

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

PETA ŠOLA O MELANOMU

izročki predavanj



Ljubljana, 15. oktober 2010

PETA ŠOLA O MELANOMU
15. oktober 2010

Praktični pristop k pregledu pacienta s številnimi
pigmentnimi spremembami na koži

ALEKSANDRA DUGONIK
Oddelek za kožne in spolne bolezni
UKC Maribor



odkrivanje melanoma v zgodnjem stadiju

diagnostične in terapevtske odločitve na osnovi sodobnih epidemioloških spoznanj

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

Fenotip	Relativna tveganja za razvoj KM
rdečo	2-3
svetlo	3-6
povečano	10-20
izredno povečano	> 100

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

Osebe s povečanim tveganjem za razvoj KM

- starejše od 70 let
- predhodni melanom ali nemelanomski rak kože
- melanom v družini
- z velikimi kongenitalnimi nevusi (Ø > 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:

- faktor tveganja za razvoj KM = linearno naračča 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, Seyer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the central malignant melanoma Registry of German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994; 102(5): 695-9.

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

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

Atipični melanocitni nevusi

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

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

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

Sindrom atipičnih nevusov

* = 2% za fenotip KM podobnih s sporadično brez KM

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

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

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

Maligna transformacija melanocitnih nevusov (N + melanomi)

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

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

- 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 (tmerno)**

Barva kože in las

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

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

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

Družinska obremenjenost s KM

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

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

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

- pri bolnikih s KMN pojavlja KM v 0,05 % do 10,7 %
- tveganje za razvoj KM pri posameznikih, ki imajo KMN, **165-krat večje v obdobju otroštva in adolescence**
- da tveganje za razvoj KM v KMN **korelira z velikostjo KMN**,
- KMN s Ø >20 cm imajo **tveganje za pojav KM > 100**
- ni uporabnih raziskav, ki bi opredelile tveganje za pojav KM v manjših KMN (Ø < 20cm)

Kongenitalni nevusi (KMN)

Krenzel S, Hauschild A, Shafer T. Melanoma risk in congenital melanocytic nevi: a systematic review. Br J Dermatol 2006; 155: 1-8
Carli P, Salvini C. Melanocytic nevi. In: Williams H, ed. Evidence-based dermatology. 2nd ed. Blackwell Publishing, Oxford 2008; 239

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

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

KM in druge oblike kožnega raka

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

starost

Število novoodkritih primerov malignega melanoma, glede na spol in starost – Slovenija 2006

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	80-84	85-89	90-94	95-99
M	M	764	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	F	119	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
F	M	277	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	F	280	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

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

Aktinične okvare kože

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

diagnostične in terapevtske odločitve ob sodobni organizaciji dela

dermatoskopija

NI NADOMESTEK HISTOLOGIJE

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

dermatoskopija


SENZITIVNOST
proporcionalno narašča z izkušnjami
Argenziano 2004

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



Nova orodja za diagnostiko MM

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




primarna in sekundarna preventiva

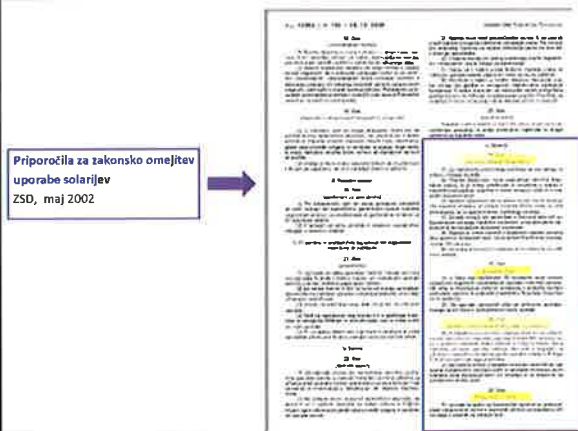


Primarna preventiva

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



Priporočila za zakonsko omejitev uporabe solarijev
ZSD, maj 2002




sekundarna preventiva

- pregledovanje bolnikov po primarnem melanomu (digitalna dermoskopija)
- pregledovanje bolnikov s povečanim tveganjem za razvoj KM
- presejalni pregledi ? (usposabljanje zdravnikov na primarni ravni)

zaključki

- spremljanje strokovnih spoznanj uporaba pri organizaciji dela
- sodobna organizacija dela
 - diagnostika in terapija se izvajata čimbolj regionalno
 - dokumentiranje diagnostike in zdravljenja
 - registriranje in analiziranje podatkov obolelih in primerjava z drugimi
 - sodelovanje / konzilarna izmenjava izkušenj
- primarna in sekundarna preventiva
 - organiziranje načina dela za pregledovanje posameznikov s povečanim tveganjem za razvoj MM
 - odobritev programov, plačila s strani države



NUJNOST NAPOTITVE V DERMATOONKOLOŠKO AMBULANTO

Tanja Planinšek Ručigaj
Dermatovenerološka klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana

N
A
P
O
T
I
T
E
V

Kategorija	NUJNO	HITRO	REDNO
Čas obravnave	isti dan	v enem tednu	v šestih mesecih
Način napotitve	z urgentno napotnico	z redno napotnico – triaža glede na diagnozo in priložene podatke in / ali izvide z dogovorom osebnega zdravnika	z redno napotnico

N
A
P
O
T
I
T
E
V

Diagnoza	Običajna napotitev	Izjema	Opomba
Suspektni melanom	HITRO		

STADJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBDELAVA	VARNOSTNI ROB PRI REEKSCIZIJI	DODATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5- LETNO PREŽIVETJE
0 (IN SITU)	Melanom ni presegel bazalne membrane	ni potrebna	v vse smeri	Samo sledenje	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%
IA	Tumor debel ali manj, brez razjede	Ob simptomih - RTG PC - UZ: - bezgavčne lože - trebuha - punkcija	v vse smeri	Samo sledenje	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%
> IA	NAPOTITEV NA ONKOLOŠKI INŠTITUT (Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, informacije na tel. 01 5879 192)					
STADJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBDELAVA	VARNOSTNI ROB PRI REEKSCIZIJI	DODATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5- LETNO PREŽIVETJE
IB	-Tumor debel ali manj, z razjedo -Tumor debel 1,01 do , brez razjede	Ob simptomih - RTG PC - UZ: - bezgavčne lože - trebuha - punkcija	Široka ekscizija in BVB (do 3 mesece po diagnostični eksciziji melanoma)	BVB poz.: nadaljni postopek stadij III	Pri onkologu Ostala koža – dermatolog (2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja); 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	-91% -89%

N
A
P
O
T
I
T
E
V

STADJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBDELAVA	VARNOSTNI ROB PRI REEKSCIZIJI	DODATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5- LETNO PREŽIVETJE
II					Pri onkologu Ostala koža – dermatolog (2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja); 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	45 do 78%
IIA	-T 1,01- , z razjedo -T 2,01- , brez ulceracije	Ob simptomih - RTG PC - UZ: - bezgavčne lože - trebuha - punkcija	Široka ekscizija in BVB (do 3 mesece po diagnostični eksciziji melanoma)	BVB poz.: nadaljni postopek stadij III	Pri onkologu Ostala koža – dermatolog (2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja); 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	-77% -78%
IIB	-T 2,01- , z razjedo -T > , brez razjede	Ob simptomih - RTG PC - UZ: - bezgavčne lože - trebuha - punkcija	Široka ekscizija in BVB (do 3 mesece po diagnostični eksciziji melanoma)	BVB neg in tumor > ali > z razjedo za IFN BVB poz.: nadaljni postopek stadij III	Pri onkologu Ostala koža – dermatolog (2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja); 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	-63% -67%
IIC	T > , z razjedo	Ob simptomih - RTG PC - UZ: - bezgavčne lože - trebuha - punkcija	Široka ekscizija in BVB (do 3 mesece po diagnostični eksciziji melanoma)	BVB neg in tumor > ali > z razjedo za IFN BVB poz.: nadaljni postopek stadij III	Pri onkologu Ostala koža – dermatolog (2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja); 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	-15%

N
A
P
O
T
I
T
E
V

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBDELAVA	VARNOSTNI ROB PRI REEKSIZIJI	DODATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5- LETNO PREŽIVETJE
III					Individually pri dermatologu	27 do 69%
III	BVB pozitivna	RTG prsnih organov, KKS, jetni testi Ostale preiskave ob simptomih	Disekcija bergavčnih lož	IFN ali observacija		
III	Klinično pozitiven stadij	Biopsija s tanko iglo, RTG prsnih organov, CT medenice. Ostale preiskave ob simptomih	Široka ekscizija + disekcija bergavčnih lož	Obsevanje kadar so zajete več kot 3 bergavke ali več kot ali prerobčanje kapsule		
III	In-transit	Biopsija s tanko iglo, RTG prsnih organov. Ostale preiskave ob simptomih	Popolna kirurška ekscizija, če je mogoča, sicer: -obsevanje -sistemsko zdravljenje -izofirna perfuzija ali infuzija			

N
A
P
O
T
I
T
E
V

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBDELAVA	VARNOSTNI ROB PRI REEKSIZIJI	DODATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5- LETNO PREŽIVETJE
IV					Individually pri dermatologu	7 do 19%
IV	Tumor katerekoli debeline, bolezen se je razširila na oddaljene organe, na primer pljuča, jetra	Biopsija s tanko iglo, RTG prsnih organov, LDH Ostale preiskave ob simptomih (CT,PET,MRI)	Brez možganskih zasevkov	Sistemsko zdravljenje		
IV	Tumor katere koli debeline, bolezen se je razširila tudi v možgane	Biopsija s tanko iglo, RTG prsnih organov, LDH Ostale preiskave ob simptomih (CT,PET,MRI)	Možganaki zasevki	Sistemsko zdravljenje ali resekcija možganskih zasevkov ali obsevanje glave		

N
A
P
O
T
I
T
E
V

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

N
A
P
O
T
I
T
E
V

BCC:

- o dermatolog: terapija
- o osebni zdravnik nadaljne kontrole

Srednje rizični BCC:

- o dermatolog: 1x/letno, 3 leta

Visoko rizični BCC:

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

N
A
P
O
T
I
T
E
V

SCC:

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

Visoko rizični SCC:

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

Diagnoza	Okoliščine napreditve	Izjeme	Opomba
Suspektni melanom	HITRO		
Pigmentni nevusi	REDNO	1. HITRO: -visoko tveganje za melanom (pozitivna osebna ali družinska anamneza) 2. HITRO: -sum na melanom	
Kongenitalni nevusi	REDNO	1. HITRO: - v 1. mesecu 2. HITRO: -če je nevus večji od 6 cm ali na izjemno neugodnih lokacijah (obraz, roka, stopalo, spolovilo)	
Nemelanomski kožni rak: -SCC -BCC -drugi	REDNO	1. HITRO: -hitro večanje tumorja ali tumor v področju obraza	
Mb. Bowen	REDNO	HITRO: -če sum na SCC -če je žarišče večje od 3. cm in/ali neugodna lokacija	
Prekanceroze: aktinične karatoze	REDNO		

Posamezne AK:

- o dermatolog: terapija
- o osebni zdravnik nadaljne kontrole

Več AK:

- o dermatolog individualno; 1x/letno

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

Slikovne preiskave pri bolnikih z malignim melanomom

Maja M. MUŠIČ

Oddelek za radiologijo

ONKOLOŠKI INŠTITUT
LJUBLJANA
70 LET
1938 - 2008



INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA
70 YEARS



Slikovne preiskave pri MM

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

UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES
Ljubljana 1000
INSTITUTE OF ONCOLOGY
Ljubljana 1000

Slikovne preiskave

- ❖ MORFOLOŠKE
- ❖ UZ
- ❖ RTG
- ❖ MR
- ❖ FUNKCIONALNE
- ❖ MR
 - ❖ specifična KS
 - ❖ difuzija
 - ❖ spektroskopija
- ❖ PET/CT

UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES
Ljubljana 1000
INSTITUTE OF ONCOLOGY
Ljubljana 1000

MR – specifična KS

30 s

jetno spec. KS

60s

UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES
Ljubljana 1000
INSTITUTE OF ONCOLOGY
Ljubljana 1000

Spektroskopija

Normalen spekter

Ca prostate

UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES
Ljubljana 1000
INSTITUTE OF ONCOLOGY
Ljubljana 1000

PET/CT

- ❖ FDG (povišan metabolizem fluor - deoksi glukoze v malignih tumorjih)

kri

tu celica

UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES
Ljubljana 1000
INSTITUTE OF ONCOLOGY
Ljubljana 1000

Z dovoljenjem dr. Vidergar

PET/CT

Lažno pozitivno kopičenje:

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

UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES
Ljubljana 1000
INSTITUTE OF ONCOLOGY
Ljubljana 1000

PET/CT

Lažno negativno

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

MM - prognoza

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

MM - prognoza

- ❖ Metastaze v regionalnih bezgavkah so najpomembnejši prognostični dejavnik
- ❖ ↓ 10-letno preživetje za 20 -50%
- ❖ Klinično tipne
- ❖ Ne- tipne (okultne)
 - ❖ Makrometastaze
 - ❖ Mikrometastaze (< 2mm)

Postopek ob sumu na MM

- 1/ diagnostična ekscizija z varnostnim robom 2-5 mm
- 2/ radikalna ekscizija in biopsija varovalne bezgavke (SNB)
- 3/ disekcija regionalne bezgavčne lože

Biopsija varovalne bezgavke(SNB)

Indicirana pri bolnikih z primarnim MM

- ❖ > 1mm
- ❖ < 1 mm:
 - ❖ Clark IV/V
 - ❖ ulceracija

Pomen UZ preiskave

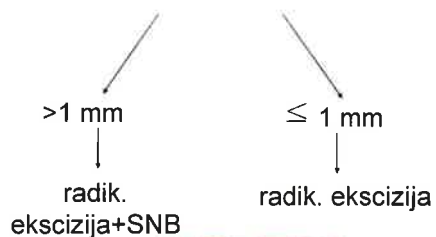
- ❖ Zamejitev bolezni ob odkritju
 - UZ preiskava primarne lezije
 - UZ preiskava regionalne bezgavčne lože
- ❖ Follow – up
- ❖ Ponovitev bolezni

UZ primarne lezije

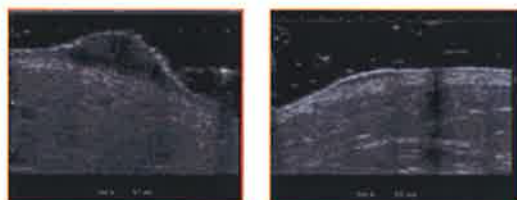
- ❖ Predoperativna ocena debeline primarnegegaMM
- ❖ Uveljavljena metoda v dermatologiji z 20-MHz sondami
- ❖ tudi 12-15 MHz sonda razlikuje med $MM \leq 1 \text{ mm}$ in $> 1 \text{ mm}$?

