

01

# DESETA ŠOLA O MELANOMU

dne 21. marec 2014

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

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

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



# DESETA ŠOLA O MELANOMU

dne 21. marca 2014

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

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

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

## PROGRAM:

- 7.00 – 8.30            **Registracija udeležencev**
- 8.30 – 8.45            **Uvod**  
prof. dr. Marko Snoj dr. med.
- 8.45 – 9.15            **Praktični pristop k pregledu pacienta s številnimi pigmentnimi spremembami na koži**  
Aleksandra Dugonik, dr. med.
- 9.15 – 9.45            **Kriteriji za nujnost napotitve k dermatologu zaradi kožnega tumorja**  
asist. Tanja Ručigaj Planinšek
- 9.45 – 10.15          **Slikovne preiskave pri bolnikih z melanomom**  
dr. Maja Marolt Mušič, dr. med.
- 10.15 – 10.45        **Vloga patologa v diagnostiki malignega melanoma**  
asist. Jože Pižem, dr. med.  
doc. dr. Boštjan Luzar, dr. med.
- 10.45 – 11.00        **Razprava**
- 11.00 – 11.15        **Odmor**
- 11.15 – 11.45        **Bolnik z melanomom pri plastičnem kirurgu**  
prof. dr. Uroš Ahčan, dr. med.
- 11.45 – 12.15        **Kirurško zdravljenje melanoma**  
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.
- 12.15 – 12.30        **Mesto radioterapije v zdravljenju melanoma**  
prof. dr. Primož Strojan
- 12.30 – 12.45        **Razprava**

- 12.45 – 13.30**      **Kosilo**
- 13.30 – 13.50**      **Sistemsko adjuvantno zdravljenje melanoma**  
doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med.  
(Sponzorirano predavanje MSD)
- 13.50 – 14.10**      **Sistemsko zdravljenje napredovelega melanoma**  
doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med.  
(Sponzorirano predavanje MSD)
- 14.10 – 14.30**      **Klinična pot obravnave bolnika z melanomom in multidisciplinarni pristop k zdravljenju**  
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.  
doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 14.30 – 14.45**      **Razprava**
- 14.45 – 15.00**      **Odmor**
- 15.00 – 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 (30 min):**

Primer 5: mag. Tanja Mesti, dr.med.,

Primer 6: mag. Martina Reberšek, dr. med., Nežka Hribernik, dr. med.

Primer 7: Marko Boc, dr. med.; doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

~ **Z vidika radioterapevta (30 min):**

Primer 8: prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.

Primer 9: mag Uroš Smrdel, dr. med

~ **Primer bolnika z limfedemom (15 min):**


Primer 10: asist. Tanja Ručigaj Planinšek, dr. med.

~ **Primer elektrokemoterapije (15 min):**

Primer 10: dr. Nebojša Glumac, dr. med., prof. dr. Gregor Serša

- 17.30 – 18.00**      **Razprava in zaključki**





**Praktični pristop k pregledu pacienta  
s pigmentnimi spremembami na koži**

ALEKSANDRA DUGONIK  
Oddelek za kožne in spolne bolezni  
UKC Maribor

---

---

---

---

---

---

---

odkrivanje melanoma v zgodnjem stadiju

---

---

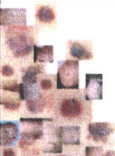
---

---

---

---

---



diagnostične in terapevtske odločitve na osnovi:

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

---

---

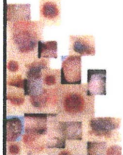
---

---

---

---

---



diagnostične in terapevtske odločitve na osnovi sodobnih epidemioloških spoznanj

---

---

---

---

---

---

---

---

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM

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

Skupina	Relativna tveganja za razvoj KM
nBla	2-3
amerno	3-6
povečano	10-20
izredno povečano	> 100

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

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:

Atipični melanocitni nevusi

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

\* sindrom atipičnih nevusov

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

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

Maligna transformacija melanocitnih nevusov (N + melanomi)

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

Tsao H, Becona C, Goggins W. The transformation rate of moles into cutaneous melanoma. *Archives of Dermatology* 2003; 139: 287-8.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

Barva kože in las

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

Garbe C, Buttner P, Weiss J, 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.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

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
- 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 DLL, Anstey AW, Barlow RL, Cox NH on behalf of the British Association of dermatologist and Newton Bishop JA, Czirle PG, Evans J, Gore M, E, H, J, PN, 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, 465-kratvečje v obdobju otroštva in adolescence
- tveganje za razvoj KM v KMN korelira z velikostjo KMN.
- KMN s  $\odot > 20$  cm imajo tveganje za pojav KM > 100
- ni uporabnih raziskav, ki bi opredelile tveganje za pojav KM v srednje velikih KMN ( $\odot$  1,5 do 20cm)
- tveganje za pojav KM v malih KMN ( $\odot < 1.5$  cm) neznano; težko razločevanje od navadnih melanocitnih nevsusov

