

# **ENAJSTA ŠOLA O MELANOMU**

dne 20. marca 2015

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

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

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

## **PROGRAM:**

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

- 12.45 – 13.30**      **Kosilo**
- 13.30 – 13.45**      **Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma - kemoterapija**  
asist.dr. Martina Reberšek, dr. med
- 13.45 – 14.05**      **Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma - imunoterapija**  
doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 14.05 – 14.25**      **Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma - tarčna terapija**  
Marko Boc, dr. med
- 14.25 – 14.40**      **Klinična pot obravnave bolnika z melanomom in multidisciplinarni pristop k zdravljenju**  
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.  
doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med
- 14.40 – 15.00**      **Razprava**
- 15.00 – 15.15**      **Odmor**
- 15.15 – 17.30**      **Predstavitev kliničnih primerov bolnikov**
- ~ **Z vidika dermatologa (30 min):**  
Primer 1: Aleksandra Dugonik, dr. med.  
Primer 2: Katarina Šmuc Berger, dr. med.
  - ~ **Z vidika kirurga (30 min):**  
Primer 3: dr. Nebojša Glumac, dr. med.  
Primer 4: prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.
  - ~ **Z vidika internista onkologa (45 min):**  
Primer 5: mag. Tanja Mesti, dr. med.,  
Primer 6: asist.dr. Martina Reberšek, dr. med., Nežka Hribernik, dr. med.  
Primer 7: Milica Miljković, dr.med., mag. Tanja Mesti, dr. med.,
  - ~ **Z vidika radioterapevta (15 min):**  
Primer 8: prof. dr. Primož Strojani, dr. med., mag. Uroš Smrdel, dr. med.
  - ~ **Primer elektrokemoterapije (15 min):**  
Primer 9: dr. Nebojša Glumac, dr. med., prof. dr. Gregor Serša

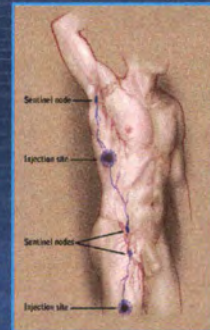
# Maligni melanom

Marko Snoj, Onkološki inštitut Ljubljana

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

William Norris. *Edinb Med Surg J.* 1820

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



MD Anderson Cancer Center

**The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE**

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

**OBJECTIVE:** To compare the results of sentinel-lymph node biopsy (SLNB) with node observation in patients with melanoma.

**DESIGN:** Randomized controlled trial.

**SETTING:** Five tertiary care hospitals.

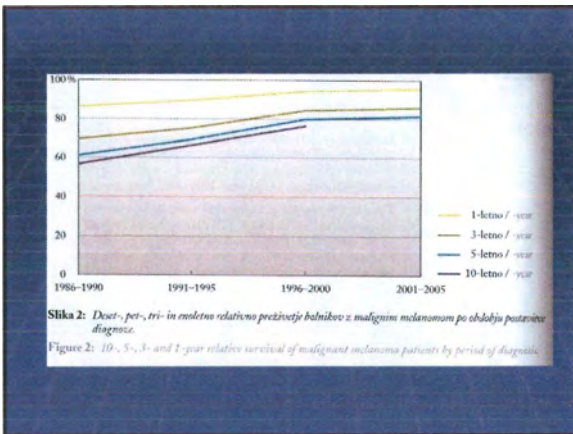
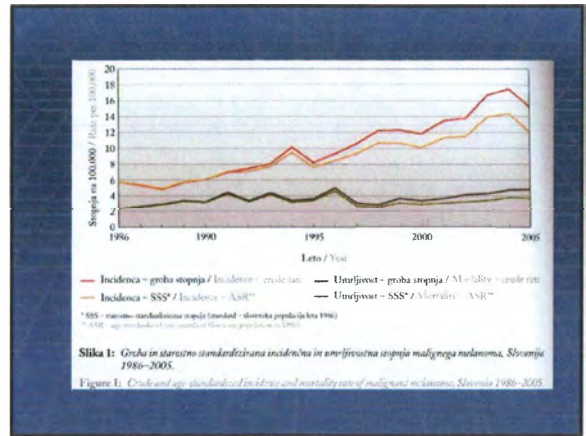
**PATIENTS:** 466 patients with melanoma.

**INTERVENTIONS:** SLNB or node observation.

**MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS:** The SLNB group had a significantly higher rate of lymph node metastases (14.8% vs 10.7%, P = .002). The SLNB group also had a significantly higher rate of regional lymph node metastases (14.8% vs 10.7%, P = .002). The SLNB group had a significantly higher rate of distant lymph node metastases (14.8% vs 10.7%, P = .002). The SLNB group had a significantly higher rate of overall survival (14.8% vs 10.7%, P = .002).

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

Maligni melanom kože (MM) je vse do osemdesetih let veljal v svetu in Sloveniji za relativno redko bolezen (cca 1% vseh rakavih bolnikov). V zadnjih dvajsetih letih pa se stanje spreminja. Incidenca v svetu raste, s podvojitvijo vsakih 6 do 10 let, vzporedno z njo pa žal tudi umrljivost. V Sloveniji letna incidenca MM kože po spolu narašča, pri ženskah nekoliko bolj kot pri moških. Leta 1988 je bila incidenca za moške 5,3, za ženske pa 4,7 (na 100 000), z največjo pogostostjo v srednjem starostnem obdobju. V letu 1999 pa je bila incidenca pri moških 11 in pri ženskah 13. V otroški dobi in adolescenci je relativno redka bolezen. Leta 1988 je bilo število novoodkritih melanomov pri moških 50 in pri ženskah 47, v letu 1999 pa je bilo 106 novoodkritih melanomov pri moških in 134 pri ženskah. V letu 2006 je bilo novoodkritih 194 melanomov pri moških in 199 pri ženskah.



### TNM klasifikacija

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

AJCC 2002, UICC 2002

**05/21/12**

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

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

**Urgence:** The American Joint Committee on Cancer (AJCC) recently proposed major revisions of the tumor-metastases (TNM) categories and stage groupings of cutaneous melanoma. Thirteen cancer centers and four cooperative groups contributed staging and survival data from a total of 30,450 melanoma patients from 19 databases in order to validate this staging proposal.

**Methods:** There were 17,600 melanoma patients with complete clinical, pathologic, and...

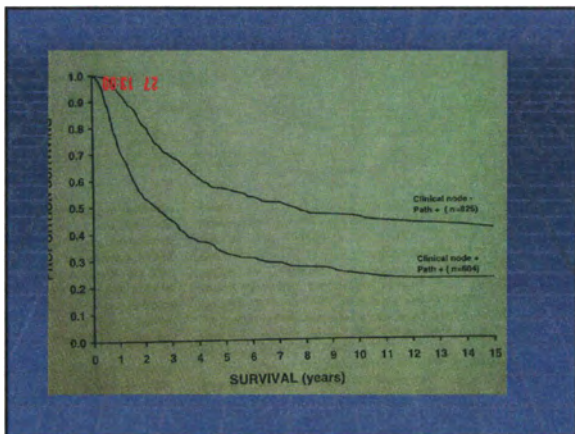
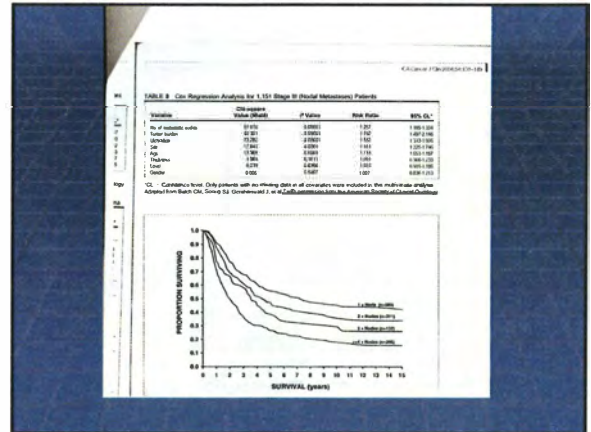
following three independent factors: the number of metastatic nodes, when nodes were clinically occult or clinical, the presence or absence of primary and (3) in the M category, nonvisceral associated with a better survival for cerebral metastases. A marked diverse history of pathologic stage III melanoma started by five-fold differences in 5-y...

### T klasifikacija

T	Debelina	Ulceracija
T1a	< 1.0 mm	ne, Clark II/III
T1b		da ali Clark IV/V
T2a	1.01-2.0 mm	ne
T2b		da
T3a	2.01-4.0 mm	ne
T3b		da
T4a	>4.0 mm	ne
T4b		da

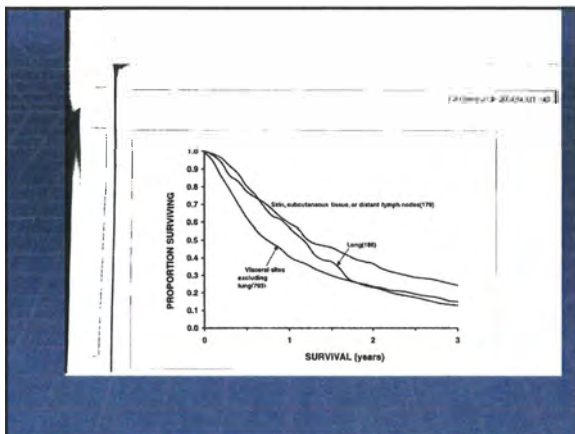
### N klasifikacija

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



### M klasifikacija

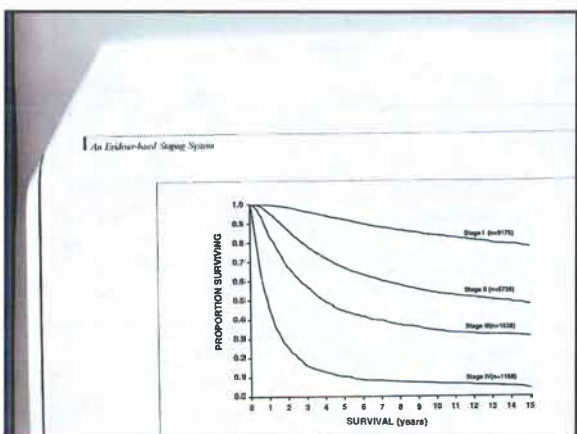
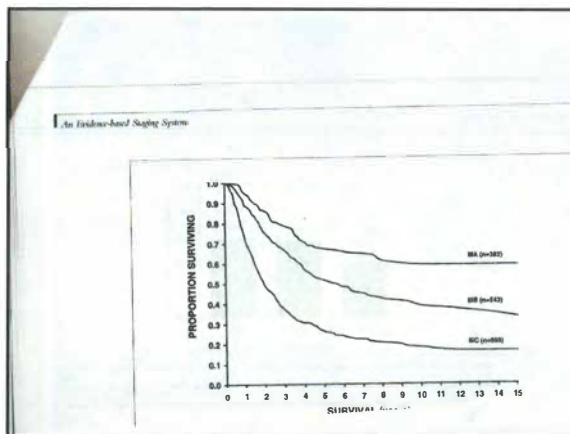
M	Mesto metastaz	Serumska LDH
M 1a	Koža, podkožje, bezgavke	normalna
M 1b	pljuča	normalna
M 1c	Vse druge lokalizacije	normalna
	Katerakoli lokalizacija	zvišana



### Stadij I,II

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

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



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

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

### Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification

Chen, M; Ross, A; Gershenwald, J; Soberg, S; Balch, C; Balch, D; Balch, H; Balch, K; Balch, L; Balch, M; Balch, N; Balch, O; Balch, P; Balch, Q; Balch, R; Balch, S; Balch, T; Balch, U; Balch, V; Balch, W; Balch, X; Balch, Y; Balch, Z; Balch, AA; Balch, AB; Balch, AC; Balch, AD; Balch, AE; Balch, AF; Balch, AG; Balch, AH; Balch, AI; Balch, AJ; Balch, AK; Balch, AL; Balch, AM; Balch, AN; Balch, AO; Balch, AP; Balch, AQ; Balch, AR; Balch, AS; Balch, AT; Balch, AU; Balch, AV; Balch, AW; Balch, AX; Balch, AY; Balch, AZ; Balch, BA; Balch, BB; Balch, BC; Balch, BD; Balch, BE; Balch, BF; Balch, BG; Balch, BH; Balch, BI; Balch, BJ; Balch, BK; Balch, BL; Balch, BM; Balch, BN; Balch, BO; Balch, BP; Balch, BQ; Balch, BR; Balch, BS; Balch, BT; Balch, BU; Balch, BV; Balch, BW; Balch, BX; Balch, BY; Balch, BZ; Balch, CA; Balch, CB; Balch, CC; Balch, CD; Balch, CE; Balch, CF; Balch, CG; Balch, CH; Balch, CI; Balch, CJ; Balch, CK; Balch, CL; Balch, CM; Balch, CN; Balch, CO; Balch, CP; Balch, CQ; Balch, CR; Balch, CS; Balch, CT; Balch, CU; Balch, CV; Balch, CW; Balch, CX; Balch, CY; Balch, CZ; Balch, DA; Balch, DB; Balch, DC; Balch, DD; Balch, DE; Balch, DF; Balch, DG; Balch, DH; Balch, DI; Balch, DJ; Balch, DK; Balch, DL; Balch, DM; Balch, DN; Balch, DO; Balch, DP; Balch, DQ; Balch, DR; Balch, DS; Balch, DT; Balch, DU; Balch, DV; Balch, DW; Balch, DX; Balch, DY; Balch, DZ; Balch, EA; Balch, EB; Balch, EC; Balch, ED; Balch, EE; Balch, EF; Balch, EG; Balch, EH; Balch, EI; Balch, EJ; Balch, EK; Balch, EL; Balch, EM; Balch, EN; Balch, EO; Balch, EP; Balch, EQ; Balch, ER; Balch, ES; Balch, ET; Balch, EU; Balch, EV; Balch, EW; Balch, EX; Balch, EY; Balch, EZ; Balch, FA; Balch, FB; Balch, FC; Balch, FD; Balch, FE; Balch, FF; Balch, FG; Balch, FH; Balch, FI; Balch, FJ; Balch, FK; Balch, FL; Balch, FM; Balch, FN; Balch, FO; Balch, FP; Balch, FQ; Balch, FR; Balch, FS; Balch, FT; Balch, FU; Balch, FV; Balch, FW; Balch, FX; Balch, FY; Balch, FZ; Balch, GA; Balch, GB; Balch, GC; Balch, GD; Balch, GE; Balch, GF; Balch, GG; Balch, GH; Balch, GI; Balch, GJ; Balch, GK; Balch, GL; Balch, GM; Balch, GN; Balch, GO; Balch, GP; Balch, GQ; Balch, GR; Balch, GS; Balch, GT; Balch, GU; Balch, GV; Balch, GW; Balch, GX; Balch, GY; Balch, GZ; Balch, HA; Balch, HB; Balch, HC; Balch, HD; Balch, HE; Balch, HF; Balch, HG; Balch, HH; Balch, HI; Balch, HJ; Balch, HK; Balch, HL; Balch, HM; Balch, HN; Balch, HO; Balch, HP; Balch, HQ; Balch, HR; Balch, HS; Balch, HT; Balch, HU; Balch, HV; Balch, HW; Balch, HX; Balch, HY; Balch, HZ; Balch, IA; Balch, IB; Balch, IC; Balch, ID; Balch, IE; Balch, IF; Balch, IG; Balch, IH; Balch, II; Balch, IJ; Balch, IK; Balch, IL; Balch, IM; Balch, IN; Balch, IO; Balch, IP; Balch, IQ; Balch, IR; Balch, IS; Balch, IT; Balch, IU; Balch, IV; Balch, IW; Balch, IX; Balch, IY; Balch, IZ; Balch, JA; Balch, JB; Balch, JC; Balch, JD; Balch, JE; Balch, JF; Balch, JG; Balch, JH; Balch, JI; Balch, JJ; Balch, JK; Balch, JL; Balch, JM; Balch, JN; Balch, JO; Balch, JP; Balch, JQ; Balch, JR; Balch, JS; Balch, JT; Balch, JU; Balch, JV; Balch, JW; Balch, JX; Balch, JY; Balch, JZ; Balch, KA; Balch, KB; Balch, KC; Balch, KD; Balch, KE; Balch, KF; Balch, KG; Balch, KH; Balch, KI; Balch, KJ; Balch, KK; Balch, KL; Balch, KM; Balch, KN; Balch, KO; Balch, KP; Balch, KQ; Balch, KR; Balch, KS; Balch, KT; Balch, KU; Balch, KV; Balch, KW; Balch, KX; Balch, KY; Balch, KZ; Balch, LA; Balch, LB; Balch, LC; Balch, LD; Balch, LE; Balch, LF; Balch, LG; Balch, LH; Balch, LI; Balch, LJ; Balch, LK; Balch, LL; Balch, LM; Balch, LN; Balch, LO; Balch, LP; Balch, LQ; Balch, LR; Balch, LS; Balch, LT; Balch, LU; Balch, LV; Balch, LW; Balch, LX; Balch, LY; Balch, LZ; Balch, MA; Balch, MB; Balch, MC; Balch, MD; Balch, ME; Balch, MF; Balch, MG; Balch, MH; Balch, MI; Balch, MJ; Balch, MK; Balch, ML; Balch, MN; Balch, MO; Balch, MP; Balch, MQ; Balch, MR; Balch, MS; Balch, MT; Balch, MU; Balch, MV; Balch, MW; Balch, MX; Balch, MY; Balch, MZ; Balch, NA; Balch, NB; Balch, NC; Balch, ND; Balch, NE; Balch, NF; Balch, NG; Balch, NH; Balch, NI; Balch, NJ; Balch, NK; Balch, NL; Balch, NM; Balch, NN; Balch, NO; Balch, NP; Balch, NQ; Balch, NR; Balch, NS; Balch, NT; Balch, NU; Balch, NV; Balch, NW; Balch, NX; Balch, NY; Balch, NZ; Balch, OA; Balch, OB; Balch, OC; Balch, OD; Balch, OE; Balch, OF; Balch, OG; Balch, OH; Balch, OI; Balch, OJ; Balch, OK; Balch, OL; Balch, OM; Balch, ON; Balch, OO; Balch, OP; Balch, OQ; Balch, OR; Balch, OS; Balch, OT; Balch, OU; Balch, OV; Balch, OW; Balch, OX; Balch, OY; Balch, OZ; Balch, PA; Balch, PB; Balch, PC; Balch, PD; Balch, PE; Balch, PF; Balch, PG; Balch, PH; Balch, PI; Balch, PJ; Balch, PK; Balch, PL; Balch, PM; Balch, PN; Balch, PO; Balch, PP; Balch, PQ; Balch, PR; Balch, PS; Balch, PT; Balch, PU; Balch, PV; Balch, PW; Balch, PX; Balch, PY; Balch, PZ; Balch, QA; Balch, QB; Balch, QC; Balch, QD; Balch, QE; Balch, QF; Balch, QG; Balch, QH; Balch, QI; Balch, QJ; Balch, QK; Balch, QL; Balch, QM; Balch, QN; Balch, QO; Balch, QP; Balch, QQ; Balch, QR; Balch, QS; Balch, QT; Balch, QU; Balch, QV; Balch, QW; Balch, QX; Balch, QY; Balch, QZ; Balch, RA; Balch, RB; Balch, RC; Balch, RD; Balch, RE; Balch, RF; Balch, RG; Balch, RH; Balch, RI; Balch, RJ; Balch, RK; Balch, RL; Balch, RM; Balch, RN; Balch, RO; Balch, RP; Balch, RQ; Balch, RR; Balch, RS; Balch, RT; Balch, RU; Balch, RV; Balch, RW; Balch, RX; Balch, RY; Balch, RZ; Balch, SA; Balch, SB; Balch, SC; Balch, SD; Balch, SE; Balch, SF; Balch, SG; Balch, SH; Balch, SI; Balch, SJ; Balch, SK; Balch, SL; Balch, SM; Balch, SN; Balch, SO; Balch, SP; Balch, SQ; Balch, SR; Balch, SS; Balch, ST; Balch, SU; Balch, SV; Balch, SW; Balch, SX; Balch, SY; Balch, SZ; Balch, TA; Balch, TB; Balch, TC; Balch, TD; Balch, TE; Balch, TF; Balch, TG; Balch, TH; Balch, TI; Balch, TJ; Balch, TK; Balch, TL; Balch, TM; Balch, TN; Balch, TO; Balch, TP; Balch, TQ; Balch, TR; Balch, TS; Balch, TT; Balch, TU; Balch, TV; Balch, TW; Balch, TX; Balch, TY; Balch, TZ; Balch, UA; Balch, UB; Balch, UC; Balch, UD; Balch, UE; Balch, UF; Balch, UG; Balch, UH; Balch, UI; Balch, UJ; Balch, UK; Balch, UL; Balch, UM; Balch, UN; Balch, UO; Balch, UP; Balch, UQ; Balch, UR; Balch, US; Balch, UT; Balch, UU; Balch, UV; Balch, UW; Balch, UX; Balch, UY; Balch, UZ; Balch, VA; Balch, VB; Balch, VC; Balch, VD; Balch, VE; Balch, VF; Balch, VG; Balch, VH; Balch, VI; Balch, VJ; Balch, VK; Balch, VL; Balch, VM; Balch, VN; Balch, VO; Balch, VP; Balch, VQ; Balch, VR; Balch, VS; Balch, VT; Balch, VU; Balch, VV; Balch, VW; Balch, VX; Balch, VY; Balch, VZ; Balch, WA; Balch, WB; Balch, WC; Balch, WD; Balch, WE; Balch, WF; Balch, WG; Balch, WH; Balch, WI; Balch, WJ; Balch, WK; Balch, WL; Balch, WM; Balch, WN; Balch, WO; Balch, WP; Balch, WQ; Balch, WR; Balch, WS; Balch, WT; Balch, WU; Balch, WV; Balch, WW; Balch, WX; Balch, WY; Balch, WZ; Balch, XA; Balch, XB; Balch, XC; Balch, XD; Balch, XE; Balch, XF; Balch, XG; Balch, XH; Balch, XI; Balch, XJ; Balch, XK; Balch, XL; Balch, XM; Balch, XN; Balch, XO; Balch, XP; Balch, XQ; Balch, XR; Balch, XS; Balch, XT; Balch, XU; Balch, XV; Balch, XW; Balch, XX; Balch, XY; Balch, XZ; Balch, YA; Balch, YB; Balch, YC; Balch, YD; Balch, YE; Balch, YF; Balch, YG; Balch, YH; Balch, YI; Balch, YJ; Balch, YK; Balch, YL; Balch, YM; Balch, YN; Balch, YO; Balch, YP; Balch, YQ; Balch, YR; Balch, YS; Balch, YT; Balch, YU; Balch, YV; Balch, YW; Balch, YX; Balch, YY; Balch, YZ; Balch, ZA; Balch, ZB; Balch, ZC; Balch, ZD; Balch, ZE; Balch, ZF; Balch, ZG; Balch, ZH; Balch, ZI; Balch, ZJ; Balch, ZK; Balch, ZL; Balch, ZM; Balch, ZN; Balch, ZO; Balch, ZP; Balch, ZQ; Balch, ZR; Balch, ZS; Balch, ZT; Balch, ZU; Balch, ZV; Balch, ZW; Balch, ZX; Balch, ZY; Balch, ZZ

**Abstract**

**Objective:** To revise the staging system for cutaneous melanoma on the basis of data from a re-analyzed American Joint Committee on Cancer (AJCC) Melanoma Staging Database.

**Methods:** The melanoma staging recommendations were made on the basis of a multivariate analysis of 38,746 patients with stages I, II, and III melanoma and 7,072 patients with stage IV melanoma to revise and clarify T1N1M0 classification and stage group criteria.

**Results:** The melanoma staging recommendations were made on the basis of a multivariate analysis of 38,746 patients with stages I, II, and III melanoma and 7,072 patients with stage IV melanoma to revise and clarify T1N1M0 classification and stage group criteria.

**Conclusion:** The melanoma staging recommendations were made on the basis of a multivariate analysis of 38,746 patients with stages I, II, and III melanoma and 7,072 patients with stage IV melanoma to revise and clarify T1N1M0 classification and stage group criteria.

J Clin Oncol 27:4799-4806. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

**Metastasis of malignant melanoma**

Metastasis of malignant melanoma is a common cause of death. The most common sites of metastasis are the lungs, liver, brain, and bone. The following table shows the approximate survival rates for patients with melanoma metastasis to different sites.

Site of Metastasis	Approximate Survival Rate (%)
Lung	10-20
Liver	5-10
Brain	5-10
Bone	10-20

The following table shows the approximate survival rates for patients with melanoma metastasis to different sites.

Site of Metastasis	Approximate Survival Rate (%)
Lung	10-20
Liver	5-10
Brain	5-10
Bone	10-20

**Metastasis of malignant melanoma**


Metastasis of malignant melanoma is a common cause of death. The most common sites of metastasis are the lungs, liver, brain, and bone. The following table shows the approximate survival rates for patients with melanoma metastasis to different sites.

Site of Metastasis	Approximate Survival Rate (%)
Lung	10-20
Liver	5-10
Brain	5-10
Bone	10-20

The following table shows the approximate survival rates for patients with melanoma metastasis to different sites.

Site of Metastasis	Approximate Survival Rate (%)
Lung	10-20
Liver	5-10
Brain	5-10
Bone	10-20






Praktični pristop k pregledu pacienta s pigmentnimi spremembami na koži


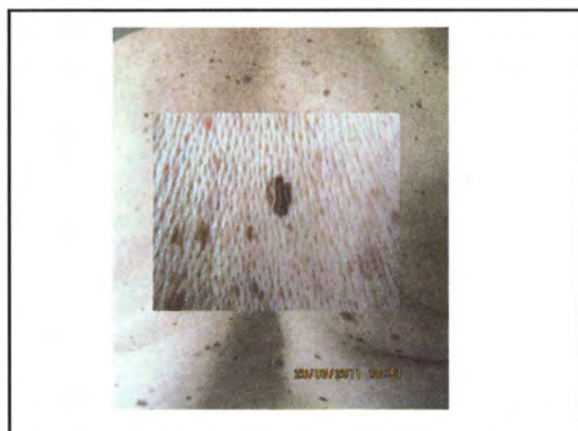
ALEKSANDRA DUGONIK  
Oddelek za kožne in spolne bolezni  
UKC Maribor

odkrivanje melanoma v zgodnjem stadiju



diagnostične in terapevske odločitve na osnovi:

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



diagnostične in terapevske odločitve na osnovi sodobnih epidemioloških spoznanj




Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM

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

**Tveganje (relativno)** je verjetnost, ki se uporablja za prikaz možnosti razvoja bolezni pri dveh različnih skupinah ljudi. Če uporabimo podatke od prij je verjetnost potomecnika, da bo zbolel 10%. Če je relativna verjetnost 2, potem to pomeni, da je možnost druge skupine, da bozbolela 2 krat večja, kot je možnost prve. Pri drugi skupini botakto zbolelookrat več ljudi, to je 20%.

Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: 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:

- 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: 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

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

Število tveganj*	Relativno tveganje (z 1000) (95% CI)
ni eno	2 - 3
enega	3 - 6
več kot enega	10 - 40
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: 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:

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

**Atipični melanocitni nevusi**

\* sindrom atipičnih nevusov / sindrom atipičnevi

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.



Osebe s povečanim tveganjem za razvoj KM

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


Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

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

**Sindrom atipičnih nevusov**

\* z 10 je število KM približno enako kot pri 1000

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



**Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM :**

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


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

Ysao 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:**

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

**Kongenitalni nevusi (KMN)**



\*Tremel V, Baum G, Böhler S. Melanoma risk in congenital melanocytic nevi: a systematic review. Br J Dermatol 2009; 161: 1-8  
\*\*Geller J, Kubota Y, Malmgren M, et al. Influence of nevus size on melanoma risk: a case-control study. JAMA 2008; 299: 2300-2305  
\*\*\*Parslow RA, Hoggins AM, et al. 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)

Phenotypic trait**	Risk ratio	95% CI
Hair color	1.41	(1.26-1.57)
Eye color	1.16	(1.01-1.32)
Eye color	1.62	(1.41-1.84)
Eye color	2.13	(1.89-2.40)
Eye color	1.16	

**Barva kože in las**

\*Garbe C, Buttner P, Weiss J, Seyer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multinational case-control study of the central malignant melanoma Registry of German Dermatological Society. J Invest Dermatol 1994; 102(5): 635-9.  
\*\*Petry E, Scope A, Halperin AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. International Journal of Dermatology 2010; 49: 362-376

**Dejavnik tveganja za razvoj KM:**

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

**KM in druge oblike kožnega raka**

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

**Dejavnik tveganja za razvoj KM:**

- večje pri posamezniku:
  - ki ima vsaj dva sorodnika s KM v prvem kolenu ali več bolj oddaljenih sorodnikov, ki so prav tako oboleli za KM
  - sorodnik s KM, ki se je razvil v povprečju 10-20 let prej kot pri sporadičnih primerih
  - sorodnik/i s številnimi nevusi in KM in / ali rakom pankreasa (CONDA, CD88 autosomno dominantni tip mutacije)
  - sorodniki z multiplimi KM

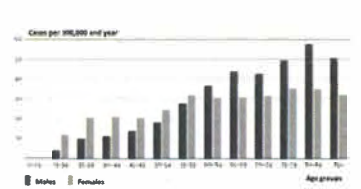
Family history	RR	95% CI
Two	1.74	(1.41-2.16)**
Three	2.41	(1.52-3.72)**
Four	3.21	(1.73-5.93)**
Five	4.15	(2.14-7.68)**
Six	2.39	(1.32-4.34)**
Seven	3.52	(1.97-6.28)**
Eight	4.41	(2.41-7.68)**
Nine	6.02	(3.42-10.5)**
Ten	8.02	(4.52-14.2)**

**Družinska obremenjenost s KM**

Petry E, Scope A, Halperin 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



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.  
Stelzle C, Lohr H. Melanomen epidemiologie und therapie. Clin in dermatology 2011; 27: 37

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

starost

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

Glavni C. Lohr U. Histopatološko raziskovanje človeških človeških kožnih rakov. *Acta Dermatologica* 2009; 27:39

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

Starostna skupina	Spol	Starost															
		0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79
Moški	7	20	0	0	0	1	1	5	14	21	25	27	27	24	19	26	27
Ženske	5	0	0	0	0	1	1	1	5	11	15	19	23	27	34	39	44

### Kaj je dermoskopija ?

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

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

Aktinične okvare kože

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

Sun exposure: Ultraviolet radiation: 2.05 (1.75-2.36)\*  
 Ultraviolet: 0.88 (0.68-1.11)\*  
 Sunburn history: 2.32 (1.73-3.14)\*  
 Tanning salon: 6.96 (4.11-11.00-1.31)\*\*

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

### Strukture v koži

Unna (1885):

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

diagnostične in terapevtske odločitve ob sodobni organizaciji dela



dermatoskopija

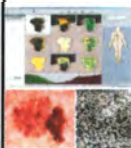
**NI NADOMESTEK HISTOLOGIJE**

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



Nova orodja za diagnostiko MM

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



dermatoskopija

**SENZITIVNOST**  
proporcionalno narašča z izkušnjami  
Argenziano 2004


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



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





primarna in sekundarna preventiva



Primarna preventiva

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

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

Jan Uderman, 32-letni očka dveh deklic

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

Epidemiološka študija /Queensland /vzorec 3772 bolnikov s KM

Carl P. Solis, C. Maloney et al. In Williams H, ed. Evidence-based dermatology, 2<sup>nd</sup> ed Blackwell Publishing, Oxford 2008: 338

**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

Varnost s soncem  
**SMUK POD KLOBUK**





Mag. Ana Štefličič dr. med., Simona Uršič dr. med., mag. Minka Uršičovič


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

Značilnosti raka

Zaščiti pred soncem



**MELANJOM**  
12. najpogostejša vrsta raka v Sloveniji

PREPOZNAJE RAZLIKO med melanomom in nevusom?



Priloga 1 k Zakonu o varstvu pred soncem

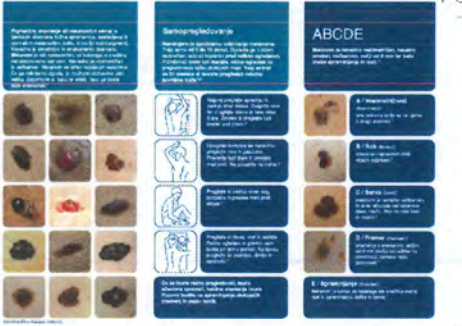
**Priporočila za zakonsko omejitev uporabe solarijev**  
ZSD, maj 2002





Priloga 2 k Zakonu o varstvu pred soncem

**Samopregledovanje**

**ABCDE**





**AAD Skin Cancer Screening Program**

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

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



Tanja Planinšek Ručigaj  
 Dermatovenerološka klinika, UKC Ljubljana

## INDIKACIJE ZA NAPOTITEV V DERMATOONKOLOŠKO AMBULANTO

DERMATOLOŠKA OBOLENJA

Le ¼ bolnikov z dermatološkimi obolenji pride k zdravniku

DERMATOLOŠKA OBOLENJA

- Kožni rak
- Golenja razjeda
- Atopijski dermatitis
- Kontaktna preobutljivost
- Rozacea
- Luskavica

IZBERI NEA PLANI, KDAJ V ŠOLA SE TUPNIŠE

Varno s solncem

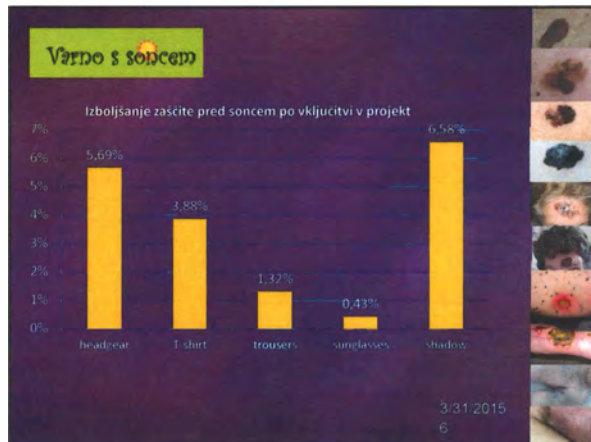
IZBERI KAPO ALI KLOBUK

Varno s solncem

Varno s solncem

Varno s solncem

Varno s solncem



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

3/31/2015  
7

**DAN ZAŠČITE PRED SONCEM**

5 Dnevoj zašlite pred soncem (15. Junij)

- [www.zascitapredsoncem.si](http://www.zascitapredsoncem.si)
- Aplikacija za "pametne telefone"

3/31/2015  
8

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

**Customer Reviews**

Delber app: ★★★★★  
by Vito C.

Lepo varstvena aplikacija, ki zna priti pravi v polnih dneh.

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

**User Reviews**

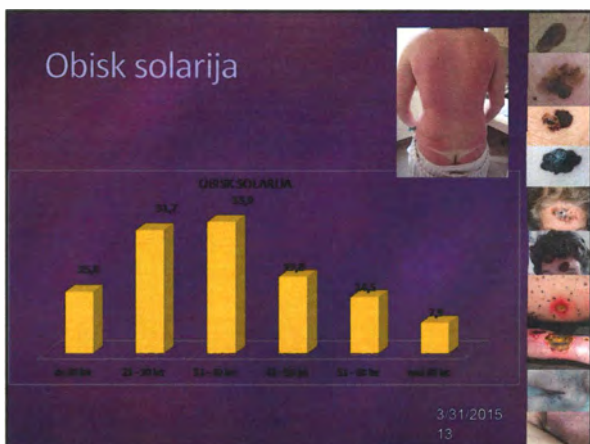
5 star	13
4 star	0
3 star	0
2 star	0
1 star	0

Average rating: 5.0

#Sonce2013  
3/31/2015  
9







- Maj 2002; ZSD predlaga priporočila za zakonsko omejitev uporabe solarijev MZ; 2009 UI RS
  - 15.1.2009 sprejeta regulativa o obvezni minimalni senci v vrtcih
  - V kurikulumu vrtcev je del o gibanju na prostem (pred 10.00) v poletnih mesecih
  - Pravilnik o obveznem izobraževanju in pregledovanju solarijev/zaposlenih v solarijih 2011
- 3-31-2015  
15

- 44% pacientov opazi melanom sama (57,1% žensk : 33,8% moških)
  - 25,3 % zdravniki
  - 18,6% partnerji ( partnerka 26,7% : 8,1% partner)
  - 12,1% ostali
- Epidemiološka študija /Queensland /vzorec 3772 bolnikov s KM

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

umrljivost	2008	2009	2010	2011
	95	124	117	126

- Register raka RS
- Register za melanom (2012)

### NUJNOST NAPOTITVE

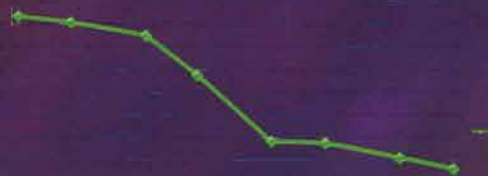
Podatki MZ RS:

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

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

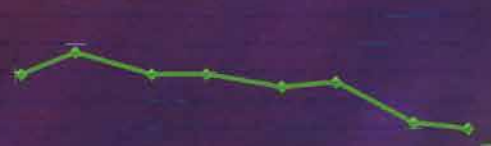
## Čakalne dobe v dermatoonkološki ambulanti DK

po številu čakajočih



## Čakalne dobe v dermatoonkološki ambulanti DK

po dnevih



## Število ambulantnih ur na teden – dermatoonkološka ambulanta DK

let	ure/teden
2008	20
2010	23
2012	29
2014	35-40

## NAPOTITVE – ZAKAJ, ČEMU ?



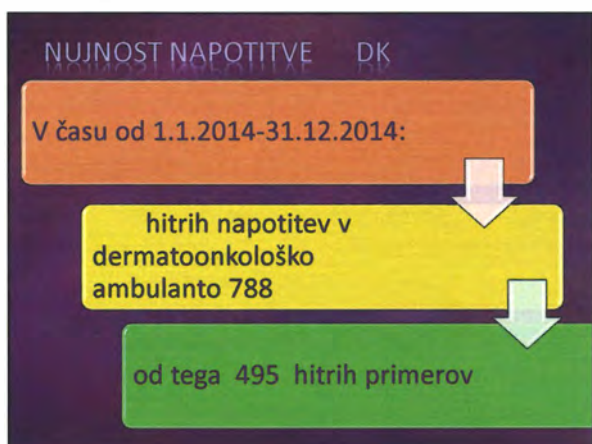
## NAPOTITVE – ZAKAJ, ČEMU ?





### NUJNOST NAPOTITVE

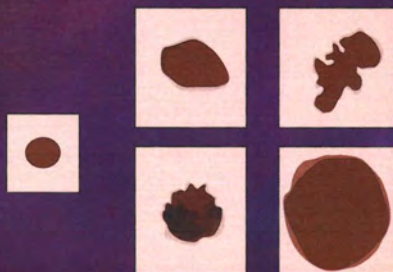
Kategorija	NUJNO	HITRO	REDNO
Čas pregleda	v 24. urah	v treh mesecih	z ZZS dogovorjene čakalne dobe
Način napotitve	napotnica z oznako NUJNO in pisno obrazložitvijo vzroka za nujnost	napotnica z oznako HITRO in pisno obrazložitvijo vzroka za nujnost	z redno napotnico



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

Diagnoza	Običajna napotitev	Izjema
Squamous melanom	hitro	

### SUSPEKTNI MELANOM



### MELANOM



### SUSPEKTNI MELANOM



### LENTIGO MALIGNA



### SUM NA PRIMARNI MELANOM

Suspektna sprememba na koži

↓ v 4 tednih

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

Punch biopsija izjemoma  
(dermatolog, splošni kirurg, plastični kirurg, kirurg onkolog)

↓ v 3 tednih

Standardiziran patohistološki izvid → Stadij

Vir: Vokal, M. et al.: Simptome in znake priča o nastanku melanoma. Glasnik dermatološke družbe Slovenije, 2011

## Spremljanje

- Smernice za bolnike z MELANOMOM

Dermatolog:

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

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

## MELANOM (za pregled ostale kože)



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

## POŠKODBA PIGMENTNEGA NEVUSA



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

## MELANOM V DRUŽINI



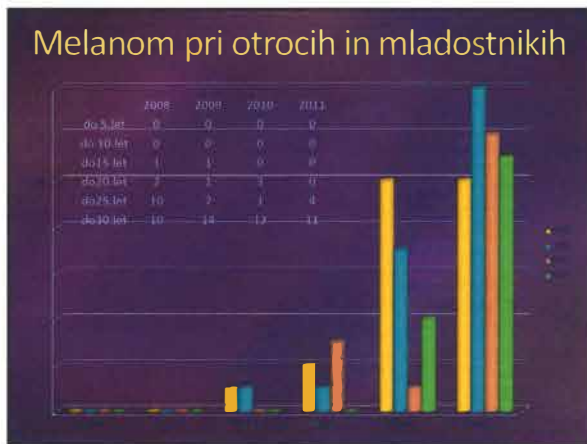
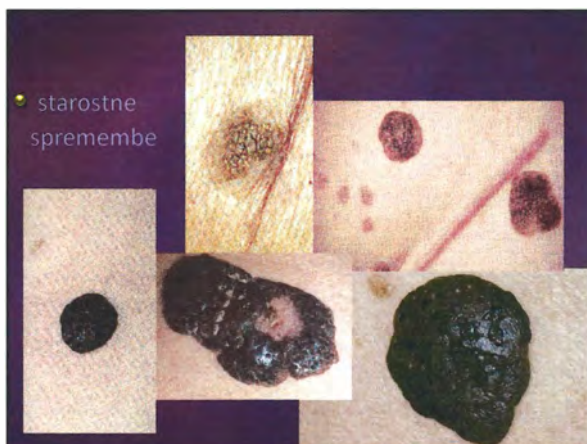
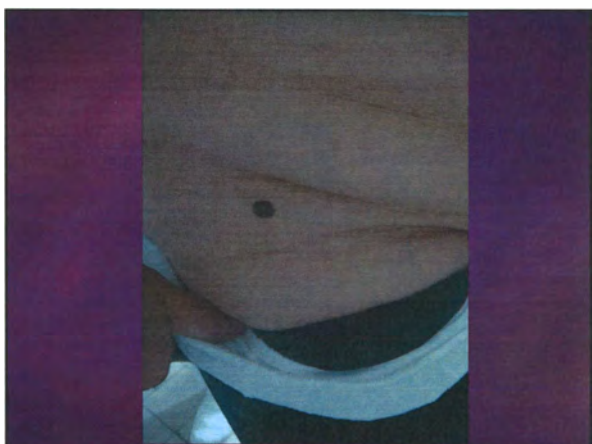
Diagnoza	Običajna napotitev	Izjema
Suspektni melanom	NUJNO	
Melanom (za pregled ostale kože)	3-6. mesecev po eksciziji primarnega	
Poskodba pigmentnega nevusa	REDNO	NUJNO: sum na melanom
Melanom v družini	REDNO	NUJNO: sum na melanom
Limfedem po disekciji bezgavk	REDNO	NUJNO: maligni limfedem

## LIMFEDEM PO DISEKCIJI BEZGAVK



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





## ŠT. ČAKAJOČIH

Otroška - znamenja	jan.13	jun.13
	129	161

## Najkrajša pričakovana ČD v dnevih

Otroška - znamenja	jan.13	jun.13
	113	207

## KONGENITALNI NEVUSI



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

## NEMELANOMSKI KOŽNI RAK:





## BCC

### Nerizični BCC:

- dermatolog: terapija
- osebni zdravnik nadaljne kontrole

### Srednje rizični BCC:

- dermatolog: kontrole: 1x/letno, 3 leta

### Visoko rizični BCC:

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

## SCC

### Nerizični SCC

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

### Visoko rizični SCC:

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

Diagnoza	Običajna napotitev	Izjema
Pigmentirane madeži	RED/BCO	1. rizični: dermatolog; 2. rizični: dermatolog; 3. rizični: dermatolog ali dermatologsko ambulanco 1. rizični: osebni zdravnik
Kontuzijski nevrovi	RED/BCO	1. rizični: dermatolog; 2. rizični: dermatolog ali na izjemno zgodnjih lokacijah: dermatolog; 3. rizični: dermatolog
Demecantoidni kožni celi	RED/BCO	1. rizični: dermatolog; 2. rizični: dermatolog ali dermatologsko ambulanco
AK: Bowen	RED/BCO	1. rizični: dermatolog; 2. rizični: dermatolog ali dermatologsko ambulanco; 3. rizični: dermatolog ali dermatologsko ambulanco
Prekanceriozne aktinične karatoze	RED/BCO	1. rizični: dermatolog; 2. rizični: dermatolog ali dermatologsko ambulanco; 3. rizični: dermatolog ali dermatologsko ambulanco

## AKTINIČNE KARATOZE



## AKTINIČNE KERATOZE

### Posamezne AK:

- dermatolog: terapija
- osebni zdravnik nadaljne kontrole

### Več AK:

- dermatolog individualno; 1x/letno

## NAVODILA BOLNIKU

- Samoopazovanje
- Zaščita pred soncem

## SMERNICE

dermatologi, onkologi, kirurgi, patologi

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

3/31/2015  
68

## Šola prepoznavanja melanoma in drugih kožnih tumorjev

jesen 2015, predavalnica DK

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

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

3/31/2015  
70

Tanja Planinšek Ručigaj

# Hvala za pozornost

INDIKACIJE ZA NAPOTITEV V DERMATOONKOLOŠKO AMBULANTO

## Slikovne preiskave pri bolnikih z malignim melanomom

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

marec 2014

## Slikovne preiskave pri MM

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

## Slikovne preiskave

### Morfološke :

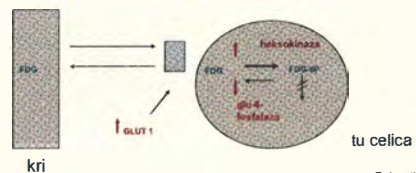
- ❖ UZ
- ❖ Rtg
- ❖ CT
- ❖ MR

### Funkcionalne:

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

## PET/CT

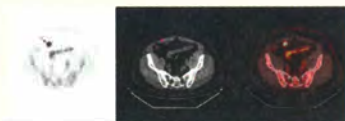
- ❖ uporaba FDG (fluor - deoksi glukoza)
- ❖ oddaja pozitronov, detekcija in pretvorba v signal
- ❖ povišan metabolizem glukoze v malignih tumorjih



Z dovoljenjem dr. Vidergar

## PET/CT

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

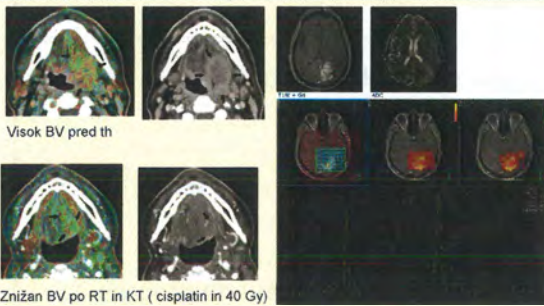


## PET/CT- lažno pozitivno kopičenje

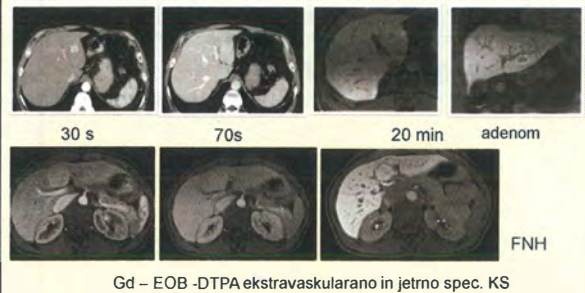
- ❖ po punkciji ali oper. posegu (celjenje rane)
- ❖ fiziološko
- ❖ rastni faktorji (kopičenje v kostnem mozgu in vranici)
- ❖ benigne lezije (priželjc, paratroid. adenom, ginekomastija, polipi, miomi)
- ❖ po radio in/ali kemoterapiji
- ❖ artefakti



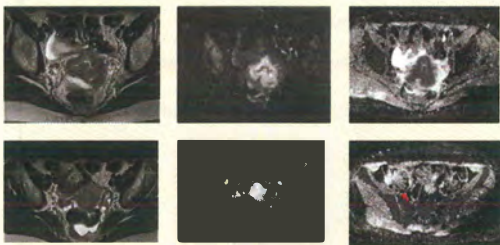
## Perfuzija, Spektroskopija



## MR – specifična KS



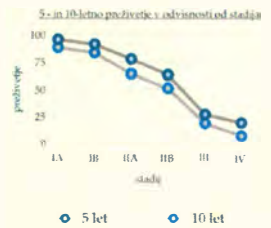
## MR-difuzija (DWI)



Restrikcija prostega gibanja molekul vode v tkivu

## Napovedni dejavniki -MM

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



## Postopek ob sumu na MM

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

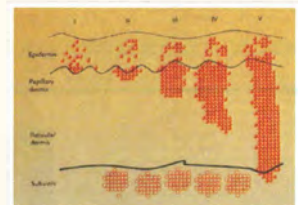


Hobanec in sivi, Kalcinik plus, Ol, 2007

## Biopsija varovalne bezgavke (BVB)

Je indicirana pri vseh bolnikih z MM, ki so:

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



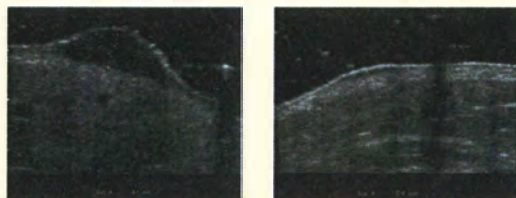
Clarkov nivo invazije. (Thompson, Textbook of Melanoma, 2011)

## Pomen UZ preiskave

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

Hartland C.C. et al. Br J Dermatol. 2000  
Binder M. et al. Eur J Cancer. 1997

## UZ – primarni MM

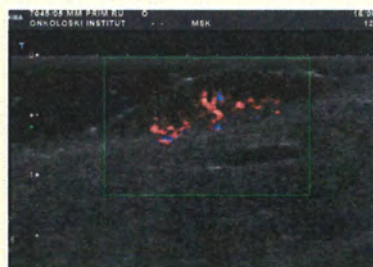


4 mm

0.4 mm

UZ izgled MM

## Primarni MM - prekrvavitev



## UZ- primarni MM

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

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

## Biopsija varovalne bezgavke(SNB)

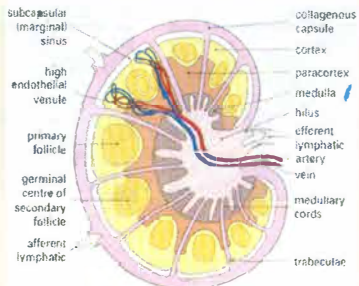
- ❖ je minimalno invazivna
- ❖ zanesljivo pokaže prizadetost regionalnih bezgavk
- ❖ opredeli bolnike z okultnimi metastazami, pri katerih nato napravimo terapevtsko disekcijo celotne bezgavčne lože

Morton et al Arch Surg. 1992

## UZ bezgavčne lože

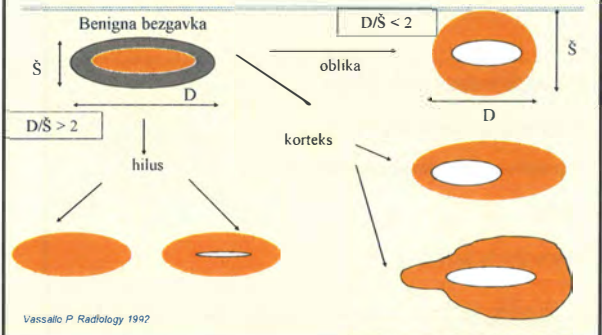
- ❖ Neinvazivna metoda
- ❖ Relativno poceni
- ❖ Dostopna
- ❖ Izmerimo največji premer bezgavke
- ❖ Odvisna od izvajalca

## Reaktivna bezgavka



Roit Immunology 2000

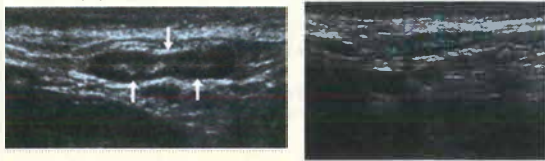
## Spremembe v bezgavkah



Vassallo P Radiology 1997

## UZ- Benigna bezgavka

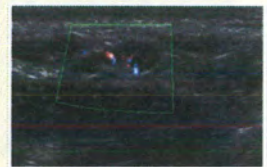
- ❖ Razmerje dolžina/ širina > 2
- ❖ Hiperehogen hilus
- ❖ Hilusni tip prekrvavitve