UZ prim. MM

UZ primarnega MM (12 – 15 MHz) pred op. posegom



Primarni MM - debelina



4 mm

0.4 mm

Primarni MM - prekrvavitev



UZ primarnega MM

- Senzitivnost 86- 92 %,
- Specifičnost 92%
- PPV 95%
- NPV 89- 91%

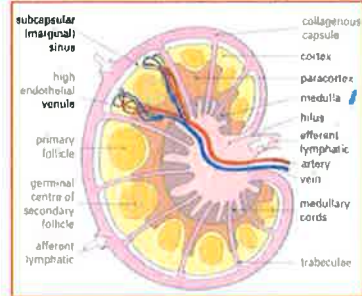
Biopsija varovalne bezgavke(SNB)

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

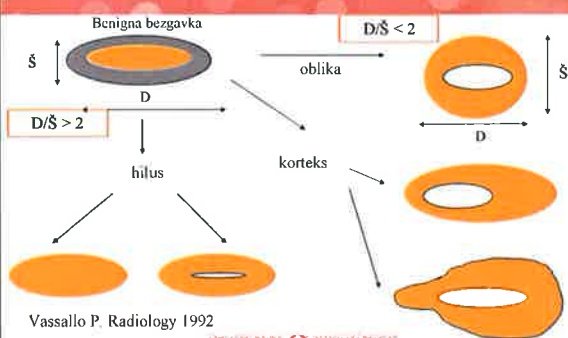
UZ bezgavčne lože

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

Reaktivna bezgavka



Spremembe v bezgavkah



UZ- Benigna bezgavka

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

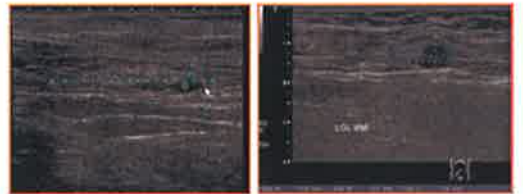


Benigna bezgavka - UZ

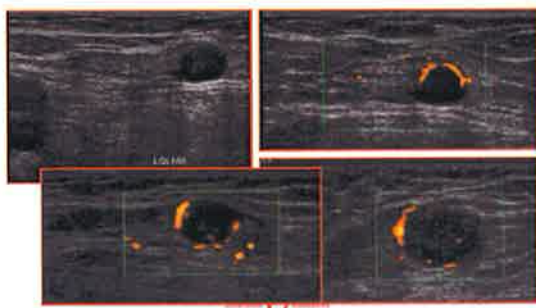
Hilusni tip prekrvavitve



Maligna bezgavka



Maligna bezgavka



SNB - UZ

- ❖ 10% bolnikov lahko prihranimo en operativni poseg
- ❖ Metastaze < 2 - 4 mm UZ niso vidne

Rossi *et al.* Jom Surg Oncol 2003

Starit E. An Surg Oncol. 2005



UZ preiskava bezgavčne lože

- ❖ UZ + TIAB je pomembna metoda za predoperativno oceno prizadetosti regionalnih bezgavk
- ❖ PPV 100%
- ❖ Slaba senzitivnost

Hocevar M., Music M: Mel Res, 2004



UZ region. bezgavčne lože- follow up

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



Blum A., *et al.* Cancer 2000

Voit: Sem in Onc 2002



In-transit metastaza



Ponovitev bolezni- CT

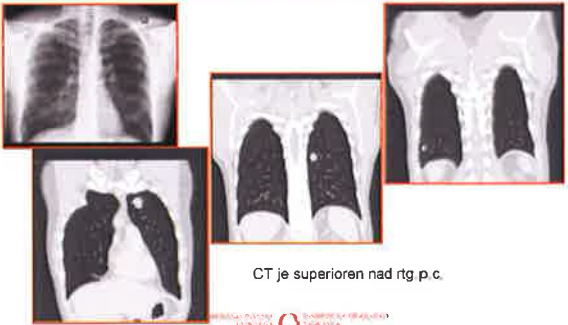
MM najpogosteje zaseva v pljuča



CT- pljučna metastaza




Progres pljuča



CT je superioren nad rtg p. c.

© 2001 by Radiological Society of North America


MM- možganske metastaze



Metastaze v CŽS 49-73%

© 2001 by Radiological Society of North America

MM – infiltracija dure in orbite



© 2001 by Radiological Society of North America

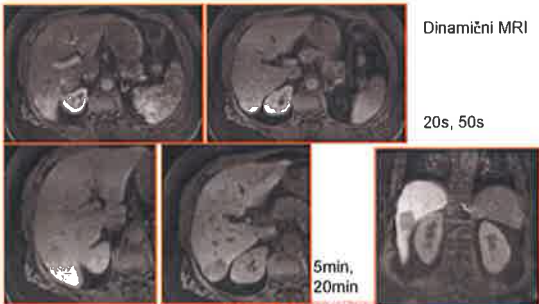
Ponovitev bolezni- UZ



UZ – jetrne metastaze

© 2001 by Radiological Society of North America

MM – ponovitev bolezni



Dinamični MRI

20s, 50s

5min, 20min

© 2001 by Radiological Society of North America

Ponovitev bolezni - CT



Metastaza L. ingvinalno

© 2001 by Radiological Society of North America

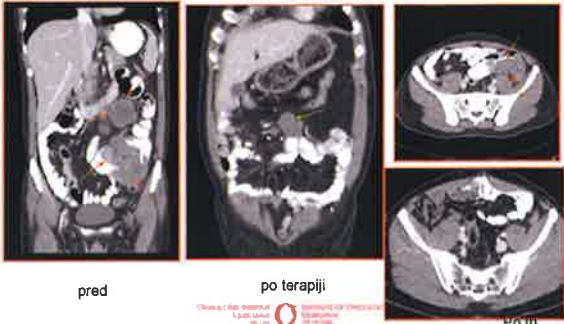
Ponovitev bolezni



tromb v d. iliak veni

Otoka klinični inštitut
 Ljubljana, 2011
 2011

MM – ocena odgovora na th



pred po terapiji po th

Otoka klinični inštitut
 Ljubljana, 2011
 2011

Vloga patologa v diagnostiki malignega melanoma

Asist. dr. Jože Pižem, dr. med.
Prof. dr. Boštjan Luzar, dr.med

Inštitut za patologijo,
Medicinska fakulteta, Ljubljana
joze.pizem@mf.uni-lj.si
bostjan.luzar@mf.uni-lj.si

Maligni melanom

=Maligni tumor melanocitov

Mesto vznika

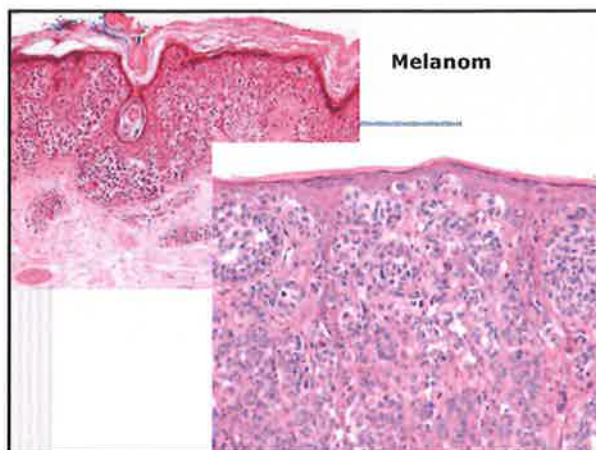
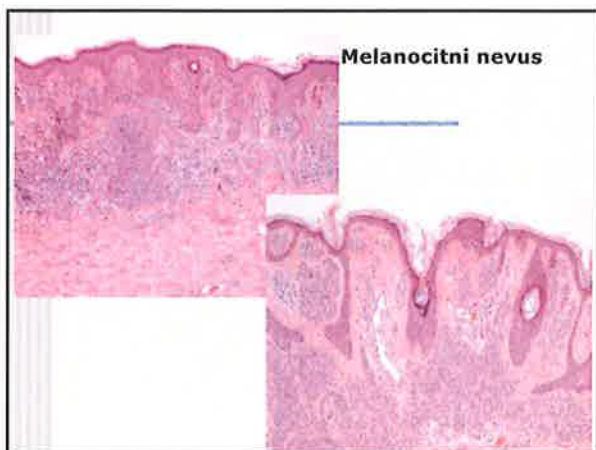
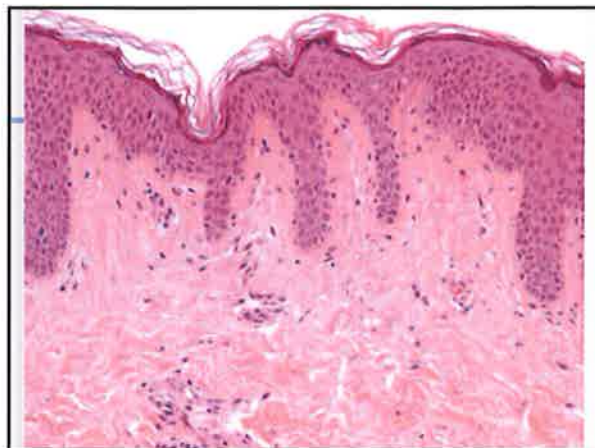
- Koža (90%)
- Sluznice (ustna, nosna, požiralnik, anus, spolovila, veznica)
- Uvea (horoldea, cillarnik, iris)
- Leptomeninge
- Mehka tkiva (svetlocelični sarkom = melanom mehkih tkiv)

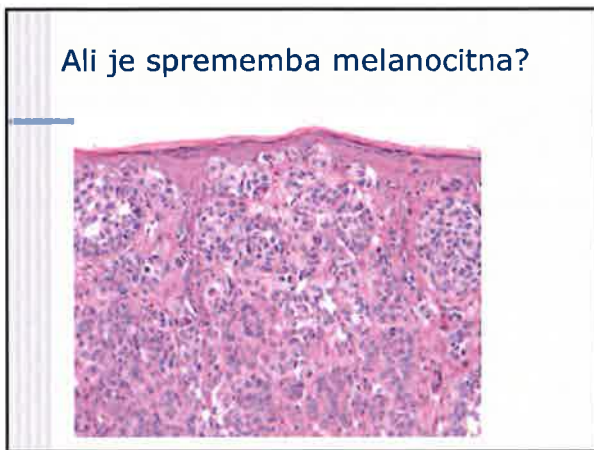
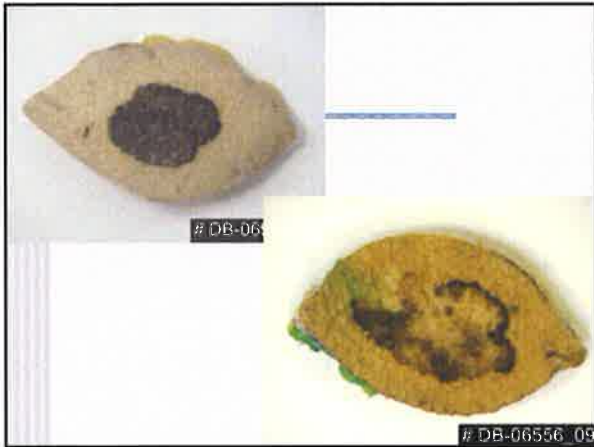
Inštitut za patologijo MF

- 9000 kožnih biopsij (12000 vzorcev)
- 50% melanocitne lezije

Melanocitne lezije (= pomnoženi melanociti)

- Nevusi 95%
 - Običajni/kongenitalni 50-60%
 - Displastični 30-40%
 - Blue 2%
 - Spitz 2%
 - Drugi
- Melanomi 5%





Pigmentirane kožne spremembe

<p>Melanocitne</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Nevus ■ Melanom 	<p>Ne-melanocitne</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Seboroična keratoza ■ Bazalocelični karcinom ■ Dermatofibrom ■ Aktinična keratoza ■ Velikocelični akantom ■ Drugo
<ul style="list-style-type: none"> ■ Enostavni lentigo ■ Solarni lentigo 	

Ali je melanocitna sprememba...