Kongenitalni nevusi (KMN)

Krengel S, Hausch118A, Shaefer T. Melanoma risk in congenital melanocytic nevi: a systematic review. Br J Dermatol 2008; 155: 1-8  
Cairn P, Salvin C. Melanocytic nevi. In: Williams H, ed. Evidence based dermatology. 2nd ed. Blackwell Publishing, Oxford 2008; 339

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

- relativno tveganje za razvoj sekundarnega KM je > 10
- največje v prvih dveh letih po primarnem KM

KM in druge oblike kožnega raka

- nemelanomske oblike raka : tveganje zmerno povečano, cca 4

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

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, Dittner P, Weiss J, Sayer HJ, Stocker U, Kruger Set al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multinester case-control study of the central malignant melanoma Registry of German Dermatological Society. J Invest Dermatol. 1994; 102(5): 695-9.

---

---

---

---

---

---

---

---

diagnostične in terapevtske odločitve ob sodobni organizaciji dela



---

---

---

---

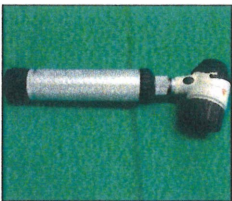
---

---

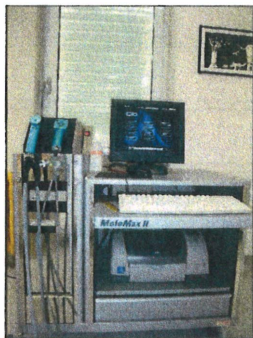
---

---

### Kaj je dermoskopija ?



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



---

---

---

---

---

---

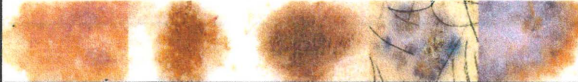
---

---

Strukture v koži

Unna (1885):

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



---

---

---

---

---

---

---

---

dermatoskopija

NI NADOMESTEK HISTOLOGIJE

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



---

---

---

---

---

---

---

---

primarna in sekundarna preventiva



---

---

---

---

---


---

---

---

**Primarna preventiva**

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




---

---

---


---

---

---

---

---



"Soproga je bila tista, ki ga je opozorila na nevsakdanje znamenje, verdar se na njena prigovarjanja, naj obišče dermatologa, na začetku ni odval. Ker je kot vsaka mlada mama pogosto prevedč žalostna do svoje družine, jo je jermal netočilo z razvzo. Pivno resnejše opozorilo so prinesle fotografije malignih znamenj, ki jih je ogledal v službi"

Jan Lidentan, 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. Sahni C. Melanocytic nev. In: Williams H ed Evidence-based dermatology, 2. ed. Blackwell Publishing, Oxford 2008, 339

---

---

---

---



---

---

---

---

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


---

---

---

---

---

---

---

---

preventiva  
na  
primarni ravni

- **lastno izobraževanje**  
zagotovo obiskovalni suspektih lezij na koži s strani zdravnikov
- **načrtno vzpodbujanje samopregledovanja kože**
- **poznavanje strokovnih smernic za obravnavo bolnika s suspektno lezijo na koži oz. po KM**
- **presejalni pregledi?**  
iskanje melanomov s povečanim tveganjem za razvoj KM  
mrežni stroški?

---

---

---

---

---

---

---

---

sekundarna  
preventiva  
s strani  
dermatologov

- **diagnostika suspektnih lezij na koži**  
terapije
- **presejalni pregledi?**  
število dermatologov  
stroški
- **pregledovanje bolnikov po primarnem melanomu**  
digitalna dermoskopija
- **pregledovanje bolnikov s povečanim tveganjem za razvoj KM**

---

---

---

---

---

---

---

---



# NUJNOST NAPOTITVE V DERMATOONKOLOŠKO AMBULANTO

Tanja Planinšek Ručigaj  
Dermatovenerološka klinika  
Univerzitetni klinični center Ljubljana

---

---

---

---

---

---

---

---

Kategorija	NUJNO	HRTO	JUTRO	REDNO
Čas obravnave	isti dan	v enem tednu	v treh mesecih	v šestih mesecih
Način napotitve	z urgentno napotnico oziroma z oziako <b>NUJNO</b> (podpis zdravnika)		z redno napotnico z oznako HRTO (podpis zdravnika) - triža glede na diagnozo in priložne podatke in / ali izvide z odgovornim osebnega zdravnika	z redno napotnico

