Paclitaxel	Phase 2

Study Design Go to

Study Type: Interventional (Clinical Trial)
 Actual Enrollment: 30 participants
 Intervention Model: Single Group Assignment
 Masking: None (Open Label)
 Primary Purpose: Treatment
 Official Title: A Phase II Study of Pembrolizumab With Carboplatin/Paclitaxel in Patients With Metastatic Melanoma
 Actual Study Start Date: May 19, 2016
 Estimated Primary Completion Date: September 2020
 Estimated Study Completion Date: September 2020





Spremenjeno mikrookolje tumorja po zdravljenju z imunoterapijo

- Več citotoksičnih celic
- Manj imunosupresivnih celic
- Večja občutljivost tumorskih celic na KT



POLIKEMOTERAPIJA VS. MONOKEMOTERAPIJA BIOKEMOTERAPIJA VS. MONOKEMOTERAPIJA

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



ALKILIRAJOČI AGENSI: *dakarabazin, temozolamid*

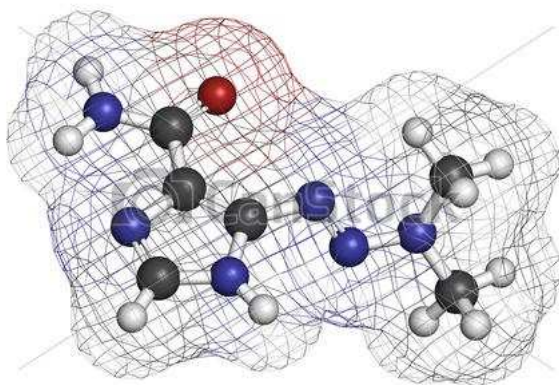
Analogi platine: *cisplatin, karboplatin* (oksaliplatin je neučinkovit)

Analogi nitrozureje: *lomustin, fotemustin*

Vinka alkaloidi

Taksani: *nab-paklitaksel*

MONOKEMOTERAPIJA



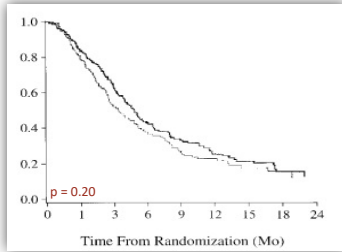
DOLGO EDINI ODOBRENI CITOSTATIK ZA ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA MELANOMA

DAKARABAZIN (DTIC)

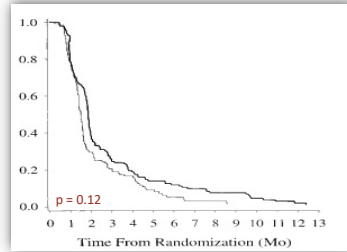
- Objektivni odgovor na zdravljenje v 8 – 20%, popolni odgovor le v 5%
- Srednje trajanje odgovora 4–6 mesecev
- Le < 2% preživi 6 let
- Brez pomembnega podaljšanja preživetja glede na podporno zdravljenje
- Obvladljivi neželeni učinki (slabost, bruhanje)



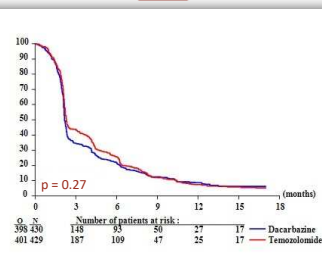
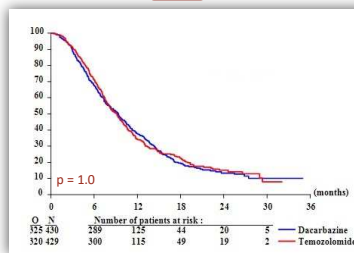
TEMOZOLAMID vs. DAKARABAZIN



OS



PFS



Middleton et al. JCO 2000; Patel PM et al. Eur J Cancer 2011

TEMOZOLAMID

- Analog dakarabazina v obliki tablet
- Podobno učinkovit kot dakarabazin
- PREHAJA SKOZI KRVNO-MOŽGANSKO BARIERO, manj ponovitev bolezni v CZS



Present

2. ALI 3. RED

Past

1. RED

Future

???

Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma - kemoterapija

Prikaz kliničnega primera

Karla Berlec dr.med,
Marija Ignjatović dr.med

Januar 2017

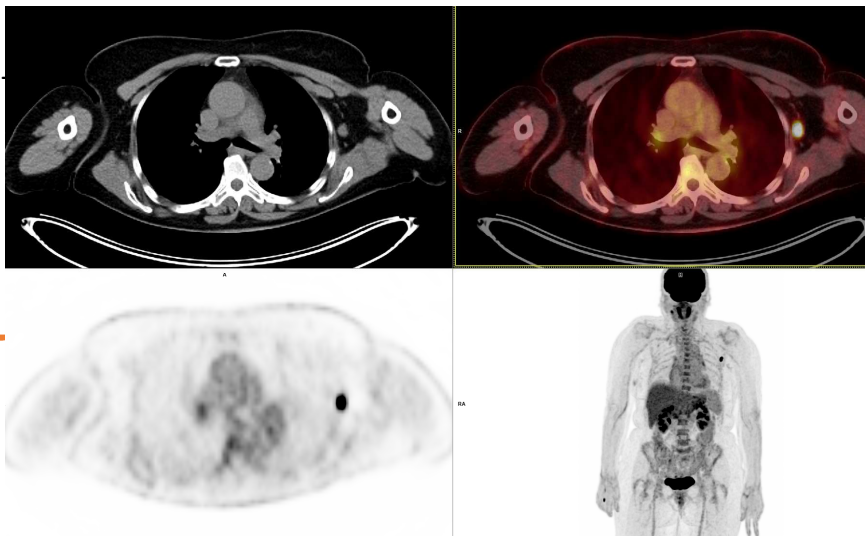
- 55-letna gospa
- AF, HLP
- Po odstranitvi malignega melanoma hrbta paravertebralno



Patohistološki izvid:

maligni melanom, nodularni tip, Breslow 7,5cm, Clark V, brez ulceracije, 5-7 mitoz na m2, brez znakov regresije tu, brez limfocitne vnetne infiltracije, s tu limfangiozo, brez jasne perinevralne invazije z 1 satelitskim mikroinfiltratom; odmaknjen 1,5cm, stranski rob 3cm, brez spremljajočega pigmentnega nevusa

Feb 2017 PET/CT
suspektna
bezgavka v L
pazduhi



 ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Marec 2017

- Reekscizija primarnega ležišča malignega melanoma paravertebralno + aksilarna limfadenektomija L

Patohistološki izvid:

zasevek prisoten v 2 od 20 odstranjenih bezgavk, večja bezgavka meri 3 cm, zasevek skoraj v celoti prerašča tkivo bezgavke

Koža paravertebralno reekscizija : izven brazgotine v odstranjenem papilarnem dermisu infiltrat malignega melanoma

pT4a, N2a

- **MELANOMSKI KONZILIJ:** RT L aksile

 ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Maj, Junij
2017

pooperativna RT L aksile



 ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Avgust 2017

Ob operativni brazgotini 2x2cm velik infiltrat

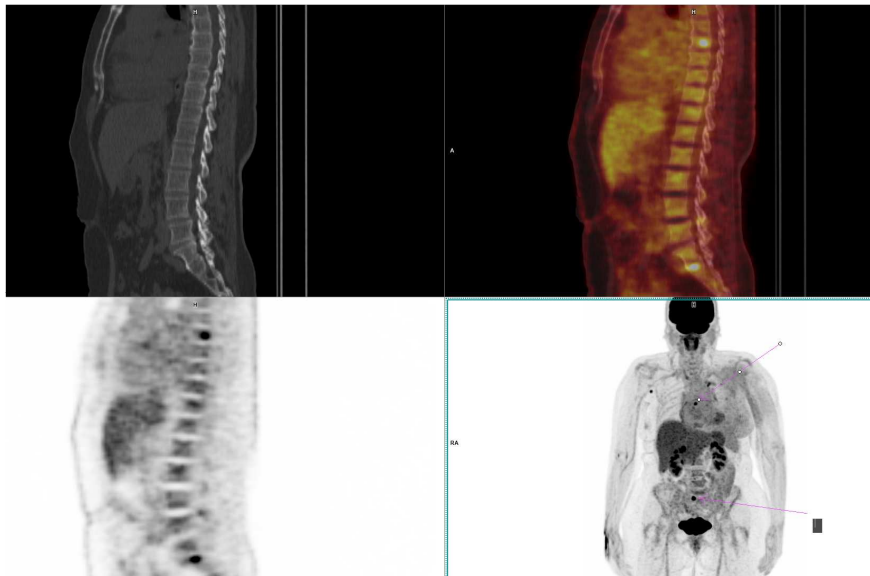
- **Citološka punkcija:** zasevek malignega melanoma
- **Lab:** S100: 0,191

Ekscizija metastaze melanoma nad L lopatico v varnostnim robom

Histološki izvid: infiltrat melanoma, delno nekrotičen,
velik 2 cm, R1 resekcija;
BRAF nemutirana oblika MM

 ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

**PET/CT: sistemski razsoj bolezni,
infiltrat v podkožju ob D lopatici, razsoj v skelet v nivoju korpusa Th8 in S2**



SEPTEMBER
2017

ugotovljen
razsoj kožnega
melanoma v
podkožje in
kosti

- Prvi pregled pri internistu onkologu
- PS po WHO 0; na hrbtu v predelu brazgotine po odstranitvi kožnega melanoma oteklina, tipne 3 rezistence
- Bolečine v hrbtu (metastaze v Th8 in S2)
- Vrednost S-100 povišane (0.175)
- Wild type (BRAF nemutiran)

Imunoterapija

SEPTEMBER – DECEMBER 2017

4 aplikacije pembrolizumaba

- Vse več kožno–podkožnih sprememb v predelu hrbta in leve dojke
- Vrednosti S-100 v konstantnem porastu (0.693)
- Hude bolečine v teh predelih



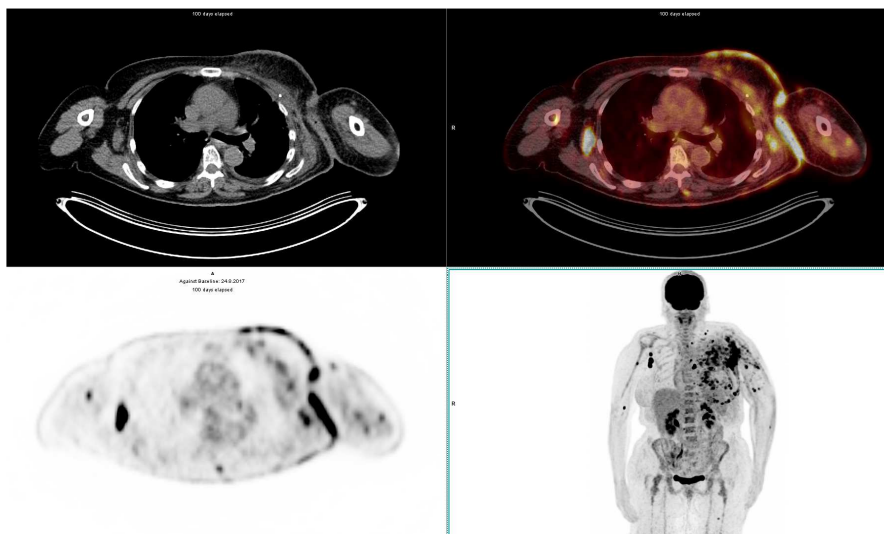
RT kožno–podkožnih zasevkov in kostnih metastaz (oktober)



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

PET CT december: izrazit progres bolezni!

Številne nove patološke bezgavke, skeletne metastaze, zasevki v koži, pljučni zasevek?
Popoln regres obsevanih sprememb S2 in Th8, stagnacija patološke spremembe za D skapulo



DECEMBER 2017

Uvedena terapija II reda:

- **Dakarabazin 1000 mg/m²/3 tedne**

- Blaga slabost, kožni izpuščaj
- Klinično izboljšanje (postopno vse manj kožno-podkožnih zasevkov)
- Normalizacija vrednosti S-100

CT glave, prsnih in trebušnih organov
April 2018: **odličen delni regres!**



DECEMBER
2017 – JUNIJ
2020

CT glave, prsnih in
trebušnih organov
April 2018: odličen
delni regres!

Klinično:
bolečine, urejene z
morfinskimi preparati

Zelo dobra remisija,
od junija 2020 dalje,
**po 34 aplikacijah
Dakarabazina**
odločitev za sledenje

- September 2018: stagnacija bolezni
- Januar 2019: stagnacija bolezni
- Oktober 2019: stagnacija bolezni
- Januar 2020: stagnacija bolezni

OD JUNIJA
2020 dalje
SLEDENJE

21.9.2020 CT glave, prsnih in trebušnih organov
brez sprememb glede na predhodne preiskave

26.1.2021 CT glave, prsnih in trebušnih organov
brez sprememb glede na predhodne preiskave

- Lab: Normalne vrednosti S-100
- **15.3.2021 ponovna kontrola na OI**



ZDRAVLJENJE MELANOMA Z OBSEVANJEM

Primož Strojani

Sektor radioterapije
Onkološki inštitut Ljubljana

5.3.2021

UVOD

RT DANES:

- učinkovit ne-kirurški način zdravljenja melanoma
- lokoregionalno zdravljenje



**INTEGRALNI DEL
MULTIDISCIPLINARNE
OBRAVNAVE BOLNIKOVI Z
MELANOMOM**

INDIKACIJE ZA RT

- 1) RT KOT PRIMARNO ZDRAVLJENJE
- 2) ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT
- 3) PALIATIVNA RT

INDIKACIJE

RT KOT PRIMARNO ZDRAVLJENJE

REDKO:

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

1

LENTIGO MALIGNA MELANOM



Harwood AR. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9: 1019-21.
 Schmid-Wendtner MH et al. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 477-82.
 Farshad A et al. Br J Dermatol 2002; 146: 1042-6.
 Hendrickx A et al. Radiat Oncol 2020;15:174.

**RT LMM JE UČINKOVIT NAČIN
 ZDRAVLJENJA S KURATIVNIM
 POTENCIALOM**

**ALTERNATIVA KIRURGIJI, KADAR BI TA
 POVZROČILA POMEMBNO
 FUNKCIONALNO IN/ALI KOZMETIČNO OKVARO**

INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

Po operaciji:

- primarnega tumorja
- področnih metastaz

INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

Po operaciji primarnega tumorja:
visoko tveganje za lokalno ponovitev po sami KRG

- bližnji/pozitiven resekcijski rob (re-operacija ni možna)
- obsežna satelitoza
- (zgodnji ali multipli lokalni recidivi)

Johanson CR et al. Cancer 1983; 51: 226-32.
 Kelly JW et al. Ann Surg 1984; 200: 759-63.
 Leon P et al. Arch Surg 1991; 126: 1461-8.
 Stevens G et al. Cancer 2000; 88: 88-94.
 Cooper JS et al. Cancer J 2001; 7: 498-502

- **desmoplastični primarni Tu G&V**

Randomizirana raziskava faze III: TROG 08.09 & ANZMTG 01.09
 Smithers BM et al. World J Surg 1992; 16: 186-90.
 Quinn MJ et al. Cancer 1998; 83: 1128-35.