- Intraepidermalna
- Intradermalna
- Intraepidermalna in dermalna

Ali je melanocitna sprememba...

- Melanom
- Nevus

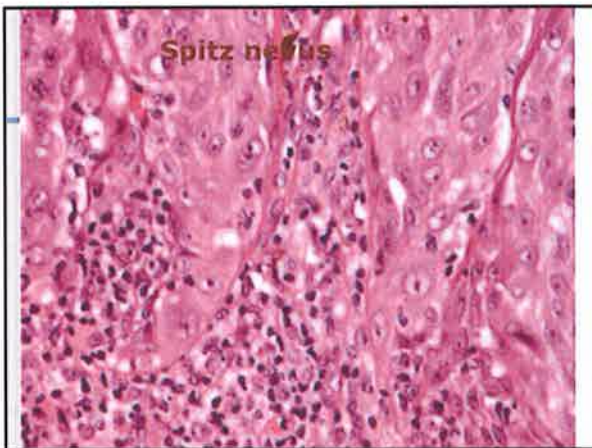
Histološki kriteriji malignosti

Epidermalni del

- Nesimetričnost
- Neostro omejenost
- Neenakomerno velika gnezda
- Velika gnezda s stanjšanim epidermisom
- Posamezni melanociti
- Lentiginozna rast
- Pagetoidna rast
- Atipični melanociti
- Veliki nukleoli

Dermalni del

- Nesimetričnost
- Odsotnost zorenja
- Neenakomerno razporejen pigment
- Pigment v globini
- Prisotnost mitoz
- Atipični melanociti
- Veliki nukleoli



Za zanesljivo histološko diagnozo melanoma

■ Ključno

- Starost
- Lokacija
- Nosečnost
- Predhodna poškodba/poseg

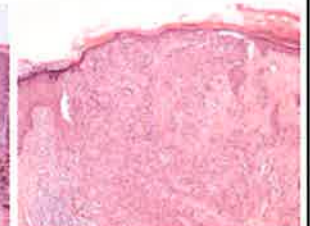
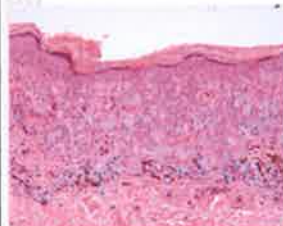
■ V pomoč

- Koliko časa
- Spreminjanje
- Klinična diagnoza

Starost

5 let

68 let



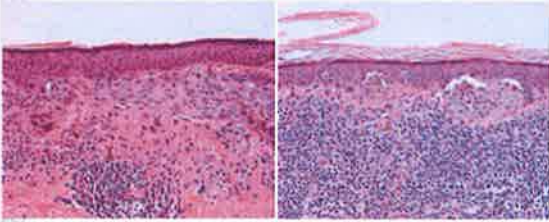
Spitz nevus

Spitzoidni melanom

Predhodni posegi

55 let

15 let



Melanom

Pseudomelanom

Histološka diagnoza melanoma

- V večini primerov razmeroma neproblematična (≈90%)
- Neredko zelo težavna (≈ 10%)
- Včasih ni možna (≈ 1%)

Vloga patologa

- Pravilna diagnoza
- Napovedni dejavniki
 - Zasevkov
 - Lokalne ponovitve
- Drugi klinično pomembni dejavniki
 - Ocena robov
 - Klinično-patološka korelacija

Maligni melanom

Napovedni dejavniki

- Globina invazije (Breslow)
- Ulceracija
- Mitoze
- Nivo (Clark)
- Histogenetski tip
- Vertikalna rast
- Limfocitna infiltracija
- Regresija
- Vaskularna invazija
- Satelitski infiltrati

Drugi klinično relevantni parametri

- Robovi
- Radialna rast
- Pigmentacija
- Perinevralna invazija
- Prisotnost nevusa

Onkološki inštitut Ljubljana



STANDARDIZIRANI
IZVIDI
S PODROČJA
KIRURŠKE
PATOLOGIJE
TUMORJEV

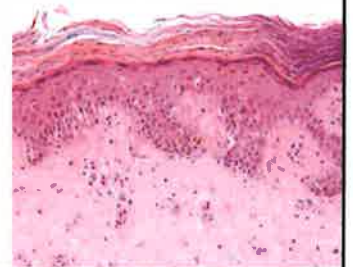
STANDARDIZIRANI IZVIDI S PODROČJA KIRURŠKE PATOLOGIJE TUMORJEV

6. ROČA: IMERCIJA ZARADI MELANOMA

600	601	602	603	604	605	606	607	608	609	610	611	612	613	614	615	616	617	618	619	620	621	622	623	624	625	626	627	628	629	630	631	632	633	634	635	636	637	638	639	640	641	642	643	644	645	646	647	648	649	650	651	652	653	654	655	656	657	658	659	660	661	662	663	664	665	666	667	668	669	670	671	672	673	674	675	676	677	678	679	680	681	682	683	684	685	686	687	688	689	690	691	692	693	694	695	696	697	698	699	700
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Melanom *in situ*

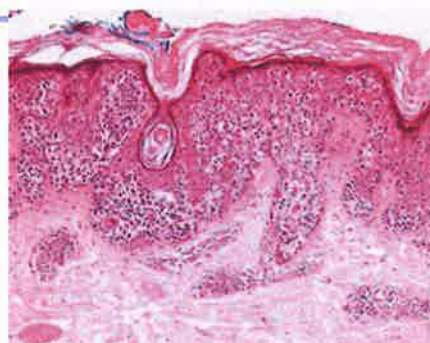
- Približno 1/3 vseh melanomov
- Ne zaseva!



Histogenetski tipi

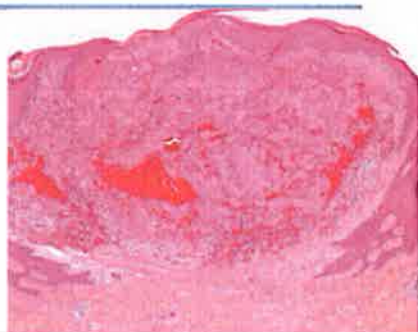
- površinsko rastoči (85%)
- lentigo maligna (3%)
- nodularni (7%)
- akralni lentiginozni (0,5%)
- dezplastični/nevrotropni
- nevoidni
- spitzoidni
- podoben blue nevusu
- hipermelanotični ('pigment synthesizing')
- drugi (*navedi*)

Površinsko rastoči melanom

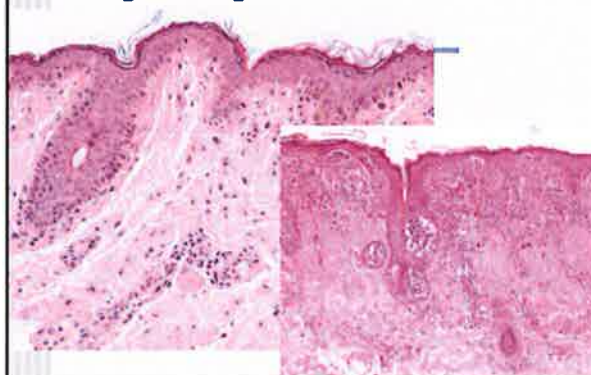


Nodularni melanom

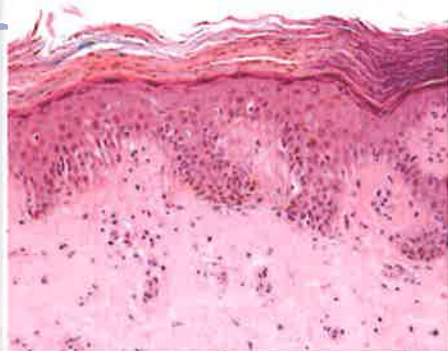
= brez radialne rasti



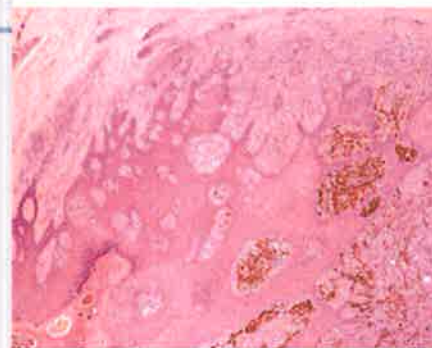
Lentigo maligna melanom

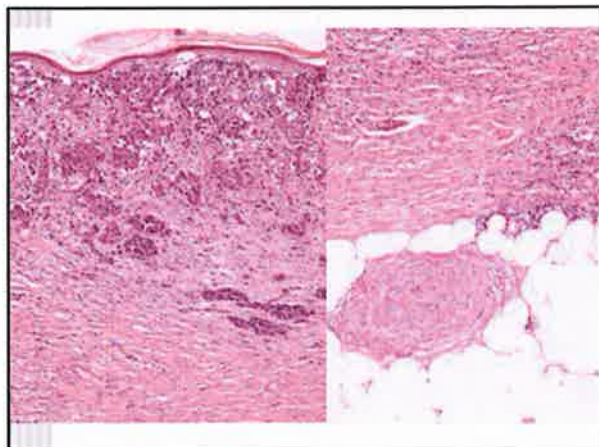
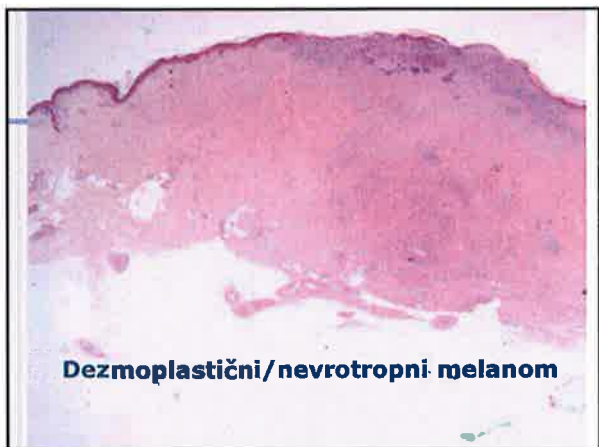


Akralni lentiginozni melanom




Akralni lentiginozni melanom





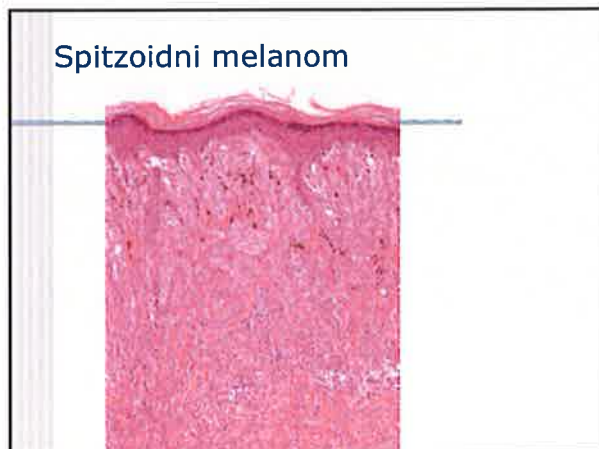
Dezmoplastični/nevrotropni melanom

- Starejši
- Predvsem obraz
- Večinoma amelanotični
- Pozna diagnoza
- Težave pri patohistološki diagnozi




Hipermelanotični melanom

- Vse starosti, večinoma mlajši
- > 1cm
- Klinično melanom
- Boljša napoved?

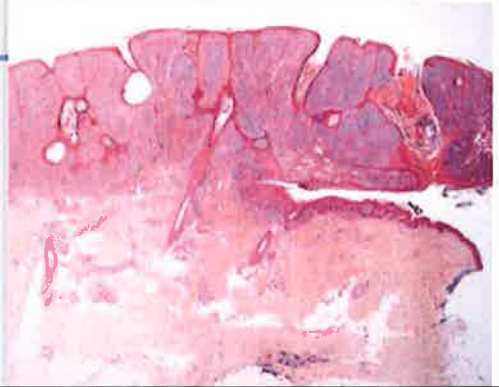


Spitzoidne lezije

- Spitz nevus
- Spitzoidni melanom
- STUMP/spitzoidni tumor nizkega malignega potenciala/atipični spitz nevus

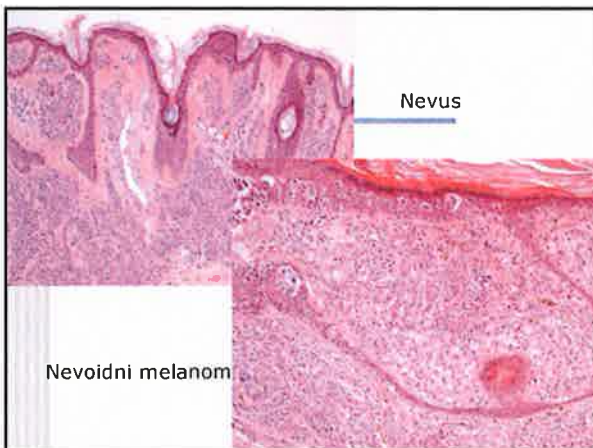
Vsi Spitz nevusi morajo biti izrezani v zdravo !!!