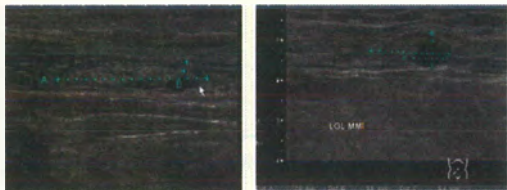
## Benigna bezgavka - UZ



Hilusni tip prekrvavitve



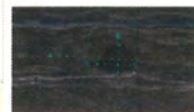
## Maligna bezgavka



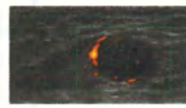
## Maligna bezgavka



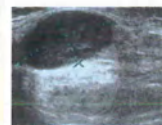
reaktivna bezgavka



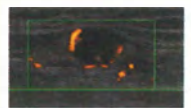
lokalno zadebeljen korteks



asimetričen hilus



spremenjeno razmerje D/š



periferna prekrvavitve

## UZ- bezgavčna loža

- Občutljivost UZ preiskave, da prepozna zasevke v VB je 24%
- Specifičnost 88%
- Pozitivna napovedna vrednost 45%
- Negativna napovedna vrednost 76%
- Občutljivost UZ- TIAB, da v UZ spremenjeni bezgavki prepozna zasevek je 58%
- Specifičnost 100%
- Pozitivna napovedna vrednost 100%
- Negativna napovedna vrednost 78%

## UZ- bezgavčna loža

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

Rossi *et al.* Jom Surg Oncol 2003

Starić E. An Surg Oncol. 2005

## Slikovne preiskave za zamejitev MM

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

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

## UZ region. bezgavčne lože- follow up

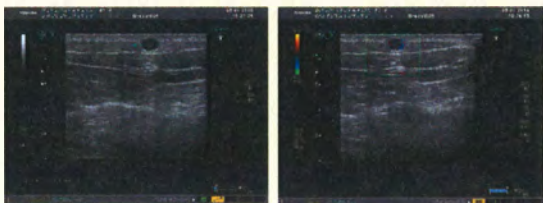
- ❖ UZ preiskava regionalne bezgavčne lože je visoko občutljiva
- ❖ Bolj občutljiva od palpacije
- ❖ + TIAB : dokončna dg
- ❖ Podaljšuje preživetje
- ❖ Različna senzitivnost, specifičnost



Bianchi, et al. Campo 2006

Met. Section Dec 2007

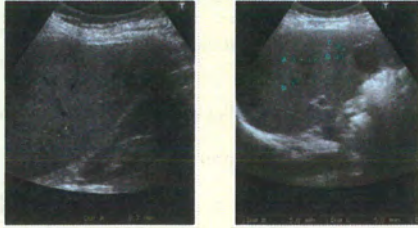
## In-transit metastaza



## Razsoj MM

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

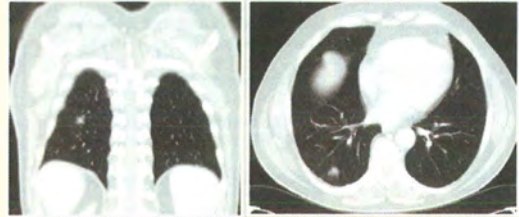
## UZ preiskava trebuha - MM



UZ – jetrne metastaze

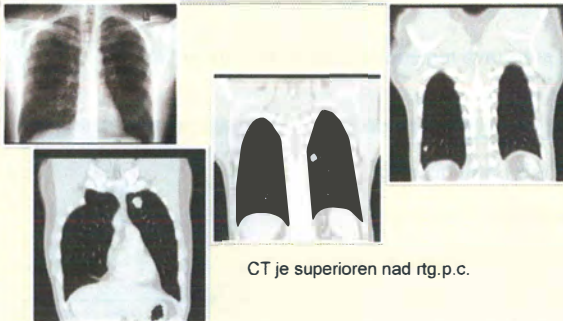
## Ponovitev bolezni- CT

MM najpogosteje zaseva v pljuča



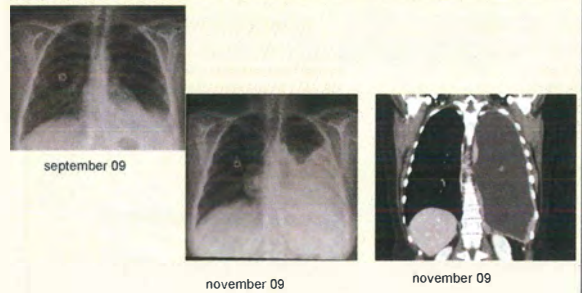
CT- pljučna metastaza

## Progres pljuča



CT je superioren nad rtg.p.c.

## MM- plevra



september 09

november 09

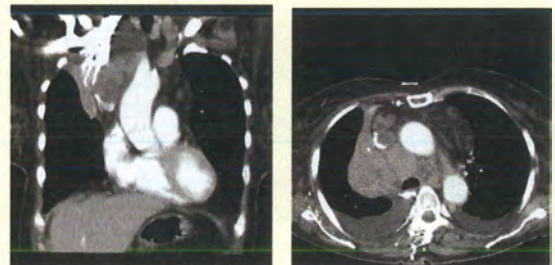
november 09

## Razsoj mediastinum



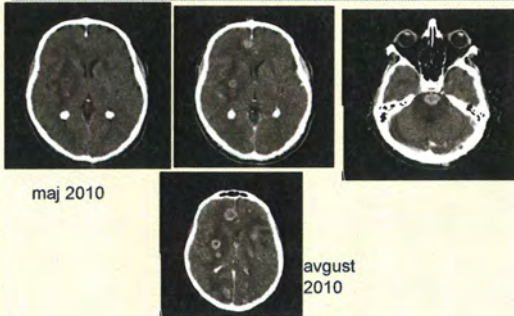
mediastinalne bezgavke in posledična obstrukcija

## Sindrom zgornje vene cave

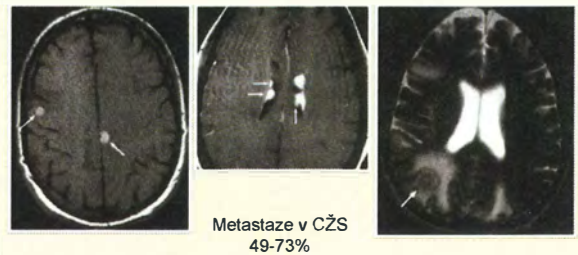




## MM- progres v CŽŠ

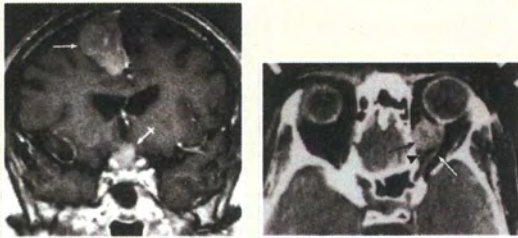


## MM- možganske metastaze



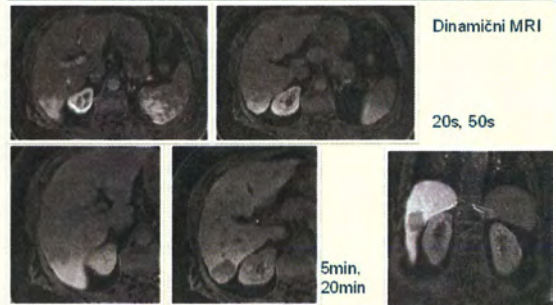
©2001 by Radiological Society of North America

## MM – infiltracija dure in orbite



©2001 by Radiological Society of North America

## MM – ponovitev bolezni

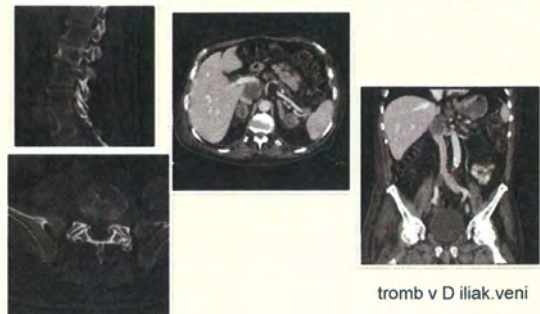


## Ponovitev bolezni - CT

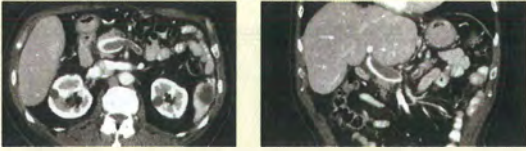


Metastaza L ingvinalno

## Ponovitev bolezni



## Naključna najdba

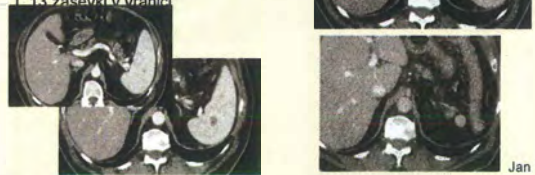


Tromboza lienalne v. in v. portae

## Primer

L. 2009 MM, Breslow 4,5, uceracija

- Neg bezgavke
- L. 12 resekcija podkožne metastaze
- L. 13 zasevki v vranici



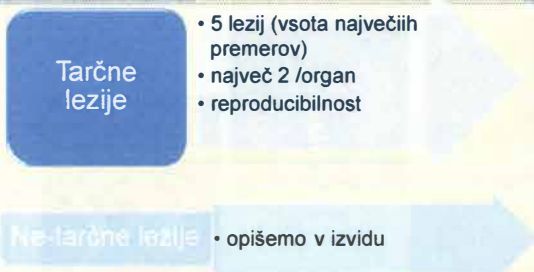
## Zakaj potrebujemo kriterije za oceno odgovora (response evaluation)

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

## RECIST - response evaluation criteria in solid tumors

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

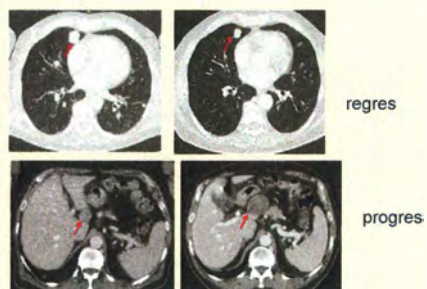
## RECIST- osnovna preiskava



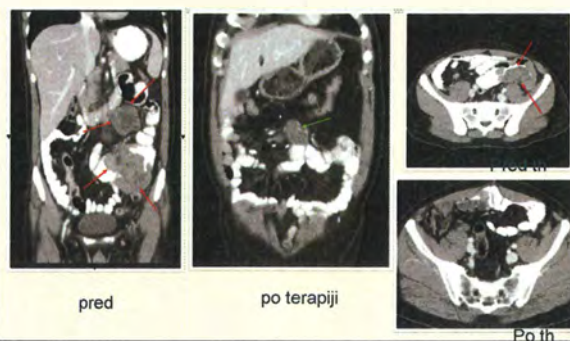
## Ocena odgovora na zdravljenje

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

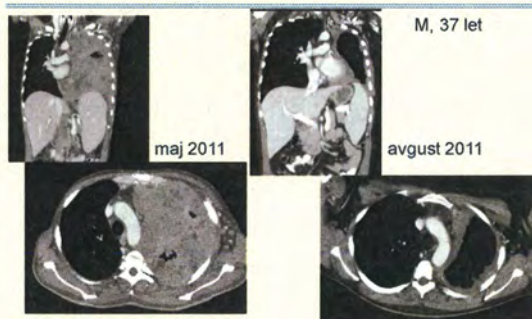
## Ocena odgovora na terapijo



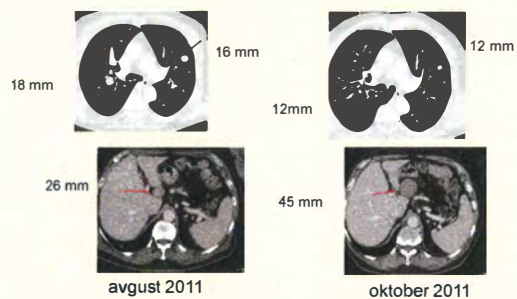
## RECIST - regres



## Odgovor na zdravljenje – biološko zdravilo



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





HVALA ZA POZORNOST



## VLOGA PATOLOGA V DIAGNOSTIKI MELANOMA

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

### VLOGA PATOLOGA V DIAGNOSTIKI MELANOMA - PREGLED PREDAVANJA -

-  ZAKAJ JE HISTOLOŠKA ANALIZA MELANOCITNIH LEZIJ LAHKO PROBLEMATIČNA
-  HISTOLOŠKI KRITERIJI ZA MELANOM
-  HISTOLOŠKE RAZLIČICE MELANOMA
-  STANDARDIZIRANI HISTOLOŠKI IZVID

#### Nekaj dejstev o melanocitnih lezijah

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

**Maligna lezija, opredeljena kot benigna**

- Dezmoplastični/nevrotropni melanom
- Nevoidni melanom
- Spizoidni melanom

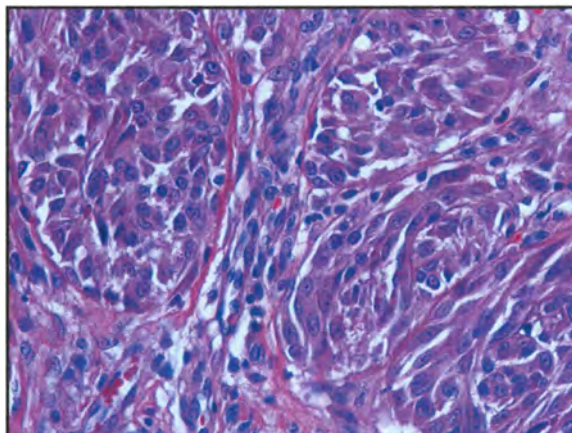
**Benigna lezija, opredeljena kot maligna**

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

#### Nekaj dejstev o melanocitnih lezijah



#### SPEKTER SPITZOIDNIH LEZIJ



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

*Peđram Geronzi, MD,\*†; Klaus Bousah, MD;†; Alistair Cochran, MD;§; Martin G. Cook, MD;‡; Lynn M. Duncan, MD;\*; Patrick E. Elder, MB, ChB, FRC, FRCR;†; Douglas R. Fuller, MD,\*;†;†; Joan Guitart, MD,\*; Philip E. LeBoit, MD;‡; Martin C. Mihm, Jr, MD,\*; Victor G. Prieto, MD, PhD;§; Michael S. Rabkin, MD, PhD,\*; Richard A. Scolyer, MD;§§; Xiaowei Xu, MD, PhD;‡; Sooh Jung Yun, MD, PhD;\*\*\*; Richard Obregon, BA;†; Pedram Yazdan, MD,\*; Chebea Cooper, BA;†; Bing Bing Weitzer, MS;††; Alfred Rademaker, PhD;††† and Raymond L. Barnhill, MD§*

**Abstract:** Predicting clinical behavior of atypical Spitz tumors remains problematic. In this study, we assessed interobserver agreement of diagnosis by 13 expert dermatopathologists for atypical Spitz tumors (n = 75). We determined which histomorphologic features were most heavily weighted for their diagnostic significance by the experts and also which histomorphologic features had a statistically significant correlation with clinical outcome. There was low interobserver agreement among the experts in categorizing lesions as malignant versus nonmalignant (P < 0.001). The histomorphologic features that were given the most diagnostic significance by the

experts were recognition of the epidermal, atypical, minimally high-grade cytologic atypia, and mitotic rate. Conversely, the histomorphologic features that experts correlated with disease progression, frequent mitoses, deep nodules, asymmetry, high-grade cytologic atypia, and ulceration. The presence and/or pattern of pericyclic spread, consumption of the epidermis, and lymphoid aggregates demonstrated an association with clinical behavior. The results support the assertion that there is a lack of consensus in the assessment of atypical Spitz tumors by expert dermatopathologists. Importantly, many features used to distinguish melanocytic melanomas from nevi were not useful in predicting the behavior of atypical Spitz tumors. This study may provide some guidance regarding histologic assessment of these melanocytic tumors.

From the Department of Dermatology, Brigham Young University School of Medicine, Utah Valley University, Provo, Utah (Geronzi); Department of Pathology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY (Barnhill); Department of Pathology and Laboratory Medicine, Dermatology,

Key Words: melanoma, atypical Spitz tumor, Spitz tumor, Spitz nevus, atypical melanoma, immunohistochemistry  
*Am J Surg Pathol 2014;38:638-645*

### ATYPICAL SPITZ TUMOR - Konceptualni problem -



- PAGETOIDNA PROLIFERACIJA
- PORABA EPIDERMISA
- MATURACIJA
- LIMFATIČNI AGREGATI

↓  
**NIMAJO NAPOVEDNE VREDNOSTI**

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

*Bryan Geronzi, MD, Beth Beilfuss, BS, Joan Guitart, MD, and Peđram Geronzi, MD*

**Abstract:** The use of molecular diagnostic methods such as fluorescence in situ hybridization (FISH) for challenging melanocytic neoplasms is becoming more widespread. In light of the diagnostic difficulty they pose, spitzoid melanocytic neoplasms constitute an area of equal potential utilization. In this study, we aimed to evaluate the utility of the currently used cytogenetic FISH probe assay in a group of immunophenotypically melanocytic. On the basis of consecutive genetic hybridization data, copy number losses at chromosome 9p21 have been recognized in a

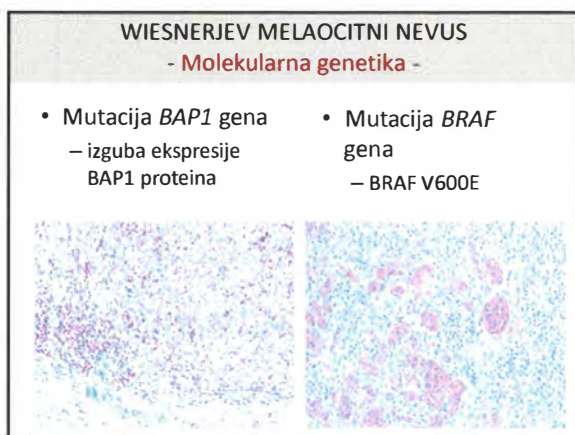
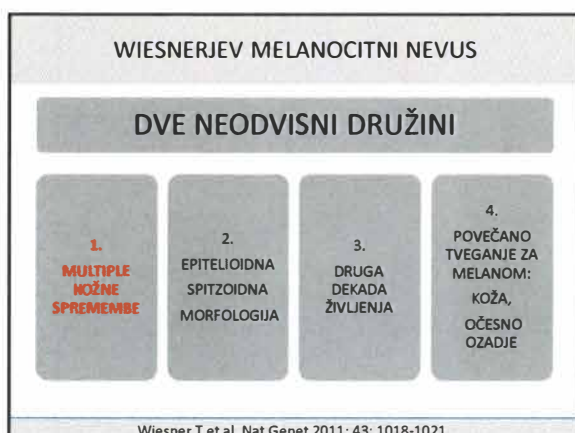
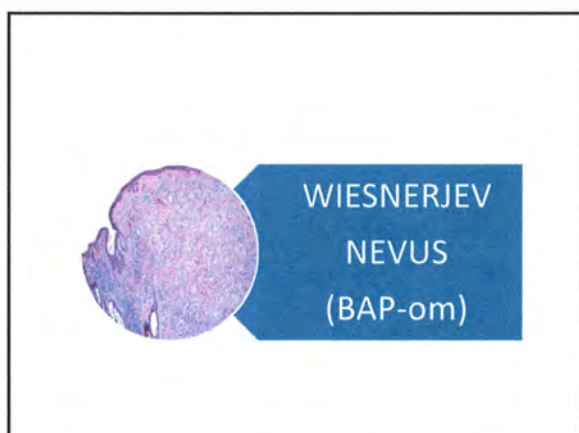
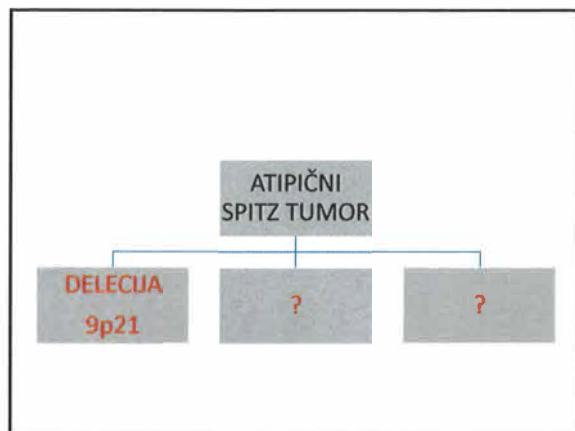
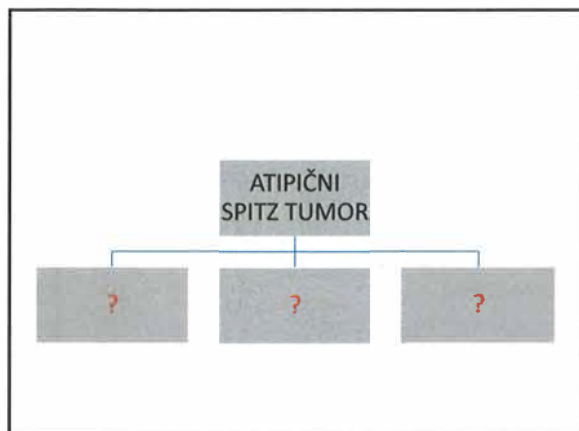
complementary to the standard melanoma FISH assay. Hence, in this study, we validated the efficacy of 9p21 copy as a diagnostic FISH assay in melanocytic, and demonstrated its complementary effect to the standard FISH assay. 9p21 may be particularly helpful in lesions with atypical morphology.

**Key Words:** spitzoid melanoma, FISH, 9p21  
*Am J Surg Pathol 2012;36:31-39*

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

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

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



## WIESNERJEV MELANOCITNI NEVUS



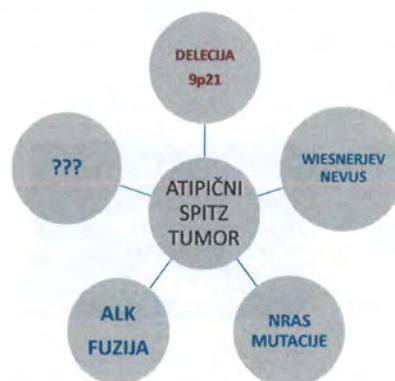
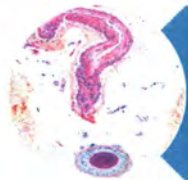
Wiesner T et al. Am J Surg Pathol 2012; 36: 818-830.

## MELANOCITNI IN OSTALI TUMORJI Z MUTACIJO BAP1

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

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

## ATIPIČNI SPITZ TUMOR



 NAJPOGOSTEJŠI  
VZROKI  
NEUSTREZNIH  
DIAGNOZ

## Najpogostejši vzroki neustreznih diagnoz

- Neustrezen vzorec za histološko preiskavo
- Neustrezni klinični podatki
- Pomanjkanje izkušenj patologa
- Subjektivnost histoloških parametrov za oceno melanocitnih sprememb



NEUSTREZEN  
VZOREC

DELNE EKSCIZIJA/BIOPSIJA

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




KLINIČNI  
PODATKI


KLINIČNI  
PODATKI

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

Melanocitni nevusi na posebnih mestih



Arhitekturne in citološke posebnosti,



ki na običajnih mestih niso prisotne!

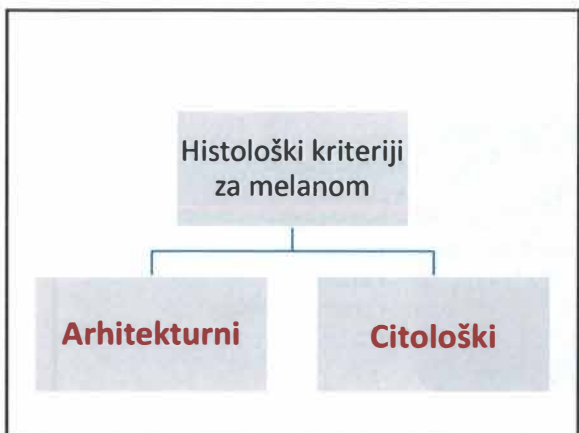
Klinični podatki so **KLJUČNI** za ustrezno vrednotenje histoških vzorcev





Melanom praviloma vznikne znotraj epidermisa.

Primarni intradermalni melanomi so izjemno redki



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

Histološke različice melanoma

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

Histološke različice melanoma

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

### Desmoplastični melanom

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

Klinična diagnoza pogosto neznačilna!

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

JOHN CONLEY, MD, RAFFAELLE LAITTE, MD, AND WILLIAM ORR, MD

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

Cancer 1971; 28: 914-936

Richard J. Reed, MD  
Donald H. Lerner, MD

### Neurotropic melanoma

A variant of desmoplastic melanoma

**ABSTRACT:** We report a group of unusual cutaneous tumors that we have classified as neurotropic melanoma. For this classification we have chosen the criteria of histologic and immunohistochemical features. The neurotropic melanoma is a cutaneous tumor which is histologically characterized by the presence of melanin, multiple mitoses, and cytologic features of malignancy. In some cases the tumor is characterized by its "neurotropic" appearance, by poorly defined nevi, and by its situation in a site of peripheral nerve. In other cases the tumor is characterized by its histologic features, including the presence of melanin, multiple mitoses, and a stroma with features of malignancy. In some cases the tumor is characterized by its histologic features, including the presence of melanin, multiple mitoses, and a stroma with features of malignancy. In some cases the tumor is characterized by its histologic features, including the presence of melanin, multiple mitoses, and a stroma with features of malignancy.

Am J Surg Pathol 3: 301-311, 1979

### Cutaneous Desmoplastic Melanoma

Reappraisal of Morphologic Heterogeneity and Prognostic Factors

Klaus J. Busam, MD,\* Ursi M. Jundt, MPH,† Amanda J. Hammon, MS,‡ Jennifer N. Wright, BA,\* William G. Hawkins, MD,§ David G. Coit, MD,¶ and Marc S. Brady, MD

**Abstract:** Desmoplastic melanoma (DM) is a variant of melanoma which has been characterized by its histologic heterogeneity and its tendency to recur locally. The histologic heterogeneity of DM is characterized by the presence of melanin, multiple mitoses, and cytologic features of malignancy. In some cases the tumor is characterized by its histologic features, including the presence of melanin, multiple mitoses, and a stroma with features of malignancy. In some cases the tumor is characterized by its histologic features, including the presence of melanin, multiple mitoses, and a stroma with features of malignancy.