N  
A  
P  
O  
T  
I  
T  
E  
V

---

---

---

---

---

---

---

---

Diagnoza	Odnos juza napotitev	Izjava	Opomba
Suspektni melanom	<b>NUJNO</b>		
Suspektno znamenje		HRTO (= prijatom, da nimam MMH)	Glede na triažiranje napotnic bo pregledan takoj ali klican na takojšen pregled
Suspektno znamenje		s prijatom, da nimam MMH	Glede na triažiranje napotnic bo pregledan takoj ali klican na takojšen pregled

N  
A  
P  
O  
T  
I  
T  
E  
V

---

---

---

---

---

---

---

---

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBDELAVA	VARNOSTNI BOB PRI RESEKCIJI	DODATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREŽIVELJE
0/IN SITU	Melanom ni proučen karotenoidi	ni posebej	vzre smeti	Samo določje	<p>Ležanje nadzori konj</p> <p>1x po obdobju 3-1 meseci</p> <p>Črna koža dramatično 1x leto prvih 5 let nato 1x leto do tretje leto 1 obdobja t.j. obdobja po obdobju</p>	~95%
IIA	Tumor 1-1,5 cm, brez metastaz	<p>- Co širpotrubi - RIG P - E2</p> <p>- biopsija kož. - biopsija - punkcija</p>	vzre smeti	Samo določje	<p>Ležanje nadzori konj</p> <p>1x po obdobju 3-1 meseci</p> <p>Črna koža dramatično 1x leto prvih 5 let nato 1x leto do tretje leto 1 obdobja t.j. obdobja po obdobju</p>	~85%
<p>INSTITUT NA ONKOLOŠKI INŠTITUT (Zlatka cesta 2, 1000 Ljubljana, telefon: na t. 01 5879 197)</p>						

N A P O T I T E V

---



---



---



---



---



---

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBDELAVA	VARNOSTNI BOB PRI RESEKCIJI	DODATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREŽIVELJE
II	Tumor debeli ali tanjši, 2-5 cm, brez metastaz	<p>- Co širpotrubi - RIG P - E2</p> <p>- biopsija kož. - biopsija - punkcija</p>	Šeča števila in BVII t.j. 3 mesec po diagnosticni obdelavi melanoma	<p>EVE pov. nalazni protok štadij III</p>	<p>Pri obdobju</p> <p>Črna koža dramatično 1x leto prvih 5 let nato 1x leto do tretje leto 1 obdobja t.j. obdobja po obdobju</p>	<p>80%</p> <p>60%</p>

N A P O T I T E V

---



---



---



---



---



---

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBDELAVA	VARNOSTNI BOB PRI RESEKCIJI	DODATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREŽIVELJE
II	Tumor tanjši ali tanjši, 1-1,5 cm, brez metastaz	<p>- Co širpotrubi - RIG P - E2</p> <p>- biopsija kož. - biopsija - punkcija</p>	Šeča števila in BVII t.j. 3 mesec po diagnosticni obdelavi melanoma	<p>EVE pov. nalazni protok štadij III</p>	<p>Pri obdobju</p> <p>Črna koža dramatično 1x leto prvih 5 let nato 1x leto do tretje leto 1 obdobja t.j. obdobja po obdobju</p>	<p>85-90%</p>
III	Tumor tanjši ali tanjši, 1-1,5 cm, brez metastaz	<p>- Co širpotrubi - RIG P - E2</p> <p>- biopsija kož. - biopsija - punkcija</p>	Šeča števila in BVII t.j. 3 mesec po diagnosticni obdelavi melanoma	<p>UVB pov. nalazni protok štadij III</p>	<p>Pri obdobju</p> <p>Črna koža dramatično 1x leto prvih 5 let nato 1x leto do tretje leto 1 obdobja t.j. obdobja po obdobju</p>	<p>70%</p> <p>50%</p>
III	Tumor tanjši ali tanjši, 1-1,5 cm, brez metastaz	<p>- Co širpotrubi - RIG P - E2</p> <p>- biopsija kož. - biopsija - punkcija</p>	Šeča števila in BVII t.j. 3 mesec po diagnosticni obdelavi melanoma	<p>UVB pov. nalazni protok štadij III</p>	<p>Pri obdobju</p> <p>Črna koža dramatično 1x leto prvih 5 let nato 1x leto do tretje leto 1 obdobja t.j. obdobja po obdobju</p>	<p>60%</p> <p>40%</p>
III	Tumor tanjši ali tanjši, 1-1,5 cm, brez metastaz	<p>- Co širpotrubi - RIG P - E2</p> <p>- biopsija kož. - biopsija - punkcija</p>	Šeča števila in BVII t.j. 3 mesec po diagnosticni obdelavi melanoma	<p>UVB pov. nalazni protok štadij III</p>	<p>Pri obdobju</p> <p>Črna koža dramatično 1x leto prvih 5 let nato 1x leto do tretje leto 1 obdobja t.j. obdobja po obdobju</p>	<p>50%</p>