Nevoidni melanom



Nevoidni melanom

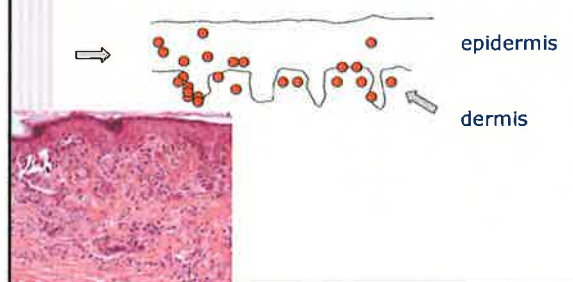
- Pogosto napačna histopatološka diagnoza
- Posnema papilomatozni kongenitalni nevus
- Pogosto globoka invazija (Clark IV)
- Klinično pogosto zelo temen = sumljivo za melanom



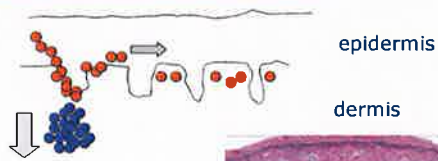
Načini rasti

- Radialna
- Vertikalna (=nodularni melanom)
- Radialna in vertikalna

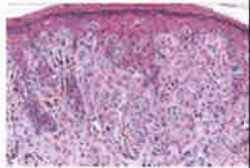
Maligni melanom – radialna rast



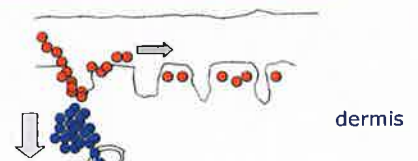
Malignni melanom – vertikalna rast



- klinično pojav nodusa

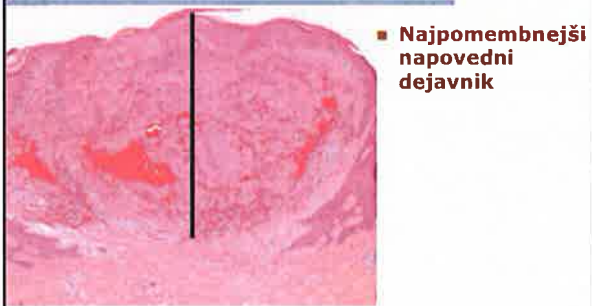


Malignni melanom – vertikalna rast

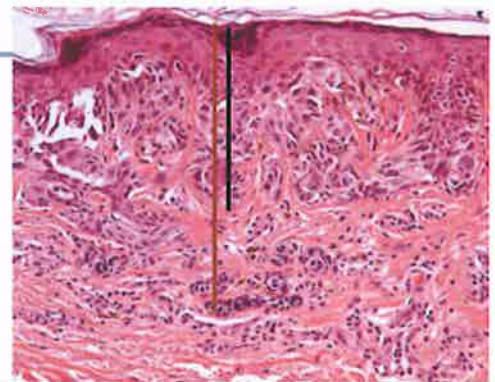


- verjetnost zasevkov sorazmerna z globino tumorske invazije

Globina invazije (debelina) po Breslowu



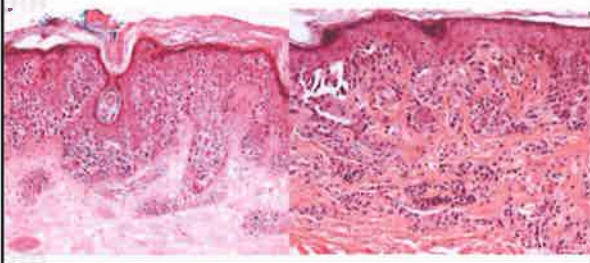
Globina invazije (debelina) po Breslowu



Nivo invazije po Clarku

Clark I

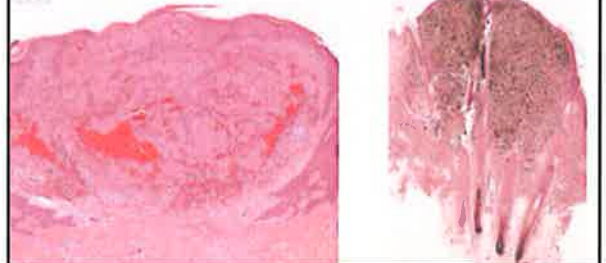
Clark II



Nivo invazije po Clarku

Clark III

Clark IV



Nivo invazije po Clarku



Clark V

Ulceracija

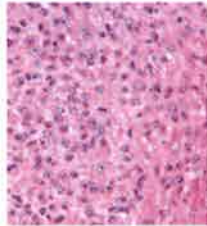
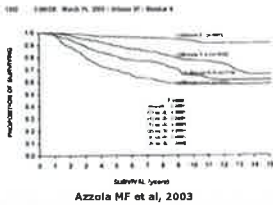


- Drugi najpomembnejši neodvisni napovedni dejavnik

Število mitoz

(za melanome v vertikalni fazi rasti)

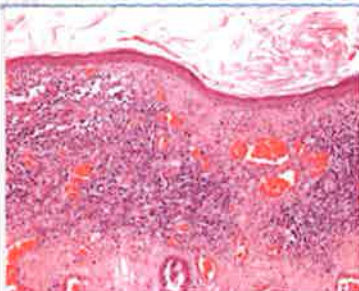
- Število na 1 mm²
- Zelo pomemben neodvisni napovedni dejavnik



Neodvisni napovedni dejavniki

- Globina invazije (Breslow)
- Ulceracija
- Število mitoz

Regresija



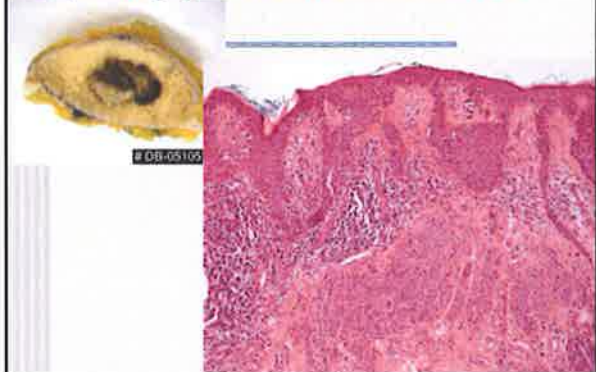
- Izginevanje melanomskih celic
- Fibroza, vnetje, pomnožene drobne žile
- Napovedni pomen?

Spremljajoči melanocitni nevus



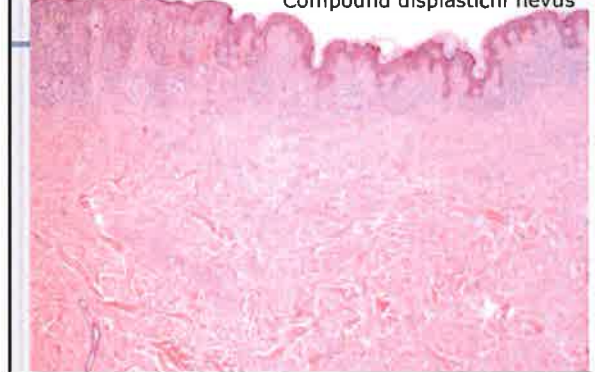
DB-05105_09

Spremljajoči melanocitni nevus

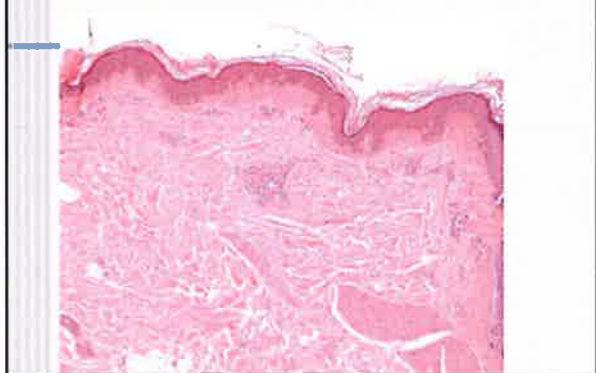


Melanom in situ

Compound displastični nevus



Zgodnje odkrivanje

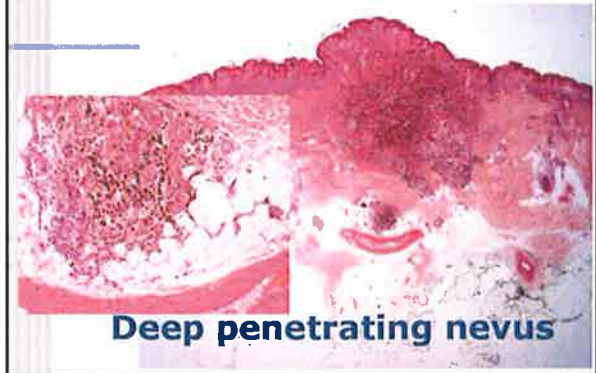


Melanocitni nevusi, ki posnemajo melanom



- predvsem 10-30 let
- obraz, trup, proksimalno na okončinah

Melanocitni nevusi, ki posnemajo melanom

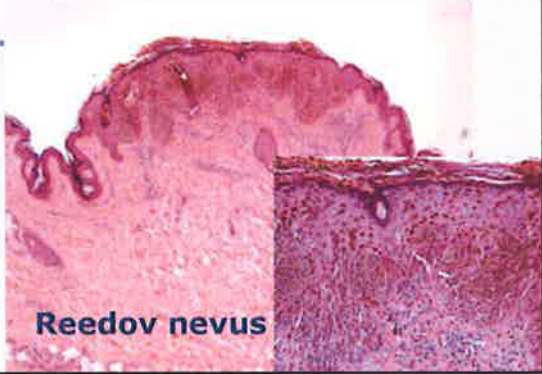


Melanocitni nevusi, ki posnemajo melanom



- 10-40 let
- Ž:M = 2:1
- Okončine
- Hitro zraste

Melanocitni nevusi,
ki posnemajo melanom



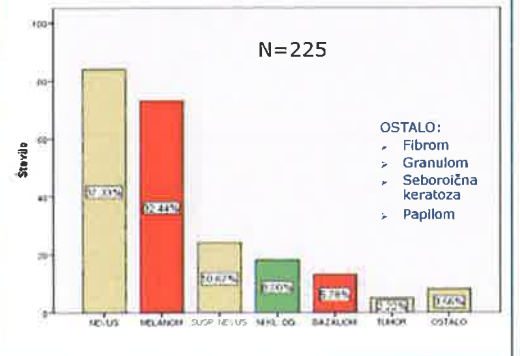
Nepričakovani melanomi



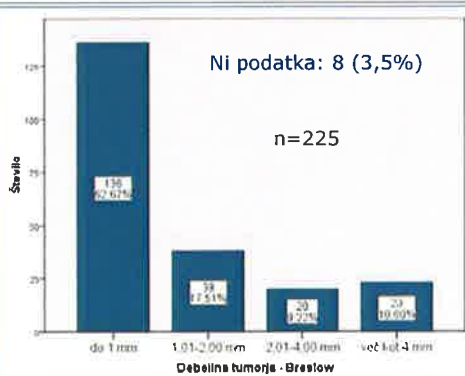
Melanomi 2007

Diagnoza	MM in situ	Melanom
Medicinska fakulteta Lj	125	225
Onkološki inštitut	26	102

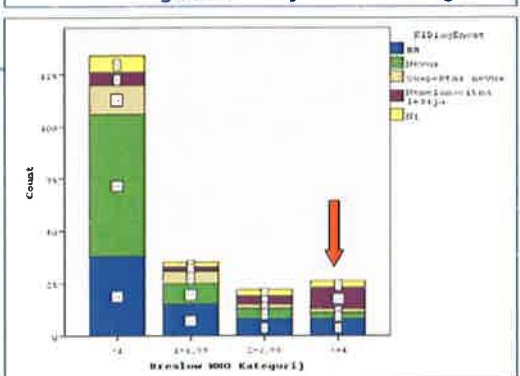
KLINIČNE DIAGNOZE



Debelina invazije: Breslow

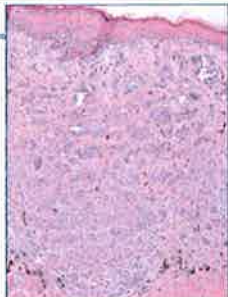


Povezava med globino invazije in klinično diagnozo



Vertikalna rast

Tip rasti	Število	%
Epiteloidni	156	69,3
Mešani	26	11,6
Odsotna	24	10,6
Vretenast	12	5,3
Ni podatka	7	3,1