- **mukozni melanom G&V**

MUKOZNI MELANOM



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

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

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

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

Ballo M, Ang KK. Surg Clin N Am 2003; 323-42.
 Krengli M et al. Crit Rev Oncol Hematol 2008;65:121-8.
 Grant-Freemantle MC et al. Head Neck 2021;43:323-33.
 Mucosal melanoma of the head and neck: a population-based study from Slovenia, 1985-2013
 Radiation Oncology (2016) 11:137
 Gaber Pivec¹, Jazna Bui-Huu^{2,3}, Aleksandar Anđić⁴, Božjan Lantinič⁵, Vojislav Didanović⁶ and Primož Stojan^{6*}

INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

Po operaciji področnih zasevkov v bezgavkah

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

% recidivov v operativnem polju: kirurgija = 23%
kirurgija + RT = 11%

Strojan P. Radiol Oncol 2010

INDIKACIJE

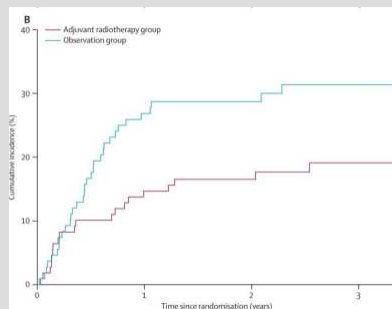
ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

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

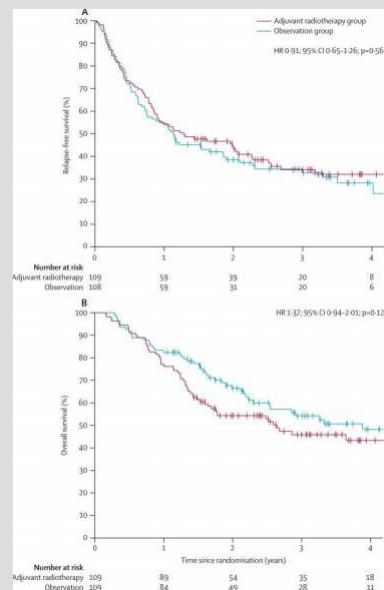


- pri 50-60% se bodo pojavile oddaljeni zasevki
- ni izboljšanja preživetja
- nove možnosti: imunoterapija/tarčna terapija

Straker RJ et al. Ann Surg Oncol 2020



FUP mediana = 40 mes



INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

ZDRAVLJENJE REZIDUALNE BOLEZNI:

➤ po BVB+

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

➤ po tehnično neustrezni operaciji

(ekscizija klinično evidentne bezgačne metastaze)



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

(Ballo et al, Head Neck 2005)

INDIKACIJE

RT KOT DEL PALIATIVNEGA ZDRAVLJENJA

KDAJ?

➤ kirurgija:

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

KAJ?

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

ZAKAJ?



Zmanjšati znake & simptome, ki jih povzroča bolezen

INDIKACIJE

PALIATIVNA RT

➤ KOSTNI ZASEVKI

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

➤ ZASEVKI KI POVZROČAJO KOMPRESIJO HRBTENJAČE

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

➤ KOŽNI – LIMFATIČNI ZASEVKI

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

INDIKACIJE PALIATIVNA RT

- 1-letna intrakranialna kontrola: 80%
- Srednje preživetje: 5-11 mes
- SRS: majhne, asimptomatske lezije
- KRG: večje, simptomatske lezije

Cohen JV et al, Pigm Cell Mel Res 2016

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

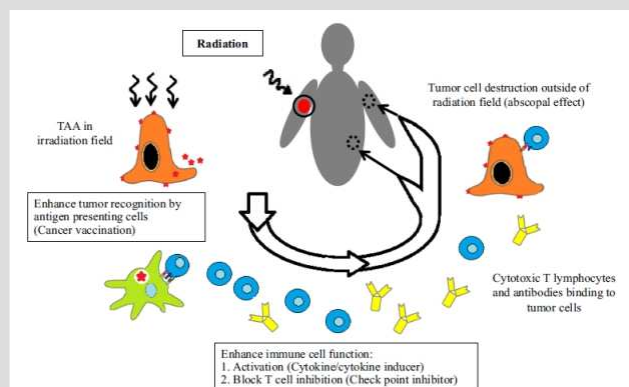
- solitarni 40-50%
- multipli 50-60%
- prognoza: v preteklosti <6 mes
danes >6 mes (izbor bolnikov!)

- multipli: RT možgan + kortikosteroidi Cohen JV et al. Pigm Cell Mel Res 2016;29:627-42.
 - ➔ podaljšanje srednjega preživetja za 1-2 mes (3.4:2.1 mes)
 - ➔ merljivo ↑ stanja zmogljivosti pri 60-70% bolnikov
- 1-4 zasevki, 2r ≤3 cm: stereotaktična RT + RT možgan
 - ➔ lokalna kontrola ≥80%
 - ➔ glavni vzrok smrti: zasevki izven CŽS
 - ➔ sporadični primeri daljšega preživetja

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

NOVI TRENDI RT + IMUNOTERAPIJA

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



Ishihara et al., Cancer Immunol Immunother 2016

ZAKLJUČKI

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



**NEPOGREŠLJIV DEL
MULTIDISCIPLINARNE OBRAVNAVE
BOLNIKOV Z MELANOMOM**



STEREOTAKTICNA RADIOKIRURGIJA PRI MELANOMU

Uroš Smrdel
5.3.2021

STEREOTAKTICNA RADIOKIRURGIJA (SRS)

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



SRS pri možganskih metastazah

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



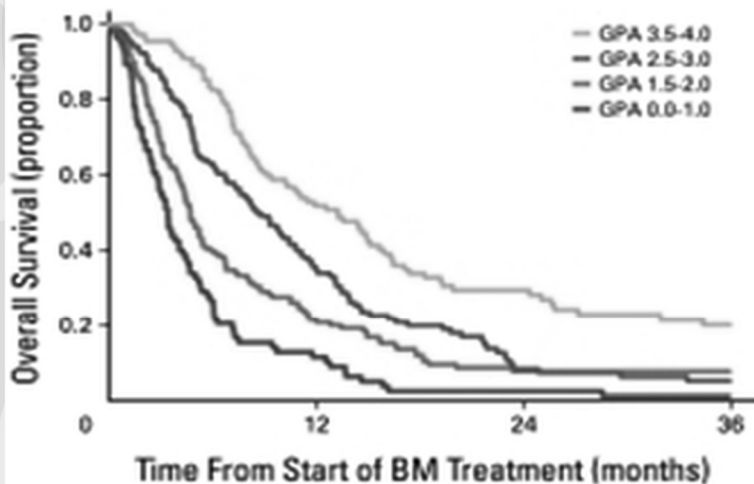
KOGA ZDRAVITI S SRS

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



REKURZIVNA PARTICIJSKA ANALIZA

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



Melanoma

GRADED PROGNOSTIC ASSESSMENT

Sperduto et al. J Clin Oncol. 2012

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

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

SRS v Sloveniji

- Od sredine 2007
- Do konca leta 2010 s 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)
- Ucinak 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



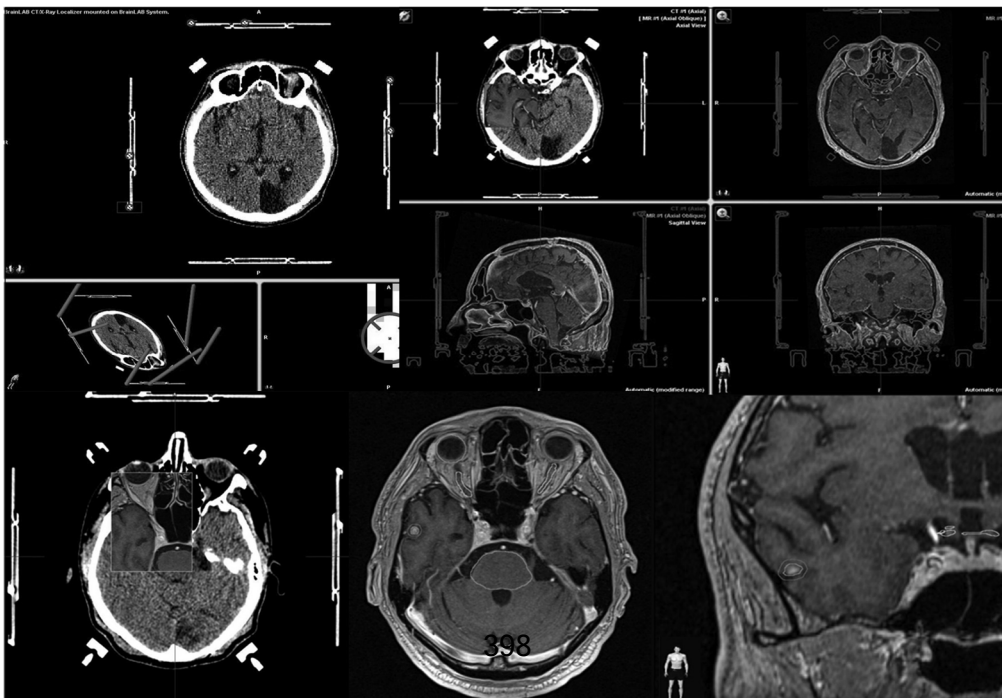
Primer 1

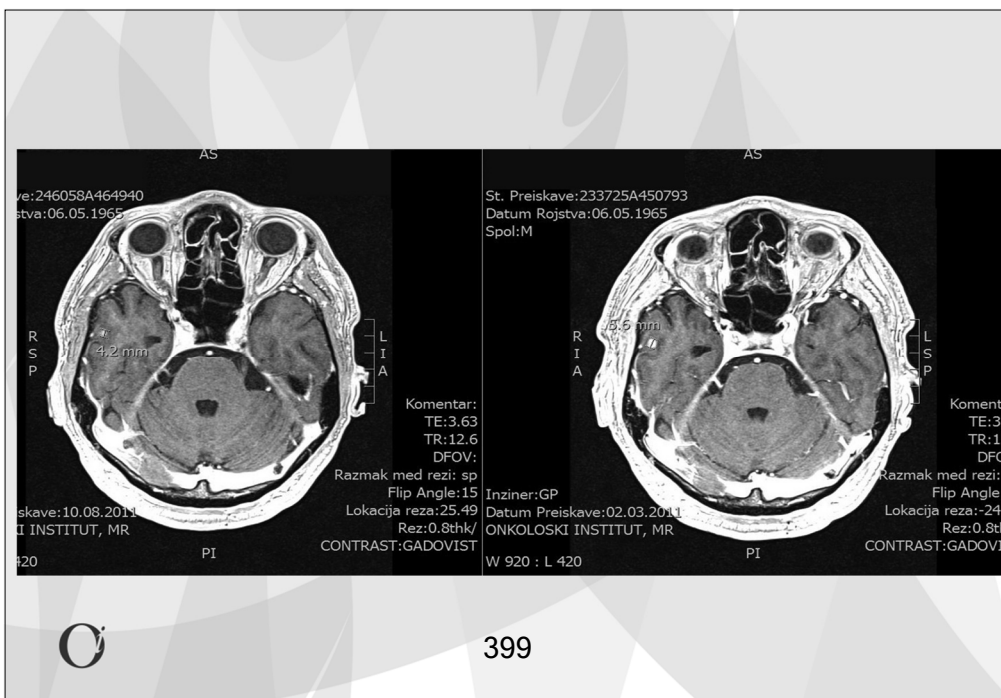
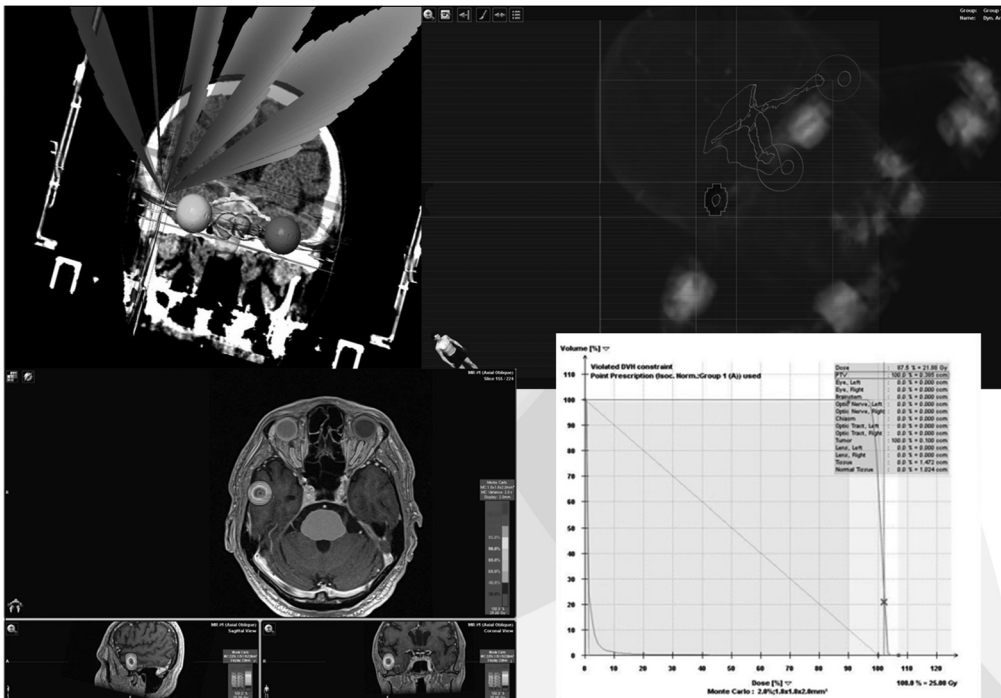
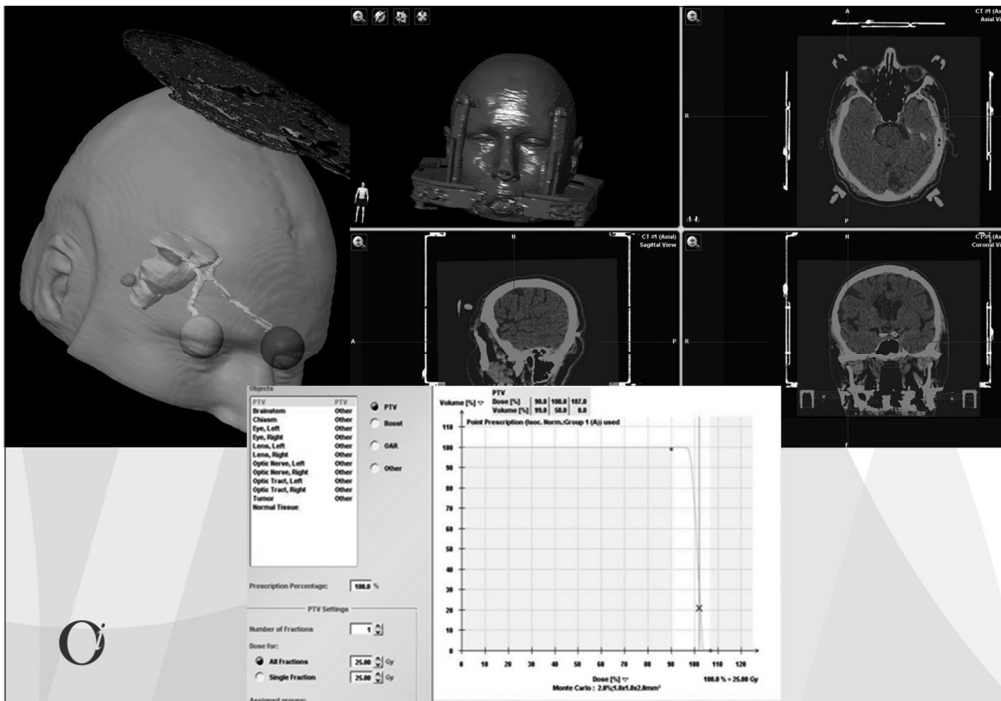
- 47 letni bolnik
- Neznana primarna lezija
- Disekcija ingvinalnih bezgavk, brez pooperativnega zdravljenja (2008)
- 5 cm zasevek okcipitalno, 3 mm sumljiva lezija d temporalno
- Operacija okcipitalno, WBRT 30 Gy #10 frakcij (10/2010)
- Temozolomid
- Progres lezije d temporalno (03/2011)