J Clin Oncol 2004; 22: 1318-1324

### Desmoplastic melanoma: čisti vs. mešani

- Čisti
  - >90% dezmoplazije
- mešani
  - 10-90% dezmoplazije

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

Continuing Medical Education Article

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

**Background:** There is disagreement about the histologic and prognostic heterogeneity of desmoplastic melanoma (DM). Specifically, there is disagreement about the histologic heterogeneity of DM and about the prognostic heterogeneity of DM. The histologic heterogeneity of DM is characterized by the presence of melanin, multiple mitoses, and cytologic features of malignancy. In some cases the tumor is characterized by its histologic features, including the presence of melanin, multiple mitoses, and a stroma with features of malignancy.

J Clin Oncol 2004; 22: 1318-1324

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


Author	Number of PDM patients	Number and percentage of PDM patients with + RLN	Number of MDM patients	Number and percentage of MDM patients with + RLN
Hoskins et al. (MDA) <sup>1</sup>	82	1 (1%)	38	2 (5%)
Pravda et al. (MDA) <sup>2</sup>	46	1 (2%)	22	3 (14%)
George et al. (MDA, this study)	17	0	27	3 (11%)
Total	105	2 (1.8%)	87	8 (9.1%)

MGA, M. D. Anderson Cancer Center; MDM, mixed dermal/plastic melanoma; MDA, New York Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; PDM, pure dermal/plastic melanoma; + RLN, regional lymph nodes positive for metastatic melanoma at the time of initial surgical staging; SLN, sentinel lymph node; USA, University of Virginia Health System.  
<sup>1</sup>The number of patients who were staged by SLN biopsy is not indicated.  
<sup>2</sup>All patients in this study were staged by SLN biopsy.  
 [SLN biopsy was the initial surgical staging procedure in greater than 80% of surgically staged patients.]

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



**Katere podatke vsebuje histopatološki izvid pri melanomu?**



STANDARDIZIRANI IZVIDI S PODROČJA KIRURŠKE PATOLOGIE TUMORJEV

STANDARDIZIRANI IZVIDI S PODROČJA KIRURŠKE PATOLOGIE TUMORJEV

**Koža, lokacija: Melanom**

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

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

**NEODVISNI HISTOLOŠKI NAPOVEDNI DEJAVNIKI**

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

**Debelina melanoma (Breslow)**

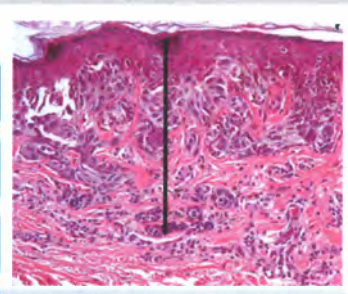
Najpomembnejši neodvisni napovedni dejavnik

Osnova za določanje stadija T

Merimo v milimetrih, na eno decimalno mesto

Princip merjenja:

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



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

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

Azzola MF et al, 2003

### ULCERACIJA

- ODSOTNOST EPIDERMISA NAD TUMORJEM

Stage	Stage	TMA	DESCRIPTION	Stage
IA	IA	T1a	Maximum thickness ≤ 0.5 mm, no ulceration, no lymphovascular invasion, no mitoses	IA
IB	IB	T1b	Maximum thickness ≤ 1.0 mm, no ulceration, no lymphovascular invasion, no mitoses	IB
IC	IC	T1c	Maximum thickness ≤ 1.0 mm, ulceration, no lymphovascular invasion, no mitoses	IC
IIA	IIA	T2a	Maximum thickness ≤ 2.0 mm, no ulceration, no lymphovascular invasion, no mitoses	IIA
IIB	IIB	T2b	Maximum thickness ≤ 2.0 mm, ulceration, no lymphovascular invasion, no mitoses	IIB
IIIC	IIIC	T2c	Maximum thickness ≤ 2.0 mm, ulceration, lymphovascular invasion, no mitoses	IIIC
IIIA	IIIA	T3a	Maximum thickness ≤ 4.0 mm, no ulceration, no lymphovascular invasion, no mitoses	IIIA
IIIB	IIIB	T3b	Maximum thickness ≤ 4.0 mm, ulceration, no lymphovascular invasion, no mitoses	IIIB
IIIC	IIIC	T3c	Maximum thickness ≤ 4.0 mm, ulceration, lymphovascular invasion, no mitoses	IIIC
IIIA	IIIA	T4a	Maximum thickness > 4.0 mm, no ulceration, no lymphovascular invasion, no mitoses	IIIA
IIIB	IIIB	T4b	Maximum thickness > 4.0 mm, ulceration, no lymphovascular invasion, no mitoses	IIIB
IIIC	IIIC	T4c	Maximum thickness > 4.0 mm, ulceration, lymphovascular invasion, no mitoses	IIIC

### SKLEPI

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

## Maligni melanom – kirurško zdravljenje

Marko Hočevar  
Onkološki inštitut

## Primarna lezija - histologija

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

## Melanom - kirurgija

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

## Primarna lezija - radikalna ekscizija

- [Veronesi U](#) N Engl J Med. 1988 ;318(18):1159-62.
  - <2 mm 1-3 cm
- [Balch CM](#) Ann Surg Oncol. 2001 ;8(2):101-8.
  - 1-4 mm 2-4 cm
- [Ringborg U](#) Cancer. 1996 ;77(9):1809-14.
  - 0,8-2 mm 2-5 cm
- [Thomas JM](#) N Engl J Med. 2004 ;350(8):757-66.
  - > 2 mm 1-3 cm
- [Haigh PJ](#) Can J Surg. 2003 Dec; 46(6): 419-26.
- [Zitelli JA](#) J Am Acad Dermatol. 1997 ;37(3):422-9.
  - Večina <1,5 mm
    - 6 mm (83%)
    - 9 mm (95%)
    - 12 mm (97%)

## Primarna lezija

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

## Primarna lezija - radikalna ekscizija

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

## Melanom - kirurgija

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

## Melanoma TNM Classification

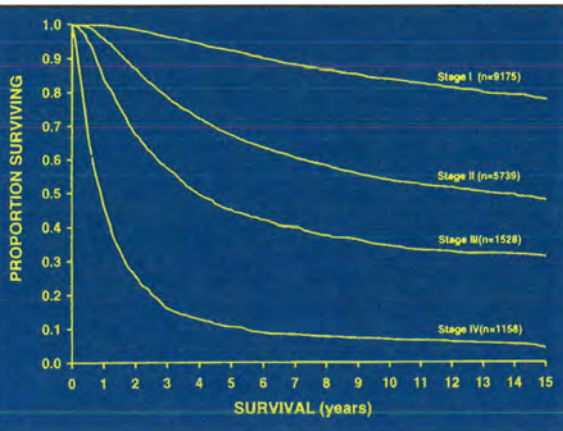
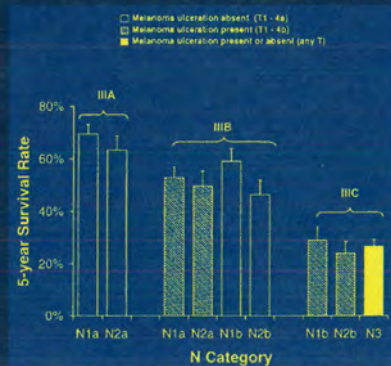
N1	1 node	a micrometastasis b macrometastasis
N2	2-3 nodes	a micrometastasis b macrometastasis c in transit met(s)/satellite(s) without metastatic nodes
N3	4 or more metastatic nodes or matted nodes, or in transit met(s)/satellite(s) with metastatic nodes	

## Melanom – regionalne metastaze

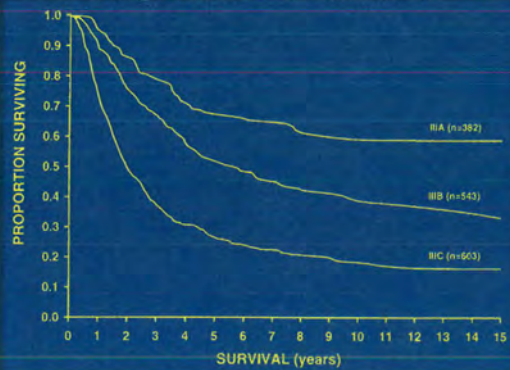
- Najpomembnejši prognostični dejavnik
- 65% bolnikov → sistemski razvoj

Shaw HM Pathology 1985; 17: 271-274

## Regionalne metastaze



## Regionalne metastaze



## Regionalne metastaze

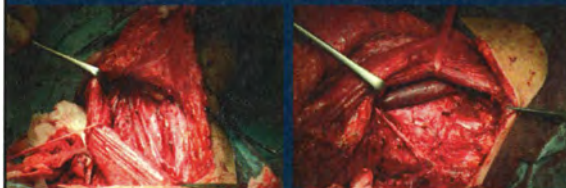
### Klinično ugotovljene

- Radikalna limfadenektomija
  - En blok odstranitev celotne bezgavčne lože

### Klinično okultne

- SLNB (biopsija sentinel bezgavke)

## Vratna limfadenektomija



- Nivoji I-III
- Nivoja V, V



## Radikalna limfadenektomija

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

## Aksilarna limfadenektomija

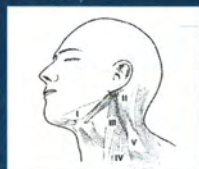
- Kompletna
  - Nivoji I-III



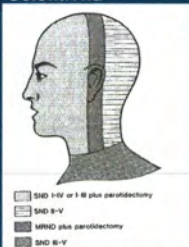
## Vratna limfadenektomija

### Kompletna

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



### Selektivna



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

## Ingvinalna limfadenektomija

- Superficialna (ingvinalna )
- Globoka (ingvinoiliakalna)



## Biopsija sentinel bezgavke

- Nuklearna medicina
- Kirurgija
- Patologija
- Bolnik



## Biopsija sentinel bezgavke

patologija

serijsko rezanje  
imunohistokemija  
RT-PCR

## Biopsija sentinel bezgavke

Nuklearna medicina



limfoscintigrafija



## Biopsija sentinel bezgavke

Bolnik



individualni pristop  
minimalno invaziven  
↑ histopatološka občutljivost

## Biopsija sentinel bezgavke

kirurgija



## Biopsija sentinel bezgavke

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



## Melanom - kirurgija

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

## Metastazektomija

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

## In transit metastaze

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



## Melanom - kirurgija

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



# MESTO RADIOTERAPIJE V ZDRAVLJENJU MELANOMA

Primož Strojan

Sektor radioterapije  
Onkološki inštitut Ljubljana  
20.3.2015

## UVOD

### PRVE IZKUŠNJE:

- Primitivne obsevalne naprave
- Nepoznavanje radiobioloških značilnosti
- Napredovali tumorji

**RT = neučinkovita → pallacija**

## UVOD

### 70 leta – OBNOVLJENO ZANIMANJE ZA RT:

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



## UVOD

### RT DANES:

- Najbolj učinkovit ne-kirurški način zdravljenja
- Lokoregionalno zdravljenje



**INTEGRALNI DEL  
MULTIDISCIPLINARNE  
OBRAVNAVE BOLNIKOV Z  
MELANOMOM**

## RADIOBIOLOGIJA

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

## RADIOBIOLOGIJA

### INTRINZIČNA RADIOSENZIBILNOST

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

## RADIOBIOLOGIJA

### FRAKCIONACIJA

#### So visoke doze/fr res učinkovitejše???

##### ➤ le ena randomizirana raziskava: RTOG 83-05

(Sause et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20: 429-32)

- RT režim (126 bol.): 50 Gy/20 fr vs. 32 Gy/4 fr
- brez razlike v deležu odgovorov na RT (PO+DO  $\cong$  60%)
- ni podatkov o trajanju odgovorov

## INDIKACIJE ZA RT

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

## INDIKACIJE

### RT KOT PRIMARNO ZDRAVLJENJE

#### REDKO:

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

## LENTIGO MALIGNA MELANOM



Harwood AR. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9: 1019-47.  
Schmid-Wendtner MH et al. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 477-82.

Farshad A et al. Br J Dermatol 2002; 146: 1042-6.

**RT LMM JE UČINKOVIT NAČIN ZDRAVLJENJA S KURATIVNIM POTENCIALOM**

**ALTERNATIVA KIRURGIJI, KADAR BI TA POVZROČILA POMEMBNO FUNKCIONALNO IN/ALI KOZMETIČNO OKVARO**

## INDIKACIJE

### ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

#### Po operaciji:

- primarnega tumorja
- področnih metastaz

## INDIKACIJE

### ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

**Po operaciji primarnega tumorja:**  
visoko tveganje za lokalno ponovitev po sami KRG

- bližnji/pozitiven resekcijski rob (re-operacija ni možna)
- zgodnji ali multipli lokalni recidivi
- obsežna satelitoza

Johanson CR et al. Cancer 1983; 51: 2-11.  
Kelly JW et al. Ann Surg 1984; 200: 75-80.  
Leon P et al. Arch Surg 1991; 126: 146-149.  
Slevens G et al. Cancer 2000; 88: 88-94.  
Cooper JS et al. Cancer J 2001; 7: 498-503.

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

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

- *mukozni* melanom G&V

## MUKOZNI MELANOM



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

Terapija izbora: KIRURGIJA  
 → LRR ≈50%

RT:  
 ▶ verjetno izboljša LK  
 še posebej po neradikalni resekciji

- ±
- veliki primarni Tu
- perinevralna invazija
- primarni Tu v nosni votlini/obnosnih sinusih

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

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

## INDIKACIJE ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

### Po operaciji področnih zasevkov v bezgavkah

- Neradikalna operacija
  - Ekstrakapsularno širjenje Tu
  - Premer prizadete bezgavke ≥3→4 cm
  - Multiple prizadete bezgavke ≥1→3
  - Recidiv po predhodni operaciji
- } RR ≤60%

Surgery			Surgery plus radiotherapy		
Author, year <sup>ref</sup>	No of pts	Nodal basin recurrence (%)	Author, year <sup>ref</sup>	No of pts	Nodal basin recurrence (%)
<i>Parotid &amp; neck</i>			<i>Parotid &amp; neck</i>		
Bayes, 1986 <sup>54</sup>	28	50	Ang et al., 1994 <sup>62</sup>	95	8
Calahorra et al., 1989 <sup>55</sup>	287	15	O'Brien et al., 1997 <sup>63</sup>	45	7
O'Brien et al., 1997 <sup>63</sup>	107	19	Shen et al., 2006 <sup>64</sup>	21	14
Shen et al., 2007 <sup>65</sup>	196	14	Ballo et al., 2002 <sup>66</sup>	160	8
Pidhorecky et al., 2001 <sup>52</sup>	44	43	Stojan et al., 2012 <sup>67</sup>	45	18
Stojan et al., 2010 <sup>67</sup>	42	40	<b>Total</b>	<b>366</b>	<b>10</b>
<b>Total</b>	<b>704</b>	<b>20</b>			
<i>Avilla</i>			<i>Avilla</i>		
Bowsher et al., 1986 <sup>51</sup>	22	14	Ballo et al., 2002 <sup>66</sup>	89	10
Calahorra et al., 1989 <sup>55</sup>	438	15	Bushle et al., 2009 <sup>68</sup>	200	10
Pidhorecky et al., 2001 <sup>52</sup>	116	30	<b>Total</b>	<b>289</b>	<b>10</b>
Kretschmer et al., 2001 <sup>53</sup>	63	10			
<b>Total</b>	<b>639</b>	<b>17</b>			
<i>Grain</i>			<i>Grain</i>		
Bowsher et al., 1986 <sup>51</sup>	16	8	Ballo et al., 2004 <sup>69</sup>	40	23
Kisaini et al., 1987 <sup>56</sup>	14	34	Goljović-Horvat et al., 2012 <sup>70</sup>	36	14
Calahorra et al., 1989 <sup>55</sup>	276	17			
Hughes et al., 2000 <sup>71</sup>	132	19			
Pidhorecky et al., 2001 <sup>52</sup>	93	19			
Kretschmer et al., 2001 <sup>53</sup>	104	34			
Allan et al., 2008 <sup>72</sup>	72	8			
<b>Total</b>	<b>757</b>	<b>20</b>			
<i>All sites</i>			<i>All sites</i>		
Bowsher et al., 1986 <sup>51</sup>	66	15	Burmeister et al., 1995 <sup>57</sup>	26	12
Calahorra et al., 1989 <sup>55</sup>	1001	16	Cory et al., 1997 <sup>58</sup>	42	21
Miller et al., 1992 <sup>59</sup>	55	18	Sivonen et al., 2008 <sup>60</sup>	174 <sup>a</sup>	11
Monson et al., 1993 <sup>61</sup>	68	52	Cooper et al., 2010 <sup>61</sup>	40 <sup>b</sup>	8
Pidhorecky et al., 2001 <sup>52</sup>	253	28	Fulermann et al., 2001 <sup>73</sup>	58	16
Mayer et al., 2002 <sup>74</sup>	140	34	Chang et al., 2006 <sup>75</sup>	54	12
Hawkeson et al., 2007 <sup>76</sup>	108	31	Burmeister et al., 2006 <sup>77</sup>	234	7
Agrawal et al., 2009 <sup>78</sup>	106	41	Ballock et al., 2006 <sup>79</sup>	466	9
<b>Total</b>	<b>1777</b>	<b>23</b>	Henderson et al., 2009 <sup>80</sup>	123	18
			Agrawal et al., 2009 <sup>78</sup>	509	10
			<b>Total</b>	<b>1726</b>	<b>11</b>

Strojan P, Radiol Oncol 2010.

## INDIKACIJE ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

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

Stadij III,  
 Visoko tveganje za RR

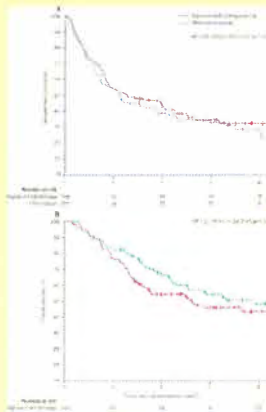
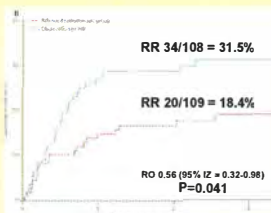
KRG

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

OBS

RT

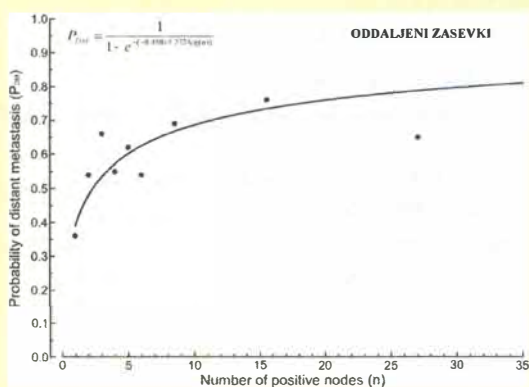
FUP mediana = 40 mes



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



## KDAJ ne obseva i)



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

## INDIKACIJE

### ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

DRAVJENJE REIDUANE OENI

#### Po V

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

#### Po te ni no ne s rezni opera lji

eks izija lini no evi entne bez a ne eta taze



po rebna je doda na bolj ob ežna opera lja ki pa ni izvedljiva ali nanjo bolnik ne prisane

(Ballo et al, Head Neck 2005)

## INDIKACIJE

### RT KOT DE P IATIVNE A DRAVJENJA

#### KDAJ

##### > kir r lja

- ni ožna neoperabilni zasevki labo plošno sanje bolnika
- ni selna ipil zasevki loranska prtzadeos

#### KAJ

vse vrse zasevkov ožni bez av ni kos ni vis eralni

#### AKAJ



anjšati zna e pto e  
i j povzro a bolezen

## INDIKACIJE

### ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

#### NATIČNI ZASEVKI

- ≤1 cm → >85% PO Overgaard J et al, R&O 1986;5:183-92. Bentzen SM et al. R&O 1989;16:169-76.
- >5 cm → <30% PO

#### MOŽGANSKI ZASEVKI

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

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

## INDIKACIJE

### ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

#### KOSTNI ZASEVKI

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

#### ZASEVKI KI POVZROČAJO KOMPRESIJO HRBTENJAČE

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

## KAKO OBSEVAMO

#### telekobalt / linearni pospeševalnik / RTG fotoni / elektroni

#### RT režimi:

##### A/ KURATIVEN NAMEN

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

##### B/ PALIATIVEN NAMEN

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



RT REŽIM prilagojen:

- BOLNIKU
- KLINIČNI SITUACIJI

- 1) KIRURGIJA
- 2) Neradikalna KRG in/ali neu□□dni p□□□n□s□□ni dejavniki □ ADJUVANTNO zdravljenje
- 3) RT □ u□ln□v□□ (k□rativna, pallativna)  
□ varna

N□□□□□□□□□□ DEL  
**MULTIDISCIPLINARNE OBRAVNAVE**  
BOLNIKOV □ MELANOMOM

# Adjuvantno sistemsko zdravljenje melanoma

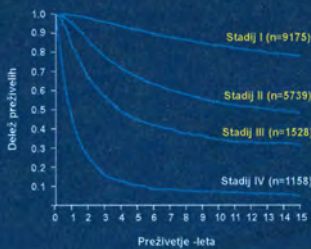
Doc.dr. Janja Ocvirk, dr.med.

## BOLNIKI Z VISOKIM TVEGANJEM ZA PONOVIŠEV BOLEZNI PO AJCC

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

J Clin Oncol 2011; 29: 3632-3643

## 15-LETNO PREŽIVETJE PO STADIJIH

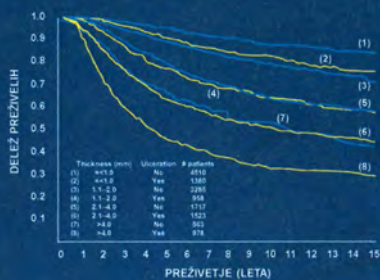


Reproduced with permission from BA

## ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

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

## 15-LETNO PREŽIVETJE GLEDE NA DEEBELINO IN ULCERACIJO



\*Stage I and II only

J Clin Oncol 2011; 29: 3632-3643

## PREIZKUŠANI NAČINI ADJUVANTNEGA ZDRAVLJENJA

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

## ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

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

## REZULTATI E1684

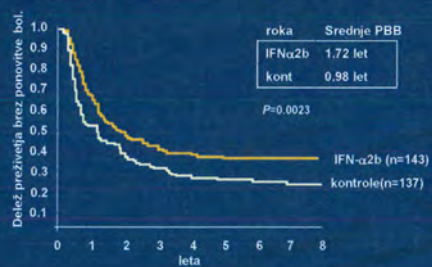
Vpliv visokodoznega IFN- $\alpha$ 2b pri 6.9 letnem sledenju:

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

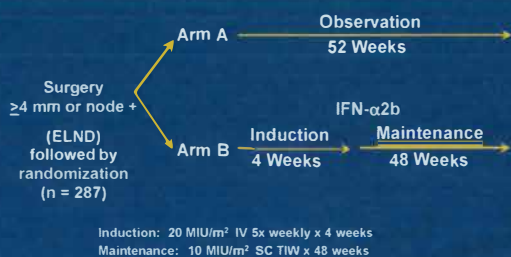
## REZULTATI KLINIČNIH RAZISKAV

Cooperative Registry	n	dosage	Treatment group / duration	DFS	Impact on group: PI OS
ECOG 1684 Kirkwood	T4, N1	28 <sup>1</sup>	IFN $\alpha$ 2b 20 MIU/ M2/D IVd mo 10 MIU/ M3 SC TIW for 41 mo vs placebo	0.43	0.69 yrs
NCCIG 83/052 Grogan	T3-4, N1	262	IFN $\alpha$ 2b 20 MIU/ M2/D IM TIW 31 mo vs placebo	0.37	0.43 yrs
WHO #16 Gonzalez	N1-2	441	IFN $\alpha$ 2b 3 MIU/ D SC TIW 3 yrs vs placebo	0.37	0.43 yrs
FORTC 1851 Kirkwood	T3-4, N1	830	IFN $\alpha$ 2b 20 MIU/ M2/D SC QOD 41 mo vs IFN $\alpha$ 2b 10 mg/ D SC QOD 41 yr	0.37	0.43 yrs
E1690 Intergroup Kirkwood	T4, N1	642	IFN $\alpha$ 2b 20 MIU/ M2/D IVd mo 10 MIU/ M3 SC TIW 41 mo vs 3 MIU/ D SC TIW 2 yrs	0.37	0.43 yrs
E1694 Intergroup Kirkwood	T4, N1	880	IFN $\alpha$ 2b 20 MIU/ M2/D IVd mo 10 MIU/ M3 SC TIW 41 mo vs GMR vs dose 376 vs GMR + IFN $\alpha$ vs IFN $\alpha$ vs GMR	0.37	0.43 yrs
ECOG 2696 Kirkwood	T4, N1, M1	107	IFN $\alpha$ 2b 20 MIU/ M2/D IVd mo 10 MIU/ M3 SC TIW 41 mo vs GMR vs dose 376 vs GMR + IFN $\alpha$ vs IFN $\alpha$ vs GMR	0.37	0.43 yrs

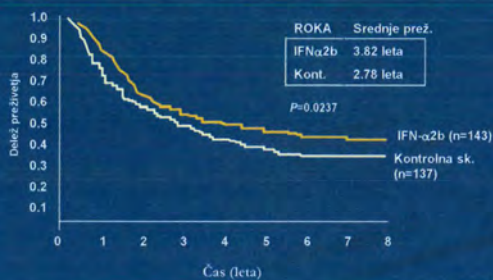
## PREŽIVETJE BREZ PONOVIJE BOLEZNI



## E1684: ZASNOVA KLINIČNE RAZISKAVE



## CELOKUPNO PREŽIVETJE





## RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE

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

## Učinkovito zdravljenje

je mogoče le z:

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

## NAJPOGOSTEJŠI NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA z IFN- $\alpha$ 2b

### Simptomi

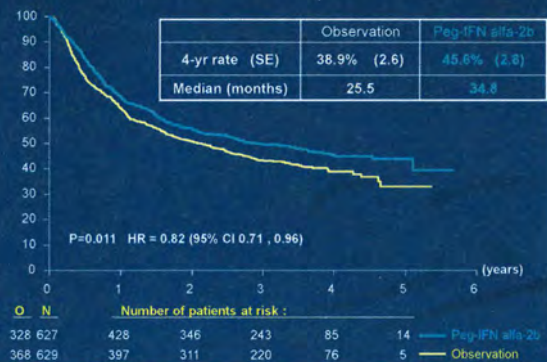
- Fatigue
- Mialgija
- Glavobol
- ↑ TT
- Mrzlica
- Nausea/Vomiting
- Diareja
- Spr. volje/depresija
- Anoreksija

Gripozni sindrom

### Znaki

- Neutopenija/
- ↑ AST/ALT
- Alopecija

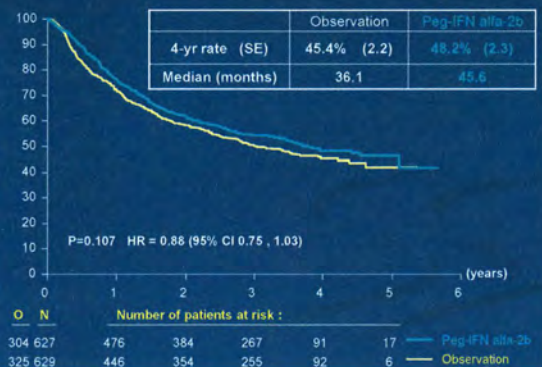
## Relapse-Free Survival (ITT)

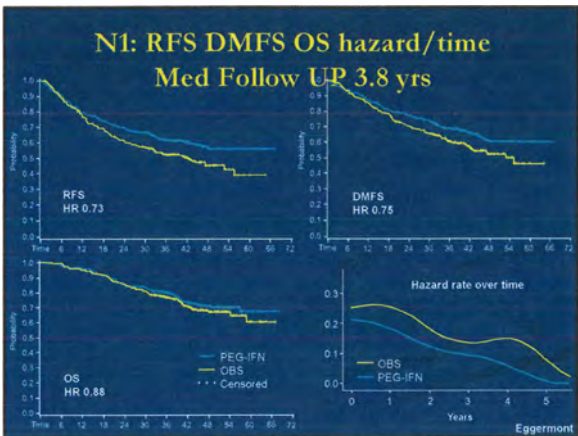
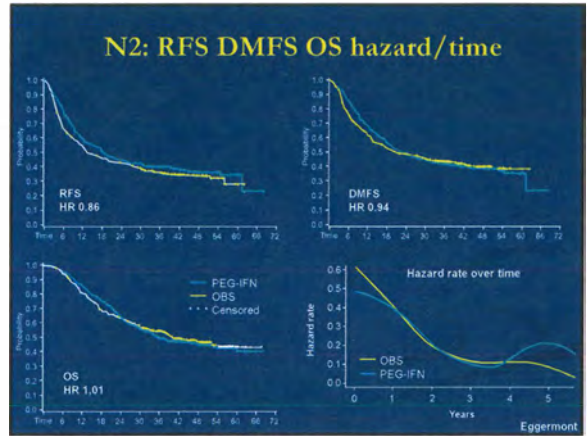
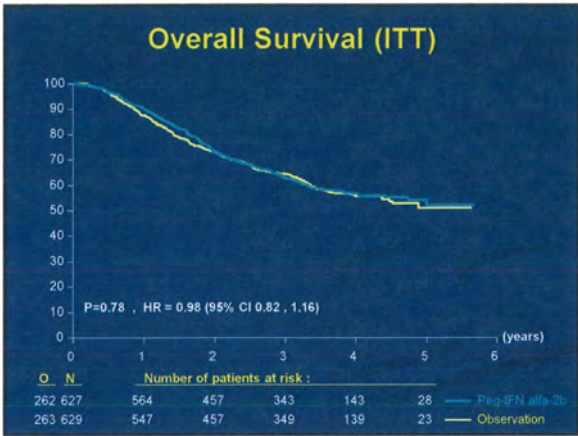


## Obvladovanje neželenih učinkov

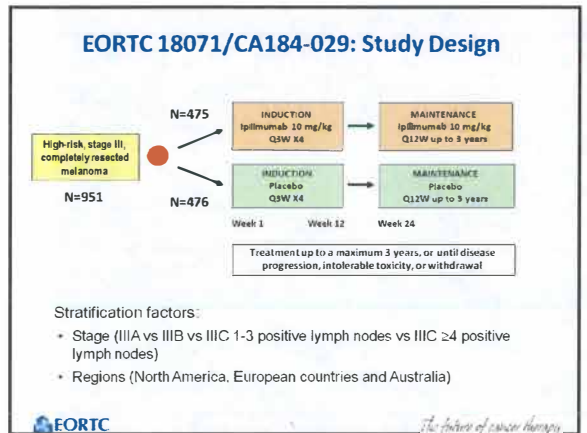
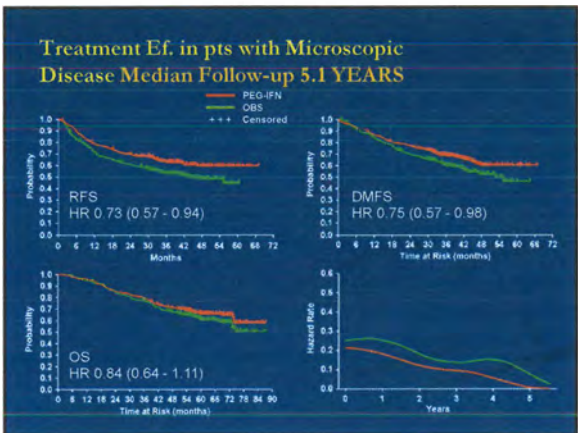
- Uporaba paracetamola, antiemetikov
- Dobra hidracija
- Nesteroidni antirevmatiki pri glavobolu in mialgiji
- Pomen prehrane in prehranjevanja
- Zgodnja detekcija depresije
- Pravilne nega suhe kože

## DMFS (ITT)

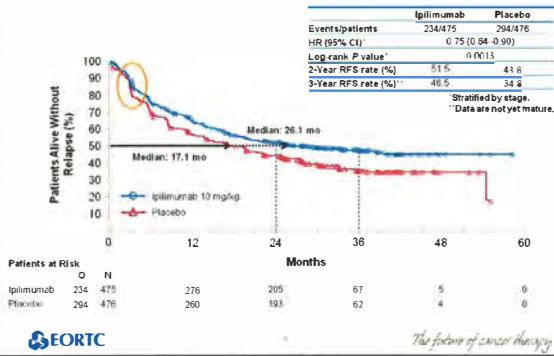




- PEG intron ima manj neželenih učinkov, aplikacije so samo enkrat tedensko, kar pomeni večjo kakovost življenja bolnikov.
- Jasno izražena dobrobit na podaljšanje časa do ponovitve bolezni, rezultati preživetja še niso na voljo, saj je še premalo dogodkov za dokončno analizo.
- Potrebno bo počakati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



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



## Summary/Conclusions

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

## Resolution of Grade 2-4 irAEs

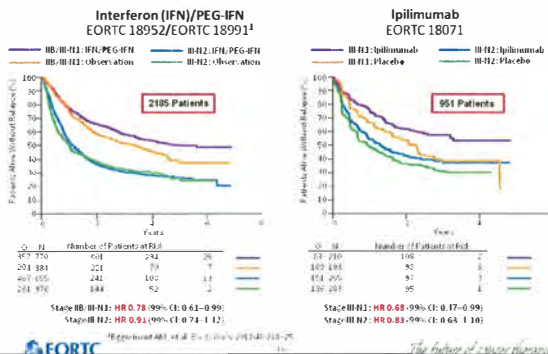
	Ipilimumab (n=471)	Placebo (n=474)
<b>Skin irAE</b>		
N with event	129	14
Resolved, n (%)	115 (89.1)	13 (92.9)
Median, wks (95% CI)	5.5 (4.1-8.1)	2.6 (0.1-39.7)
<b>Gastrointestinal irAE</b>		
N with event	144	18
Resolved, n (%)	135 (93.8)	17 (94.4)
Median, wks (95% CI)	4.0 (2.7-5.1)	0.9 (0.4-1.9)
<b>Hepatic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

NR=not reached.

## ZAKLJUČKI

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

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



## Hvala za pozornost



# SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA MELANOMA – KEMOTERAPIJA 11. šola o melanomu

Asist. dr. Martina Reberšek, dr. med.

## SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA MELANOMA

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

### TNM klasifikacija

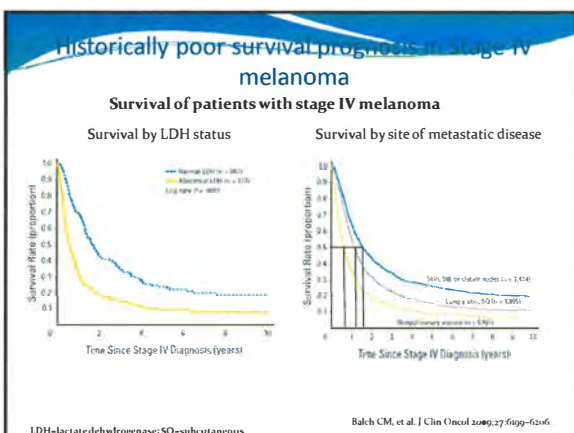
The image shows a screenshot of the NCCN Guidelines Version 3.2015 Staging Melanoma table. It details the TNM staging system for melanoma, including definitions for T (tumor), N (node), and M (metastasis) categories, and provides corresponding survival percentages for each stage. The table is organized into columns for Clinical, Pathologic, and Overall Staging, with rows for various stages from Stage Ia to Stage IVc.

### TNM kriteriji

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

### ZNAČILNOSTI MELANOMA STADIJA IV

- Srednja starost ob diagnozi 40- 50 let
- Srednje preživetje ~ 9 mesecev:
  - Nevisceralne metastaze ~ 14 mesecev (M1a) in ~ 16 mesecev (M1b- pljuča)
  - Visceralne metastaze ~ 7 mesecev (M1c)
  - ČŽS ~ 3 mesece
- Preživetje odvisno od:
  - mesta prvega razsoja
  - števila metastatskih lokalizacij
  - odgovora na zdravljenje na predhodno terapijo



## ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI

- Sistemska kemoterapija
- Imunoterapija
- Tarčna zdravila

## SISTEMSKA MONOKEMOTERAPIJA (1)

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

### DAKARBAZIN (DTIC)

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

### TEMOZOLOMID

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

## SISTEMSKA MONOKEMOTERAPIJA (2)

- Analogi platine:
  - cisplatin, karboplatin učinkovita v 15- 20%, nekajmesečno trajanje odgovora
  - oksaliplatin neučinkovit
- Analogi nitrozaureje: karmustin, lomustin, semustin, fotemustin  
fotemustin: najučinkovitejši, odgovor v 20-25%, popolni odgovor v 15 %
- Vinka alkaloidi: odgovor v 14%
- Taksani: odgovor v 16-17% ( nab-paklitaksel v 22-26%)

## KOMBINIRANA SISTEMSKA KEMOTERAPIJA IN IMUNOTERAPIJA

### • Polikemoterapija

**CVD (cisplatin, vinblastin, DTIC) vs DTIC:**  
odgovor v 19,3% vs 14%, brez razlike v trajanju odgovorov in preživetju bolnikov med obema skupinama

**Dormouthov režim (cisplatin, karmustin, DTIC)**  
v kombinaciji s tamoksifenom vs polikemoterapija, odgovor v 30% vs 21%, v kombinaciji s tamoksifenom vs DTIC, odgovor 18,5% vs 10,2%

**CVD (cisplatin, vinblastin, DTIC) vs CVD+ IF- $\alpha$  2+ IFN alfa:** odgovor 25% vs 48%, srednje prečistnje mesecev 9,2 vs 11,9 mesecev

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

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

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

ODGOVOR (%)

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

### NCCN smernice za sistemska kemoterapijo in imunoterapijo napredovalega in metastatskega melanoma

NCCN Guidelines Version 3.2015  
Melanoma

**SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC, UNRESECTABLE DISEASE**

**Category 1B/2A**

- Cyclophosphamide
- DTIC
- Ipilimumab
- temozolomid
- vinorelbine
- paclitaxel
- carboplatin

**Category 2B**

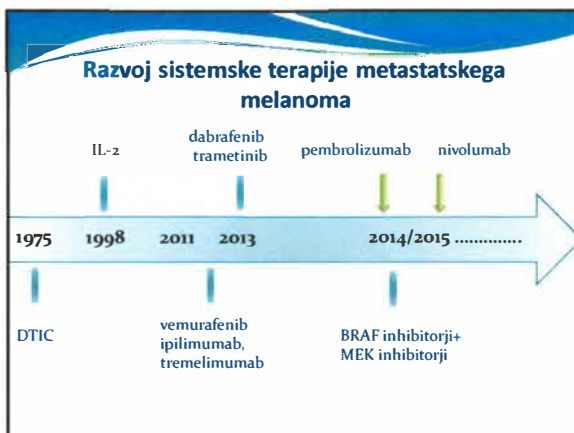
- DTIC
- ipilimumab
- temozolomid
- vinorelbine
- carboplatin

### ZAKLJUČKI O SISTEMSKI KEMOTERAPIJI METASTATSKEGA MELANOMA

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

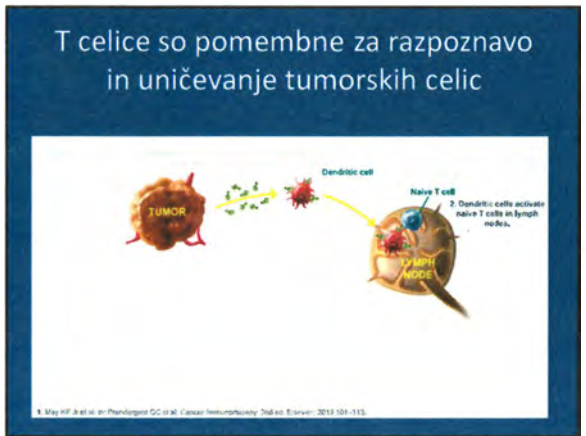
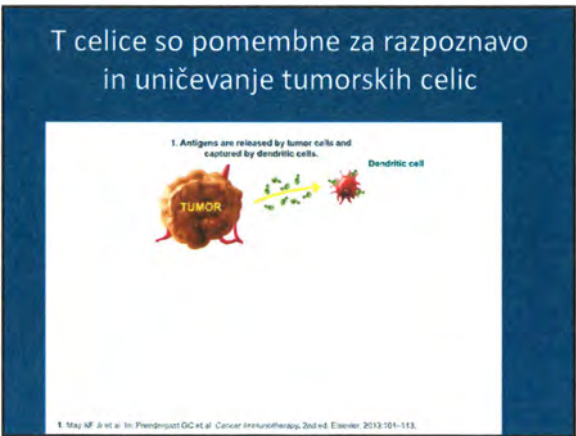
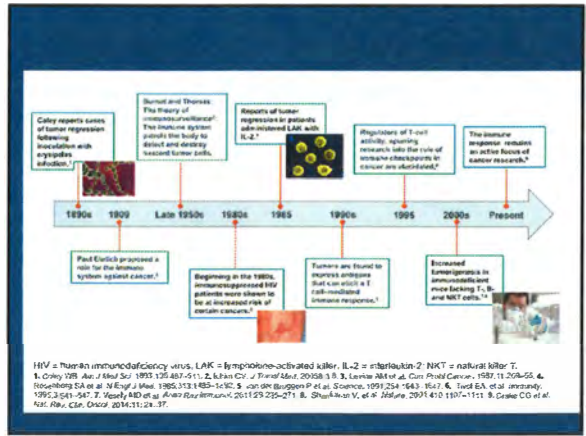
### IMUNOTERAPIJA in TARČNA ZDRAVILA

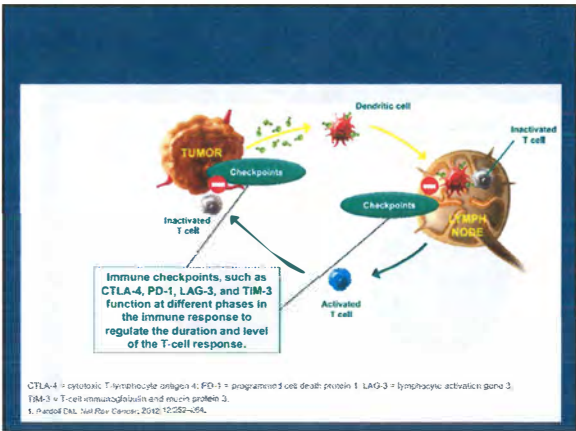
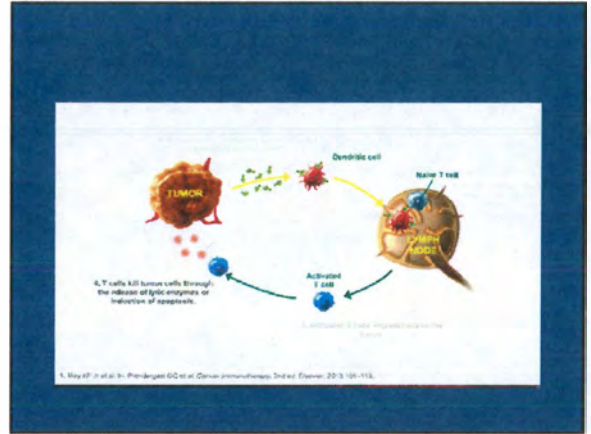
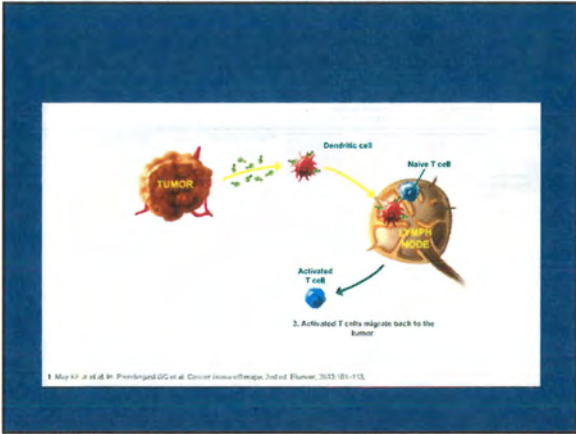
- Anti CTLA 4 monoklonalna protitelesa (IPILIMUMAB, TREMELIMUMAB)
- BRAF inhibitorji (VEMURAFENIB, DABRAFENIB)
- MEK inhibitorji (TRAMETINIB, KOBIMETINIB)
- Anti- PD- 1 monoklonalna protitelesa (PEMBROLIZUMAB, NIVOLUMAB)
- Anti PD- L1 monoklonalna protitelesa



# Imunoterapija in melanom

Doc.dr.Janja Ocvirk, dr.med.





### Želeni T-celični odgovor na tumor

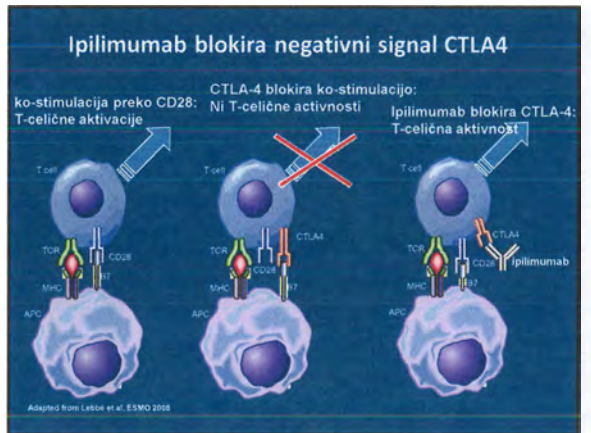
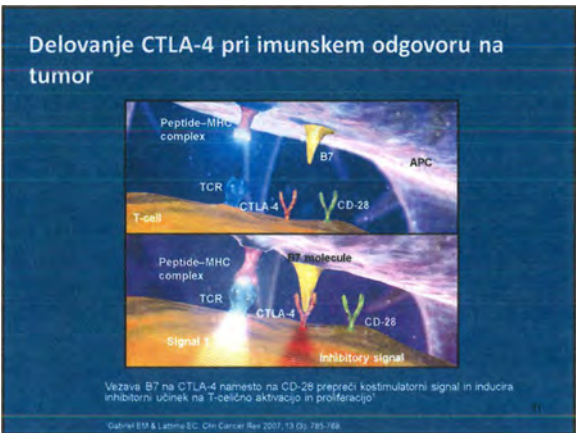
1 - T-celiča aktivacija

2 - T-celična proliferacija

3 - Infiltracija tumorja

4 - Destrukcija tumorskih celic

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





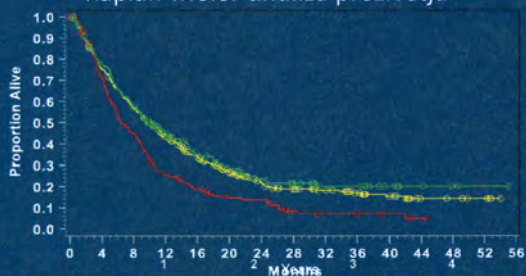
## Ipilimumab

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

## MDX010-20: Study Design Details

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

## Kaplan-Meier analiza preživetja



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

## Neželeni učinki ipilimumaba

Večinoma nastajajo zaradi imunskega odgovora:

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

## Ipilimumab + DTIC

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

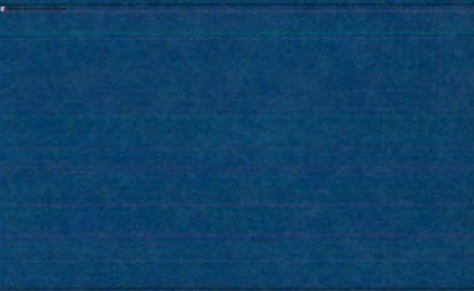
Odpoved imunskega sistema –  
nastajajoča značilnost raka



Tumorske celice lahko zaobidejo  
imunski sistem na več načinov:

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

Izguba ekspresije antigena



Sekrecija imunosupresivnih citokinov  
in zaposlovanje imunosupresivnih celic



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

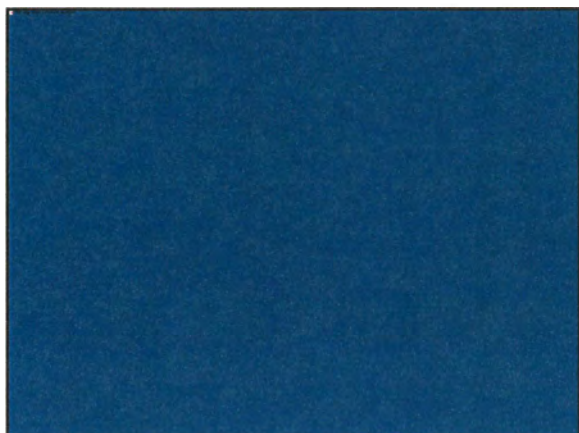


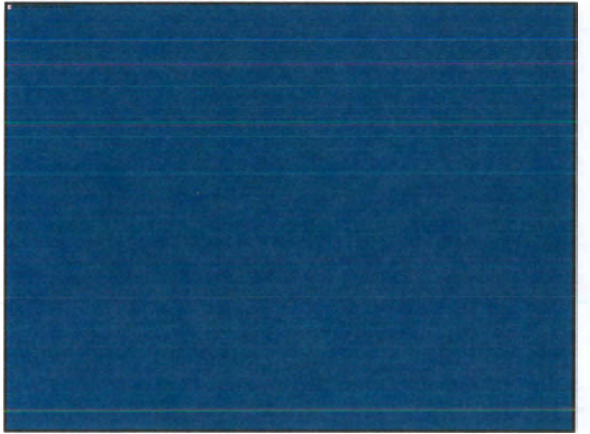
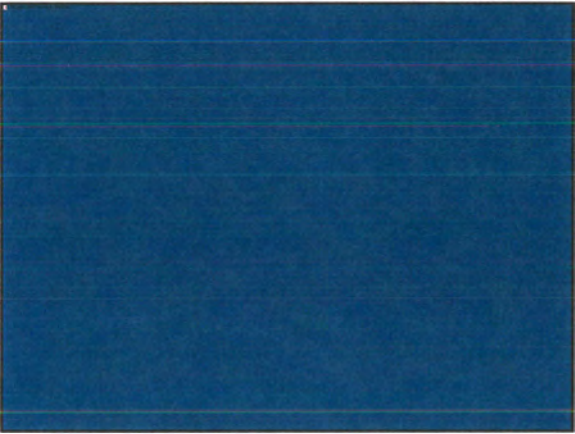
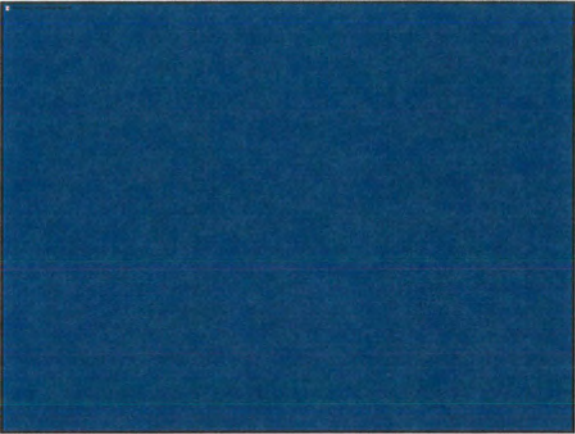
Izkoriščanje imunskih preglednih mest  
poti, kot so PD-1 pot



### PD-L1 in PD-L2 so lahko izraženi na nekaterih tumorskih celicah

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





# SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA MALIGNEGA MELANOMA-TARČNA ZDRAVILA


MARIO BOČ, DR.MED.  
SEKTOR ZA INTERNISTIČNO ONKOLOGIJO  
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

11. ŠOLA MALIGNEGA MELANOMA 20. MAREC 2015

## METASTATSKI MALIGNI MELANOM SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

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

ALTERNATIVNA TERAPIJA



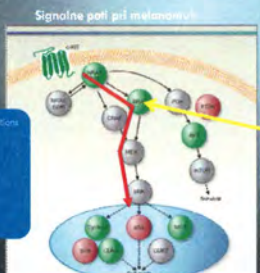
## METASTATSKI MALIGNI MELANOM SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE BRAFi INHIBITORJI