Sklepi

- Pogostost melanoma v Sloveniji narašča
- Nujnost usklajenega delovanja
 - Referenčni centri
- Pomen patologa
 - Postavitev pravilne diagnoze
 - Opredelitev napovednih dejavnikov

Sklepi

- Histopatološki izvid mora biti standardiziran
- Melanomi pred 20. letom redki
 - < drugo mnenje

DIAGNOZE/MNENJE:

Koža hrbta, ekscizija:
Maligni melanom, nodularni, Clark IV, globlina invazije 3,6 mm (Breslow).
 Ni radialne rasti (nodularni maligni melanom).
 Prisotna je vertikalna rast epiteloidnoceličnega tipa.
 Ni ulceracije.
 Število mitoz: 4/1 mm².
 Tumor je zmerno pigmentiran.
 V tumorju je blaga limfocitna vnetna infiltracija.
 Ni znakov regresije tumorja.
 Na obrobju malignega melanoma je prisoten manjši spremljajoči dermalni melanocitni nevus.
 Prisotna je tumorska limfangioza.
 Štiri mm stran od tumorja je satelitski infiltrat v vrhnjem dermisu, širok do 2 mm ter debel do 1 mm.
 Stranski kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani, tumor in satelitski infiltrat sta od stranskega kirurškega roba oddaljena 5 mm.
 Kirurški rob v globini ni tumorsko infiltriran.
Šifre diagnoz: M87213, T02450

(JP/JP)

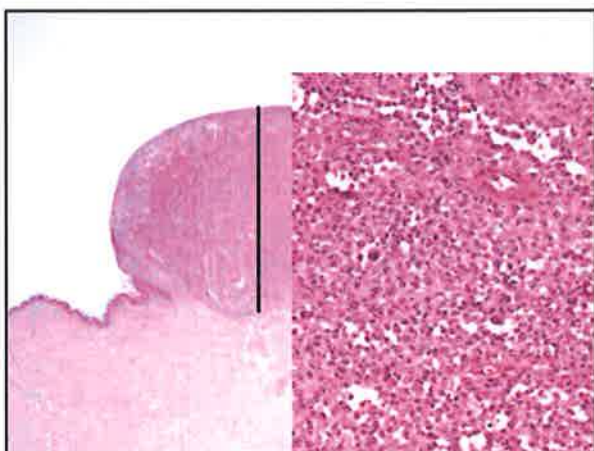
Patolog specialist: Asist. Jože PIŽEM, dr. med.

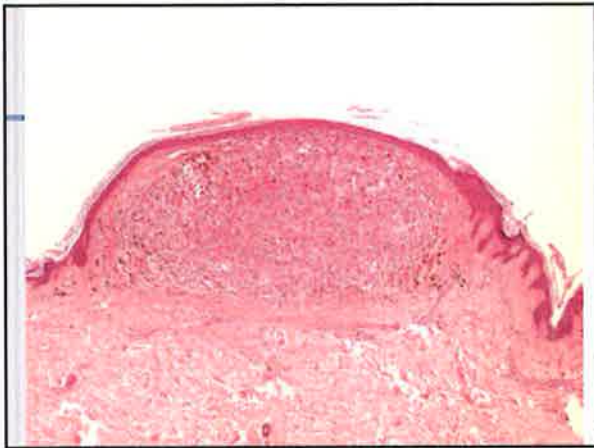
DIAGNOZE/MNENJE:

Koža hrbta, ekscizija:
Maligni melanom, nodularni, Clark IV, globlina invazije 3,6 mm (Breslow).
 Ni radialne rasti (nodularni maligni melanom).
 Prisotna je vertikalna rast epiteloidnoceličnega tipa.
 Ni ulceracije.
 Število mitoz: 4/1 mm².
 Tumor je zmerno pigmentiran.
 V tumorju je blaga limfocitna vnetna infiltracija.
 Ni znakov regresije tumorja.
 Na obrobju malignega melanoma je prisoten manjši spremljajoči dermalni melanocitni nevus.
 Prisotna je tumorska limfangioza.
 Štiri mm stran od tumorja je satelitski infiltrat v vrhnjem dermisu, širok do 2 mm ter debel do 1 mm.
 Stranski kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani, tumor in satelitski infiltrat sta od stranskega kirurškega roba oddaljena 5 mm.
 Kirurški rob v globini ni tumorsko infiltriran.
Šifre diagnoz: M87213, T02450

(JP/JP)

Patolog specialist: Asist. Jože PIŽEM, dr. med.





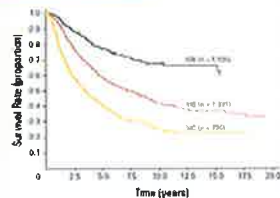
DIAGNOZE/MNENJE:-

Koža hrbta, ekscizija:
Maligni melanom, nodularni, Clark IV, globina invazije 3,6 mm (Breslow).
 Ni redkoline rasti (nodularni maligni melanom).
 Prisotna je vertikalna rast epiteloidnoceličnega tipa.
 NI ulceracije.
 Število mitoz: 4/1 mm².
 Tumor je zmerno pigmentiran.
 V tumorju je blaga limfocitna vnetna infiltracija.
 NI znakov regresije tumorja.
 Na obrobju malignega melanoma je prisoten manjši spremeljajoči dermalni melanocitni nevus.
 Prisotna je tumorska limfangioza.
 Štiri mm stran od tumorja je satelitski infiltrat v vrhnjem dermisu, širok do 2 mm ter debel do 1 mm.
 Stranski kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani, tumor in satelitski infiltrat sta od stranskega kirurškega roba oddaljena 5 mm.
 Kirurški rob v globini ni tumorsko infiltriran.
Šifre diagnoz: M87213, T02450

(JP/JP)

Patolog specialist: Asist. Jože PIŽEM, dr. med.

- T3a N2c
 - Debelina 3,6 mm
 - NI ulceracije
 - Satelitski infiltrat
- Stadij IIIb



J Clin Oncol 2009

Ali lahko da patolog kakšen uporaben klinični napotek...

Starejši, privzdignjena temna sprememba...



- JE**
- Seboroična keratoza
 - Melanom
 - Pigmentiran BCC
- NI**
- Nevus

Starejši, rjava sprememba v nivoju kože na obrazu...



- JE**
- Lentigo maligna
 - Lentigo maligna melanom
 - Solarni lentigo
 - Seboroična keratoza
 - Velikocelični akantom
- NI**
- Displastični nevus

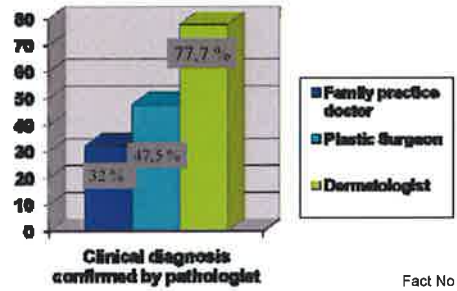


The plastic surgeon and a patient with melanoma

Prof.dr. **Uroš Ahčan**, dr.med.

Facts about Melanoma

Melanoma malignum in 2000 Correct clinical diagnosis



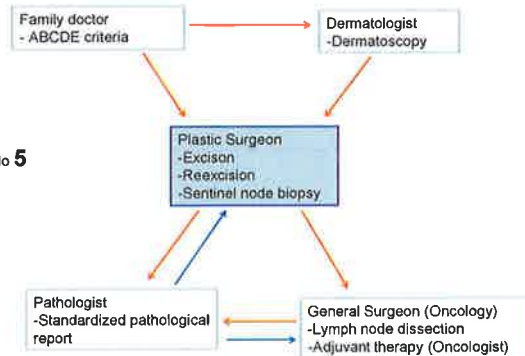
Fact No 3



Fact No 4

Successful cooperation and team approach is the key!

Fact No 5



Recognizing Melanoma *ABCDE criteria*

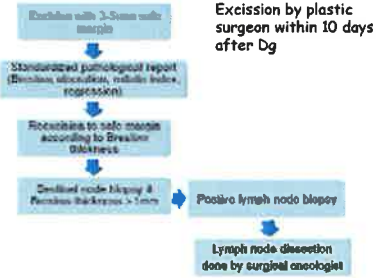


Recognizing Melanoma *Dermatoscopy*



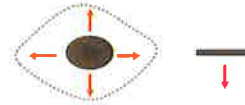
Plastic Surgery Protocol

In cooperation with dermatologist and oncological surgeon we suggested the tasks of each team.



Safe margin

T	Breslow thickness	Safe margin
pTis	melanoma in situ	5 mm
pT1	0 - 1 mm	1 cm
pT2	1 - 2 mm	1-2 cm
pT3-4	> 2 mm	2 cm



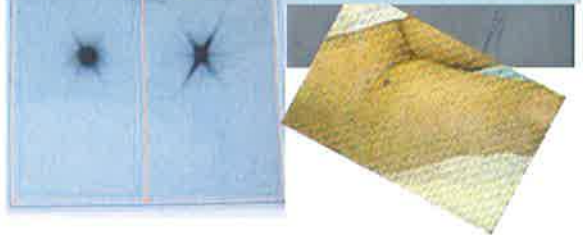
Sentinel node biopsy

- Done within 3 months after primary excision if Breslow thickness is >1 mm.

Nuclear medicine report

In lymphoscintigraphy a radioactive substance is injected into the skin near the scar from primary excision.

The radioactive substance flows through the lymph ducts and is taken up by lymph nodes. It is used to find the sentinel lymph node (the first node to receive lymph from a tumor), which may be removed and checked for tumor cells.



Sentinel node biopsy



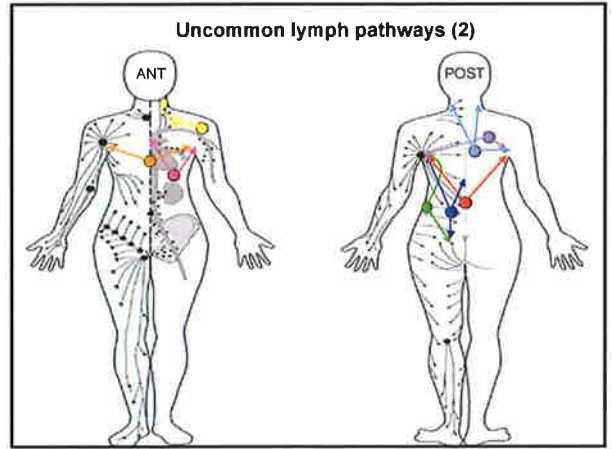
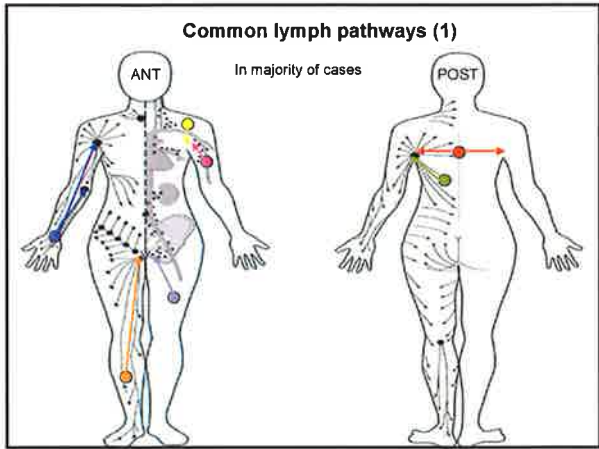
During reexcision we inject Patent blue, thus the sentinel lymph nodes are colored as well.



Sentinel node biopsy



With the gamma camera we detect the radioactive lymph nodes, remove them and send them to pathologist.



Easy clinical cases

Recognition at first sight



Challenging clinical cases

ABCDE criteria ?

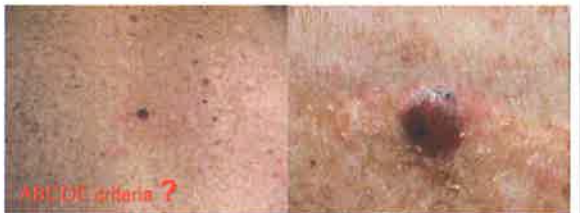


Like a basocellular carcinoma?

ABCDE criteria ?



Like a hemangioma senilis?



ABCDE criteria ?

Like a hemangioma?