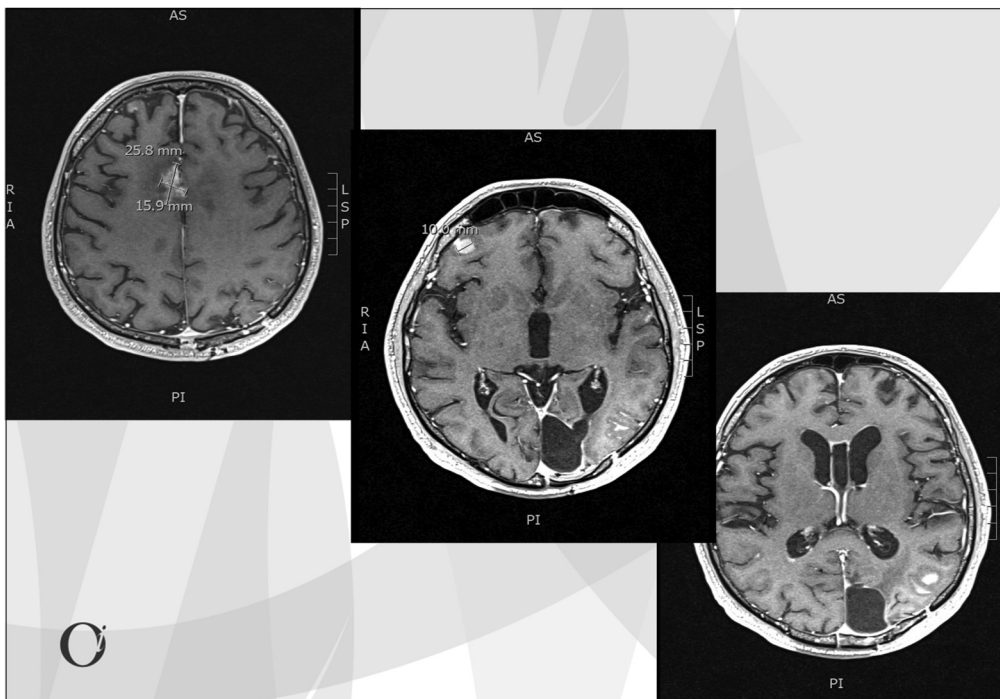


Primer 1

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







O

Primer 2

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

O

Primer 2

- stadij III A; Interferon 4000000 I.E. 5x tedensko, Interferon 2000000 I.E. 3x tedensko
- 09/2006: recidiv d. Infraklavikularno, 10/2006 resekcija recidiva; metastatski mm; 6 bezgavk, mikroskopske metastaze v podkožnem maščevju
- pooperativna radioterapija 52,5 Gy #21fr, do 09/2006
- 04/2008 zasevki v vranici; splenektomija; spremljanje

O

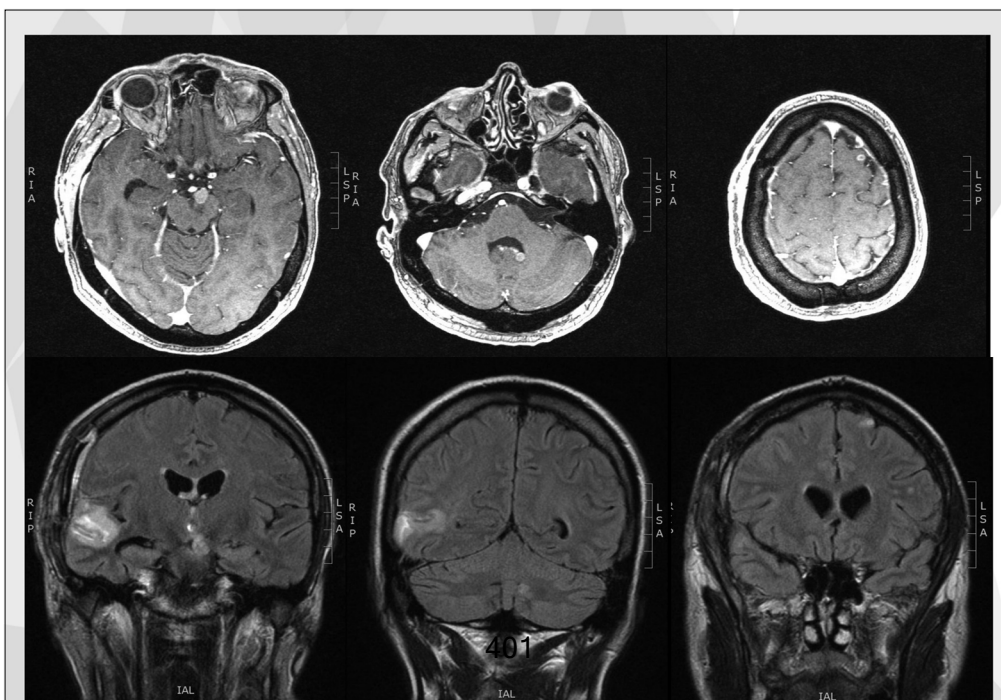
Primer 2

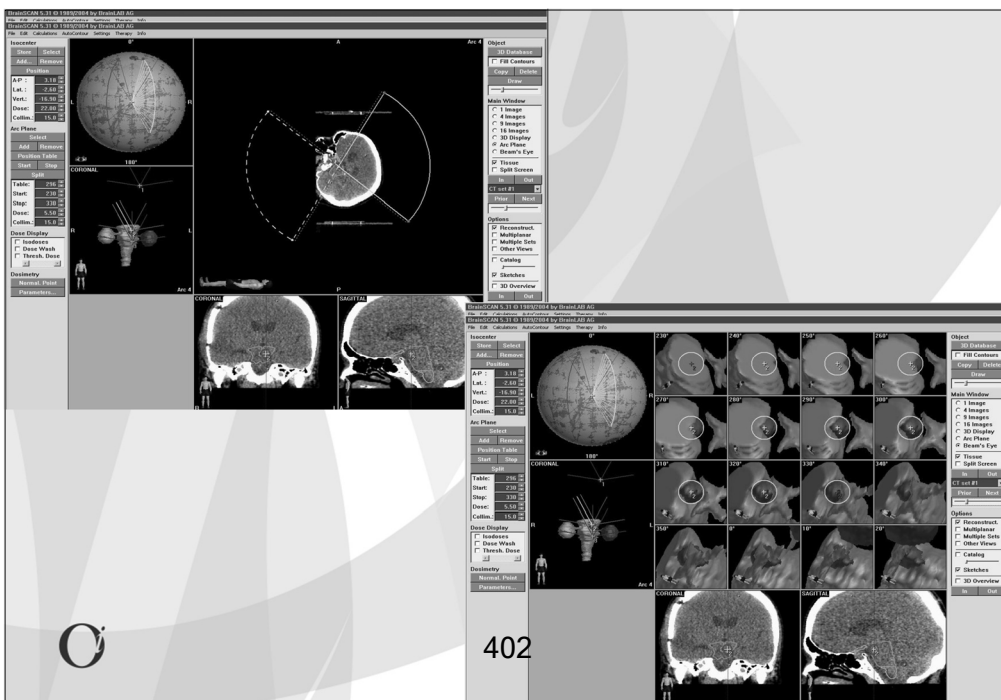
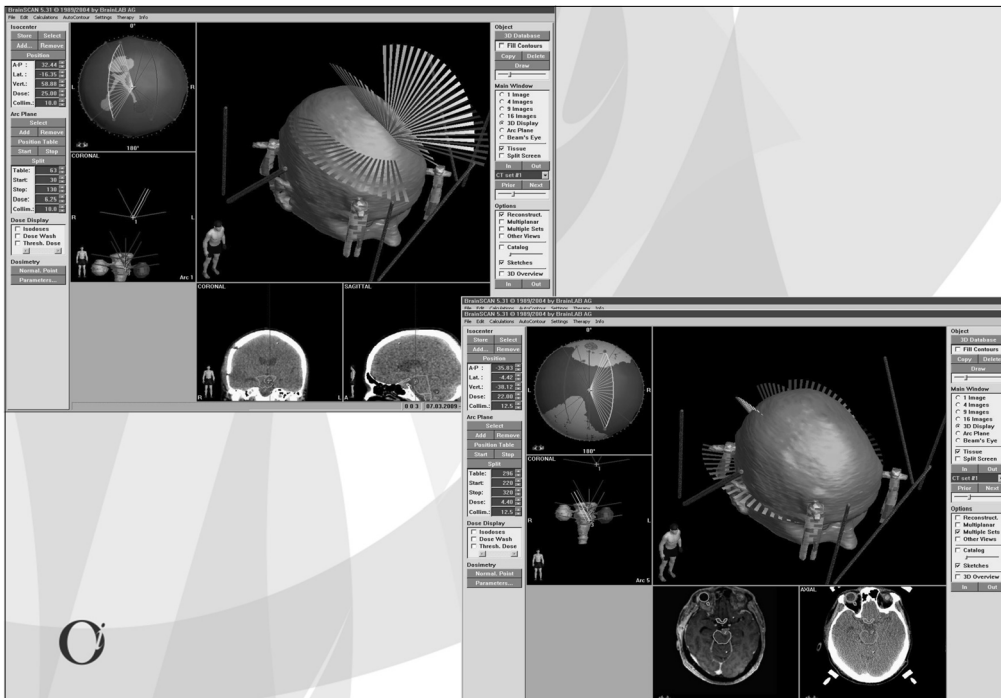
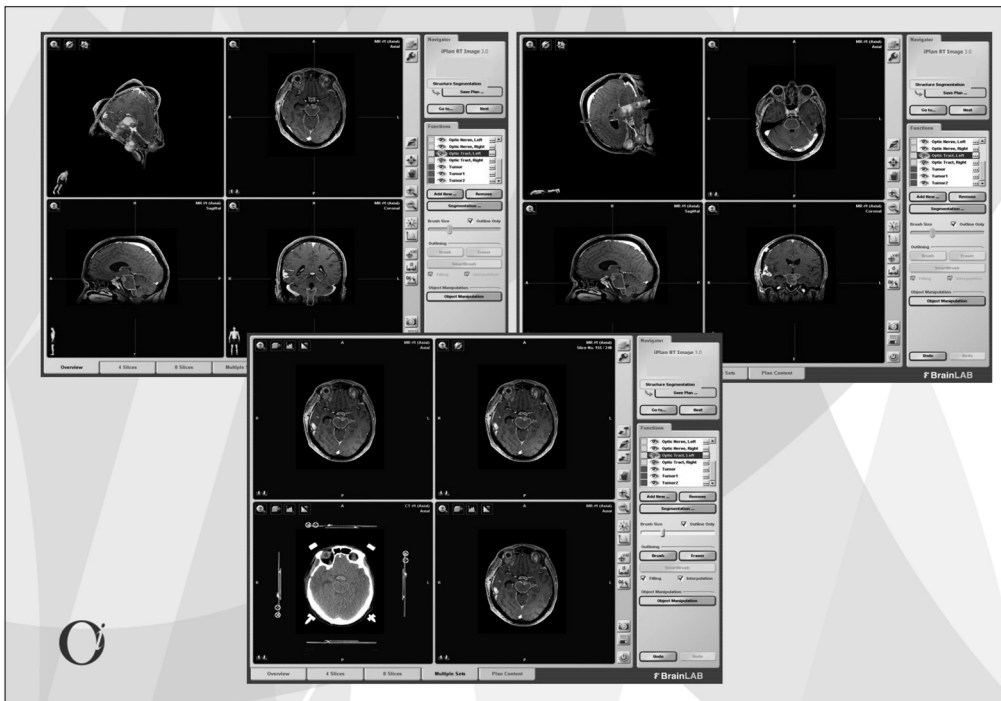
- 01/2009 metastaza temporoparietalno desno 3x2 cm, manjša v levi polovici ponsa
- PET-CT: meta. tik za levim m. rectus abdominis, L3, d temporoparietalno
- operacija zasevka d temporoparietalno; WBRT TD 30 Gy #10 frakcij
- Nacrtovana SRS: MRI za nacrtovanje: T1, KS, 0,8 mm – poleg odstranjene metastaze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



Primer 2

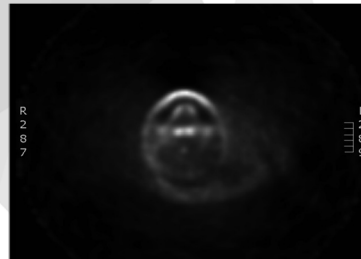
- SRS vseh treh rezidualnih lezij – l. frontalno 20 Gy; l. cerebralni pedunkel 18 Gy; l. cerebelarna hemisfera 18 Gy
- 06/2009; MRI:tumorske formacije v področju operativniga področja skoraj ni več videti, vidni le še ostanji. Tudi metastaze ob 4. ventriklu cerebelarno levo kot tudi ob levem cerebralnem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





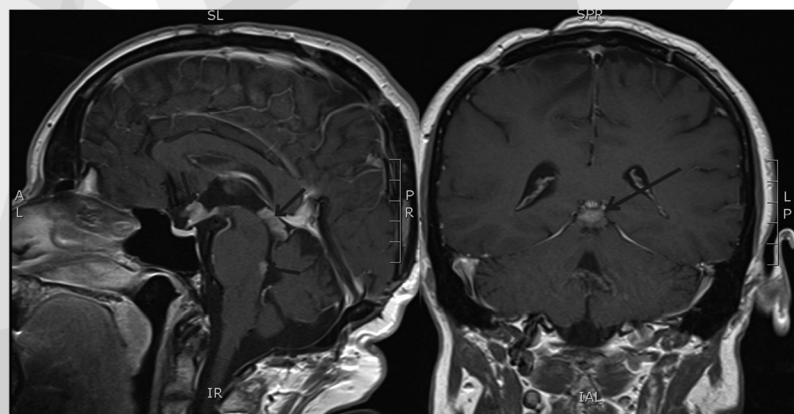
Primer 3

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



Primer 3

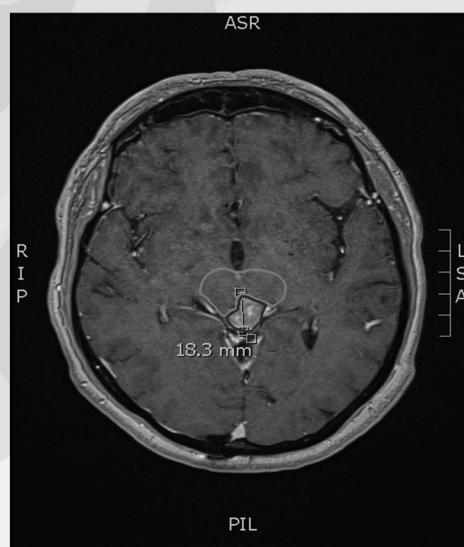
11.3.2015 MR sum na ponovitev melanoma v CŽS
nevrokirurg: spremembe niso operabilne



Primer 3

možgansko deblo v
neposredni bližini
tumorja

SRS omejitev
možgansko deblo:
<1ccm 12 Gy



Primer 3

obsevanje ventrikularnega sistema

36 Gy # 12 frakcij po 3 Gy

CT 11. 11. 2015 regres

še stereotakticni boost

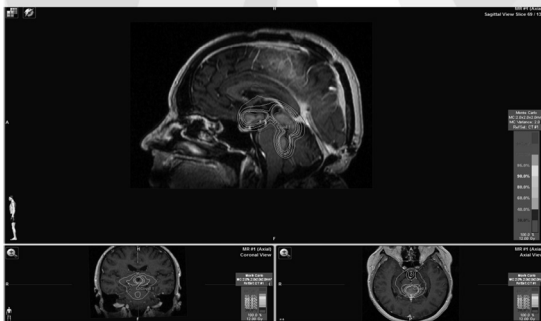
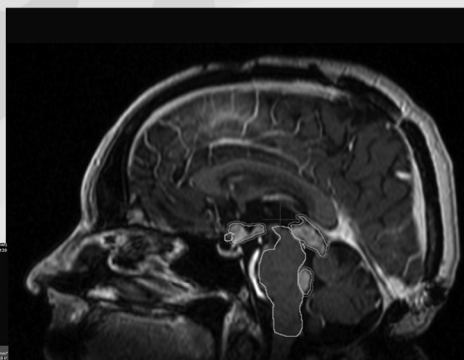


Primer 3

dodatek:

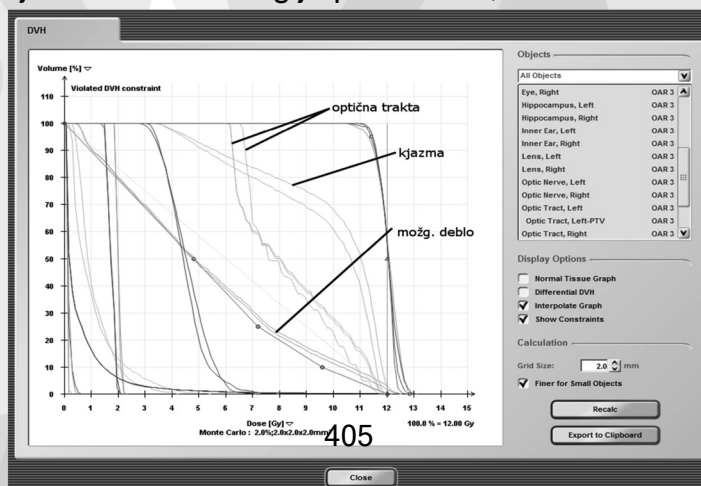
12 Gy # 3 frakcije

po 4 Gy



Primer 3

omejitve za radiokirurgijo presežene, možna SRT



Primer 3

Tumorji kontrolirani 10 mesecev nato progres

V vmesnem času zdravljena še s tarčno terapijo zaradi karcinoma pljuč



SRS

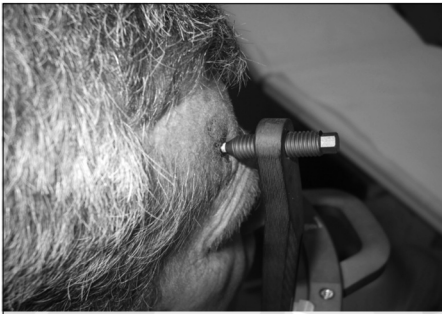
- SRS je lahko učinkovita kot reševalna terapija po operaciji
- SRS ne more odpraviti učinka mase, ki ga povzroca tumor
- SRS ne zmanjša edema
- Vecinoma so progresi izven obsevanega področja (lokalna terapija)
- Možno je frakcionirano obsevanje (npr. Možgansko deblo)
- Ob uporabi maske je udobje bolnika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



OMEJITVE SRS

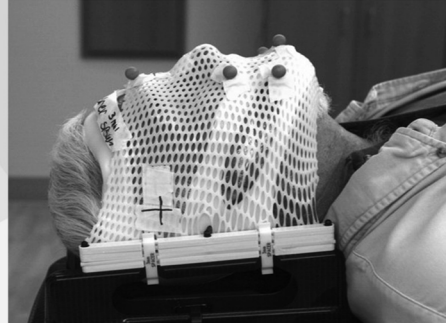
- ni primerna za tumorje, kjer težave povzroca učinek mase
- možgansko deblo: v 1 frakciji največ 1 ml 12 Gy
- radionekroza odvisna od volumna in odmerka
- SRT (lokalna RT visoke natančnosti)
 - primerna za večje lezije, za lezije v predelih, kjer bi s SRS povzročili nove izpade
 - ker je frakcionirana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





fiksacija s stereotakticnim okvirjem
dobra fiksacija
ni slikovno vodeno
ni za vec frakcij
nevrokirurg

fiksacija z masko
fiksacija slabša
IGRT
možna frakcionacija
enostavna



Zaključki

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



ZAKLJUČKI

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



ZAKLJUČKI

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





ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Pomen elektrokemoterapije v zdravljenju kožnih rakov

Prof. Gregor Serša

Šola o melanomu, 4. in 5. marec 2021

Začelo se je... :

39 let nazaj...

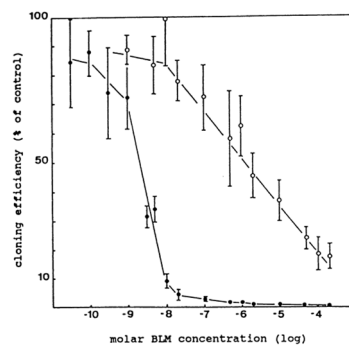
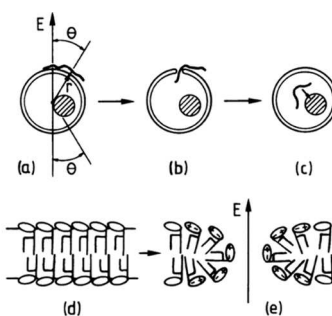
E Neumann et al. EMBO J. 1982...

GENSKI ELEKTROPRENOS (GET)

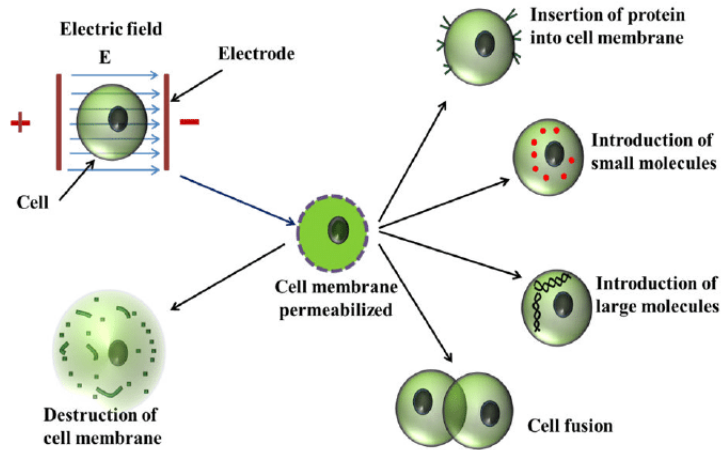
33 let nazaj...

L Mir et al. Biochem Pharmacol 1988

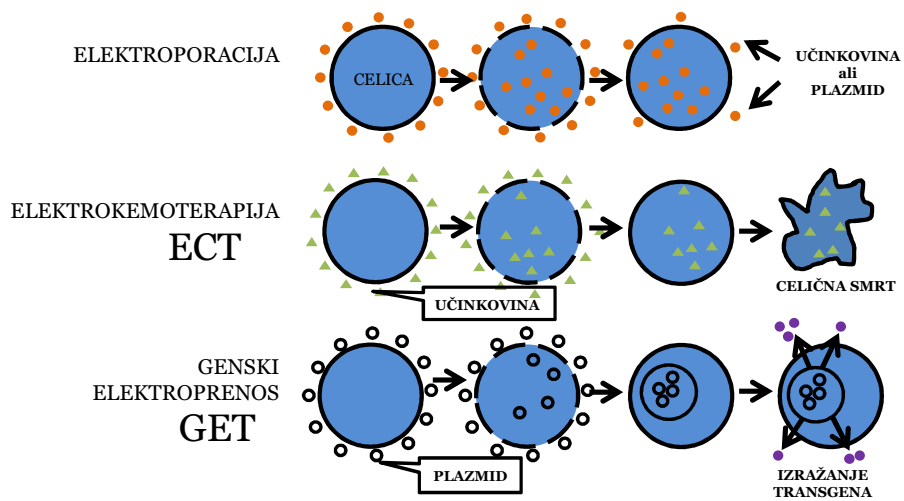
ELEKTROKEMOTERAPIJA (ECT)



Uporaba elektroporacije v biomedicini

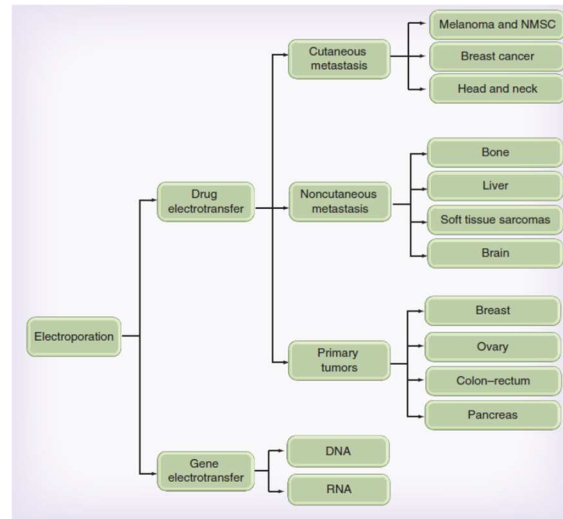


Uporaba reverzibilne elektroporacije v biomedicini



Elektroporacija kot metoda vnosa učinkovin in genov

- Elektroprenos učinkovin - Electrochemotherapy
 - Primarne in metastatske bolezni
 - Klinična uporaba
- Genski elektroprenos – Electro gene therapy
 - Pred-klinične raziskave
 - Prve klinične študije



ECT centri v Evropi

Zadnja posodobitev: 3/2019

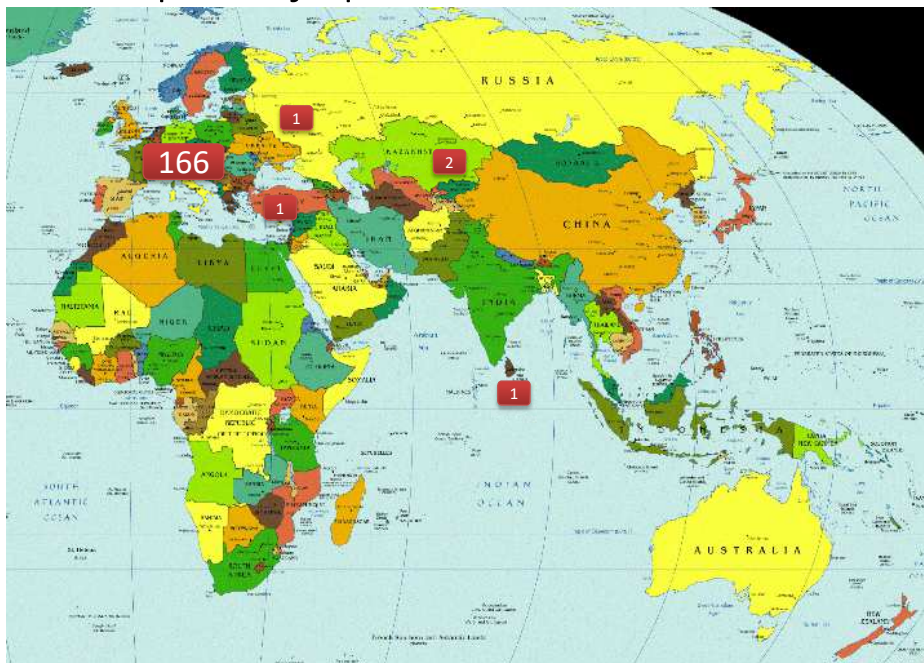


Country	Centres
Italy	52
Germany	48
Great Britain/Ireland	23
France	6
Greece	5
Spain	6
Austria	4
Switzerland	3
Belgium	1
Denmark	4
Hungary	2
Romania	1
Portugal	2
Sweden	3
Lithuania	1
Norway	1
Poland	1
Slovenia	2
The Netherlands	1
Total	166



Elektroporacija po svetu

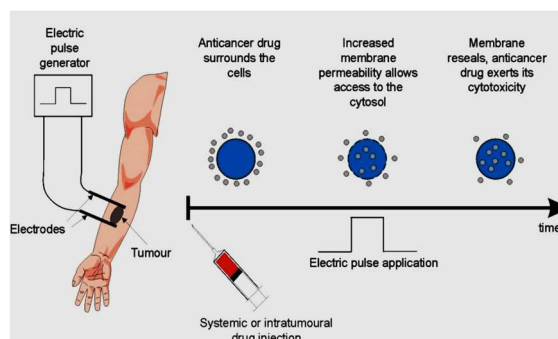
Last update 3/2019



V teh centrih so pacienti zdravljeni z elektrokemoterapijo (**E**lectro **C**hemo **T**herapy: **ECT**)

Definicija

- Z aplikacijo električnih pulzov na mesto tumorja povečamo protitumorsko delovanje učinkovin, ki sicer ne prehajajo celične membrane.
- Električni pulzi prehodno permeabilizirajo celično membrano ter na ta način omogočijo vnos učinkovin v celice.



Elektrokemoterapija

Electro Chemo Therapy: ECT

Kombinacija:
Električni pulzi (ustrezna aparatura) +
standardni kemoterapevtik

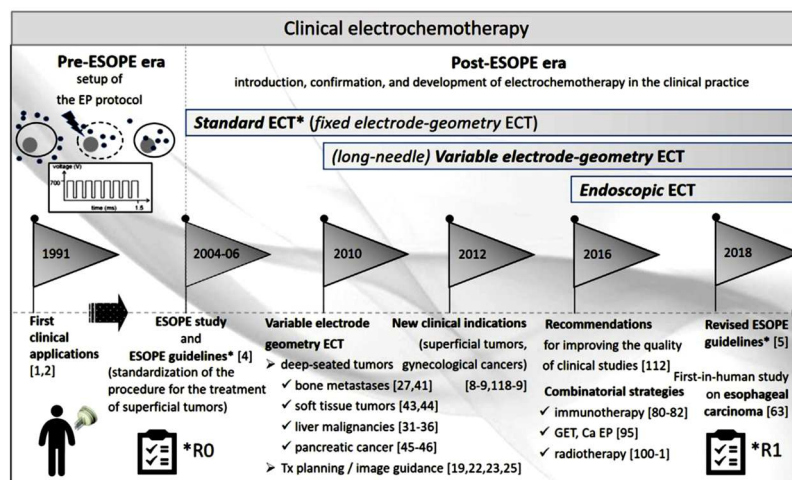


Lokalni odziv zdravljenih tumorjev:

- Dobra učinkovitost
- Dolgoročni odziv



Časovnica elektrokemoterapije v kliniki

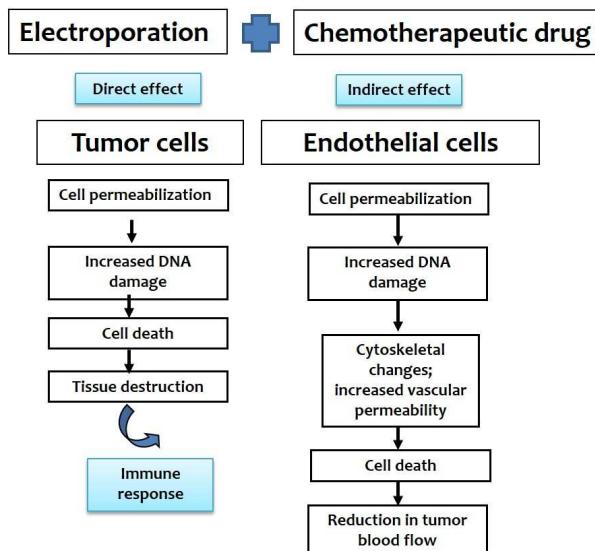


Campana LG et al. EJSO 2019



Mehanizmi delovanja elektrokemoterapije

- Direktni učinek na tumorske celice
- Indirektni učinek preko zaviranja tumorskega žilja



Fifth framework research programme Quality of Life and Management of Living Resources Programme



Institute Gustave-Roussy
Dr. L.M. Mir, Pr. M. Marty

ESQPE

QLK3-2002-02003
EU Project Officer:
Dr. Beatrice Lucaroni
Coordinator: L.M.Mir



Institute of Oncology Ljubljana
Pr. G. Sersa



Herlev Hospital
Dr. J. Gehl



IGEA s.r.l.
Dr. R. Cadossi

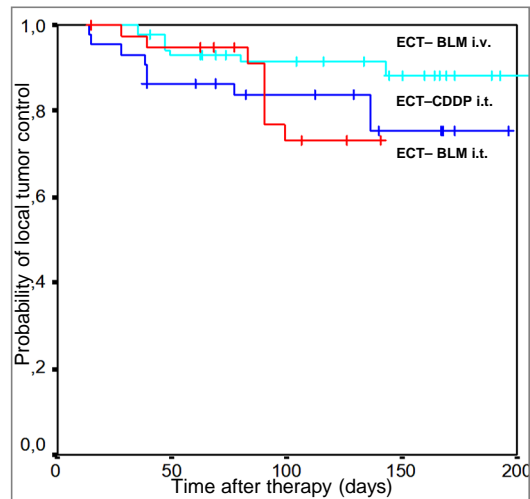


Cork Cancer Research Center
Pr. G. O'Sullivan

Odziv na zdravljenje

je odvisen od učinkovine in poti vnosa

- Stopnja lokalnega odziva zdravljenih tumorjev po 150 dneh
- ECT BLM i.v. 88.2%
- ECT BLM i.t. 73.1%
- ECT CDDP i.t. 75.4%
- NS - $p=0.09$