Signalne poti pri melanomu

**BRAF-MAPK celična pot**

- ~ 50% bolnikov ima prisotno BRAF<sup>V600E</sup> mutacijo<sup>3</sup> (exon 15)
- 70-90% BRAF<sup>V600E</sup>
- BRAF<sup>V600E</sup>

1. Flaherty KT, Tinker DE, et al. Cancer Res 2011; 71:4862-4865.  
2. Caron JJ, et al. Cancer 2012; 118:4014-4023.  
3. Luby et al. Clin Oncol 2012; 24:1414-1421



## METASTATSKI MALIGNI MELANOM SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE BRAFi INHIBITORJI

- peroralni TKI
- samostojno zdravljenje bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim malignim melanomom
- potrebna je prisotnost BRAF<sup>V600E/K</sup> mutacije

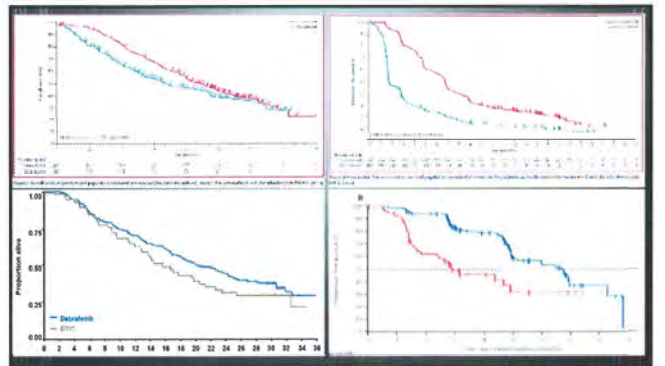
- VEMURAFENIB
- DABRAFENIB

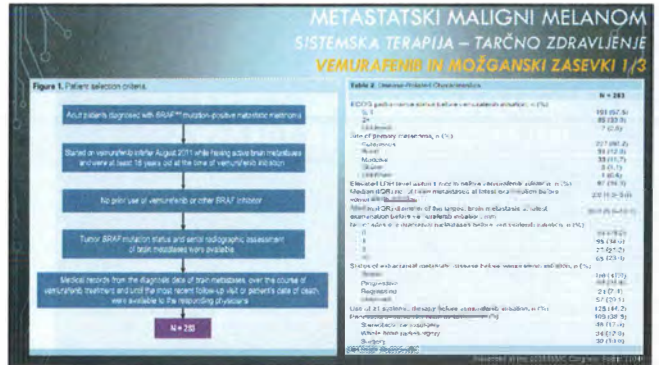
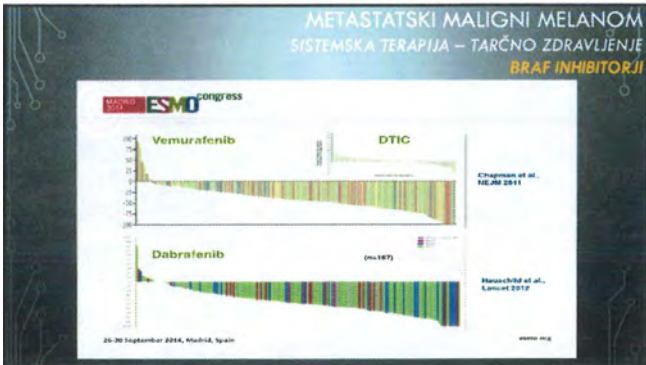


## METASTATSKI MALIGNI MELANOM SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE BRAFi INHIBITORJI

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

273-32, 273-33, 273-34, 273-35, 273-36, 273-37, 273-38, 273-39, 273-40, 273-41, 273-42, 273-43, 273-44, 273-45, 273-46, 273-47, 273-48, 273-49, 273-50, 273-51, 273-52, 273-53, 273-54, 273-55, 273-56, 273-57, 273-58, 273-59, 273-60, 273-61, 273-62, 273-63, 273-64, 273-65, 273-66, 273-67, 273-68, 273-69, 273-70, 273-71, 273-72, 273-73, 273-74, 273-75, 273-76, 273-77, 273-78, 273-79, 273-80, 273-81, 273-82, 273-83, 273-84, 273-85, 273-86, 273-87, 273-88, 273-89, 273-90, 273-91, 273-92, 273-93, 273-94, 273-95, 273-96, 273-97, 273-98, 273-99, 273-100



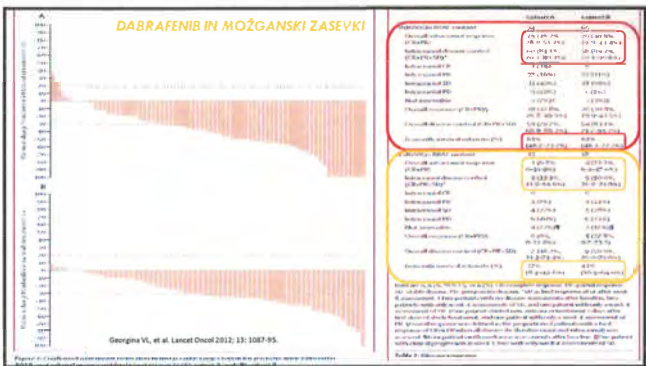
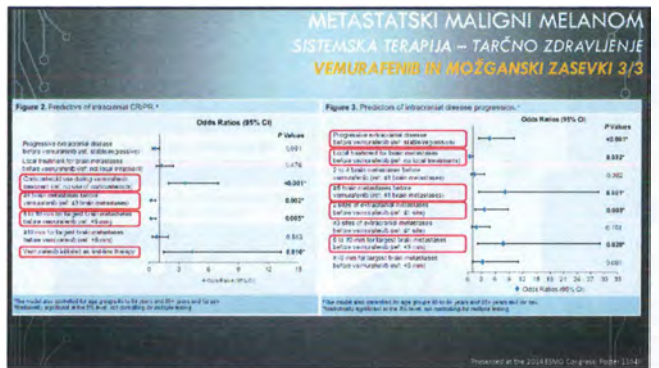


### METASTATSKI MALIGNI MELANOM SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE VEMURAFENIB IN MOŽGANSKI ZASEVKI 2/3

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

	N = 283	
	Intracranial	Extracranial
Best response while on vemurafenib, n (%)		
CR or PR	136 (48.1)	129 (45.6)
CR: disappearance of all target lesions	40 (14.1)	32 (11.3)
PR: decreased size in majority of target lesions, with no new lesions	96 (33.9)	97 (34.3)
PD	49 (17.3)	53 (19.7)
Enlargement of existing lesions	35 (12.4)	39 (13.8)
Appearance of new lesions	19 (6.7)	26 (9.2)
Other clinical evidence of progressive disease	1 (0.4)	0 (0.0)
SD, none of the above	54 (19.1)	57 (20.1)
Unknown	44 (15.5)	44 (15.5)
Patients who experienced progression while on vemurafenib, n (%)	78 (27.6)	101 (35.7)

Presented at the 2014 ESMO Congress, Poster 1104



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

	Dacarbazine (n=287)		Vemurafenib (n=337)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Arthralgia	8 (3%)	3 (1%)	169 (50%)	20 (6%)	-
Rash	6 (2%)	-	108 (32%)	30 (9%)	-
Fatigue	94 (33%)	6 (2%)	146 (43%)	40 (12%)	-
Phlebotomy	13 (5%)	-	174 (52%)	13 (4%)	-
Increase in LFTs	16 (6%)	6 (2%)	33 (10%)	35 (10%)	3 (1%)
Cytotoxic squamous-cell carcinoma	-	2 (1%)	-	65 (19%)	-
Keratocanthoma	-	2 (1%)	3 (1%)	34 (10%)	-
Skin papilloma	1 (1%)	-	9 (3%)	2 (1%)	-
Nausea	173 (61%)	5 (2%)	171 (51%)	7 (2%)	-
Neutropenia	8 (3%)	7 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)
New primary melanoma	-	-	2 (1%)	6 (2%)	-

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

### METASTATSKI MALIGNI MELANOM

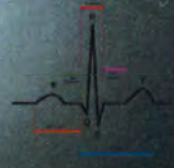
#### SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

#### BRAF INHIBITORIJI – NEŽELJENI UČINKI VEMURAFENIBA

**QTc doba**

- moški < 450ms
- ženske < 470ms

QTc value	Recommended dose modification
QTc < 500 ms at baseline	Treatment not recommended. Discontinue permanently.
QTc increases above values of both 500ms and 450ms change from pre-treatment value	Temporarily interrupt treatment until QTc decreases to below 500 ms. See monitoring measures in section 4.4. Resume dosing at 200 mg twice daily for 200 mg twice daily if the dose has already been lowered.
1 <sup>st</sup> occurrence of QTc < 500 ms during treatment and change from pre-treatment value remains < 60 ms	Temporarily interrupt treatment until QTc decreases below 500 ms. See monitoring measures in section 4.4. Resume dosing at 200 mg twice daily for 200 mg twice daily if the dose has already been lowered to 400 mg twice daily. Discontinue permanently.
2 <sup>nd</sup> occurrence of QTc < 500 ms during treatment and change from pre-treatment value remains < 60 ms	Temporarily interrupt treatment until QTc decreases below 500 ms. See monitoring measures in section 4.4. Resume dosing at 200 mg twice daily for 200 mg twice daily if the dose has already been lowered to 400 mg twice daily. Discontinue permanently.
3 <sup>rd</sup> occurrence of QTc < 500 ms during treatment and change from pre-treatment value remains < 60 ms	Temporarily interrupt treatment until QTc decreases below 500 ms. See monitoring measures in section 4.4. Resume dosing at 200 mg twice daily for 200 mg twice daily if the dose has already been lowered to 400 mg twice daily. Discontinue permanently.



### METASTATSKI MALIGNI MELANOM

#### SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

#### BRAF INHIBITORIJI – NEŽELJENI UČINKI VEMURAFENIBA

#### POSEBNA PRIPOROČILA 1/2

- možnost napredovanja malignosti povezanih z mutacijo RAS
- ob regresi melanoma progres obstoječe kronične mielomonocitne levkemije z mutacijo NRAS → proliferacija levkemičnih celic je bila reverzibilna in od odmerka odvisna\*

**ZDRAVILO VEMURAFENIB JE POTREBNO UPORABLJATI S PREVIDNOSTJO PRI BOLNIKI, KI SO IMELI ALI IMAJO RAKA POVEZANEGA Z MUTACIJO NRAS**

\*N Engl J Med 2012; 367:2154-2162

### METASTATSKI MALIGNI MELANOM

#### SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

#### BRAF INHIBITORIJI – NEŽELJENI UČINKI VEMURAFENIBA

#### POSEBNA PRIPOROČILA 2/2

- možnost nastanka sindroma DRESS
- huda preobčutljiva reakcija na zdravilo
  - povišano bilirubinoz (povišano)
  - kožni izpuščaj (povečanje števila) ali otekanje, bolečina, srbenje, izpuščaj
  - leukocitopenija
  - raznolična > 700ul in/ali otekanje limfocitov
  - obrazni edem
  - hemoragičnost jernih tekočin (povišano transaminaze)
  - ledvična okvara
  - intersticijska pnevmonija in/ali pleuritis zid
  - miokarditis
- tipični čas do začetka pri je bil 7-25 dni
- brez smrtnih primerov
- Z VEMURAFENIB-om JE POTREBNO TRAJNO PREKINITI**

### METASTATSKI MALIGNI MELANOM

#### SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

#### BRAF INHIBITORIJI – NEŽELJENI UČINKI DABRAFENIBA

#### POSEBNA PRIPOROČILA 2/2

Manjša tveganja za nastanek DRESS, večja specifičnost za mutacijo NRAS, odzivnost na V<sub>600E</sub>

Dose	Patients, n (total n=184)	Treatment-related grade 2 or higher AEs (25% of patients)			Incidence (95% CI)
		CuSCL, n (%)	Fatigue, n (%)	Pyrexia, n (%)	
575 mg twice daily	54	4 (7)	4 (7)	2 (4)	6 (3)
100 mg twice daily	10	0	2 (20)	2 (20)	2 (20)
100 mg three times daily	20	5 (25)	0	1 (5)	3 (15)
<b>150 mg twice daily</b>	<b>70</b>	<b>5 (7)</b>	<b>3 (4)</b>	<b>4 (6)</b>	<b>2 (3)</b>
200 mg twice daily	20	4 (20)	3 (15)	1 (5)	2 (10)
300 mg twice daily	10	2 (20)	2 (20)	1 (10)	2 (20)

1. Vignani A, et al. Efficacy and safety of Dabrafenib in BRAF V600E-mutant metastatic melanoma. J Clin Oncol 2014; 32:2154-2162.  
2. Vignani A, et al. Efficacy and safety of Dabrafenib in BRAF V600E-mutant metastatic melanoma. J Clin Oncol 2014; 32:2154-2162.  
3. Vignani A, et al. Efficacy and safety of Dabrafenib in BRAF V600E-mutant metastatic melanoma. J Clin Oncol 2014; 32:2154-2162.

### METASTATSKI MALIGNI MELANOM

#### SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

#### BRAF INHIBITORIJI – KOŽNA TOKSIČNOST 1/3

#### SCC




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

### METASTATSKI MALIGNI MELANOM

#### SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

#### BRAF INHIBITORIJI – KOŽNA TOKSIČNOST 2/3

#### PRVA 2 TEDNA ZDRAVLJENJA

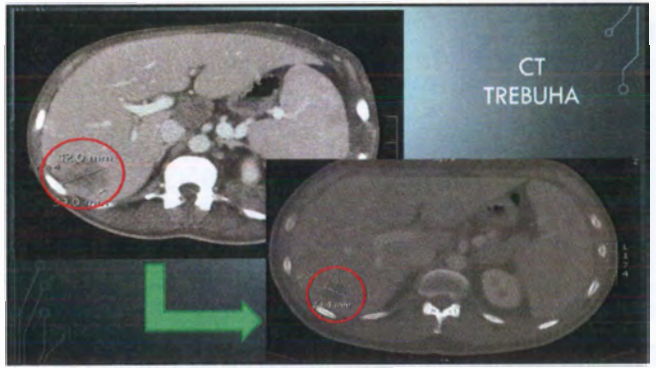
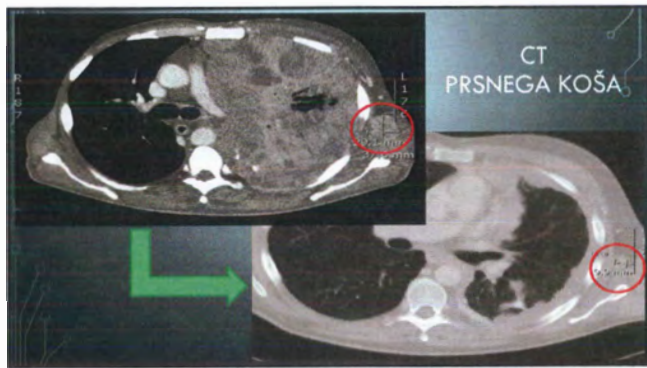
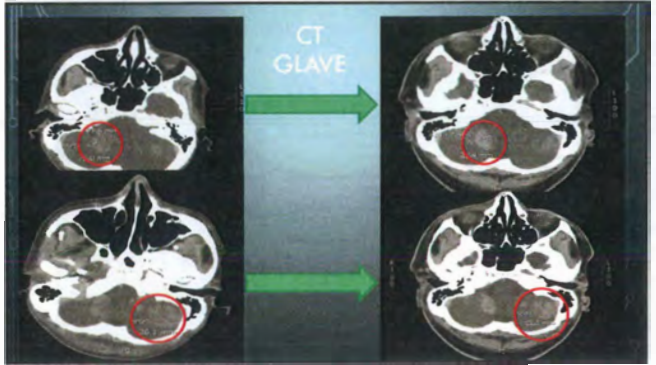




**METASTATSKI MALIGNI MELANOM**  
**SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE**  
**BRAF INHIBITORJI – KOŽNA TOKSIČNOST 3/3**

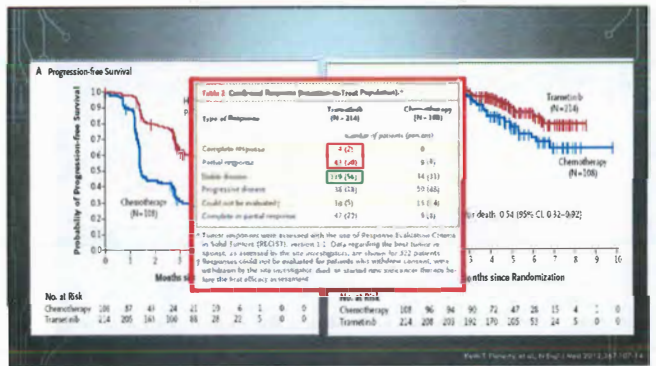


**FOTOSENZITIVNOST**  
 ŽE V PRVEM TEDNU OB  
 IZPOSTAVLJENOSTI  
 SONCU

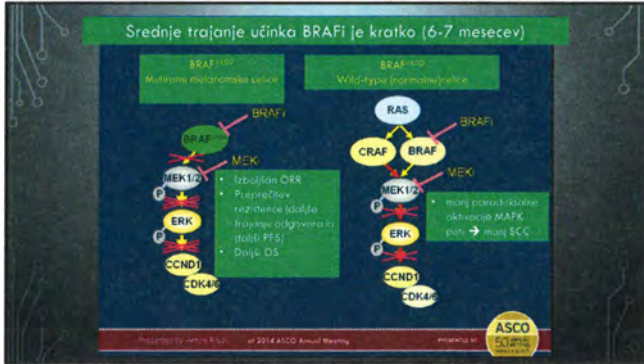


**METASTATSKI MALIGNI MELANOM**  
**SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE**  
**MEK INHIBITORJI SAMOSTOJNO - TRAMETINIB**

- peroralni TKI
- selektivni MEK1 & MEK2 inhibitor
- trametinib vs. DTIC (152) **vs. 150 (150)**
- mPFS **4.8** vs. 1.5 meseca; HR 0,45; p < .001
- mOS: NE → S<sub>16</sub> **81%** vs. 67%; HR 0,54; p= .01 (47% „crossover“ KT → trametinib)
- ORR **22** vs. 8%
- Srednji čas trajanja odgovora pri trametinibu 5,5 meseca
- Neželeni učinki: izpuščaji, driska, periferni edem, [LVEF, okularna toksičnost, ni kožnih tumorjev]
- **POTREBNA JE PRISOTNOST BRAF<sup>V600E/K</sup> MUTACIJE**
- nobenega odgovora na zdravljenje pri bolnikih, ki so rezistentni na BRAFI







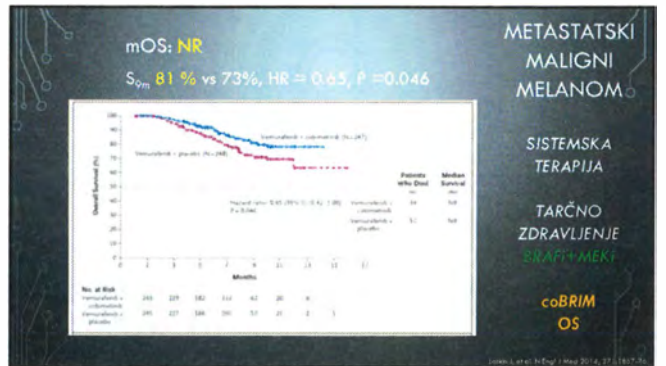
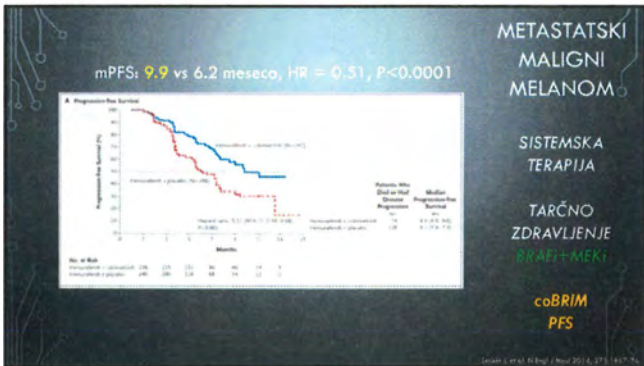
**METASTATSKI MALIGNI MELANOM**

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

**SISTEMSKA TERAPIJA**

**TARČNO ZDRAVLJENJE**

**KOMBINACIJA BRAF IN MEK INHIBITORJEV**



### METASTATSKI MALIGNI MELANOM

**SISTEMSKA TERAPIJA**

**TARČNO ZDRAVLJENJE BRAF+MEK**

**coBRIM RR**

	Vemurafenib and Placebo (N=228)	Vemurafenib and Cobimetinib (N=228)
Best response -- no (%)	11 (4.8)	23 (10.1)
Complete response	1 (0.4)	3 (1.3)
Partial response	10 (4.4)	20 (8.8)
Stable disease	105 (45.6)	49 (21.5)
Progressive disease	25 (10.9)	19 (8.3)
No complete response or progressive disease	1 (0.4)	0
Could not be evaluated	4 (1.7)	12 (5.3)
Complete or partial response	11	23
No. of patients (95% CI)	45 (36-52)	69 (61-78)
P value	Significance <0.0001	
Median duration of response -- mo (95% CI)	7.3 (5.8-9.0)	NR (3-NA)

Green J. et al. N Engl J Med 2014; 371:1837-46

### METASTATSKI MALIGNI MELANOM

**SISTEMSKA TERAPIJA**

**TARČNO ZDRAVLJENJE BRAF+MEK**

**coBRIM SU**

Adverse Event	Vemurafenib and Placebo (N=228)				Vemurafenib and Cobimetinib (N=228)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
All adverse events	21 (9)	66 (29)	127 (56)	13 (6)	18 (8)	64 (28)	107 (47)	14 (6)
All non-oncology adverse events	11 (5)	34 (15)	67 (30)	7 (3)	10 (4)	39 (17)	64 (28)	10 (4)
Diarrhea	10 (4)	14 (6)	19 (8)	1	10 (4)	14 (6)	19 (8)	1
Nausea	42 (18)	32 (14)	33 (15)	4	32 (14)	22 (10)	24 (11)	4
Vomiting	25 (11)	4 (2)	2 (1)	0	41 (18)	14 (6)	3 (1)	0
Rash	40 (18)	37 (16)	12 (5)	4	33 (15)	29 (13)	13 (6)	2 (1)
Photosensitivity reaction	25 (11)	13 (6)	6	0	34 (15)	14 (6)	4 (2)	0
Hypertension	44 (19)	14 (6)	5 (2)	0	21 (9)	8 (4)	0	0
Fatigue	42 (18)	24 (11)	17 (8)	0	40 (18)	24 (11)	5 (2)	0
Fever	41 (18)	30 (13)	6	0	30 (13)	11 (5)	4 (2)	0
Arthralgia	54 (24)	11 (5)	12 (5)	0	34 (15)	22 (10)	8 (4)	0
Headache	55 (24)	18 (8)	11 (5)	0	33 (15)	17 (8)	7 (3)	0
Increased alanine aminotransferase	17 (7)	17 (8)	14 (6)	1 (0.5)	16 (7)	15 (7)	10 (4)	1 (0.5)
Increased aspartate aminotransferase	10 (4)	10 (4)	10 (4)	1 (0.5)	10 (4)	10 (4)	10 (4)	0
Increased creatine kinase	6 (3)	13 (6)	6	0	13 (6)	17 (8)	17 (8)	0
Weight loss	0	0	27 (12)	0	0	0	4 (2)	0
Pruritus	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Constipation	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Blurred vision	0	0	0	0	0	0	0	0
Decreased neutrophil count	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
QT-interval prolongation	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0

Green J. et al. N Engl J Med 2014; 371:1837-46

**coBRI-M**  
(vemurafenib+cobimetinib vs. vemurafenib)

**COMBI-d**  
(dabrafenib+trametinib vs. dabrafenib)

**COMBI-v**  
(dabrafenib+trametinib vs. vemurafenib)

**METASTATSKI MALIGNI MELANOM**

**SISTEMSKA TERAPIJA**

**TARČNO ZDRAVLJENJE**

**KOMBINACIJA BRAF IN MEK INHIBITORJEV**

mPFS: **9.3 vs 8.8** meseci; HR 0.75, p=0.035

**METASTATSKI MALIGNI MELANOM**

**SISTEMSKA TERAPIJA**

**TARČNO ZDRAVLJENJE**

**COMBI-d PFS**

mOS: **NR**  
 $S_{OS}$  **93% vs. 85%**; HR 0.63, p=0.023

**METASTATSKI MALIGNI MELANOM**

**SISTEMSKA TERAPIJA**

**TARČNO ZDRAVLJENJE**

**COMBI-d OS**

**Table 3. Disease Progression, According to the Type of BRAF Mutation\***

Variable	BRAf V600E or V600K		BRAf V600E		BRAf V600K	
	Dabrafenib plus Trametinib (N=218)	Dabrafenib Alone (N=219)	Dabrafenib plus Trametinib (N=178)	Dabrafenib Alone (N=180)	Dabrafenib plus Trametinib (N=36)	Dabrafenib Alone (N=39)
Best response... no (%)	27 (12)	18 (8)	19 (11)	14 (8)	3 (8)	2 (5)
Complete response	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Partial response	24 (11)	18 (8)	19 (11)	14 (8)	3 (8)	2 (5)
Stable disease	54 (25)	49 (22)	45 (25)	42 (24)	8 (22)	7 (18)
Progressive disease	18 (8)	19 (9)	10 (6)	11 (6)	5 (14)	8 (21)
Could not be evaluated	3 (1)	3 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (3)	1 (3)
Complete or partial response†	30 (14)	26 (12)	19 (11)	14 (8)	3 (8)	2 (5)
No. of patients with response	140	103	121	96	19	12
Percentage (95% CI)	67 (60-73)	51 (45-58)	68 (60-74)	53 (46-61)	61 (42-79)	40 (23-59)