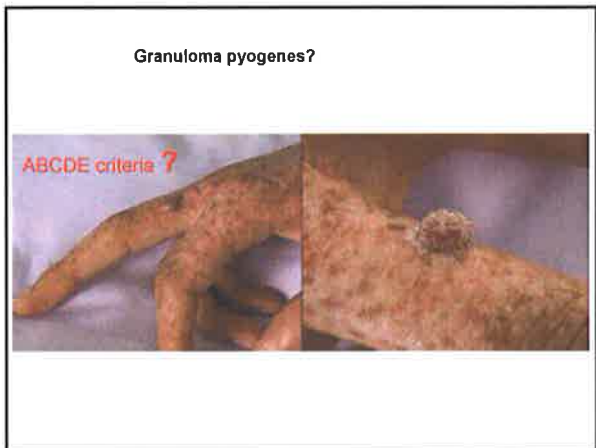
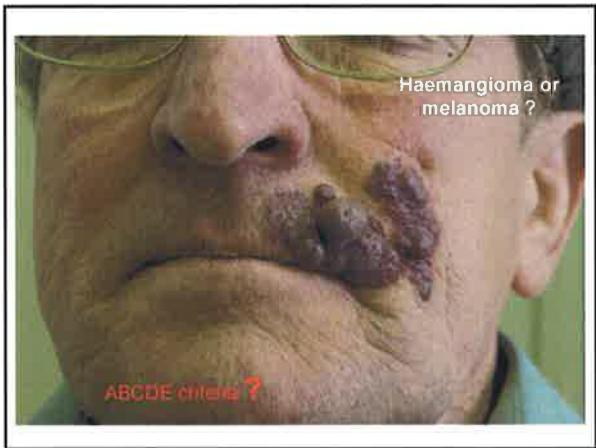


ABCDE criteria ?

ABCDE criteria ?

Granuloma, scar after trauma





Inappropriate Treatment=>Surgery
+ Histology



A mistake at the beginning...



Anamneza

- "Pred letom dni, ji je dr. A..... na nosnem korenu odstranil papilomatozni fibrom z elektrokoagulacijo.

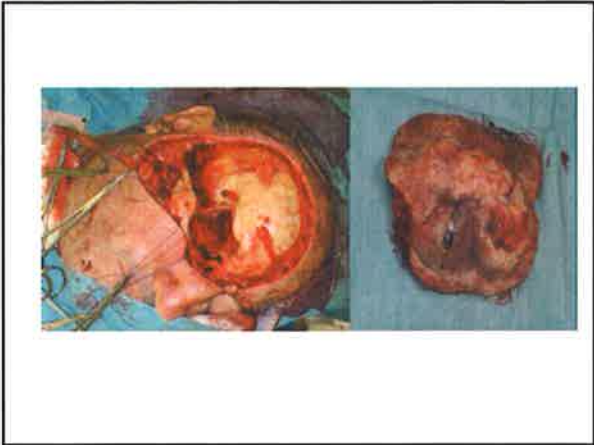
ambulantni zapisnik

*"Elektrokoagulacija fibroma pod cyclofanom, lokalno dermatof
posip, za doma priporočamo lokalno garamicinsko mazilo 2x dnevno,
Sumamed po 1tbl. dnevno skozi tri dni, kontrola p.p.*

P.....N, d.o.o."

Inappropriate treatment
=>surgery + histology





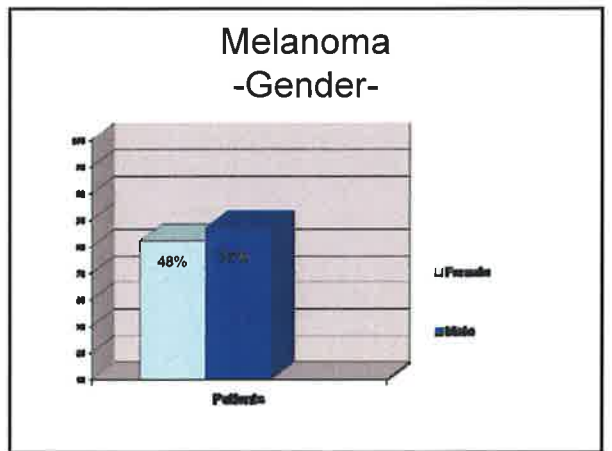
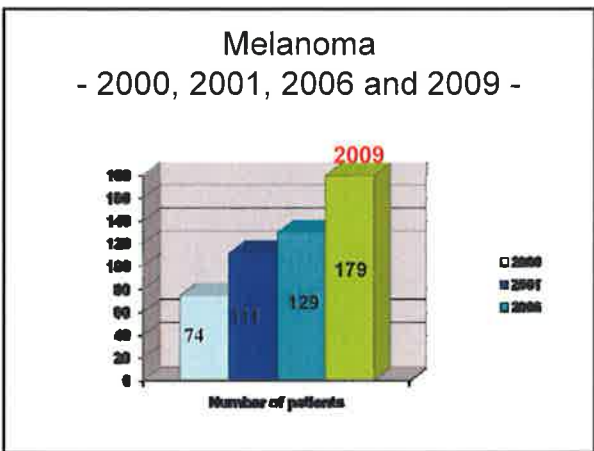
Facts

- If the clinical diagnosis is uncertain the patient should visit the plastic surgeon.
- Radical excision is the most successful treatment.
- On the basis of histological report we consider further treatment.

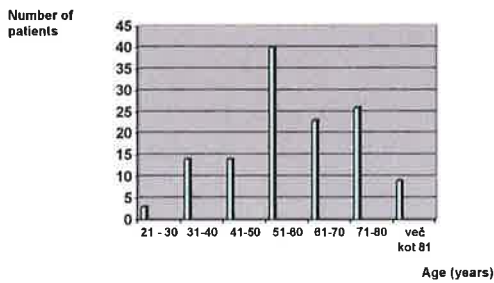




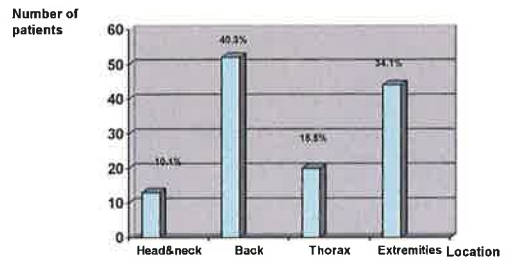
Some data from our department



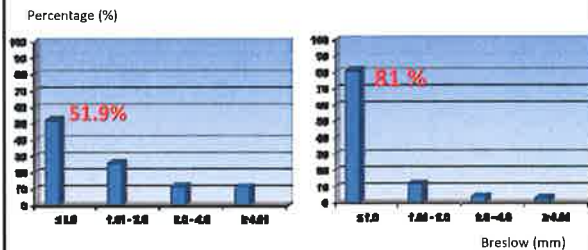
Melanoma - Age -



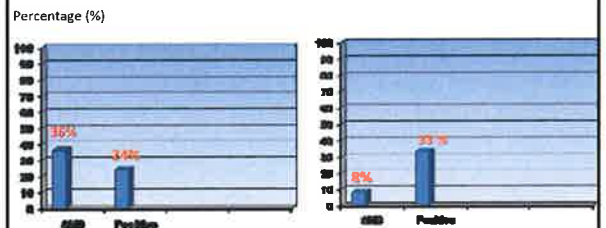
Melanoma - Location -



Melanoma 2006 & 2009 - Breslow -



Melanoma 2006 & 2009 - Sentinel node biopsy -



Goals

- Educating people and professionals
- The clinical pathways from reference centres should be followed
- Uniform classification
- Standardized pathological report
- Successful cooperation among different specialists

Conclusion

- In 2009 39 % more people with melanoma were treated at plastic surgery department in comparison to year 2006.
- Pathohistological report showed that we operated 81% melanoma patients, whose Breslow thickness was $\leq 1,0$ mm, thus lymph node surgery was not needed (in 2006 the same Breslow thickness was represented in 52 %).
- Sentinel node biopsy was performed only in 8 % of melanoma patients (in 2006 in 36 %).

Conclusion

We need to be aware that the scars and soft tissue defect in some patients remains for lifelong, thus following reconstructive ladder we strive to get as functional and aesthetic result as possible.



Conclusion

The incidence of melanoma is growing, however people's awareness of the disease as well as prevention strategies are getting better!

Maligni melanom – kirurško zdravljenje

Marko Hočevar
Onkološki inštitut

Melanom - kirurgija

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

Primarna lezija

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

Primarna lezija - histologija

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

Primarna lezija - radikalna ekscizija

- [Veronesi U](#) N Engl J Med. 1988 ;318(18):1159-62.
 - <2 mm 1-3 cm
- [Baich 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 - radikalna ekscizija

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

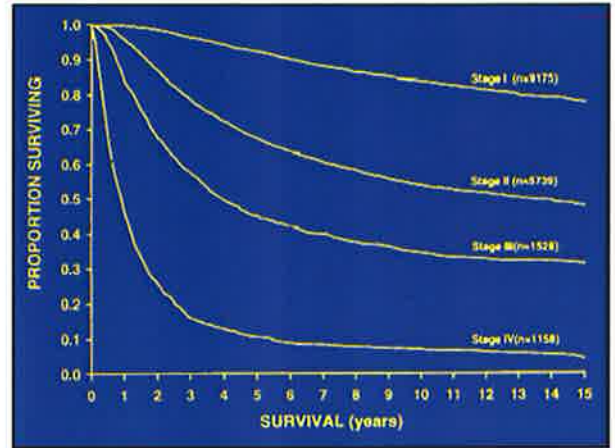
Melanom - kirurgija

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

Melanom – regionalne metastaze

- Najpomembnejši prognostični dejavnik
- 65% bolnikov → sistemski razvoj

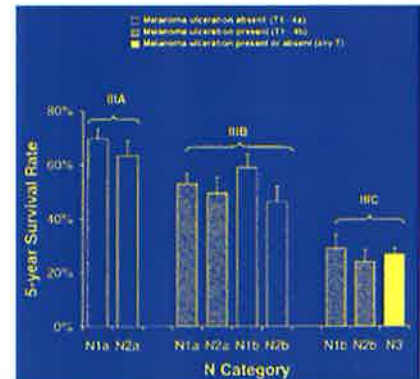
Shaw HM. Pathology 1985; 17: 271-274



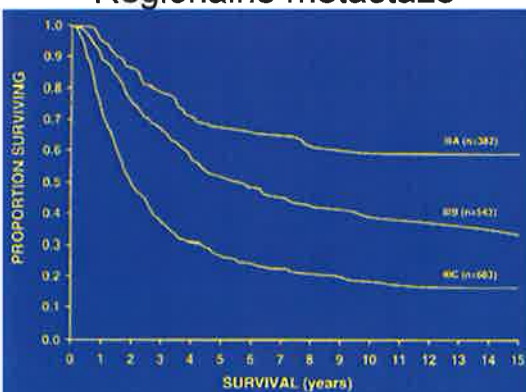
Melanoma TNM Classification

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

Regionalne metastaze



Regionalne metastaze



Regionalne metastaze

Klinično ugotovljene

- Radikalna limfadenektomija
 - En-bloc odstranitev celotne bezgavčne lože

Klinično okultne

- SLNB (biopsija sentinel bezgavke)

Radikalna limfadenektomija

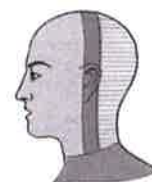
- Vrat (≥ 15 LN)
- Aksila (≥ 10 LN)
- Ingvine (≥ 5 LN)

Vratna limfadenektomija

Kompletna

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

Selektivna

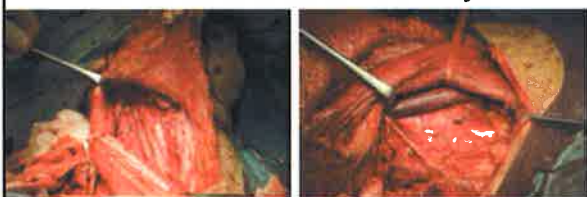


RND I-III
 mRND I-III
 Selektivna I-III



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

Vratna limfadenektomija



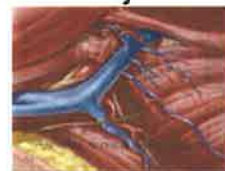
• Nivoji I-III

• Nivoja V, VI



Aksilarna limfadenektomija

- Kompletna
 - Nivoji I-III



Ingvinalna limfadenektomija

- Superficialna (ingvinalna)
- Globoka (ingvinoiliakalna)



Biopsija sentinel bezgavke

- Nuklearna medicina
- Kirurgija
- Patologija
- Bolnik

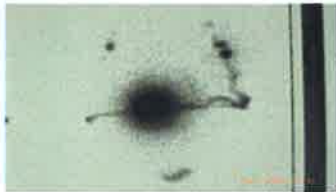


Biopsija sentinel bezgavke

Nuklearna medicina

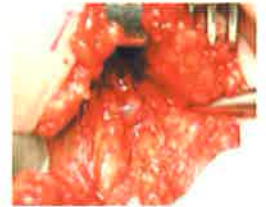


limfoscintigrafija



Biopsija sentinel bezgavke

kirurgija



Biopsija sentinel bezgavke

patologija

serijsko rezanje
imunohistokemija
RT-PCR

Biopsija sentinel bezgavke

Bolnik



individualni pristop
minimalno invaziven
↑ histopatološka občutljivost

Biopsija sentinel bezgavke

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

Melanom - kirurgija

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

In transit metastaze

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



Melanom - kirurgija

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

Metastazektomija

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



MESTO
RADIOTERAPIJE
V ZDRAVLJENJU
MELANOMA

Primož Strojan

Sektor radioterapije
Onkološki inštitut Ljubljana

15.10.2010

-
- **UVOD**
 - **RADIOBIOLOGIJA**
 - FRAKCIONACIJA
 - **INDIKACIJE**
 - **OBSEVALNE TEHNIKE**
 - **ZAKLJUČKI**

UVOD

PRVE IZKUŠNJE:

- Primitivne obsevalne naprave
- Nepoznavanje radiobioloških značilnosti
- Napredovali tumorji

RT = neučinkovita → paliacija

UVOD

70 leta – OBNOVLJENO ZANIMANJE ZA RT:

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



UVOD

RT DANES:

- Najbolj učinkovit ne-kirurški način zdravljenja
- Lokoregionalno zdravljenje



**INTEGRALNI DEL
MULTIDISCIPLINARNE
OBRAVNAVE BOLNIKOV Z
MELANOMOM**

-
- **RADIOBIOLOGIJA**
 - FRAKCIONACIJA

INDIKACIJE
TEHNIKE
ZAKLJUČKI

RADIOBIOLOGIJA

- **Volumen tumorja – odgovor na RT**
- **RT doza – učinek (odgovor)**
- **Variabilnost občutljivosti tumorjev na RT**

RADIOBIOLOGIJA

VOLUMEN TUMORJA vs. ODGOVOR

TABLE V

Relationship between mean tumour diameter and frequency complete response in tumours treated with an ETD dose between 106 and 132 Gy.