N A P O T I T E V

---



---



---



---



---



---

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBELEŽILA	VARNOSTNI ROK PRI REKURSIJI	DODATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREŽIVETJE
III						Individually pri dermatologu 27 do 69%
III	IVB postihno	RTG prsnih organov, KKS, jena tečaj ostale postihve obsevanosti	Dodatno postihno le	HN ali obsevanje	Individually pri dermatologu	
III	Klinično pozitivna metastaza	Dopaja s tečajem RTG prsnih organov, CI molnice, ostale postihve obsevanosti	Širša določila - dodatno postihno le	Obsevanje kože so zanje vsi let 3 letarke do vsi let 4 di praznjenje lymfne	Individually pri dermatologu	
III	Metastaz	Dopaja s tečajem RTG prsnih organov, ostale postihve obsevanosti	Pogosta imerita ali določila, ki je možna, sva obsevanje ostale postihve obsevanosti postihve obsevanosti		Individually pri dermatologu	

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBELEŽILA	VARNOSTNI ROK PRI REKURSIJI	DODATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREŽIVETJE
IV						Individually pri dermatologu 7 do 19%
IV	Tumor lokalna obsevanost, nekateri so je razširila na obdobje, vgrane na prsnici globlja, jena	Dopaja s tečajem RTG prsnih organov, LDH, Ostale postihve obsevanosti, C-TESTI	Prva možnostni zvezki	Sistemsko zdravljenje		
IV	Tumor katere lok obsevanost, nekateri so je razširila na prsnici globlja, jena	Dopaja s tečajem RTG prsnih organov, LDH, Ostale postihve obsevanosti, C-TESTI	Prva možnostni zvezki	Sistemsko zdravljenje ali možnostni možnostni zvezki ali obsevanje glave		

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Tip melanoma	Tip melanoma	Izjema	Opomba
Suspektni melanom	HITRO		
Pigmentni nevusi	REDNO	1. HITRO: -visoko tveganje za melanom (pozitivna oseba ali družinska anamneza) 2. NUJNO: -stun 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, sploševilo) 1. NUJNO: -stun na melanom	
Poškodba pigmentnega nevusa	REDNO		
Nemelanomski kožni rak:	REDNO	1. HITRO: -hitro zdravljenje -tumorska ali tumor v prsnici ali obraza	

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**N A P O T I T E V**

Nerizični BCC:

- ⊙ dermatolog: terapija
- ⊙ osebni zdravnik nadaljne kontrole

Srednje rizični BCC:

- ⊙ dermatolog: 1x/letno, 3 leta

Visoko rizični BCC:

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

---

---

---

---

---

---

---

---

**N A P O T I T E V**

SCC:

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

Visoko rizični SCC:

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

---

---

---

---

---

---

---

---

**N A P O T I T E V**

Posamezne AK:

- ⊙ dermatolog: terapija
- ⊙ osebni zdravnik nadaljne kontrole

Več AK:

- ⊙ dermatolog individualno; 1x/letno

---

---

---

---

---

---

---

---



Diagnoza	Opisujna na peritih	Izjava	Opomba
Suspektni melanom	NUJNO		
Pigmentni nevusi	REDNO	<p>1. HITRO: -visoko tveganje za melanom (pozitivna oseba ali družinska anamneza)</p> <p>2. NUJNO: -sum na melanom</p>	
Kongozitalni nevusi	REDNO	<p>1. HITRO: - v 1 mesecu</p> <p>2. HITRO: -če je nevus večji od 6 cm ali na izjemno neugodnih lokacijah (obraz, roka, stopalo, spolovilo)</p>	
Polkožna pigmentnega nevusa	REDNO	<p>1. NUJNO: -sum na melanom</p>	
Nemelanomski kožni rak:	REDNO	<p>1. HITRO: -hitro večanje tumorja ali tumor v področju obraza</p> <p>-SCC -BCC -drugi</p>	
Prekancerote aktivne karatote	REDNO		