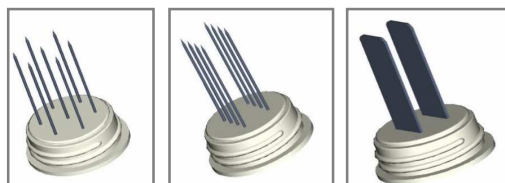


Marty and Sersa et al. EJC Suppl 2006

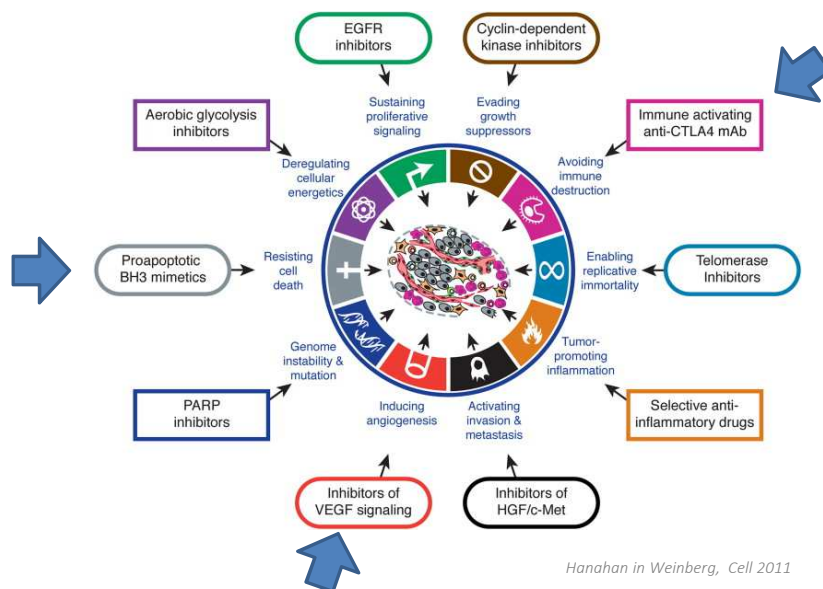


Generator električnih pulzov

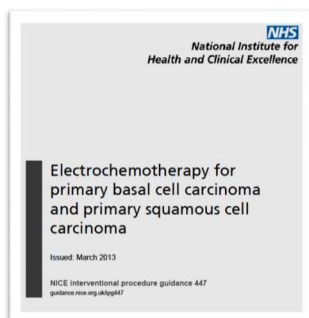
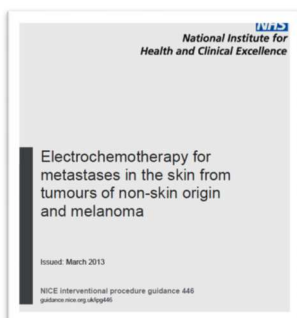
- Cliniporator™, CE označen, proizvajalec IGEA
- Ustrezne nastavitve pulzov za posamezne tipe elektrod
- Dve možnosti izbire frekvence (1Hz, 5kHz)
- Vizualno potrjevanje ustreznosti pulzov
- Shranjuje podatke o napetosti in toku



Temeljne značilnosti rakavih celic in terapevtske učinkovine



Smernice in standardni operativni postopki (SOP)



Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes

Lluís M. Mir^{a,b,c,e}, Julie Gehl^d, Gregor Sersa^e, Christopher G. Collins^f, Jean-Rémi Garbay^a, Valérie Billard^a, Poul F. Geertsen^d, Z. Rudolf^e, Gerald C. O'Sullivan^f, Michel Marty^a



Novi SOP za elektrokemoterapijo je bil objavljen pred kratkim...

- Indikacije za zdravljenje
- Potek zdravljenja
 - anestezija,
 - injiciranje učinkovine,
 - izbira elektrod
- Ostali vidiki:
 - Oskrbovanje ran in nega
 - Sledenje in ponovitev zdravljenja

	Consider local anesthesia / local drug injection	Consider general anesthesia / intravenous drug injection
Tumor size	≤ 3 cm	> 3 cm
Tumor count	≤ 7	> 7
Region suitable for local anesthesia	yes	no

ACTA ONCOLOGICA, 2018
<https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1454602>



REVIEW

OPEN ACCESS

Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases

Julie Gehl^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Gregor Sersa¹, Louise Wichmann Matthiessen², Tobian Muir³, Declan Soden⁴, Antonio Occhini⁵, Pietro Quaglino⁶, Pietro Curatolo⁷, Luca G. Campana⁸, Christian Kunte^{9,10}, A. James P. Clover^{11,12}, Giulia Bertino¹³, Victor Farricha¹⁴, Joy Odili¹⁵, Karin Dahlstrom¹⁶, Marco Benazzo¹⁷ and Luis M. Mir¹⁸



ECT je ena izmed kožno usmerjenih terapij

- Elektrokemoterapija
- Fotodinamična terapija
- Radioterapija
- Intralezijska terapija
- Topikalni vnos

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
ORIGINAL REPORT

Efficacy of Skin-Directed Therapy for Cutaneous Metastases From Advanced Cancer: A Meta-Analysis

Daniel E. Spratt, Elizabeth A. Gordon Spratt, Shensong Wu, Antonio DeRosier, Nancy Y. Lee, Mario E. Lacouture, and Christopher A. Barker

ABSTRACT

Purpose To perform the first meta-analysis of the efficacy of skin-directed therapies for cutaneous metastases.

Methods MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov databases were searched for reports of prospective clinical studies published between 1960 and 2013 that assessed the response of skin-directed therapy for cutaneous metastases (47 of 2,965 unique studies were selected). Primary end points of the study were complete and objective response rates. Secondary analyses were preplanned and included subgroup analyses by skin-directed therapy, histology, and recurrence rates. Meta-analyses were performed with random-effect modeling, and extent of heterogeneity between studies was determined with the Cochran Q and I² tests.

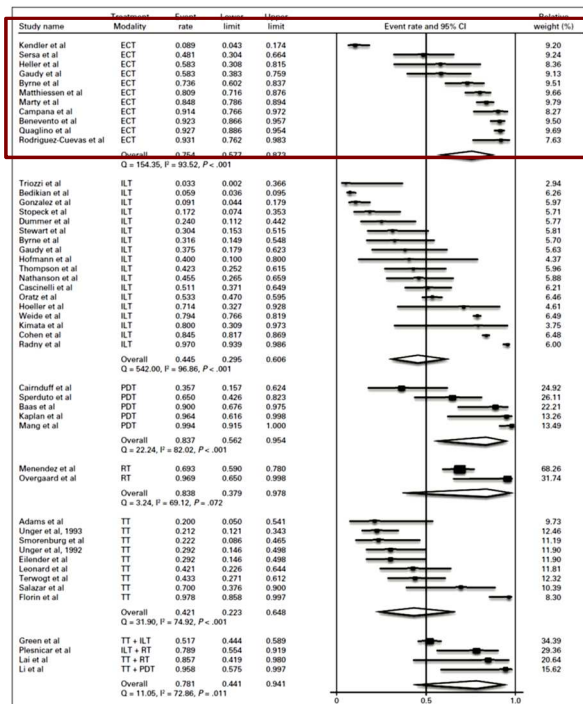
Results After applying exclusion criteria, 47 prospective studies of 4,313 cutaneous metastases were assessed. Five skin-directed therapies were identified: electrochemotherapy, photodynamic therapy, radiotherapy, intralésional therapy, and topical therapy. Among all cutaneous metastases, complete response rate was 35.5% (95% CI, 27.6% to 44.3%) and objective response rate was 60.2% (95% CI, 50.6% to 69.0%). Overall recurrence rate was estimated to be 9.2% (95% CI, 3.7% to 21.2%). Melanoma and breast carcinoma comprised 96.8% of all cutaneous metastases studied and had similar objective response rates (54.5% [95% CI, 48.3% to 60.7%] and 54.0% [95% CI, 48.3% to 59.7%], respectively). Grade ≥ 3 toxicity was reported in less than 6% of patients.

Conclusion Response to skin-directed therapy for cutaneous metastases is high but heterogeneous across treatment modalities, with low rates of recurrence post-treatment. Treatment was generally well tolerated and conferred improvements in quality of life. Standardization of response criteria for cutaneous metastases and treatment algorithms to optimally use the available skin-directed therapies are needed.

J Clin Oncol 32. © 2014 by American Society of Clinical Oncology



- ECT ima primerljivo učinkovitost z ostalimi kožno usmerjenimi ablativnimi terapijami



Meta analize

Malignni melanom

ECT s CDDP i.t., ploščate elektrode, enkratna aplikacija

- CR 12 let

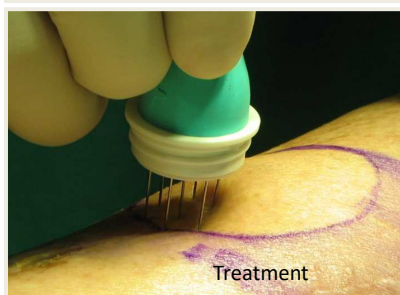


Snoj et al. EJC Suppl 2006



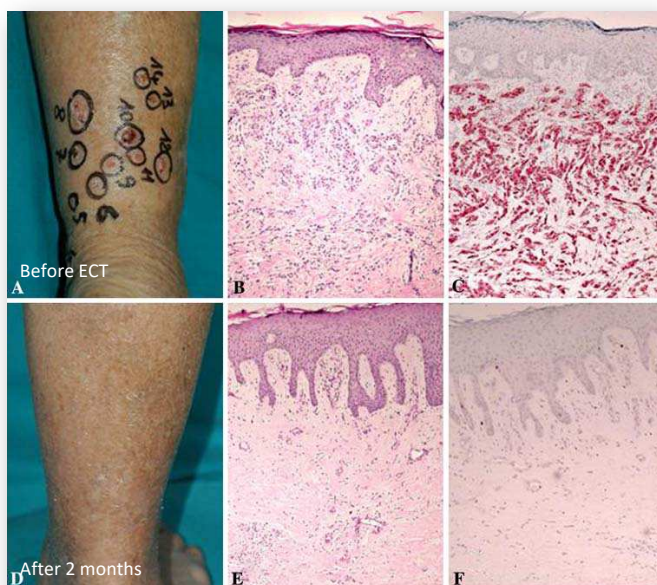
Malignni melanom:

ECT z BLM i.v., heksagonalne elektrode, enkratna aplikacija



Malignni melanom:


ECT z BLM i.v., ploščate elektrode, enkratna aplikacija



Quaglino P et al.: Ann Surg Oncol 2008



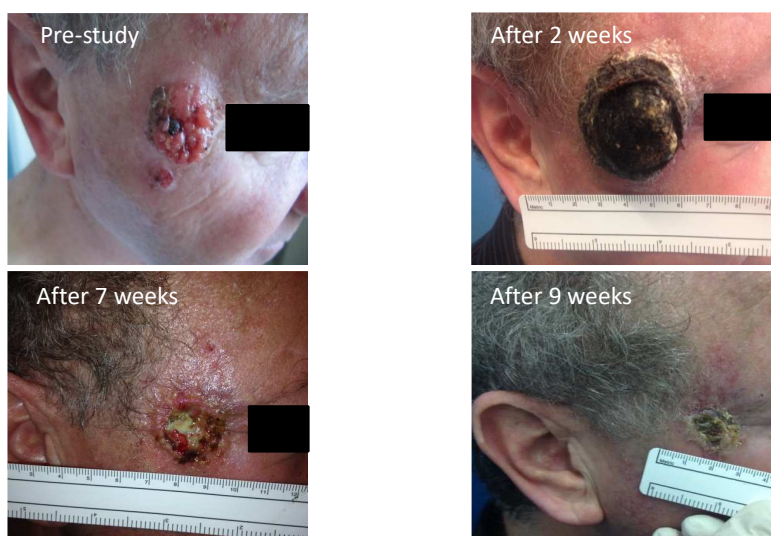
Efficiency of electrochemotherapy with reduced bleomycin dose in the treatment of nonmelanoma head and neck skin cancer: Preliminary results

Ales Groselj, MD^{1,2} | Masa Bosnjak, PhD³ | Primoz Strojjan, PhD^{2,3} |
Mojca Krzan, PhD² | Maja Cemazar, PhD^{3,4} | Gregor Sersa, PhD^{3,5} 



Ploščatocelični karcinom

ECT-BLM i.v., heksagonalne elektrode, enkratna aplikacija



Neobjavljeni rezultati, bolnik je bil tretiran na UKC Ljubljana.

Bazalnocelični karcinom

ECT-BLM i.v.; ploščate elektrode, enkratna aplikacija



Neobjavljeni rezultati, bolnik je bil tretiran na UKC Ljubljana.



European Journal of Cancer 138 (2020) 30–40



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Journal homepage: www.ejancer.com



Original Research

Electrochemotherapy in the treatment of cutaneous malignancy: Outcomes and subgroup analysis from the cumulative results from the pan-European International Network for Sharing Practice in Electrochemotherapy database for 2482 lesions in 987 patients (2008–2019)



A.J.P. Clover^a, F. de Terlizzi^b, G. Bertino^c, P. Curatolo^d, J. Odili^e, L.G. Campana^f, C. Kunte^{g,h}, T. Muirⁱ, M. Brizio^j, G. Sersa^k, R. Pritchard Jones^l, G. Moir^m, A. Orlandoⁿ, S.M. Banerjee^o, E. Kis^p, J.A. McCaul^q, E.M. Grischke^r, P. Matteucci^s, D. Mowatt^t, F.G. Bechara^u, M. Mascherini^v, V. Lico^w, R. Giorgione^x, V. Seccia^y, H. Schepler^z, G. Pecorari^{aa}, A.D. MacKenzie Ross^{ab}, B. Bisase^{ac}, J. Gehl^{ad,ae,af,*}

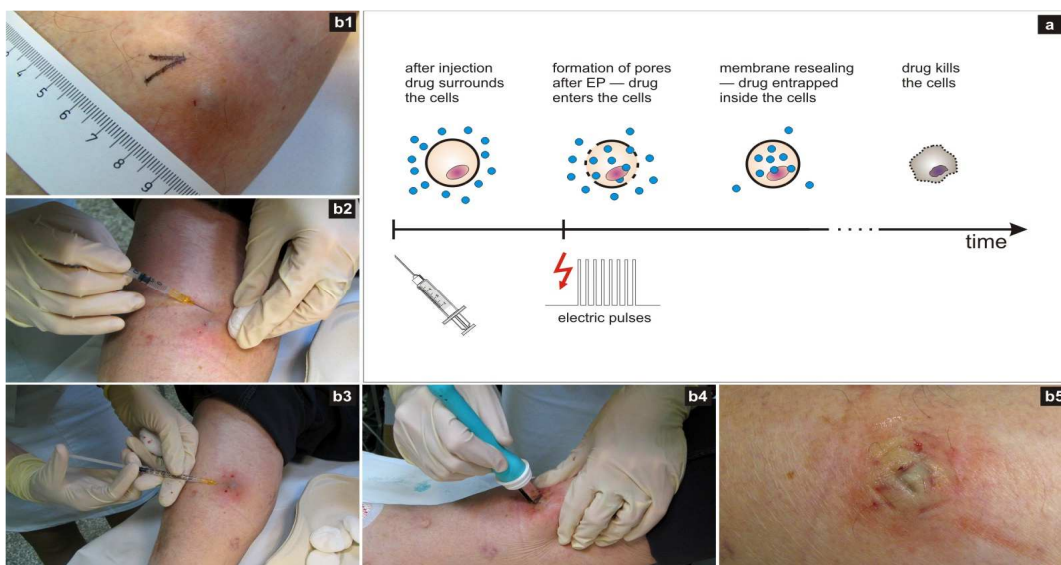


Bolniki in metode

- InspECT podatkovna zbirka
- ECT zdravljenje kožnih tumorjev v skladu s SOP
- Trajanje: februar 2008 – november 2019
- Vključenih 28 centrov iz celotne EU
- Vključenih 987 bolnikov
- Analiziranih 2482 lezij
- Spremljanje (follow-up) vsaj 45 dni



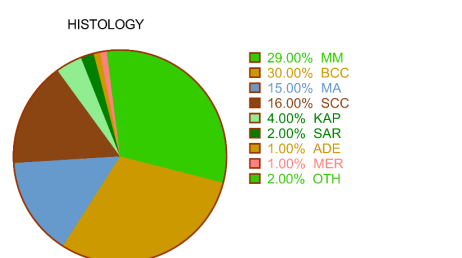
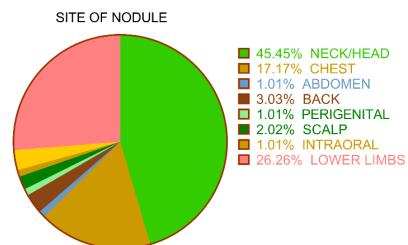
Elektrokemoterapija - postopek