Mean diameter (cm)	Complete response/ no. of tumours
< 1.0	6/7 (86%)*
1.0-2.9	32/41 (78%)
3.0-4.9	7/15 (47%)
5.0-9.9	3/10 (30%)
≥ 10.0	0/4 (0%)

* Statistically significant related to tumour size ($p < 0.001$).

Overgaard et al. *Radiation Oncol* 1986; 5: 183-92.

RADIOBIOLOGIJA

RT DOZA vs. UČINEK

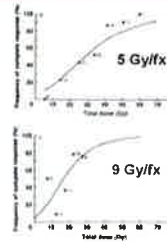


Fig. 2. Relationship between total dose and response rate for 5 Gy/fx and 9 Gy/fx. The solid lines represent the mean response rate for 5 Gy/fx and 9 Gy/fx. The dashed lines represent the 95% confidence interval. The mean response rate for 5 Gy/fx is significantly higher than for 9 Gy/fx ($p < 0.001$).

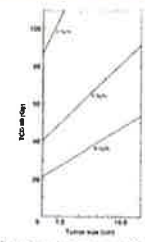


Fig. 3. Estimated total dose to control 50% of tumors (TD₅₀) as a function of tumor size. Lines are given for 2, 3, and 9 Gy/fx. Note that to control tumors requires very high dose levels to obtain a TCP of 50%.

Dronau et al. *Radiation Oncol* 1989; 16: 169-82.

RADIOBIOLOGIJA

INTRINZIČNA RADIOSENZIBILNOST

- Visoka zmožnost popravila subletalnih okvar DNA
- Vloga:
 - glutaciona
 - imunski odgovor
 - oksigenacija
 - nagnjenost k apoptozi
- Nizko razmerje α/β
(toda širok IZ → velika variabilnost med tumorji v občutljivosti na različne režime frakcionacije)

RADIOBIOLOGIJA

FRAKCIONACIJA

	ODGOVOR NA	
	<4Gy/odmerek	≥4 Gy/fx
Halbermatz, 1976	21%	92%
Overgaard, 1980	36%	81%
Harwood, 1981	25%	71%
Katz, 1981	27%	72%
Strauss, 1981	46%	81%
Doss, 1982	39%	67%
Overgaard, 1986	42%	86%
SKUPAJ	64/178 (36%)	254/309 (82%)
Kostni zasevki	73%	84%
Kožni & bezgavžni zasevki	49%	75%
Možganski zasevki	38%	60%
SKUPAJ	224/435 (51%)	463/636 (73%)

Povzeto in modificirano iz: Dahl M.L., Ang KK. *Surg Clin North Am* 2002; 93: 323-41.
Fritill A., Peters L.J. *Ann Plast Surg* 1992; 28: 19-44.

RADIOBIOLOGIJA

FRAKCIONACIJA

So visoke doze/fr res učinkovitejšee???

- **Ie ena randomizirana raziskava: RTOG 83-05**
(Sause et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 429-32)
 - RT režim (128 bol.): 50 Gy/20 fr vs. 32 Gy/4 fr
 - brez razlike v deležu odgovorov na RT (PO+DO ≅ 60%)
 - ni podatkov o trajanju odgovorov
- **Retro/prospektivne raziskave (pooperativna RT):**

RAZISKAVA	LOK.	ŠT. BOL.	D/FR	RECIDIVI
Corry, 1999	vs	42	2 Gy	10%
Burmeister, 2006	vs	234	2.4 Gy	6.8%
Chang, 2006	vs	14	1.71-2 Gy	12%
		41	6 Gy	ni razlike med skupnoma

• INTERACTIONS
• RADIOBIOLOGY
• FRACTIONATION PATTERNS
INDIKACIJE
• TECHNIQUES
• CONCLUSIONS

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
- primarni *mukozni* melanom

LENTIGO MALIGNA MELANOM



Harwood AR. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9: 1019-21.
Schmid-Wendtner MH et al. J Am Acad Dermatol 2009; 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

MUKOZNI MELANOM



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

RT:

- > najboljši učinkovit način zdravljenja neresektabilne bolezni

<0,5% vseh primerov melanoma
≈ 0,5% of nekoličnih melanomov
≈ 50% se jih nahaja v področju G&V

Ballo M, Ang KK. Surg Clin N Am 2003; 322-42.
Mendenhall WM et al. Am J Clin Oncol 2005; 58: 626-30.
Kiengil M et al. Crit Rev Oncol Hematol 2008; 65: 121-8.

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

Johansen T et al. Cancer 1982; 21: 226-32.
Kilby W et al. Ann Surg 1982; 200: 329-43.
Jung T et al. Arch Surg 1991; 126: 1461-8.
Stevens G et al. Cancer 2000; 88: 88-94.
Cunha P et al. Cancer J 2001; 7: 198-202.

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

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

- *mukozni* melanom G&V

MUKOZNI MELANOM



<0.5% vseh primerov melanoma
 ±6.5% of nekožnih melanomov
 ±50% se jih nahaja v področju G&V

Terapija izora: KIRURGIJA
 → LRR ≈50%

RT:

- verjetno izboljša LK še posebej po neradikalni resekciji ±
- veliki primarni Tu
- perineuralna 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.
 Krongh 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%

PODROČJE	RR	DEJAVNIK	RR
G&V	10-50%	Št. bezgavk+	
Aksila	20-60%	- 1	9%
Dimlje	10-40%	- 1-3	10-25%
		- 4-10	20-50%
		- >10	30-60%
		Zraščene bezgavke	
		- Ne	5-15%
		- Da	30-40%
		Ekstrakapsularno širjenje	
		- Ne	15-20%
		- Da	30-60%
		Velikost največje bezgavke	
		- <3 cm	25%
		- 3-6 cm	40%
		- >6 cm	80%

Prilagojeno iz:
 Stevens G & McKay MJ,
 Lancet Oncol 2006; 7: 575-83.

Author, year ¹	Region		Regional plus lymphatics	
	No. of pts	No. of pts (range %)	No. of pts	No. of pts (range %)
Parotid & neck				
Rajan, 1966 ²	28	50	10	8
Chikara et al., 1987 ³	287	15	18	7
G'Boen et al., 1997 ⁴	107	19	21	11
Stevens et al., 2005 ⁵	199	14	16	8
Parkinson et al., 2001 ⁶	11	55	43	18
Stevens et al., 2007 ⁷	42	50	30	22
Total	792	29		
Axilla				
Wardlaw et al., 1986 ⁸	22	11	10	10
Callies et al., 1987 ⁹	158	15	20	10
Parkinson et al., 2001 ⁶	119	30	24	10
Koch-Weser et al., 2003 ¹⁰	63	10		
Total	619	17		
Other				
Davies et al., 1986 ¹¹	36	8		
Kramer et al., 1987 ¹²	11	24		
Callies et al., 1987 ⁹	276	17		
Hughes et al., 2000 ¹³	122	19		
Parkinson et al., 2001 ⁶	93	19		
Wardlaw et al., 2003 ¹⁴	101	21		
Allen et al., 2008 ¹⁵	72	8		
Total	747	20		
All sites				
Brennan et al., 1997 ¹⁶	86	15	26	11
Callies et al., 1987 ⁹	1021	16	12	11
Miller et al., 1991 ¹⁷	55	18	17	11
Morgan et al., 1997 ¹⁸	18	52	10	8
Stevens et al., 2005 ⁵	253	28	38	16
Stevens et al., 2007 ⁷	146	21	34	12
Wardlaw et al., 2003 ¹⁴	165	21	23	7
Agarwal et al., 2009 ¹⁹	106	11	15	8
Total	1777	21	153	16
			156	11
			1726	11

Strojan P, Radiol Oncol 2010.

INDIKACIJE

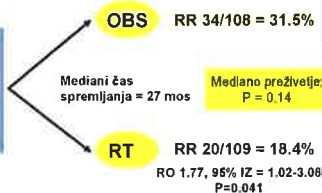
ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

Henderson MA, Burmeister B, Thompson JF, Di Iulio J, Fisher R, Hong A, et al. Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: results of an intergroup randomized trial (ANZMTG 01.02/TROG 02.01). J Clin Oncol 2009; 27 (Suppl): LBA9084.

Stadij III,
 Visoko tveganje za RR

KRG

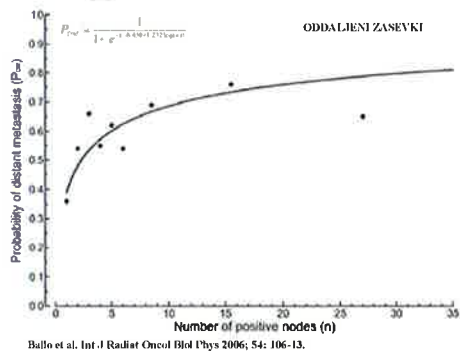
Št. N+:
 - parotida ≥1
 - vrat/aksila ≥2
 - dimlje ≥3
 PBK+
 Naj. premeri:
 - vrat/aksila ≥3 cm
 - dimlje ≥4 cm



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



KDAJ ne obsevati?



INDIKACIJE ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

ZDRAVLJENJE REZIDUALNE BOLEZNI:

➤ Po BVB₊

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

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

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

(Ballo et al, Head Neck 2005)

INDIKACIJE RT KOT DEL PALIATIVNEGA ZDRAVLJENJA

KDAJ?

➤ Kirurgija:

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

KAJ?

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

ZAKAJ?



Zmanjšati znake & simptome,
ki jih povzročajo bolezni

INDIKACIJE ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

➤ KOŽNI – LIMFATIČNI ZASEVKI

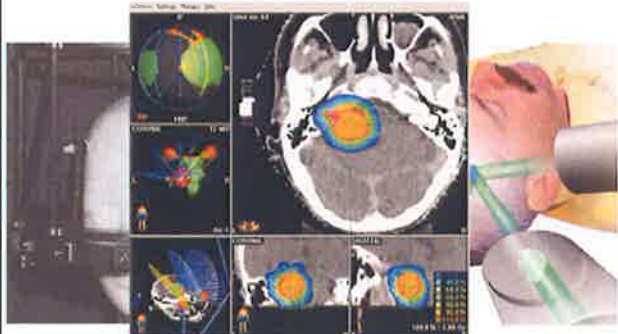
- ≤1 cm → >85% PO Ovsgaard J et al, R&O 1986;5:183-92, Bentzen SM et al, R&O 1989;16:169-82,
- >5 cm → <30% PO

➤ MOŽGANSKI ZASEVKI

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

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

STEREOTAKTIČNA RADIOKIRURGIJA



INDIKACIJE ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

➤ KOSTNI ZASEVKI

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

➤ ZASEVKI KI POVZROČAJO KOMPRESIJO HRBTENJACE

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

- INTRODUCTION
- RADIOBIOLOGY
 - FRACTIONATION PATTERN
 - XRT DOSE
- INDICATIONS
- **OBSEVALNE TEHNIKE**
- CONCLUSIONS

RT TEHNIKE

- telekobalt / linearni pospeševalnik / RTG potoni / elektroni
- RT režimi:
 - A/ **KURATIVEN NAMEN**
 - 6 Gy/fr → TD=30-36 Gy
 - ↑ tveganje za nastanek edema, 2,5 Gy/fr → TD=45-50 Gy
 - 2,0 Gy/fr → TD=60-70 Gy
 - B/ **PALIATIVEN NAMEN**
 - višje dnevno fr, 4-10 Gy
 - nižja skupna TD (10x3 Gy, 5x4 Gy, 2x8Gy)



RT REŽIM prilagojen:
 - BOLNIKU
 - KLINIČNI SITUACIJI



Autor	Lok/fr	Simptomatski limfedem
Stevens, 2000	Aksila, 6 Gy/fr	58%
Ballo, 2002	Aksila, 6 Gy/fr	16%
Ballo, 2004	Dimlje, 6 Gy/fr	25%
Brumeister, 2006 (prospektivna)	Aksila & dimlje, 2,4 Gy/fr	9% 19%