**METASTATSKI MALIGNI MELANOM**

**SISTEMSKA TERAPIJA**

**TARČNO ZDRAVLJENJE**

**COMBI-d RR**

**Table 3. Adverse Events\***

Event	Dabrafenib plus Trametinib (N=209)		Dabrafenib Alone (N=212)	
	No. (%)	Grade 3 or higher	No. (%)	Grade 3 or higher
Death	16 (8)	1 (0.5)	15 (7)	0
Discontinuation because of adverse event	102 (49)	3 (1.5)	113 (53)	4 (2)
Grade 3 or higher adverse event	131 (63)	10 (5)	124 (58)	10 (5)
Grade 4 adverse event	10 (5)	0	10 (5)	0
Adverse event leading to death	16 (8)	1 (0.5)	15 (7)	0
Adverse event leading to discontinuation	102 (49)	3 (1.5)	113 (53)	4 (2)
Adverse event leading to death or discontinuation	118 (57)	4 (2)	130 (61)	4 (2)

**METASTATSKI MALIGNI MELANOM**

**SISTEMSKA TERAPIJA**

**TARČNO ZDRAVLJENJE**

**COMBI-d SU**

**coBRI-M**  
(vemurafenib+cobimetinib vs. vemurafenib)

**COMBI-d**  
(dabrafenib+trametinib vs. dabrafenib)

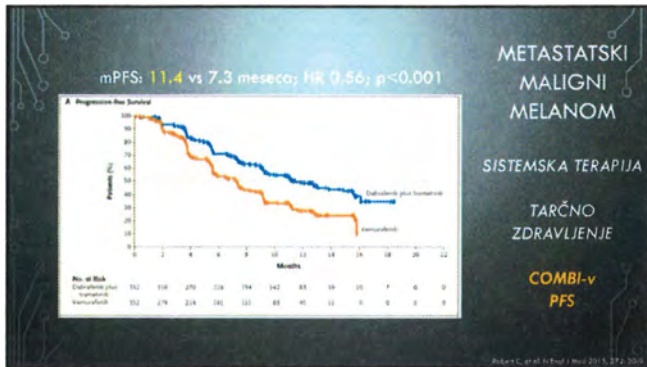
**COMBI-v**  
(dabrafenib+trametinib vs. vemurafenib)

**METASTATSKI MALIGNI MELANOM**

**SISTEMSKA TERAPIJA**

**TARČNO ZDRAVLJENJE**

**KOMBINACIJA BRAF IN MEK INHIBITORJEV**



### METASTATSKI MALIGNI MELANOM

#### SISTEMSKA TERAPIJA

#### TARČNO ZDRAVLJENJE

COMBI-v  
RR

**Table 3. Investigator-Assessed Best Response (Intention-to-Treat Population)\***

Response	Dobrafenib plus Trametinib (N=315)	Vemurofenib (N=315)
Type of response -- no. (%)		
Complete	47 (15)	27 (9)
Partial	179 (57)	133 (42)
Stable disease	60 (19)	106 (34)
Progressive disease	22 (7)	38 (12)
Not evaluated	11 (4)	28 (9)
Objective response rate	216 (68)	163 (52)
No. of patients with response (%)	58,3	51,8
95% CI	53,3-63,3	46,3-56,3
Duration of response (95% CI) -- mo	3,8 (1,0-6,6)	3,5 (1,3-5,7)

### METASTATSKI MALIGNI MELANOM

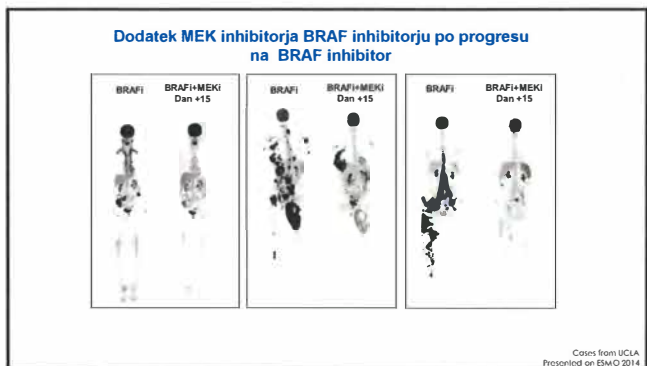
#### SISTEMSKA TERAPIJA

#### TARČNO ZDRAVLJENJE

COMBI-v  
SU

**Table 4. Adverse Events\***

Event	Dobrafenib plus Trametinib (N=316)		Vemurofenib (N=315)	
	No. (Grade)	Grade 3	No. (Grade)	Grade 3
<b>Clinically significant adverse events occurring in &gt;10% of patients</b>				
Any event	215 (68)	167 (53)	245 (78)	188 (60)
Diarrhea	184 (58)	15 (5)	73 (23)	8 (3)
Nausea	132 (42)	1 (0)	121 (38)	2 (0)
Diarrhea	132 (42)	2 (0)	132 (42)	2 (0)
Chills	110 (35)	1 (0)	27 (9)	0
Fatigue	101 (32)	4 (1)	58 (18)	0 (0)
Arthralgia	84 (27)	3 (1)	78 (25)	1 (0)
Headache	76 (24)	4 (1)	148 (47)	8 (3)
Alpecia	20 (6)	0	132 (42)	1 (0)
Hand-foot syndrome	14 (4)	0	87 (28)	1 (0)
Hyperkeratosis	15 (5)	0	86 (27)	1 (0)
Skin papules	8 (3)	0	80 (25)	4 (1)
Pruritus/eczema	13 (4)	0	78 (25)	2 (0)
<b>Adverse events of interest occurring in &gt;10% of patients</b>				
Catarrhal conjunctivitis	3 (1)	1 (0)	83 (26)	8 (3)
Decrease in hemoglobin	29 (9)	1 (0)	0	0
Cholestasis	2 (0)	0	1 (0)	0
Diarrhea	22 (7)	0	20 (6)	4 (1)



### METASTATSKI MALIGNI MELANOM

#### SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE

#### ZAKLJUČKI 1/2

	mPFS (m)	mOS (m)	ORR (%)	Redni čas do odgovornosti
Ipilimumab <sup>1</sup>	2,86 HR=0,64	10,1 HR=0,65 p<0,03	11	3,8 (povprečje)
Dobrafenib <sup>2,3</sup>	6,9 HR=0,37 p<0,001	20 HR=0,77 p=NS	53	1,42 (rednje)
Trametinib <sup>4</sup>	4,8 HR=0,45 p<0,01	5 <sub>low</sub> 81% HR=0,54 p=0,1	22	NE
Vemurofenib <sup>5,6</sup>	6,9 HR=0,38 p<0,001	13,6 HR=0,70 p<0,008	57	1,45 (rednje)

1. Hodiš S, et al. N Engl J Med. 2010;363:711-723.  
2. Hodiš S, et al. Lancet. 2013;381:1817-1827.  
3. Hodiš S, et al. Ann Oncol. 2014;25:1007-1017.  
4. Palmeri K, et al. N Engl J Med. 2013;369:107-118.  
5. Chapman PB, et al. N Engl J Med. 2013;369:298-309.  
6. Makris G, et al. Lancet Oncol. 2014;15:117-128.

**METASTATSKI MALIGNI MELANOM**  
**SISTEMSKA TERAPIJA – TARČNO ZDRAVLJENJE**  
**ZAKLJUČKI 2/2**

	ORR (%)	Šrednje faze odgovor (%)	mPFS (m)	mOS (m) S, (%)
Vemurofenib+Coabimetiab vs. Vemurofenib <sup>1</sup>	68 vs. 45 p<.001	NR vs. 7,3	9,9 vs. 6,2 HR=0,51; p<.001	S <sub>90</sub> 81 vs. 73
Dabrafenib+trametiab vs. Dabrafenib <sup>2</sup>	67 vs. 51 p=.002	9,2 vs. 10,2	9,3 vs. 8,8 HR=0,75; p=.035	S <sub>90</sub> 93 vs. 85 HR=0,63; p=.023
Dabrafenib+trametiab vs. Vemurofenib <sup>3</sup>	64 vs. 51 p<.001	13,8 vs. 7,5	11,4 vs. 7,3 HR=0,56; p<.001	mOS: NR vs. 17,2 S <sub>12w</sub> 72 vs. 65

1. Larkin J, et al. N Engl J Med 2014; 371: 1697-704.  
2. Wang C, et al. N Engl J Med 2014; 371: 1697-698.  
3. Wolcott C, et al. N Engl J Med 2015; 372: 1304.

## Melanom klinična pot

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

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
0	In situ melanom	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog</i> (ob prvi kontrolni)	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%

## Klinična pot – zakaj?

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

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IA	T < 1mm, brez ulceracije	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog</i> (ob prvi kontrolni) Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog</i> Ob simptomih in znakih: rtg pc UZI bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (1 cm) 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%

Suspektna pigmentna lezija

V 4 tednih

Diagnostična ekscizija (2-5 mm)

*plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog*

V 3 tednih

Standardiziran histopatološki izvid

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IB	T < 1mm ulceracija ali mitoze ≥ mm <sup>2</sup> T 1,01-2 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog</i> (ob prvi kontrolni) Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> Ob simptomih in znakih: rtg pc UZI bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (1-2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> Reaktivna SLNB glej Stadij III	Ni potrebno	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2 leti, 6 mesecev 3.-5. leto <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> (prvo leto) Ostala koža dermatolog 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	T 1,01–2 mm ulceracija T 2,01–4 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog (ob prvi kontroli)</i> Klinični pregled regionalnih bezgavk. <i>Plastični kirurg, 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>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> Pozitivna SLNB glej Stadij III	Ni potrebno	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2let, 6 mesecev 3-5. leto <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> Ostala koža dermatolog 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
III A	pozitivna SLNB	Slikovne preskave rtg pc UZ/CT abdominalna Krvne preskave Ostale slikovne preskave ob simptomih in znakih	Radikalna limfadenektomija v 2-4 tednih <i>Kirurg onkolog</i>	IFN v 2 mesecih ali nič <i>internist onkolog</i>	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2let, 6 mesecev 3-5. leto <i>Kirurg onkolog (5 let)</i> Ostala koža dermatolog 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	69%

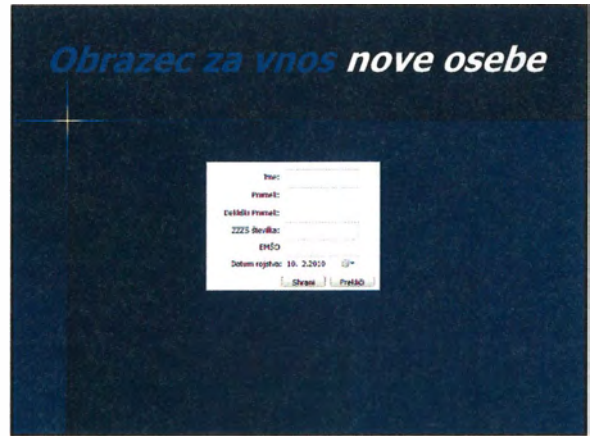
Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
II B	T 2,01-4 mm ulceracija T > 4,0 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog (ob prvi kontroli)</i> Klinični pregled regionalnih bezgavk. <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> Ob simptomih in znakih: rtg pc, UZ; bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> Pozitivna SLNB glej Stadij III	Negativna SLNB Ni potrebno ali IFN v 2 mesecih <i>internist onkolog</i>	Lokoregionalni o 3-4 mesece prvi 2let, 6 mesecev 3-5. leto <i>Kirurg onkolog (5 let)</i> Ostala koža dermatolog 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
III B	pozitivna citološka punkcija	Slikovne preskave Rtg/CT prsnega koša CT abdominalna PET-CT Ostale slikovne preskave ob simptomih in znakih	Radikalna limfadenektomija v 2-4 tednih <i>Kirurg onkolog</i>	Obsevanje v 6 tednih: +multiple bezgavke (21-3) Velikost bezgavk 3-4 cm Pencapsularna fuzija v sosednji organ Regionalni recidivi <i>Radioterapevt</i> IFN v 2 mesecih ali nič <i>internist onkolog</i>	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2let, 6 mesecev 3-5. leto <i>Kirurg onkolog (5 let)</i> Ostala koža dermatolog 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	45%

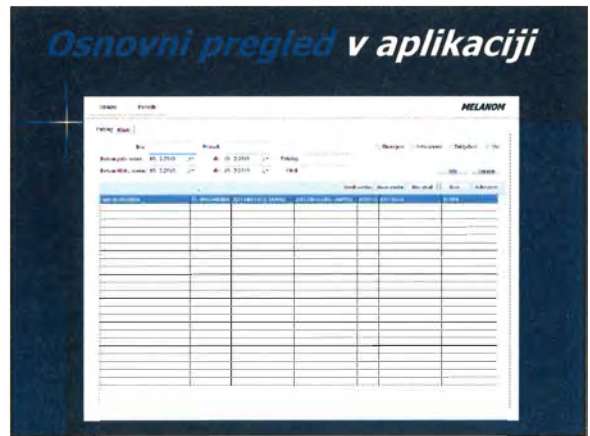
Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
II C	T > 4,0 mm ulceracija	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog (ob prvi kontroli)</i> Klinični pregled regionalnih bezgavk. <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> Slikovne preskave rtg pc UZ; bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija pp	Široka ekscizija (2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> Pozitivna SLNB glej Stadij III	Negativna SLNB Ni potrebno ali IFN v 2 mesecih <i>internist onkolog</i>	Lokoregionalni o 3-4 mesece prvi 2let, 6 mesecev 3-5. leto <i>Kirurg onkolog (5 let)</i> Ostala koža dermatolog 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	In transit metastaze	Citološka punkcija Slikovne preskave Rtg/CT prsnega koša CT abdominalna PET-CT Ostale slikovne preskave ob simptomih in znakih	Kirurška ekscizija IJL Obsevanje Sistemsko zdravljenje v 4 tednih <i>onkolog</i>	IFN v 2 mesecih ali nič <i>internist onkolog</i>	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2let, 6 mesecev 3-5. leto <i>Kirurg onkolog (5 let)</i> Ostala koža dermatolog 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	30 %

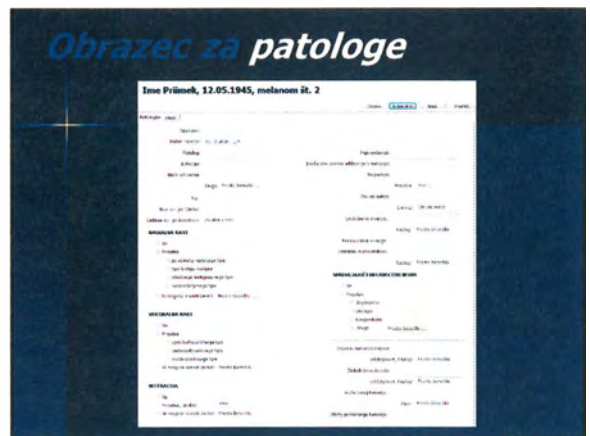
Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IV	Oddaljene metastaze brez CŽS	Citološka punkcija Slikovne preiskave Rtg/CT prsnega koša UZ/CT/MR abdominalna PET-CT Krvne preiskave Ostale slikovne preiskave ob simptomih in znakih	Paliativno: Sistemsko zdravljenje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



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



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



### Obrazec za klinike

Patologija:  Onk

**KLINIČKI**

**BOLEZNA SINDROMI BOLAVNIKA**

Ne  Da

Dolžina bolezni: 15, 2,2008

Interval od prvega vsta. do tega: 0 mes.

Opomba:  Ni in pravi,  izredni

Število poskušnih testov:  Ni

**METABOLNI SINDROMI BOLAVNIKA**

Ne  Da

Dolžina sindroma bolezni:  Ni

Priloga sindroma bolezni:  Ni

Dolžina prvega sindroma bolezni:  Ni

**DIŠIČNA LINFADENOPATIJA**

Ne  Da

Število obiskovnih testov:  Ni

Št. poskusov poskušnih testov:  Ni

**NEVROLOŠKI**

Ne  Da

**KARDIOLOGIJA**

Ne

Poperituda

Karditida

Pektus

**OPOMBUJANO SINDROMI BOLAVNIKA**

Ni

Pektus

Oculi



## Klinični primeri bolnikov : z vidika dermatologa

ALEKSANDRA DUGONIK  
ODDELEK ZA KOŽNE IN SPOLNE BOLEZNI, UKC MARIBOR

### VPRAŠANJE 1:

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

- a/ pogosto /dnevno
- b/ občasno
- c/ zelo redko

### VPRAŠANJE 2 :

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

- a/ pregledam zgolj suspektno lezijo , ki mi jo pokaže bolnik
- b/ pregledam suspektno lezijo, hkrati opravi pregled celotne kože (ev. druge suspektne lezije)

### VPRAŠANJE 3

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

- a/ da, v kolikor gre za rizičnega bolnika mu izdam napotnico za dermatologa
- b/ da, v kolikor izrazi željo bolnik
- c/ ne, v kolikor izrazi željo bolnik ga napotim k dermatologu
- d/ ne, dejavnikov tveganja za razvoj MM ne poznam in jih ne ocenjujem


## Klinični primer 1

potreba po pregledovanju kože celotnega telesa

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

Na pregled prihaja po priporočilu pristojnega zdravnika.



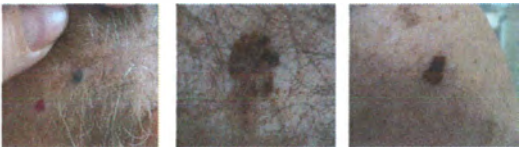


Ob pregledu kože celotnega telesa odkrijem še nekaj pigmentnih lezij.

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



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



modri nevus      seboroična keratoza      lentigo maligna

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

Klinični primer 2


melanomi nespecifične oblike in lokalizacije



primer 1      primer 2      primer 3

Katera lezija v lasišču je melanom?

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



senilni hemangiom      BCC      melanom

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

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

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

1.pregled 2.pregled (čez 3. mesece)

subungualni hemangiom subungualni melanom maligni melanom

Melanonihije zahtevajo spremljanje in obravnavo pri dermatologu !

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

Klinični problem 4

hitro rastoči melanomi

07/03/2012

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

Starostna skupina	Moški	Ženske	Muški	Ženske	Muški	Ženske	Muški	Ženske
0-14	0	0	0	0	0	0	0	0
15-24	0	0	0	0	0	0	0	0
25-34	0	0	0	0	0	0	0	0
35-44	0	0	0	0	0	0	0	0
45-54	0	0	0	0	0	0	0	0
55-64	0	0	0	0	0	0	0	0
65-74	0	0	0	0	0	0	0	0
75-84	0	0	0	0	0	0	0	0
85-94	0	0	0	0	0	0	0	0
95-104	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Vseh skupaj</b>	<b>15</b>	<b>12</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>13</b>

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



ilar amelanotic melanoma. Image courtesy of Dr Ben Cook and the SCCANZ blog.

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

### Klinični primer 3

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



H.A., 35let

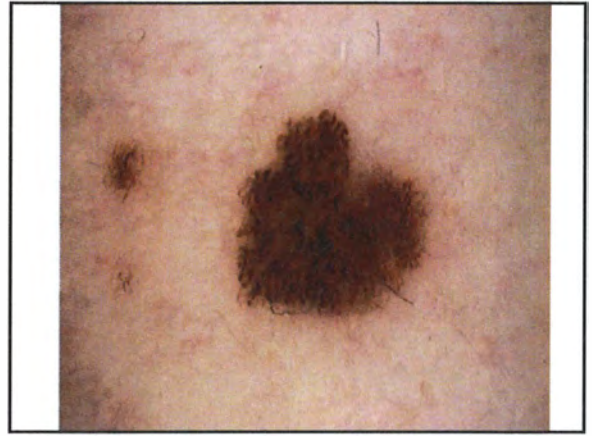
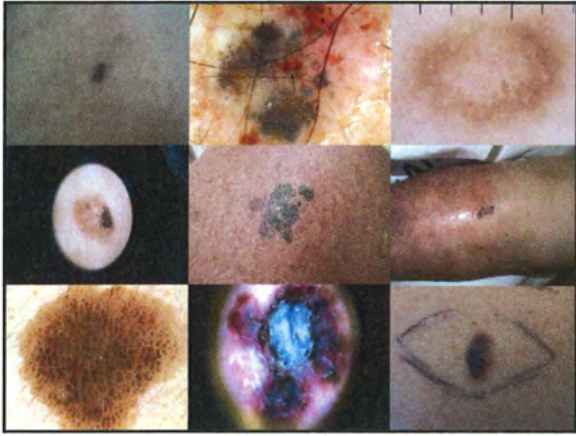
M.K., 12let

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



Melanom se pogosto razvije na aktinčno okvarjeni koži !





ONKOLOŠKI  
INŠTITUT  
LJUBLJANA

INSTITUTE  
OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

CASE REPORT, R.L., 9398/08

N. Glumac, M. Snoj

11. šola melanoma

Ljubljana, 20.3.2015

## R.L., 9398/08

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

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

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

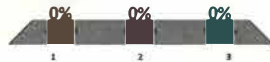
V statusu ni posebnosti, brazgotina na hrbtu 3 cm v dolžino, bezgavke v pazduhah, na vratu in v dimljah niso povečane



## R.L., 9398/08

### Bolniku predlagamo:

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



## R.L., 9398/08

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

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

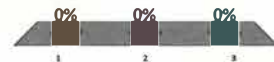
Po operaciji rane dobro zaraščajo, šive odstranimo po desetih dneh



## R.L., 9398/08

### Bolniku predlagamo:

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



## R.L., 9398/08

Pri bolniku opravimo popolno odstranitev pazdušnih bezgavk na desni strani

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



R.L., 9398/08

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



R.L., 9398/08

Bolnik ima T4b N1a M0 bolezen.

Stadij je:

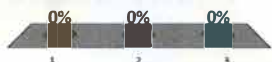
1. II b
2. III a
3. IV




R.L., 9398/08

Bolnik je bil predstavljen na konziliju, kjer je bilo odločeno:

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

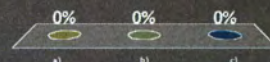



## ŠOLA MELANOMA

Prikaz primera  
Onkološki inštitut Ljubljana  
20.3.2015  
Barbara Perić

### Diagnostika?

- UZ ingvinalnega predela, citološka punkcija bezgavke
- citološka punkcija bezgavke
- citološka punkcija bezgavke, PET-CT

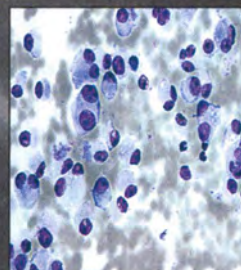


### 47-letni bolnik z melanomom

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

### Citološka punkcija

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



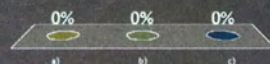
### Nadaljevanje zdravljenja?

- kirurško zdravljenje
- diagnostika



### Kirurško zdravljenje?

- reekscizija in biopsija bezgavke
- reekscizija in ingvinalna limfadenektomija
- reekscizija in ingvinoiliakalna limfadenektomija





## Ingvinoiliakalna limfadenektomija

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



- multidisciplinarni konzilij

## Sledenje po RT

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

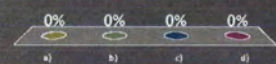
## Število izoliranih bezgavk?

- zadostno, ingvine  $\geq 5$
- premajhno, ingvine  $\geq 15$
- premajhno, ingvine  $\geq 10$



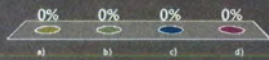
## Nadaljevanje zdravljenja?

- sledenje z UZ vratu
- sistemska terapija
- obsevanje vratu
- kirurško zdravljenje – vratna limfadenektomija



## Nadaljevanje zdravljenja?

- sistemsko
- adjuvantno, interferon
- obsevanje
- sledenje



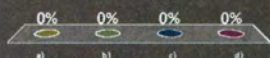
## Vratna limfadenektomija

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



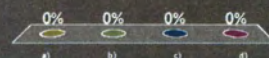
## Nadaljevanje zdravljenja?