Marty and Sersa et al. EJC Suppl 2006

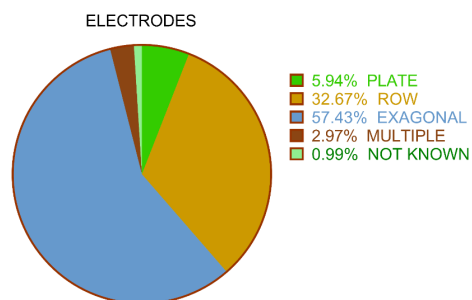
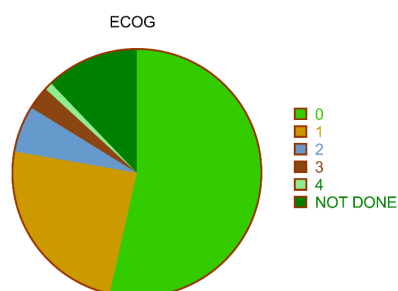
Demografske značilnosti bolnikov

Značilnosti	N	%
Moški	494	50%
Ženske	493	50%
Starost	75	20 – 104
Najpogostejša mesta	Glava in vrat	45%
	Spodnje okončine	26%
	Prsni koš	17%
Najpogostejši tumorji	Maligni melanom	29%
	Bazalnocelični karcinom	30%
	Ploščatocelični karcinom	16%
	Rak dojk	18%
	Kaposijev sarkom	4%
2482 tretiranih nodulov	Median 23 mm	5 – 500 mm



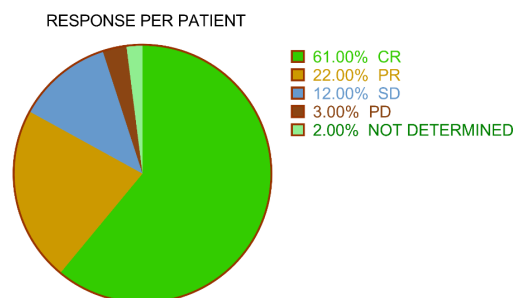
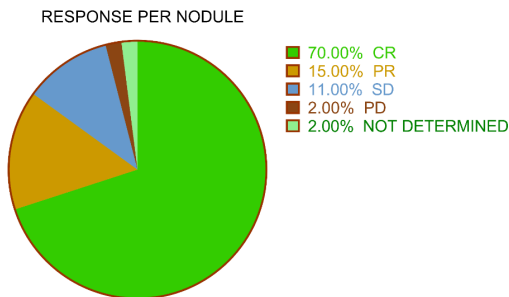
Stanje zmogljivosti in parametri zdravljenja

ECOG		Elektrode	
1	53%	Ploščata	6%
2	24%	Igelna vrsta	33%
3	6%	Heksagonalna	58%
4	3%	Več različnih	3%
Ni opravljeno	12%	Ni poznano	1%
Analgezija			
Lokalna	37%		
Splošna	61%		
Regionalna	2%		



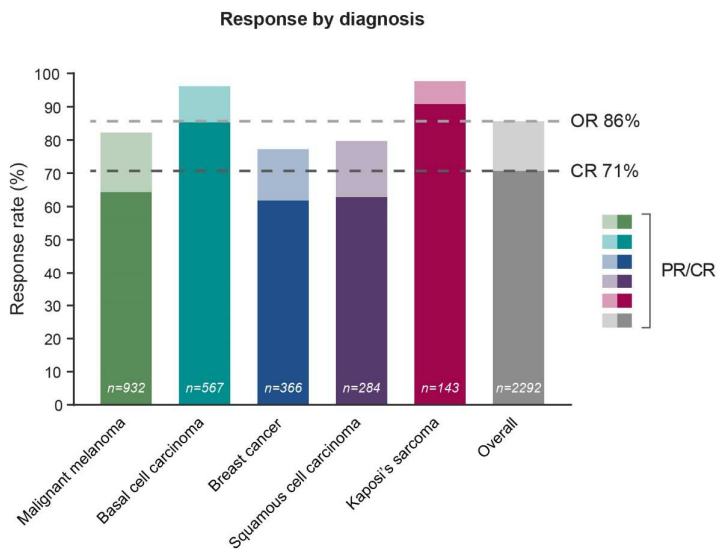
Odziv vseh tumorjev

Glede na nodul (2482)		Glede na bolnika (987)	
OR	85%	OR	83%
CR	70%	CR	61%
PR	15%	PR	22%
SD	11%	SD	12%
PD	2%	PD	3%



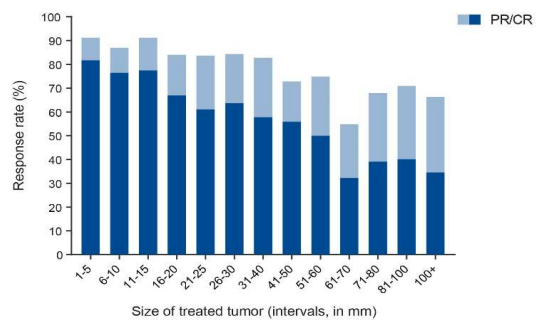
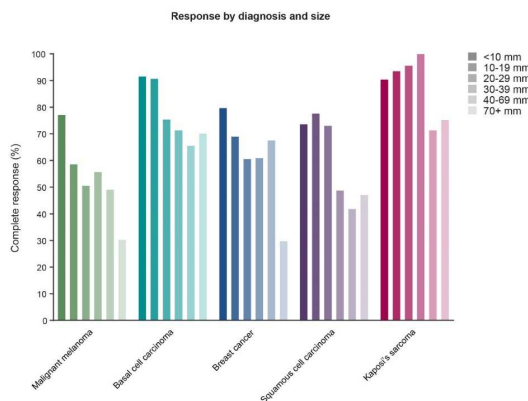
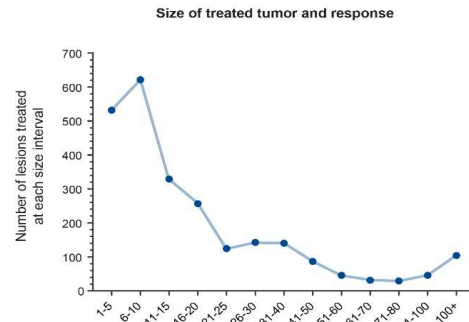
Različen odziv med različnimi histotipi tumorja

- Najboljši odziv v primeru:
 - Kaposijevega sarkoma
 - Bazalnoceličnega karcinoma



Velikost tumorja in odziv

- Večina tretiranih tumorjev je bila manjših od 3 cm (2004/2482; 81%)
- Z naraščanjem velikosti tumorja število CR in OR pada; to je skladno med različnimi histotipi

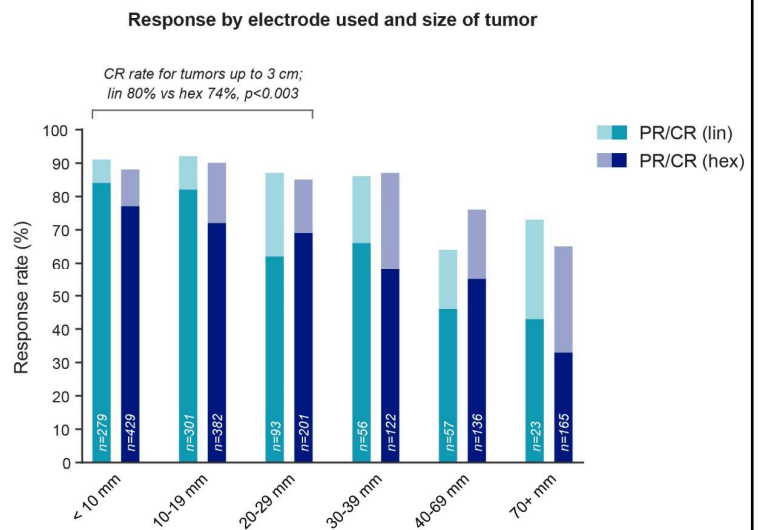


Pomembnost izbora elektrode

- Linearne elektrode so bolj učinkovite na tumorjih < 30 mm

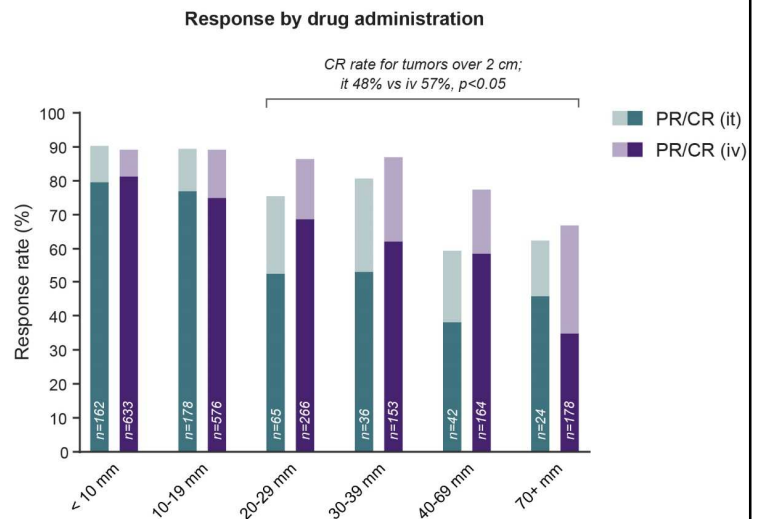


- Heksagonalne elektrode so bolj učinkovite na tumorjih > 30 mm



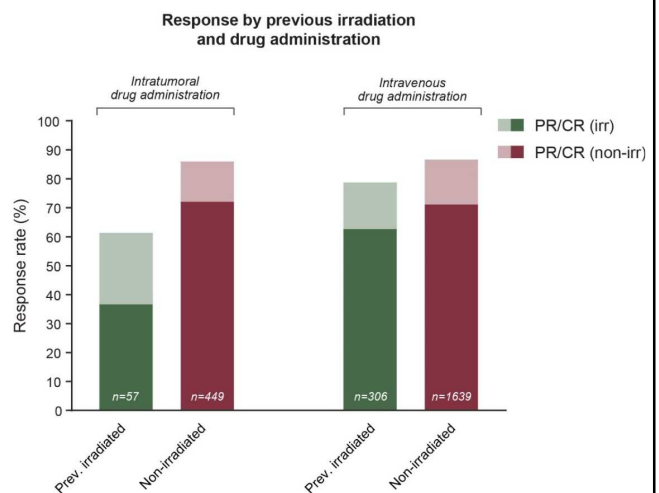
Odziv glede na pot vnosa učinkovine

- Prednost i.v. vnosa bleomicina (75%) v nasprotju z i.t. injiciranjem (25%)
- V primeru lezij < 2 cm sta učinkovita oba pristopa, i.t. ali i.v. injiciranje bleomicina
- V primeru lezij > 2 cm je i.v. vnos bolj učinkovit od i.t.



Odziv glede na predhodno obsevanje

- Zaznaven padec odziva pri predhodno obsevanih lezijah (CR 59%) v primerjavi z ne-obsevanimi (CR 71%) lezijami.
- Signifikantna razlika v primeru i.t. vnosa.
- Predhodno obsevane lezije (CR 72%) vs. ne-obsevane lezije (CR 37%).



Poudarki:

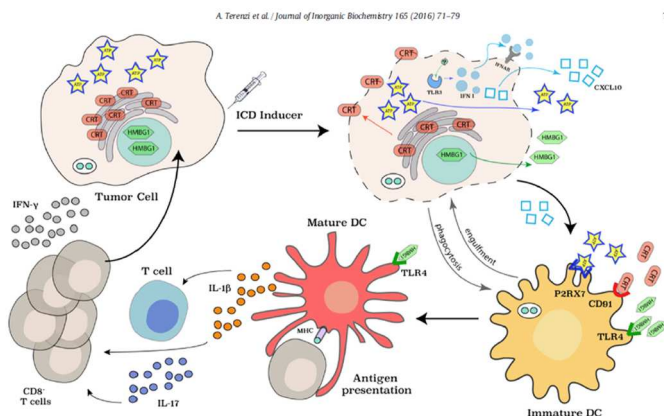
- Rezultati evropskih centrov prikazujejo visoko število popolnih ozdravitev (CR) tumorjev po zdravljenju z elektrokemoterapijo. Manjša odstopanja obstajajo.
- Boljši odziv opažen pri lezijah, ki so manjše od 3 cm, čeprav se tudi večje lezije odzivajo na terapijo.
- Pri manjših lezijah je priporočljiva uporaba vzporedno-igelnih elektrod in i.v. ali i.t. injiciranje učinkovine.
- Pri večjih lezijah je priporočljiva uporaba heksagonalnih elektrod in i.v. vnosa učinkovin.
- Predhodno obsevane lezije se slabše odzivajo na terapijo, predvsem v primeru i.t. vnosa učinkovin.



Možnosti kombiniranega zdravljenja z imunoterapijo

- **Kombinacija z ICI** (inhibitorju nadzornih točk imunskega sistema)
- **Kombinacija s citokini**, kot je interleukin 12 (IL-12)

• Imunogena celična smrt po ECT



Kombinacija ECT in elektrojenke terapije s plazmidno DNA z zapisom za IL-12

- Pričakovan je boljši lokoregionalni nadzor bolezni in manjše zasevanje.
- Projekt SmartGene.si

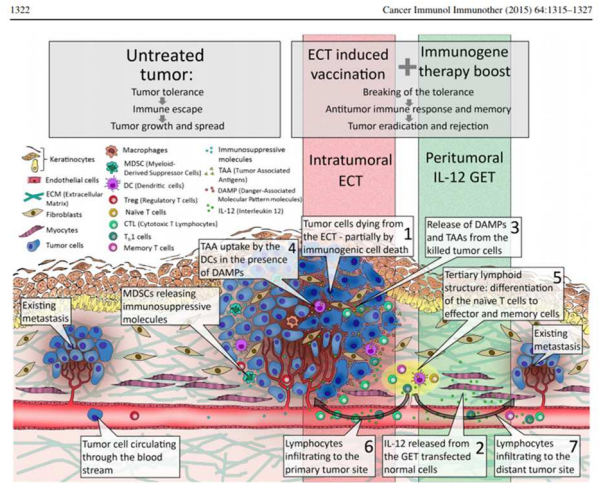
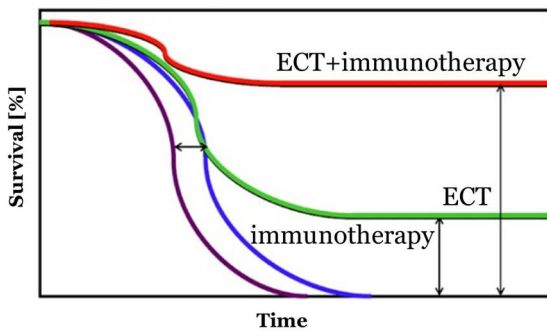


Fig. 3 Proposed model for electrochemotherapy of tumors as in situ vaccination boosted by immunogene electrotransfer. ECT electrochemotherapy. GET gene electrotransfer



DOI 10.1007/s10555-016-9615-3

NON-THEMATIC REVIEW

The promising alliance of anti-cancer electrochemotherapy with immunotherapy

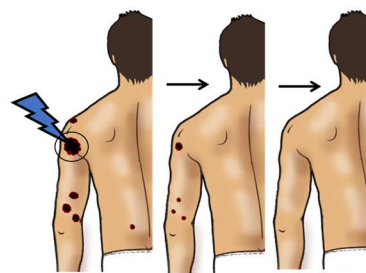
Christophe Y. Calvet¹ · Luis M. Mir¹



Boosting the Immune Response with the Combination of Electrochemotherapy and Immunotherapy: A New Weapon for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck?