ZAKLJUČKI

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

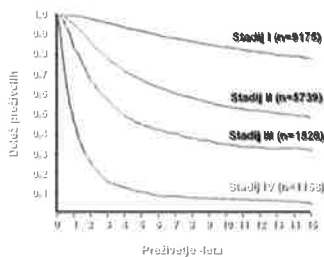


**NEPOGREŠLJIV DEL
 MULTIDISCIPLINARNE OBRAVNAVE
 BOLNIKOV Z MELANOMOM**

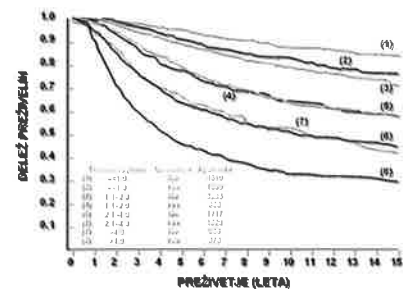
Adjuvantno sistemsko zdravljenje melanoma

Janja Ocvirk

15-LETNO PREŽIVETJE PO STADIJIH



15-LETNO PREŽIVETJE GLEDE NA DEEBELINO IN ULCERACIJO



*Stage I and II only

J Clin Oncol 2001;19:3825-3834

BOLNIKI Z VISOKIM TVEGANJEM ZA PONOVIŠEV BOLEZNI PO AJCC

TNM	DEFINICIJA	5-LETNO PREŽIVETJE
IIB	T3b N0M0	63%
	T4a N0M0	67%
IIC	T4b N0M0	45%
IIIA	VsakTN1a M0	69%
	VsakTN2a M0	63%
IIIB	VsakTN1a M0	53%
	VsakTN2a M0	50%
	VsakTN1b M0	59%
	VsakTN2b M0	46%
IIIC	VsakTN1b M0	29%
	VsakTN2b M0	24%
	VsakTN3 M0	27%

J Clin Oncol 2001;19:3825-3834

ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

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

PREIZKUŠANI NAČINI ADJUVANTNEGA ZDRAVLJENJA

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

ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

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

REZULTATI KLINIČNIH RAZISKAV

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

REZULTATI E1684

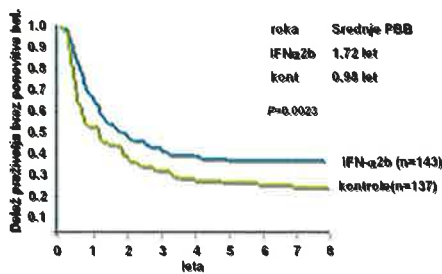
Vpliv visokodoznega IFN- α 2b pri 6.9 letnem sledenju:

- Značilno izboljša srednje preživetje brez ponovitve bolezni
 - 1.72 leta vs 0.98 leta ($P=0.0023$)
- 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%

*Intent to treat analysis

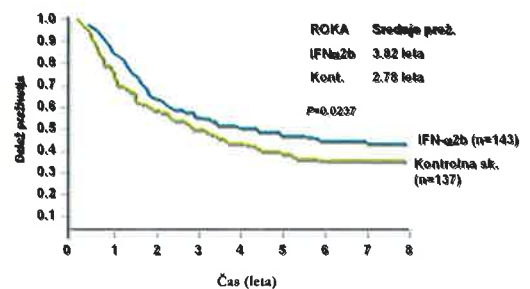
J Clin Oncol 1996 14:717

PREŽIVETJE BREZ PONOVIŠE BOLEZNI



J Clin Oncol 1996 14:737

CELOKUPNO PREŽIVETJE



J Clin Oncol 1996 14:717

RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE

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

NAJPOGOSTEJŠI NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA z IFN- α 2b

Simptomi	Znaki
Fatigue	Neutopenija/
Mialgija	↑ AST/ALT
Glavobol	Alopecija
Gripozni sindrom	
Nausea/Vomiting	
Diareja	
Spr. volje/depresija	
Anoreksija	

Obvladovanje neželenih učinkov

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

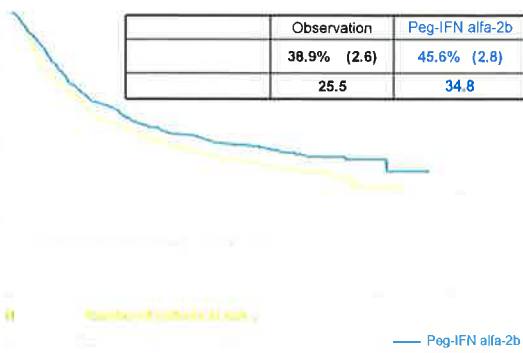
Učinkovito zdravljenje

je mogoče le z:

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

Relapse-Free Survival (ITT)

	Observation	Peg-IFN alfa-2b
	38.9% (2.6)	45.6% (2.8)
	25.5	34.8



Tudi če se zdi težko ...



Pride vse z izkušnjami!!!

- 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.

ZAKLJUČKI

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

Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma

Janja Ocvirk

Metastatski melanom

- Pri več kot 50 % bolnikov v stadiju III pride do razsoja bolezni

Najpogostejše lokalizacije

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

Prognoza

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

TNM stadij IV

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

Metastatski melanom

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

Sistemsko zdravljenje

- Sistemska kemoterapija v monoterapiji
- Kombinirana sistemska kemoterapiji v kombinaciji z imunoterapijo in hormonsko terapijo
- Tarčna zdravila

Kemoterapija

- **SISTEMSKA MONOKEMOTERAPIJA**
- Dakarbazin, temozolomid
- Analogi platine
- Analogi nitrozaureje
- Vinka alkaloidi
- Taksani

Dakarbazin

- objektivni odgovor na zdravljenje v 8- 20 %
- ~ 5% popolnih odgovorov
- srednje trajanje odgovorov 4-6 mesecev
- Nobena klinična raziskava faze III ni pokazala pomembno daljšega preživetja z zdravljenjem z DTIC vs BSC
- 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

- **Analogi platine:**
- cisplatin, karboplatin učinkovita v 15-19%, nekajmesečno trajanje odgovora
- oksaliplatin neučinkovit
- **Analogi nitrozaureje:** karmustin, lomustin, semustin, fotemustin- najučinkovitejši, odgovor v 20-25%, popolni odgovor v 5-8%
- **Vinka alkaloidi:** odgovor v 14%
- **Taksani:** odgovor v 16-17%

Kombinirani sistemsko zdravljenje

- Polikemoterapija
- Polikemoterapija v kombinaciji s hormonsko terapijo
- Polikemoterapija v kombinaciji z imunoterapijo

Možne tarče so:

- Mehanizmi apoptoze
- Proteinske kinaze
- Napake na molekularnem nivoju (metilacije genov, povečano izražanje Bcl- 2, kaspaze 1, mutacije BRAF gena)
- Angiogeneza

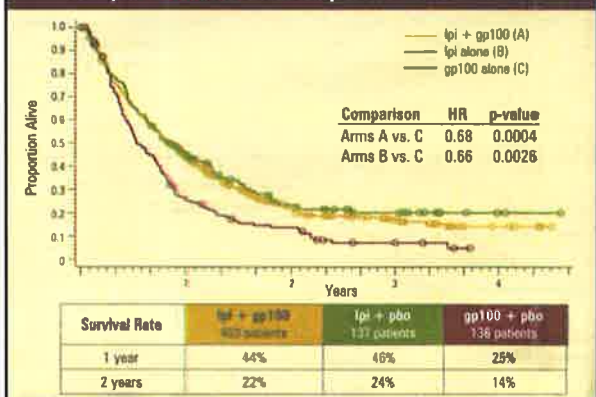
Tarčna zdravila

- Multitarčna zdravila (Sorafenib, sunitinib)
- Oblimersen
- Protitelesa proti CTLA- 4 (ipilimumab, tremelimumab)
- Protitelesa proti $\alpha\text{V}\beta 3$ integrinu
- Zaviralci angiogeneze

Ipilimumab

- Protitelo proti CTLA- 4
- Klinična raziskava faze III:
- Ipilimumab+ gp 100 vs. Ipilimumab vs. Gp 100
- Dobičbit na preživetje (44% vs 46% vs 25%)., odgovor na zdravljenje, kontrolo bolezni (20,1% vs. 28,5% vs. 11%)
- Predvidoma registracija zdravila v začetku 2011

Kaplan-Meier Analysis of Survival



Zaključki

- Prognoza bolezni je slaba, srednje preživetje je nekaj mesecev.
- Dosedanja sistemsko zdravljenje je zelo malo učinkovito.
- Dakarbazin je edini citostatik, ke je standardno zdravljenje metastatskega melanoma
- Analog dakarbazina temozolomid je podobno učinkovit kot dakarbazin, manj je napredovanj bolezni v CZŠ

Zaključki

- Ipilimumab je prvo zdravilo, ki ima dobičbit na preživetje pri metastatskem melanomu.
- Tarčna zdravila v kombinaciji s kemoterapijo so v fazah kliničnih preizkušanj.

Melanom klinična pot

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

Klinična pot – zakaj?

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

Suspektna pigmentna lezija



V 4 tednih

Diagnostična ekscizija (2-5 mm)

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



V 3 tednih

Standardiziran histopatološki izvid

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

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

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

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

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IIB	T 2,01-4 mm ulceracija T > 4,0 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog</i> (ob prvi kontroli) 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>	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto <i>kirurg onkolog (5 let)</i> Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	63-67%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IIC	T > 4,0 mm ulceracija	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog</i> (ob prvi kontroli) Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> Slikovne preiskave 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>	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto <i>kirurg onkolog (5 let)</i> Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	45%

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

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

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
III C	In transit metastaze	Citološka punkcija Slikovne preiskave Rtg/CT prsnega koša CT abdomna PET-CT Ostale slikovne preiskave ob simptomih in znakih	Kirurška ekscizija ILP Obsevanje Sistemsko zdravljenje v 4 tednih <i>onkolog</i>	IFN v 2 mesecih ali nič <i>internist onkolog</i>	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 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 ČŽS	Citološka punkcija Slikovne preiskave Rtg/CT prsnega koša UZ/CT/MR abdomna PET-CT Krvne preiskave Ostale slikovne preiskave ob simptomih in znakih	Paliativno: Sistemsko zdravljenje Obsevanje Kirurgija ali Simptomatsko zdravljenje	Ob simptomih in znakih	<5 %

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

- 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

Ime Priimek, 12.05.1945, melanom št. 2

Patologija: **Oblik**

Operator:
Datum vnosa: 11. 2.2010 12:...

Potlog:
Lokacija:
Način odvzema:
Opis: Pravo biopsija...

Tip:
Ista vrsta, pa Claria:

Člona vr. pa Claria: stavila i nen

RAZDALJA RAST

Da
Pravilo
- povišeno razdaljno tip
- tipa keratitisa
- atipičnega keratinocitnega tipa
- neoplasmičnega tipa
- ni mogoče oceniti zaradi: Pravo biopsija...

VERTIKALNA RAST

Da
Pravilo
- epiteloidno-infiltrativnega tipa
- melanocitnega tipa
- melanocitnega tipa
- ni mogoče oceniti zaradi: Pravo biopsija...

VIŠEROCENTRIČNA

Da
Pravilo, število: 100
- ni mogoče oceniti zaradi: Pravo biopsija...

Pigmentacija:
Lokacija vnosa pigmentacije v biopsiji:
Razporeditev:
Pravilo: 100%

Število pigment:
- 100%
- Število pigment

Vertikalna pigmentacija:
Pravilo: Pravo biopsija

Periferna pigmentacija:
Pravilo: Pravo biopsija

EPIDERMALNA MELANOCITNA REAKCIJA

Da
Pravilo
- displastično
- onkogeno
- keratinocitno
- drugo: Pravo biopsija...

Število melanocitov v ravnini:
- Odstopanje, Razlog: Pravo biopsija

Globalni melanocitni ravnina:
- Odstopanje, Razlog: Pravo biopsija

Leto vzajaj melanocitov:
- Opis: Pravo biopsija

Število primarnega melanocitov:

Obrazec

Patologija | **Klinič**

Klinič:

BIOPSIA SENTINEL BEZGAVKE

Ne Da

Datum biopsije: 10. 2.2010

Interval od primarne otc. do biops: dni...

Operator: Ima in priimek, L. Mrazica?

Število bezgavčnih loč: Število...

INTERVALNE SENTINEL BEZGAVKE

Ne Da

Število sentinel bezgavk: Število...

Histologije sentinel bezgavk:

Število pozitivnih sentinel bezgavk: Število...

KOMPLEKSIJA LIMFADENOKTOMIJA

Ne Da

Število odstranih bezgavk: Število...

Št. pozitivnih nesentinel bezgavk: Število...

NEVUSNE DILATACIJE

Ne Da

RADIOTERAPIJA

Ne
 Pooperativna
 Radikalna
 Palativna

ADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJIVO

Ne
 Interferon
 Ostalo