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



## Zdravljenje

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



## Sledenje

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

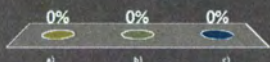


## Ekscizija

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

## Ponovitev bolezni?

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



HVALA

# OBVLADOVANJE NEŽELENIH UČINKOV ADJUVANTNE TERAPIJE Z INTERFERONOM ALFA

## 11. šola o melanomu

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

Onkološki inštitut Ljubljana, 20. marec 2015



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

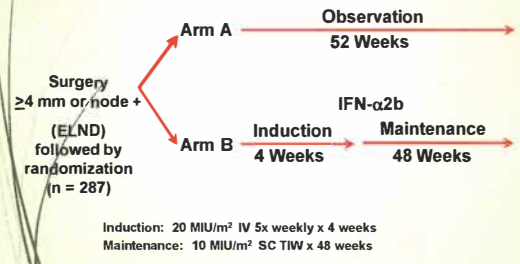
## 1. ADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

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

## 1.1. KLINIČNE RAZISKAVE - rezultati

Study	Group	n	Treatment agent/dosage/duration	Impact on group/OS
ECOG 1684 Greenwood	T4, N1	287	IFN-2b 20 MIU/M2/D 1xw3 mo 10 MIU/M2 SC TiW for 11 mos	⊕6.9 yrs
NCTG 837052 Creagan	T3-4, N1	262	IFN-2a 20 MIU/M2/D 1x TiW x3 mos	+
WHO #16 Caplinelli	N1-2	348	IFN-2a 3 MIU/D SC TiWx3 yrs	+
DEIC 18871 Steebert	T3-4, N1	880	IFN-2b 1 MIU/D SC OODx1 yr vs 15kg 0.2 mg/D SC OODx1yr	-
E1690 Intergroup Kirkwood	T4, N1	642	IFN-2b 20 MIU/M2/D 1xw3 mo 10 MIU/M2 SC TiWx11 mos vs 3 MIU/D SC TiWx2 yrs	⊕4.3 yrs
E1694 Intergroup Kirkwood	T4, N1	880	IFN-2b 20 MIU/M2/D 1xw1 mo 10 MIU/M2 SC TiWx11 mos vs GMK vaccine x 96 wks	⊕1.3 yrs
ECOG 2696 Kirkwood	T4, N1, M1	107	GMK + IFN or -IFN vs GMK	⊕1.4 yrs

## 1.2. E1684: ZASNOVA KLINIČNE RAZISKAVE



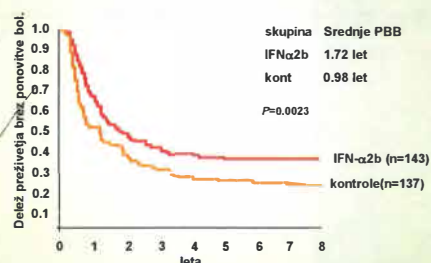
## 1.2. E1684: REZULTATI



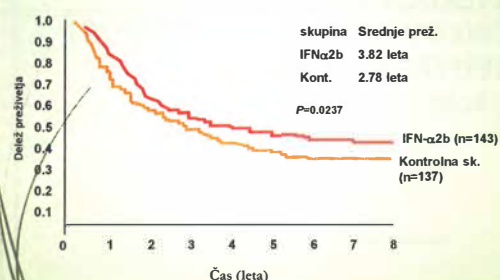
Vpliv visokodoznega IFN-α2b pri 6.9 letnem sledenju:

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

## 1.2. E1684: PREŽIVETJE BREZ PONOVIŠNE BOLEZNI



## 1.2. E1684: CELOKUPNO PREŽIVETJE



## 2. SHEMA PREJEMANJA IFN-α2b

### UVEDBA

20 milijonov IE/m<sup>2</sup> na dan, i.v., 20 min infuzija  
5 x na teden, 4 tedni  
kontrola enkrat na teden (KKS, DKS, hepatogram)

### VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE

10 milijonov IE/m<sup>2</sup> na dan, s.c.  
3 x na teden (vsak drugi dan), 48 tednov  
kontrola dvakrat mesečno, izmenično osebni zdravnik (KKS, DKS, hepatogram) in internist onkolog (tudi ostalo)

## 3. RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE

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



## 4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA (1)

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

## 4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA (2)

- Psihiatrične motnje: **čustvena labilnost, razdražljivost, nespečnost, depresija**, agresivnost, samomorilne misli ...  
psihiatrska obravnava, simptomi tudi 6 mes po koncu terapije
- Pojav avtoprotiteles (aTG, ANA, ACL) in avtoimunskih bolezni: sarkoidoza oz. poslabšanje sarkoidoze, SLE, vaskulitisi, pojav RA oz. poslabšanje RA
- **Hiper/hipotiroidizem**
- Akutne preobčutljivostne reakcije (redko, zaradi prehodnega izpuščaja ni potrebna prekinitev)
- SB oz. poslabšanje SB



#### 4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA (3)

- Koža: **alopecija, srbež, suha koža, poenje**, pojav psoriaze oz. poslabšanje, eritematozni ali makulopapulozni izpuščaji...
- GIT: **navzea, bruhanje, driska, stomatitis, dispepsija**, abdominalne bolečine, zaprtje/vodeno blato
- Pljučne bolezni: **suh kašelj**, pljučni infiltrati, pnevmonitis, pljučnice  
ob simptomih RTG pc in plju.f.  
ob takojšnji ukinitvi terapije in KS neželeni učinki minejo
- Očesne bolezni: **zamegljen vid**, konjunktivitis, bolečine
- CZŠ: otopelost, koma, encefalopatija (starostniki)
- KVS: palpitacije, tahikardija, hipertenzija, obstoječe motnje ritma

#### 4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA (4)

Delež neželenih učinkov glede na stopnjo

Adverse event	Patients, percent	
	All grades* (n = 143)	Grade 3/4n (range)
Fatigue	95	23-24
Fever	93	10
Flu-like	79	4-17
Nausea	66	5-9
vomiting	58	3
Flu-like/respiratory	52	24-40
Increased ALT	43	54-29
Decreased hemoglobin/platelets/leucocytes/lymphocytes	40	2-10

ALT: Hepatic aminotransferase.  
\* Most severe (Grade 3/4) adverse events: high fever, flu-like symptoms, fatigue, and vomiting.  
\* Other common (Grade 1/2) adverse events: rash, headache, myalgia, and malaise.  
\* Significant laboratory abnormalities: leukopenia, thrombocytopenia, and elevated ALT.  
\* All patients received high-dose interferon-alfa (18 million IU/m<sup>2</sup> 3 times per week for 2 weeks).

#### 4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA (5)

Citokini v povezavi s toksičnostjo IFN

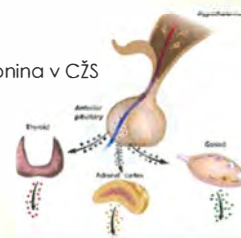
- **IL-1**: anoreksija, kognitivne motnje, utrujenost, povišana telesna temperatura, hematotoksičnost, depresija?
- **IL-2**: hipotenzija, utrujenost, zmedenost, nevrotoksičnost, depresija?
- **IL-6**: povišana telesna temperatura, glavobol, mrzlica, depresija, anoreksija
- **IL-10**: anoreksija, hematotoksičnost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

#### 4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA (6)

Citokini v povezavi s toksičnostjo IFN

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

- Vpliv na nivo dopamina in serotonina v CZŠ



#### 5.1. OBVLADOVANJE NEŽELENIH UČINKOV i.v. aplikacije

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



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

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



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

### Utrujenost ("fatigue") -

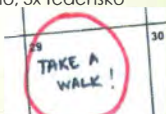
Prepoznava

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

Telesna aktivnost 20 – 30 min dnevno, 3x tedensko

Medikamentozna terapija

Sprostitutvene tehnike



## 6. PRILAGAJANJE ODMERKA IFN- $\alpha$ 2b

- Hudi neželeni učinki – 3. stopnja toksičnosti  
 $N \leq 1000/mm^3$ , ALT/AST naraste na  $\geq 5x$  zg. mejo normale

Začasna prekinitev IFN- $\alpha$ 2b, ponovna uvedba v 50% odmerku

- Trdovratna intoleranca po prilagoditvi odmerka,  
 $N \leq 250/mm^3$ , ALT/AST naraste na  $\geq 10x$  zg. mejo normale

Motnje ščitnice, hipofize, depresija, samomorilnost

Trajna prekinitev terapije IFN- $\alpha$ 2b

## 7. MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI

- Narkotiki, hipnotiki, sedativi
- Teofilin, aminofilin:  
spremljanje serumske koncentracije
- Kitajski zeliščni pripravek shosaiкота:  
pnevmonitisi, pljučni infiltrati, pljučnice
- V kombinaciji z drugimi KT  
poveča tveganje za toksičnost

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

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

- 27.2.2013 operacija, 10.4.2013 reekscizija in biopsija yarovalne bezgavke
- 27.5.2013 začetek aplikacij IFN- $\alpha$ 2b v visokih odmerkih
- 25.11.2013 znižanje odmerka s.c. aplikacij IFN- $\alpha$ 2b
- 23.12.2013 prekinitev zaradi  $\uparrow$  AST/ALT
- 17.1.2014 kontrola v ambulatni za nadaljevanje zdravljenja, pojav izpuščajev obeh goleni (pordele, boleče, srbeče, trdo)
- 24.2.2014 ponovna kontrola v ambulatni, regres infiltratov

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



Rdeče, trdo na otip  
Blag srbež

Ni razlog za prekinitev

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

Spontan regres

## 8. KLINIČNA PRAKSA, PRIMER 2 HIPERTIROZA

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

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

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

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

- 19.7.2013 operacija, 7.10.2013 reekscizija
  - 2.12. – 24.12.2013: 18x i.v. aplikacija IFN- $\alpha$ 2b
  - 30.12.2013: utrujenost, oslabelost, obstipacija – prekinitev IFN- $\alpha$ 2b
  - 6.1.2014: v zadnjem tednu nespečnost, jokavost, zaskrbljenost, iščanje v prsnem košu, jemala anksiolitik (Helex®)
- Ne uvedemo s.c. IFN- $\alpha$ 2b, nujni pregled pri psihiatrinji na oddelku za psiho-onkologijo, uveden antidepressiv
- 27.1.2014: hospitalizirana v PB v Vojniku zaradi psihoze s halucinacijami, samomorilnimi nagnjenji, uvedena večsterna terapija
  - 10.2.2014: še vedno v PB v Vojniku, psihično izboljšanje, zaključeno adjuvantno zdravljenje z IFN- $\alpha$ 2b

## ZAKLJUČKI O ADJUVANTNEM ZDRAVLJENJU

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

J Clin Oncol 2006; 24: 3844-3850

## UČINKOVITO ZDRAVLJENJE



- EDUKACIJA
- SODELOVANJE
- PODPORA
- ZAUPANJE

## VPRAŠANJA in KOMENTARJI



**HVALA ZA POZORNOST**

## DOLGOTRAJNA REMISIJA PRI BOLNIKU Z METASTATSKIM MALIGNIM MELANOMOM

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

20.03.2015

## PRVI PREGLED NA OIL

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

## DIAGNOSTIKA 1/2

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

## DIAGNOSTIKA 2/2

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

## KAKO NAPREJ?



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



## PRIMARNO ZDRAVLJENJE 1/2

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



## KAKO NAPREJ?



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



## PRIMARNO ZDRAVLJENJE 2/2

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

## METASTATSKA BOLEZEN

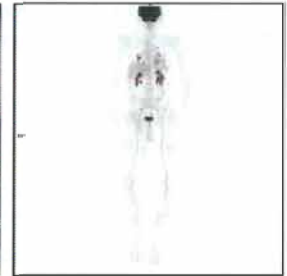
- 21.02.2013
  - S-100 0,112 (↑)
  - LDH 2,34 (N)
- 08.04.2013 RTG
  - Desno bazalno zasevek velikosti 2,6cm
- 08.04.2013 PET-CT
  - Obojestransko v pljučih več zasevkov velikosti do 2cm
  - V višini diafragme desno zasevki velikosti 1,5cm
  - Iliakalno žilje desno bezgavka velikosti 1,5cm
  - Podkožje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

## STANJE PRED PRIČETKOM TERAPIJE

RENTGENOGRAM PLJUČ



PET-CT



## KAJ ŠE POTREBUJEMO?



1. DOLOČITEV BRAF<sup>V600</sup> MUTACIJE
2. DOLOČITEV NRAS STATUSA
3. DOLOČITEV HER-2 STATUSA
4. DOLOČITEV HORMONSKIH RECEPTORJEV



## TERAPIJA METASTATSKE BOLEZNI

- MUTACIJA BRAF<sup>V600E</sup> (c.1799T>A) PRISOTNA

## KAKO NAPREJ?



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



## TERAPIJA METASTATSKE BOLEZNI

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

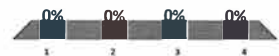
## TERAPIJA METASTATSKE BOLEZNI

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

## KAJ SEDAJ?



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



## PO ~2 MESECIH

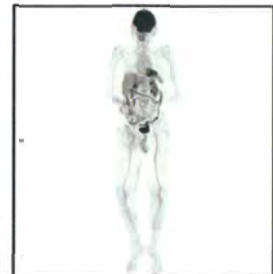
- **24.07.2013 PET-CT**
  - Ni vidnih patoloških kopičenj, ki so bila vidna na PET-CT 08.04.2013 → **KOMPLETNA REMISIJA**
- **27.06.2013 RTG pljuč**
  - Brez vidnih zasevkov → **KOMPLETNA REMISIJA**

## PO ~2 MESECIH

RENTGENOGRAM PLJUČ



PET-CT



### NADALJNE ZDRAVLJENJE

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

### NADALJNE ZDRAVLJENJE

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

Uroš Smrdel, Marec 2015

## STEREOTAKTIČNA RADIOKIRURGIJA PRI MALIGNEM MELANOMU

### PRIKAZ PRIMERA

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

### PRIKAZ PRIMERA

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

### PRIKAZ PRIMERA

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

### PRIKAZ PRIMERA

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

### PRIKAZ PRIMERA

- april 2008 zasevki v vranici
- splenektomija
- spremljanje

## PRIKAZ PRIMERA

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

## B. operativna odstranitev zasevka

- uporabno pri enem do treh zasevkih (odvisno od lege)
- lokalna kontrola
- lokalni recidiv
- problem elokventnih področij
- kombinacija z ostalimi načini zdravljenja

## MOŽNOSTI TERAPIJE

Možnosti zdravljenja možganskih metastaz malignega melanoma so:

- A. obsevanje cele glave
- B. operativna odstranitev zasevka
- C. stereotaktična radiokirurgija
- D. simptomatsko in podporno zdravljenje

## C. stereotaktična radiokirurgija

- uporabna pri omejenem številu zasevkov (smiselno pri do 3)
- uporabna pri omejeni velikosti
- neinvazivna/minimalno invazivna
- ni težav z elokventnimi področji
- kombiniranje z drugimi načini obsevanja

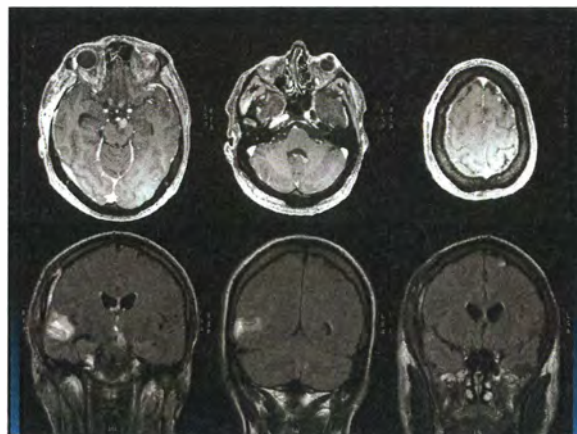
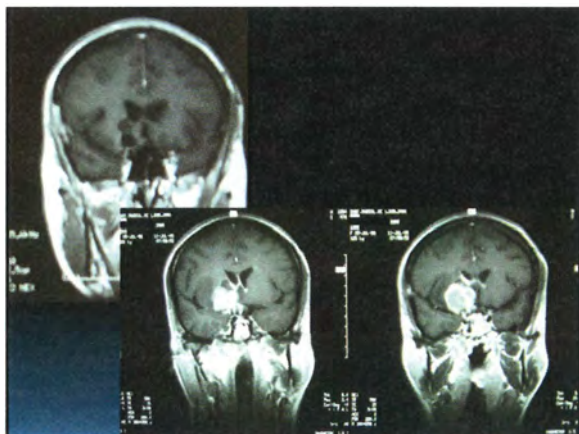
## A. zdravljenje z obsevanjem cele glave

- najpogostejše
- učinkovito pri multiplih zasevkih
- dobra paliacija
- razmeroma kratkotrajen učinek
- kombiniranje z ostalimi načini zdravljenja

## D. simptomatsko in podporno zdravljenje

- potrebno pri večini bolnikov
- pri slabem stanju zmogljivosti lahko edino zdravljenje
- kortikosteroidi, inhibitorji protonske črpalke, analgetika, th. osteoporoze
- pri SRS kratkotrajno profilaktično zdravljenje





### PRIKAZ PRIMERA

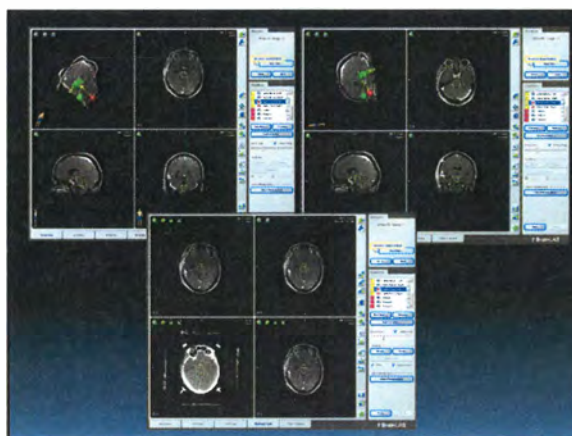
- operacija zasevka d temporoparietalno
- obsevanje celih možgan  
TD 30 Gy #10 frakcija 3 Gy

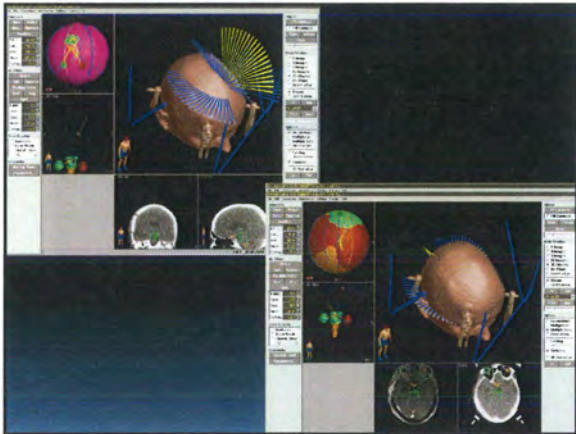
### PRIKAZ PRIMERA

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

### PRIKAZ PRIMERA

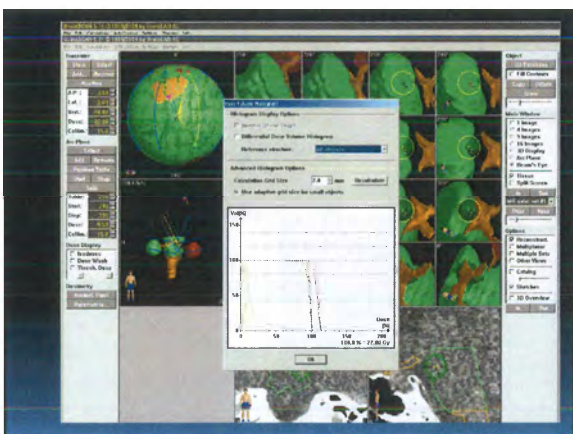
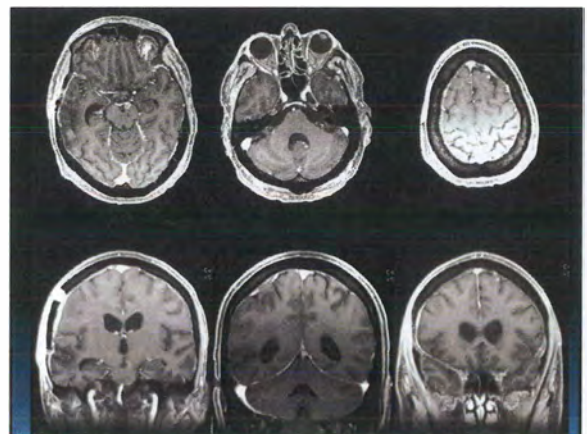
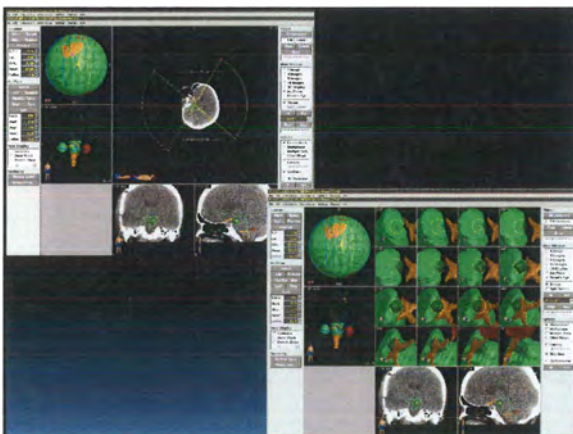
- pred SRS bolnik opravi MRI za načrtovanje zdravljenja
- T<sub>1</sub>, s kontrastom, debelina rezine 0,8 mm  
poleg odstranjene metastaze in metastaze v  
ponsu še 2 metastazi, 6 mm l frontalno, 7 mm  
medialno v l cerebelarni hemisferi  
RPA razred II





## PRIKAZ PRIMERA

- junij 2009
- kontrolni MRI ČZS
  - tumorske formacije v področju operativnega področja skoraj ni več videti, vidni le še ostanji. Tudi metastaze ob 4. ventriklu cerebelarno levo kot tudi ob levem cerebralnem pedunklu so manjše. Novih lezij intrakranialno ni videti.



## PRIKAZ PRIMERA

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

## DRUGI PRIMERI

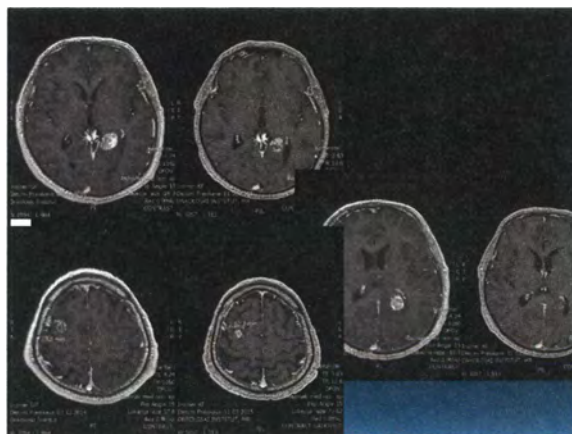
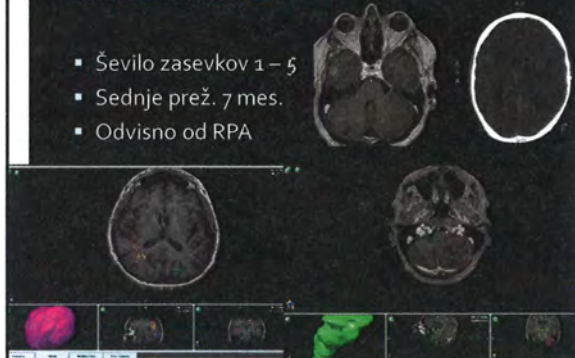
- Leta 2012: 5 bolnikov z melanomom SRS
- Leta 2013: 3 bolniki z melanomom SRS, 1 hfSRT
- Leta 2014: 6 bolnikov z melanomom SRS (1 bolnik 2x)

## PRIKAZ PRIMERA (2)

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

## DRUGI PRIMERI

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



## PRIKAZ PRIMERA (2)

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

## PRIKAZ PRIMERA (3)

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



### PRIKAZ PRIMERA (3)

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

### PRIKAZ PRIMERA (4)

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

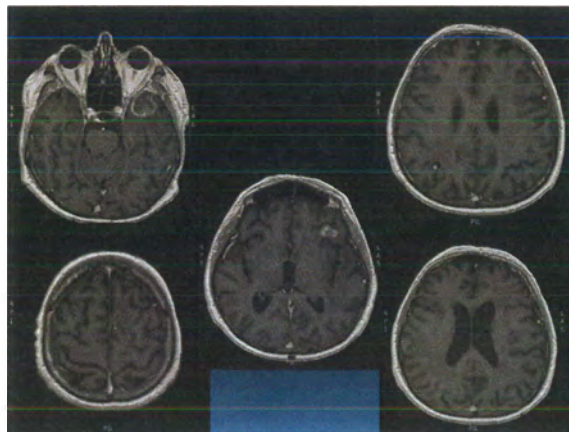


### PRIKAZ PRIMERA (4)

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

### PRIKAZ PRIMERA (4)

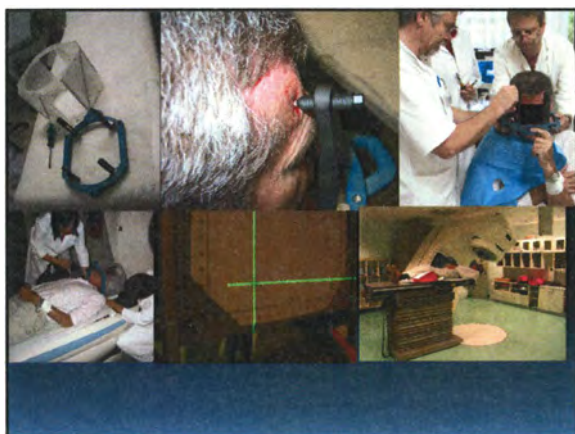
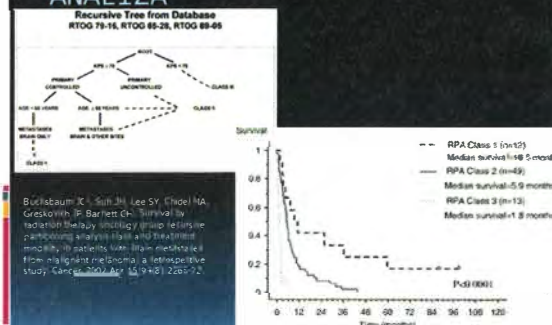
- bolnik 58 let
- prva prezentacija 3 možganski zasevki
- operacija večjega zasevka jan 2014
- m. jetra, Igl kardiofrenični kot desno
- histološko v možganih zasevek melanoma
- dermatolog – prim. lezija na hrbtu
- WBRT 30 Gy # 10 fr po 3 Gy



## STEREOTAKTIČNA RADIOKIRURGIJA

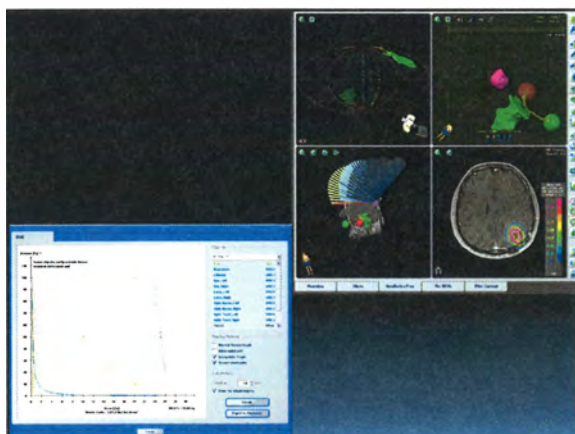
- Indikacija:
  - metastaze solidnih tumorjev
  - arteriovenske malformacije
  - funkcionalne motnje
- običajno okvir z vijaki ali masko
- NovalisTX prehod na IGRT:
  - možno brez okvirja
  - in vivo lokalizacija s CT ali RTG
  - več odmerkov
- EORTC 22952-26001 tudi obsevanje celih možgan
- prehod izven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

## REKURZIVNA PARTICIJSKA ANALIZA



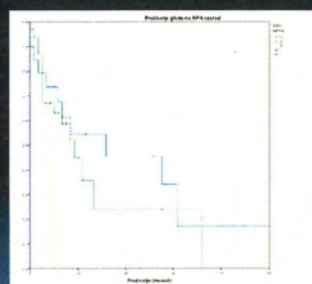
## REKURZIVNA PARTICIJSKA ANALIZA

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



## POMEN RPA RAZREDOV

slovenski podatki



## ZAKLJUČKI

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

## ZAKLJUČKI

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





## ELEKTROKEMOTERAPIJA

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

## POVZETEK II.

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



## ELEKTROKEMOTERAPIJA

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

## ELEKTROKEMOTERAPIJA

- FILM

KOKIC NE STREŽEMO

### PRIMER BOLNICE

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



### ELEKTROKEMOTERAPIJA

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



### PRIMER BOLNICE

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



### ELEKTROKEMOTERAPIJA

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



### ELEKTROKEMOTERAPIJA

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



### POVZETEK I.

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



## POVZETEK II.

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



11. šola melanoma

# THE END