Francesco Longo¹, Francesco Perri², Francesco Caponigro³, Giuseppina Della Vittoria Scarpiti⁴, Agostino Guida⁵, Etienne Favre⁶, Corrado Aversa⁴, Paolo Muto⁵, Mario Giuliano⁶, Franco Ionna⁴ and Raffaele Solla⁷

Pričakovani rezultat



Cancer Immunol Immunother (2015) 64:1315–1327
DOI 10.1007/s00262-015-1724-2



FOCUSSED RESEARCH REVIEW

Electrochemotherapy of tumors as in situ vaccination boosted by immunogene electrotransfer

Gregor Sersa¹ · Justin Tešić^{2,3} · Maja Cemazar^{1,4} · Emanuela Signorif⁵ · Urška Kamensek¹ · Guillermo Marshall⁶ · Damijan Miklavic⁷

International Journal of Dermatology

Review

The use of electrochemotherapy in combination with immunotherapy in the treatment of metastatic melanoma: a focused review

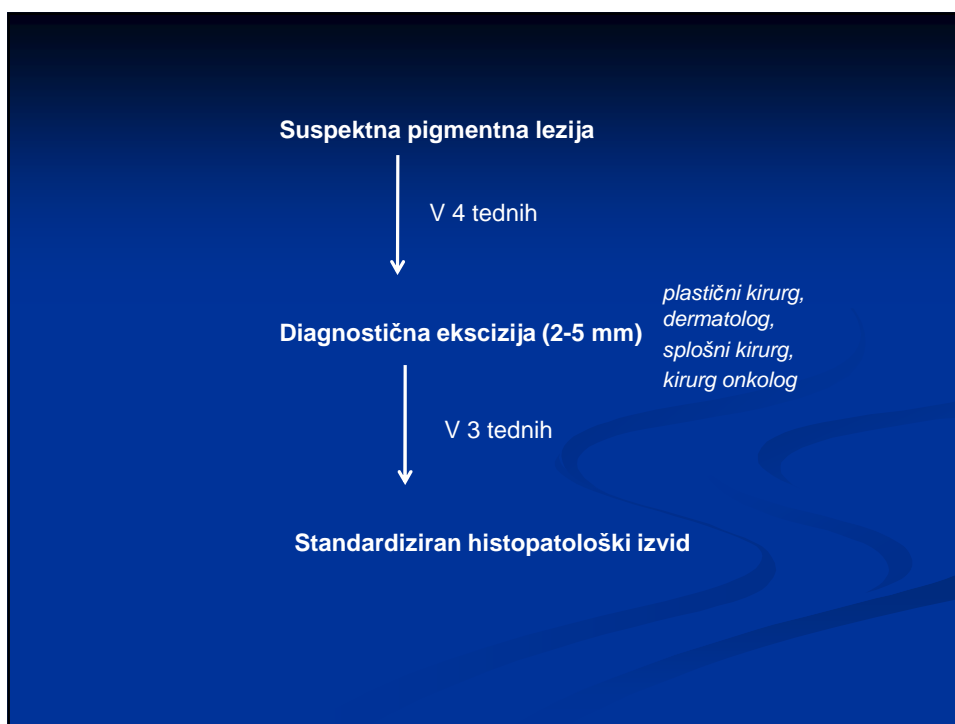
Clare A. Goggins¹, B.S., and Amor Khachemoune², M.D.

Melanom klinična pot

Marko Hočevar, Janja Ocvirk, Primož Stojan, Tomi Bremec, Tanja Ručigaj, Barbara Perić, Boštjan Luzar, Martina Reberšek, Marko Boc, Jože Pižem, Katarina Karner

Klinična pot – zakaj?

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



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

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IA	T1a < 0,8 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog</i> (<i>ob prvi kontroli</i>) Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Plastični kirurg,</i> <i>dermatolog,</i> <i>splošni kirurg,</i> <i>kirurg onkolog</i> Ob simptomih in znakih: rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (1 cm) v 3 mescih <i>Plastični kirurg,</i> <i>dermatolog,</i> <i>splošni kirurg,</i> <i>kirurg onkolog</i>	Ni potrebno	Lokoregionalno <i>kirurg</i> 1x po eksciziji v 1. mesecu Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	95%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IB	T1b 0,8-1,0 mm brez ulceracije < 0,8 mm ulceracija ali T2a >1,0–2,0 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog</i> (<i>ob prvi kontroli</i>) Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Kirurg onkolog</i> Ob simptomih in znakih: rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (1-2 cm) SLNB v 3 mesecev po diagnozi <i>Kirurg onkolog</i> Pozitivna SLNB glej Stadij III	Ni potrebno	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto <i>Kirurg onkolog</i> (<i>prvo leto</i>) Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3- 6 mesecev po eksciziji	89-91%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IIA	T2b >1,0–2,0 mm ulceracija T3a >2,0–4,0 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog</i> (ob prvi kontroli) Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Kirurg onkolog</i> Ob simptomih in znakih: rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi <i>Kirurg onkolog</i> Pozitivna SLNB glej Stadij III	Ni potrebno	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2 leti, 6 mesecev 3.-5. leto <i>Kirurg onkolog</i> (prvi dve leti) Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	77-78%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IIB	T3b >2,0–4,0 mm ulceracija T4a > 4,0 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog</i> (ob prvi kontroli) Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Kirurg onkolog</i> Ob simptomih in znakih: rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi <i>Kirurg onkolog</i> Pozitivna SLNB glej Stadij III	Ni potrebno ali IFN v 2 mesecih <i>internist onkolog</i>	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2letni, 6 mesecev 3.-5. leto <i>kirurg onkolog</i> (5 let) Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	63-67%

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

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
III A	T1a/b- T2a N1a/2a	Razmislimo o PET-CT Določitev BRAF statusa iz metastaze (primarnega tumorja)	Radikalna limfadenektomija v 2-4 tednih <i>ali aktivno spremljanje (UZ regionalnih bezgavk na 3-12 mesecev)</i> <i>Kirurg onkolog</i>	↓ rizični (<1mm) IFN/nič ↑ rizični (>1mm) <i>BRAF mutirani</i> <i>BRAF+MEK inhibitor.</i> <i>BRAF nemutirani</i> ↑dozni <i>Ipilimumab 3 leta*</i> <i>Nivolumab 1 leto*</i> v 2 mesecih <i>internist onkolog</i>	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto <i>kirurg onkolog (5 let)</i> Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	69%

* Po razvrstitvi na listo zdravil

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
III B	T1a/b- T2a N1b/c ali N2b T2b-3a N1a-2b	PET-CT z/brez MR možganov Namesto PET-CT lahko CT toraksa, abdomna in medenice s kontrastom V 4 tednih do začetka zdravljenja Določitev BRAF statusa iz metastaze (primarnega tumorja)	Radikalna limfadenektomi a ali ILP ali radikalna ekscizija <i>Kirurg onkolog</i> <i>Obsevanje</i> <i>Radioterapevt</i> <i>Sistemske zdravljenje</i> <i>Internist onkolog</i>	Obsevanje v 6 tednih: +multiple bezgavke (≥1-3) Velikost bezgavk ≥3-4 cm Perikapsularna/invazija v sosednji organ Regionalni relaps <i>Radioterapevt</i> <i>BRAF mutirani</i> <i>BRAF+MEK inhibitor*</i> <i>BRAF nemutirani</i> ↑ <i>dozni Ipilimumab 3 leta*</i> <i>Nivolumab 1 leto v 2 *mesecih internist onkolog</i>	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto <i>kirurg onkolog (5 let)</i> Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	45%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
III C	T1a-T3a N2c/N3a/b/ c T3b/4a N≥1 T4b N1a-2c	PET-CT z/brez MR možganov Namesto PET-CT lahko CT toraksa, abdomna in medenice s kontrastom V 4 tednih do začetka zdravljenja	Radikalna limfadenektomi a ali ILP ali radikalna ekscizija <i>Kirurg onkolog</i> <i>Obsevanje</i> <i>Radioterapevt</i> <i>Sistemske zdravljenje</i> <i>Internist onkolog</i>	<i>BRAF mutirani</i> <i>BRAF+MEK inhibitor*</i> <i>BRAF nemutirani</i> ↑ <i>dozni Ipilimumab*</i> <i>3 leta</i> <i>Nivolumab</i> ali <i>pembrolizumab</i> v 2 mesecih <i>internist onkolog</i>	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto <i>kirurg onkolog (5 let)</i> Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	30 %
III D	T4b N3a/b/c	Določitev BRAF statusa iz metastaze (primarnega tumorja)				

* Po razvrstitvi na listo zdravil

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IV	Katerikoli T Katerikoli N M1	Citološka punkcija PET-CT z/brez MR možganov Namesto PET-CT lahko CT toraksa, abdomna in medenice s kontrastom Določitev BRAF statusa iz metastaze (primarnega tumorja)	Sistemsko zdravljenje Kemoterapija Imunoterapija (pembrolizumab ali nivolumab ali ipilimumab) Tarčno zdravljenje (BRAF * MEK inh) Obsevanje Kirurgija ali Simptomatsko zdravljenje	Ob simptomih in znakih	<5 %



KO PRI VAŠIH BOLNIKIH Z MELANOMOM STADIJA III ALI IV UGOTOVITE PRISOTNOST MUTACIJE BRAF ODGOVORITE S PREIZKUŠENIM OROŽJEM

Dosežite podaljšano preživetje pri bolnikih z BRAF+ melanomom stadija IV ali možnost ozdravitve pri bolnikih s stadijem III s kombinacijo zdravil TAFINLAR + MEKINIST.^{3, 4 * # †}



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA ZA ZDRAVILI TAFINLAR IN MEKINIST

Imena zdravil: Tafinlar 50 mg trde kapsule, Tafinlar 75 mg trde kapsule, Mekinist 0,5 mg filmsko obložene tablete, Mekinist 2 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena trda kapsula zdravila Tafinlar vsebuje dabrafenibjev mesilat, ki ustreza 50 mg dabrafeniba ali 75 mg dabrafeniba. Ena filmsko obložena tableta zdravila Mekinist vsebuje 0,5 mg trametiniba ali 2 mg trametiniba v obliki trametinibjevega dimetilsulfoksida. **Indikacija: Melanom; Dabrafenib in trametinib sta v kombinaciji indicirana za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo BRAF V600.** Dabrafenib in trametinib sta oba tudi v monoterapiji indicirana za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo BRAF V600. Trametinib v monoterapiji ni izkazal klinične aktivnosti pri bolnikih, ki jim je bolezen napredovala med predhodnim zdravljenjem z zaviralcem BRAF. **Adjuvantno zdravljenje melanoma; Dabrafenib in trametinib sta v kombinaciji indicirana za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov po totalni resekciji melanoma stadija III z mutacijo BRAF V600. Nedrobnocelični pljučni rak (NDCCPR); Dabrafenib in trametinib sta v kombinaciji indicirana za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom z mutacijo BRAF V600. Odmerjanje: Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Pred uporabo dabrafeniba in/ali trametiniba mora biti z validirano preiskavo potrjeno, da ima bolnik mutacijo BRAF V600. **Kombinirano zdravljenje: 150 mg dabrafeniba 2x/dan in 2 mg trametiniba 1x/dan.** Dabrafenib v monoterapiji (melanom): 150 mg dabrafeniba 2x/dan. Trametinib v monoterapiji (melanom): 2 mg trametiniba 1x/dan. Če bolnik pozabi vzeti odmerek trametiniba, naj ga vzame samo, če je do naslednjega rednega odmerka več kot 12 ur, pozabljenega odmerka dabrafeniba ne sme vzeti, če je do naslednjega odmerka po razporedu manj kot 6 ur. Zdravljenje je priporočljivo nadaljevati, dokler bolniku koristi oz. do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma je treba bolnike zdraviti 12 mesecev, razen če pride do ponovitve bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Obvladovanje neželenih učinkov lahko zahteva znižanje odmerka, prekinitve zdravljenja ali prenehanje zdravljenja. Prilagoditve odmerka ali prekinitve zdravljenja niso priporočljive v primeru neželenih učinkov ploščatoceličnega karcinoma kože ali novega primarnega melanoma. Če pri uporabi kombinacije dabrafeniba in trametiniba pride do toksičnih učinkov zdravljenja, je treba sočasno znižati odmerek obeh zdravil oz. sočasno začasno prekiniti ali dokončno ukiniti obe zdravljenji. Izjeme, pri katerih je treba odmerek prilagajati samo pri enem od obeh zdravil, so pojav zvišane telesne temperature (dabrafenib), uvelitisa (dabrafenib), nekožnih malignomov z mutacijo RAS (dabrafenib), zmanjšanja iztisnega deleža levega prekata (LVEF) (trametinib), zapore mrežnične vene (RVO) ali odstopa mrežničnega pigmentnega epitelija (RPED) (trametinib) in intersticijske bolezni pljuč (IBP)/pnevmonitisa (trametinib). Za natančnejša navodila glede prilagajanja odmerkov glejte povzetka glavnih značilnosti zdravil Tafinlar in Mekinist. Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic ali z blago okvaro jeter odmerkov dabrafeniba in trametiniba ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba dabrafenib in trametinib, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji, uporabljati previdno. Bolnikom, stariim > 65 let, začetnega odmerka dabrafeniba in trametiniba ni treba prilagoditi, je pa pri teh bolnikih lahko potrebno pogostejše prilagajanje odmerka trametiniba. Pri bolnikih azijske rase ni potrebno prilagajati odmerkov dabrafeniba. Varnost in učinkovitost trametiniba nista ugotovljeni pri bolnikih, ki niso belci. Varnost in učinkovitost dabrafeniba in trametiniba pri otrocih in mladostnikih (< 18 let) nista bili dokazani. **Način uporabe: Zdravilo Tafinlar:** Kapsule je treba zaužiti cele z vodo najmanj 1 uro pred jedjo oz. najmanj 2 uri po jedi. Ne sme se jih zgristiti ali odpreti. Če bolnik po zaužitju dabrafeniba ali trametiniba bruha, odmerka ne sme vzeti ponovno, temveč mora vzeti naslednji odmerek ob običajnem času. **Zdravilo Mekinist:** Tablete je treba zaužiti s polnim kozarcem vode vsaj 1 uro pred jedjo ali vsaj 2 uri po jedi. Ne sme se jih gristiti ali drobiti. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Dabrafeniba se ne sme uporabljati pri bolnikih z melanomom in pri bolnikih z NDCCPR z divjim tipom BRAF. O uporabi kombinacije dabrafeniba in trametiniba pri bolnikih z melanomom, pri katerih je bolezen napredovala med predhodnim zdravljenjem z zaviralcem BRAF, je na voljo malo podatkov, ki pa kažejo, da je učinkovitost kombinacije pri teh bolnikih manjša. **Ploščatocelični karcinom kože (dabrafenib ali kombinirano zdravljenje):** Opisana so primeri ploščatoceličnega karcinoma kože. Priporočljivo je opraviti pregled kože pred uvedbo dabrafeniba, vsak mesec med zdravljenjem in še do 6 mesecev po zdravljenju ploščatoceličnega karcinoma kože. Bolnika se mora spremljati še 6 mesecev po prenehanju zdravljenja z dabrafenibom ali do uvedbe drugega antineoplastičnega zdravila. Primeri ploščatoceličnega karcinoma kože je treba zdraviti z dermatološko ekscizijo, z dabrafenibom oz. kombinacijo pa nadaljevati brez prilagoditve odmerka. Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma obvestijo zdravnika, če se jim pojavi kakšna nova sprememba. **Nov primarni melanom (dabrafenib ali kombinirano zdravljenje):** Bolnika je mogoče zdraviti z ekscizijo, spremembe v zdravljenju niso potrebne. Nadzor kot pri ploščatoceličnem karcinomu kože. **Nekožni malignomi (dabrafenib ali kombinirano zdravljenje):** Dabrafenib lahko povzroča tveganje za razvoj nekožnih malignomov, če so prisotne mutacije RAS. Bolnikom je treba pred uvedbo zdravljenja pregledati glavo in vrat (najmanj ogled ustne sluznice in palpacija bezgavk), opraviti morajo CT prsnega koša/truheba. Med zdravljenjem jih je treba nadzirati, kot je klinično primerno; to lahko vključuje pregled glave in vratu na 3 mesece in CT prsnega koša/truheba na 6 mesecev. Pred zdravljenjem in na koncu zdravljenja (ter kadar koli je klinično indicirano) sta priporočljiva analni in ginekološki pregled. Opraviti je treba pregled celotne krvne slike in biokemične preiskave krvi, kot je klinično indicirano. **Krvavitve (trametinib ali kombinirano zdravljenje):** Prihajalo je do krvavitve, med katerimi so bile tudi večje krvavitve in krvavitve, zaradi katerih so bolniki umrli. Tveganje se lahko poveča v primeru sočasne uporabe antiagregacijskih ali antikoagulantnih zdravil. Če pride do krvavitve, je treba bolnika zdraviti v skladu s kliničnimi indikacijami. **LVEF (trametinib ali kombinirano zdravljenje):** Poročali so, da trametinib zmanjša LVEF. Vsem bolnikom je treba LVEF oceniti pred uvedbo trametiniba, 1 mesec po uvedbi in nato na približno 3 mesece med zdravljenjem. Pri jemanju trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom, so poročali o akutni hudi disfunkciji levega prekata zaradi miokarditisa. Zdravniki naj bodo pozorni na možnost miokarditisa pri bolnikih, pri katerih se znaki ali simptomi težav s srcem pojavijo na novo oziroma se poslabšajo. **Zvišana telesna temperatura (dabrafenib, trametinib ali kombinirano zdravljenje):** Poročali so o zvišanju telesne temperature. Pri kombiniranem zdravljenju sta pogostnost in izraženost večji. Zdravljenje z dabrafenibom je treba prekiniti, če je bolnikova telesna temperatura $\geq 38,5$ °C in bolnikove ocenitve glede znakov in simptomov okužbe. Ko mine, je mogoče zdravljenje z dabrafenibom znova začeti ob ustreznih profilaksi z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil ali paracetamola. Če antipiretiki ne zadostajo, je treba razmisлити o uporabi peroralnih kortikosteroidov. Če je zvišana telesna temperatura povezana z drugimi hudimi znaki ali simptomi, je treba zdravljenje z dabrafenibom znova začeti z nižjim odmerkom, ko zvišana telesna temperatura mine in kot je klinično primerno. **Hipertenzija (trametinib ali kombinirano zdravljenje):** Opisana so zvišanja krvnega tlaka tako pri bolnikih, ki so že prej imeli hipertenzijo, kot pri tistih, ki je prej niso imeli. Krvni tlak je treba izmeriti izhodiščno in med zdravljenjem; hipertenzijo je treba obvladovati s standardnim zdravljenjem. **IBP (trametinib ali kombinirano zdravljenje):** V primeru suma na IBP ali pnevmonitis je treba zdravljenje s trametinibom prekiniti; tudi pri bolnikih z novonastalimi ali napredujočimi pljučnimi simptomi ali izvidi, vključno s kašljem, dispnejo, hipoksijo, plevralnim izlivom ali infiltrati, dokler niso opravljene klinične preiskave. Pri bolnikih, ki imajo diagnosticirano z zdravljenjem povezano IBP ali pnevmonitis, je treba zdravljenje s trametinibom trajno končati. **Okvara vida (trametinib ali kombinirano zdravljenje):** Lahko pride do težav, povezanih z motnjami vida, vključno z RPED in RVO. Uporaba trametiniba ni priporočljiva pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli RVO. Če se pojavijo novonastale motnje vida, npr. poslabšanje centralnega vida, zamegljen vid ali izguba vida, je priporočljiva takojšnja oftalmološka ocena. Pri bolnikih z diagnozo RVO, je treba trametinib trajno ukiniti. **Okvara vida (dabrafenib ali kombinirano zdravljenje):** Opisovali so oftalmološke reakcije, vključno z uveitisom, iridociklitisom in/ali iritisom. Bolnike je treba redno kontrolirati glede znakov in simptomov s strani vida (npr. sprememb vida, fotofobije in bolečin v očesu). Prilagajanje odmerka ni potrebno, dokler je očesno vnetje mogoče obvladati z učinkovitimi lokalnimi zdravili. Če se uveitis ne odziva na lokalna očesna zdravila, je treba zdravljenje z dabrafenibom prekiniti, dokler očesno vnetje ni odpravljeno, nato pa ga ponovno uvedi v odmerku, ki je za eno odmerno raven nižji. **Opdoved ledvic (dabrafenib ali kombinirano zdravljenje):** Med zdravljenjem je treba rutinsko določati vrednost kreatinina v serumu. Če se vrednost zviša, je morda treba začasno prekiniti uporabo dabrafeniba, če je to klinično primerno. Uporabe dabrafeniba niso preučili pri bolnikih z insuficienco ledvic (kreatinin > 1,5 x ZMN), zato ga je treba v takšnih okoliščinah uporabljati previdno. **Pankreatitis (dabrafenib ali kombinirano zdravljenje):** Poročali so o primerih pankreatitisa. Nepojasnjene bolečine v trebuhu je treba nemudoma raziskati, vključno z meritvijo amilaze in lipaze v serumu. Ob ponovnem začetku uporabe dabrafeniba po pankreatitisu je treba bolnike skrbno kontrolirati. **Jetni dogodki (trametinib ali kombinirano zdravljenje):** Prvih 6 mesecev po začetku zdravljenja s trametinibom je delovanje jeter priporočljivo kontrolirati na 4 tedne in nato kot je klinično indicirano. **Globoka venska tromboza/pljučna embolija (trametinib ali kombinirano zdravljenje):** Če se pri bolnikih pojavijo znaki pljučne embolije ali globoke venske tromboze, kot so zadilhanost, bolečine v prsnem košu ali zatekanje rok ali nog, mora takoj poiskati zdravniško pomoč. Če gre za življenjsko nevarno pljučno embolijo, je treba bolniku dokončno ukiniti zdravljenje s trametinibom in dabrafenibom. **Hude kožne neželene reakcije:** Pred uvedbo zdravljenja je treba bolnike opozoriti na znake in simptome kožnih reakcij in jih skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki lahko pomenijo, da gre za hudo kožno neželeno reakcijo, mora bolnik prekiniti zdravljenje z dabrafenibom in trametinibom. **Bolezni prebavil (trametinib ali kombinirano zdravljenje):** Poročali so o kolitisu in perforaciji prebavil, vključno s primeri, ki so se končali s smrtjo. Previdnost je potrebna pri uporabi trametiniba pri bolnikih z dejavniki tveganja za perforacijo prebavil, kot so divertikulitis v anamnezi, metastaze v prebavnem traktu ali sočasna uporaba zdravil z znanim tveganjem za perforacijo prebavil. **Sarkoidoza:** Ob diagnozi sarkoidoze je treba razmisлити o ustreznem zdravljenju. Pomembno je, da se sarkoidoza ne interpretira kot napredovanje bolezni. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovite kontracepcijske metode med zdravljenjem in še 2 tedna po prenehanju zdravljenja z dabrafenibom ter še 16 tednov po zadnjem odmerku trametiniba. Dabrafenib lahko zmanjša učinkovitost peroralnih oz. katerikoli hormonskih kontraceptivov, zato je treba uporabiti drug učinkovit način kontracepcije. Trenutno ni znano, ali trametinib vpliva na hormonske kontraceptive. Za preprečitev nosečnosti se bolnicam, ki jemljejo hormonske kontraceptive svetuje, da uporabijo dodaten ali drug način kontracepcije med zdravljenjem in še 16 tednov po prekinitvi zdravljenja s trametinibom. Nosečnice in doječe matere ne smejo dobivati trametiniba. Nosečnice naj ne bi prejemale dabrafeniba, razen če možna korist za mater odtehta možno tveganje za plod. Odlučiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z dabrafenibom, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko. Dabrafenib in trametinib lahko prizadeta plodnost moških in žensk. Moške bolnike, ki jemljejo dabrafenib in/ali trametinib, je treba seznaniti z možnim tveganjem za motnje spermatogeneze, ki so lahko ireverzibilne. Dabrafenib in trametinib imata blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnika je treba seznaniti z možnostjo za utrujenost, omotico in težave z očmi, ki lahko vplivajo na takšne dejavnosti. **Medsorbno delovanje z drugimi zdravili: Zdravilo Tafinlar:** Verjetno je, da zdravila, ki močno zavirajo ali inducirajo CYP2C8 ali CYP3A4, povečajo oz. zmanjšajo koncentracijo dabrafeniba. Če je mogoče, je treba med uporabo dabrafeniba uporabiti druga zdravila. V primeru uporabe dabrafeniba z močnimi zaviralci (npr. ketokonazolom, gemfibrozilom, nefazodonom, klaritromicinom, rifampicinom, sakvinavirjem, telitromicinom, itraconazolom, vorikonazolom, posakonazolom, atazanavirjem) je potrebna previdnost. Izogibajte se sočasni uporabi dabrafeniba z močnimi induktori (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ali šentjanževko (Hypericum perforatum)) CYP2C8 ali CYP3A4. Ne pričakuje se, da bi zdravila, ki spremenjajo pH zgornjega gastrointestinalnega trakta (npr. zaviralci protinske črpalke, antagonisti histaminskih receptorjev H₂, antacidi), zmanjšala biološko uporabnost dabrafeniba. Dabrafenib je induktor encimov in poveča sintezo encimov, ki presnavljajo zdravila. Posledica je manjša plazemska koncentracija zdravil, ki se presnavljajo s temi encimi, kar lahko povzroči izgubo ali zmanjšanje kliničnega učinka teh zdravil. Pričakovati je mogoče medsebojna delovanja s številnimi zdravili, ki se izločajo s presnavljanjem ali aktivnim transportom, a velikost medsebojnega delovanja se razlikuje. To lahko velja za, vendar ni omejeno na našete skupine zdravil: analgetiki (npr. fentanil, metadon), antibiotiki (npr. klaritromicin, doksiciklin), zdravila proti raku (npr. kabazitaksele), antikoagulantni (npr. acenokumarol, varfarin), antiepileptiki (npr. karbamazepin, fenitoin, primidon, valprojska kislina), antipshohtiki (npr. haloperidol), zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. dihidiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil), srčni glikozidi (npr. digoksin), kortikosteroidi (npr. deksametazon, metilprednizolon), protivirusna zdravila proti HIV (npr. amprenavir, atazanavir, darunavir, delaviridin, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir), hormonski kontraceptivi, hipnotiki (npr. diazepam, midazolam, zolpidem), imunosupresivi (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus), statini, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. atorvastatin, simvastatin). Če je njihov terapevtski učinek za bolnika zelo pomemben in če odmerka ni mogoče zlahka prilagoditi glede na kontrolo učinkovitosti ali koncentracije v plazmi, se je tem zdravilom treba izogniti ali jih je treba uporabljati previdno. Tveganje za okvaro jeter po uporabi paracetamola je domnevno večje pri bolnikih, ki sočasno prejemajo induktorje encimov. Pojav indukcije je verjeten po 3 dneh ponavljajočega se odmerjanja dabrafeniba. Po prenehanju uporabe dabrafeniba indukcija mine postopoma. Bolnike je treba spremljati glede toksičnih učinkov; potrebna je lahko prilagoditev odmerjanja navedenih zdravil. **Zdravilo Mekinist:** Zaradi možnosti zvišanja koncentracije trametiniba, je priporočena previdnost pri sočasnem odmerjanju trametiniba in zdravil, ki so močni zaviralci P-g0 (na primer verapamil, ciklosporin, ritonavir, kinidina, itraconazol). Trametinib lahko povzroči prehodno zavrtje substratov BCRP (npr. pitavastatin) v črevesju; to je mogoče omejiti na najmanjšo mero tako, da se ta zdravila in trametinib uporabljata z medsebojnim zamikom (zamik 2 ur). **Neželeni učinki: Dabrafenib v monoterapiji:** **Zelo pogosti** ($\geq 1/10$): papilom, zmanjšana apetit, glavobol, kašelj, navzea, bruhanje, driska, hiperkeratoza, alopecija, izpuščaj, sindrom palmarno-plantarne eritrodisezestije, artralgija, mialgija, bolečine v okončinah, pireksija, utrujenost, mrzlica, astenija. **Pogosti** ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): ploščatocelični karcinom kože, seboroična keratoza, akrohordon (kožni izrastki), bazalocelični karcinom, hipofosfatemija, hiperglikemija, zaprtost, suha koža, srbenje, aktična keratoza, kožne lezije, eritem, fotosenzitivnost, gripi podobna bolezen. **Občasni** ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): nov primarni melanom, preobčutljivost, uveitis, pankreatitis, panikulitis, odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic, nefritis. **Trametinib v monoterapiji:** **Zelo pogosti:** hipertenzija, krvavitve, kašelj, dispneja, driska, navzea, bruhanje, zaprtost, bolečine v trebuhu, suha usta, izpuščaj, akneiformni dermatitis, suha koža, srbenje, alopecija, utrujenost, periferi edemi, zvišana telesna temperatura, zvišana aspartat-aminotransferaza. **Pogosti:** folikulitis, paronihija, celulitis, pustulozen izpuščaj, anemija, preobčutljivost, dehidracija, zamegljen vid, periorbitalni edem, okvara vida, disfunkcija levega prekata, zmanjšanje iztisnega deleža, bradikardija, limfedem, pnevmonitis, stomatitis, eritem, sindrom palmarno-plantarne eritrodisezestije, fisure na koži, razpokana koža, edem obraza, vnetje sluznice, astenija, zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišana kreatin-fosfokinaza v krvi. **Občasni:** horiorreopnacija, papiledem, odstop mrežnice, zapora mrežnične vene, srčno popuščanje, intersticijska bolezen pljuč, perforacija prebavil, kolitis, diareja, fibromialgija. **Kombinirano zdravljenje z dabrafenibom in trametinibom:** **Zelo pogosti:** nazofaringitis, zmanjšana apetit, glavobol, omotica, hipertenzija, krvavitve, kašelj, bolečine v trebuhu, zaprtost, driska, navzea, bruhanje, suha koža, srbenje, alopecija, eritem, artralgija, mialgija, bolečine v okončinah, mišični krči, utrujenost, mrzlica, astenija, periferi edemi, zvišana telesna temperatura, gripi podobna bolezen, gripi podobna bolezen, zvišana vrednost alanin aminotransferaze, zvišana vrednost aspartat aminotransferaze. **Pogosti:** okužba sečil, celulitis, folikulitis, paronihija, pustulozen izpuščaj, ploščatocelični karcinom kože, papilom, seboroična keratoza, nevropatija, anemija, trombotičnost, levkopenija, hiponatremija, hipofosfatemija, hiperglikemija, zamegljen vid, okvara vida, uveitis, zmanjšanje iztisnega deleža, limfedem, hipotenzija, dispneja, suha usta, stomatitis, akneiformni dermatitis, aktična keratoza, nočno znojenje, hiperkeratoza, alopecija, sindrom palmarno-plantarne eritrodisezestije, kožne spremembe, čezmerno znojenje, panikulitis, fisure na koži, fotosenzitivnost, vnetje sluznice, edem obraza, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi, zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze, zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze v krvi. **Občasni:** nov primarni melanom, akrohordon (pecljati fibrom), preobčutljivost, sarkoidoza, horiorreopnacija, odstop mrežnice, periorbitalni edem, bradikardija, pnevmonitis, pankreatitis, kolitis, odpoved ledvic, nefritis. **Redki:** perforacija prebavil. **Neznana pogostnost:** miokarditis, Stevens-Johnsonov sindrom, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS sindrom), generaliziran ekfoliativni dermatitis. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irska **Dodatne informacije in literatura:** Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana. **Način/režim izdajanja zdravil Tafinlar in Mekinist:** Rp/Spec. **Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** januar 2021.**

Viri in literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tafinlar. Januar 2021. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Mekinist. Januar 2021. 3. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. N Engl J Med 2020;383:1139-48. 4. Robert C, Grob JJ, Stroyakovsky D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. N Engl J Med 2019;381:626-36.



* V študiji COMBI-AD je bila po medianem času spremljanja 60 mesecev (dabrafenib in trametinib), oz. 58 mesecev (placebo) ocenjena stopnja ozdravitve 52 % (95-% IZ, 48 %-58 %; dabrafenib in trametinib), in 36 % (95-% IZ, 32 %-41 %; placebo).

V združeni populaciji bolnikov iz študij COMBI-d in COMBI-v je bila stopnja celokupnega preživetja bolnikov v skupini zdravljeni s kombinacijo zdravil dabrafenib in trametinib po 5 letih 34 % (95-% IZ, 30 %-38 %) v primerjavi s 27% (dabrafenib+placebo) in 23 % (vemurafenib).

† Zdravili TAFINLAR in MEKINIST sta v kombinaciji indicirani za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo BRAF V600 in adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov po totalni resekciji melanoma stadija III z mutacijo BRAF V600.^{1,2}



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij



vsak delovni dan od 8. do 15. ure
www.onko-i.si/strokovna_knjiznica

17. ŠOLO MELANOMA SO PODPRLE NASLEDNJE DRUŽBE:

Zlati sponzor:

MSD

Ostali sponzorji:

BRISTOL-MYERS SQUIBB

NOVARTIS

SANOFI GENZYME

ABBOT

SERVIER

BAYER

JANSSEN

AMGEN

TEVA