---

---

---

---

---

---

---

---

Diagnoza	Opisujna na peritih	Izjava	Opomba
<b>Šola prepoznavanja melanoma in drugih kožnih tumorjev: pomlad 2012, predavalnica DK</b>			
<b>Program</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Kviz prepoznavanja malignih in benignih kožnih tumorjev</li> <li>● Melanocitne proliferacije in melanogeneza</li> <li>● Melanom (prepoznavanje, s poudarkom na diferencialni diagnozi)</li> <li>● Bazalnocelični karcinom kože (prepoznavanje, s poudarkom na diferencialni diagnozi)</li> <li>● Ploščatocelični karcinom kože (prepoznavanje, s poudarkom na diferencialni diagnozi)</li> <li>● Benigni tumorji kože (prepoznavanje, s poudarkom na diferencialni diagnozi)</li> <li>● Pristop k bolniku z melanomom</li> <li>● Pristop k bolniku s številnimi melanocitnimi nevusi</li> <li>● Kviz prepoznavanja malignih in benignih kožnih tumorjev</li> </ul>			

---

---

---

---

---

---

---

---



## Slikovne preiskave pri bolnikih z malignim melanomom

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

Oktober 2012

---

---

---

---

---

---

---

---

## 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
- ◊ MR
- ◊ Specifična KS
- ◊ Difuzija
- ◊ spektroskopija

---

---

---

---

---

---

---

---

## PET/CT

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

Kri

tu celica

Z dovoljenjem dr. Vidregar

---

---

---

---

---

---

---

---

## 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

---

---

---

---

---

---

---

---

## PET/CT- lažno negativno kopičenje

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

---

---

---

---

---

---

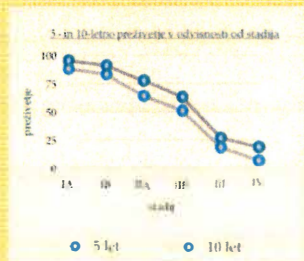
---

---



## 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



## Pomen UZ preiskave

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

## 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.

**Denoskopija in UZ nista metodi, s katerima lahko vedno razlikujemo benigne pigmentne lezije od MM.**

Mušič M. Pomen UZ-preiskave. Doktorska disert 2010

---

---

---

---

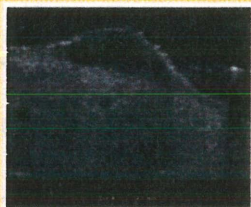
---

---

---

---

## UZ – primarni MM



4 mm



0.4 mm

UZ izgled MM

---

---

---

---

---

---

---

---

## 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

---



---



---



---



---



---



---

## UZ- Benigna bezgavka

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




---



---



---



---



---

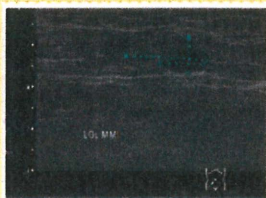


---



---

## Maligna bezgavka




---



---



---



---



---

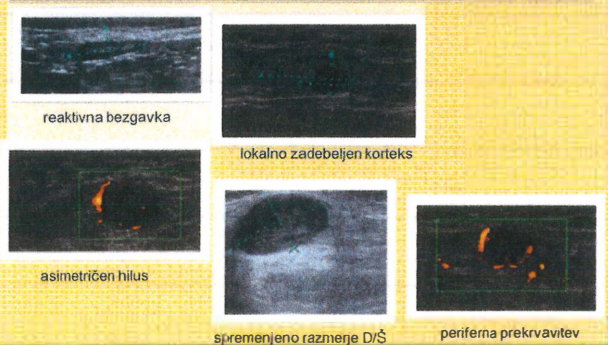


---



---

## Maligna bezgavka




---

---

---

---

---

---

---

---

## 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  
Sitarit *et al.* An Surg Oncol 2005

---

---

---

---

---

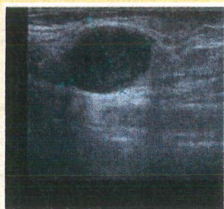
---

---

---

## 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



Beth A. *et al.* Clinl 2000  
Int J Hem on 2000

---

---

---

---

---

---

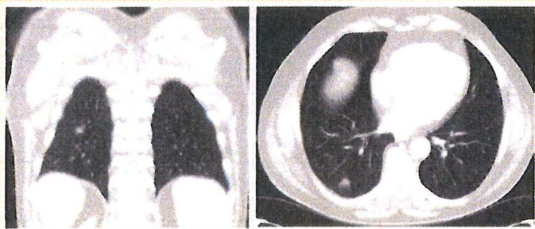
---

---



## Ponovitev bolezni- CT

MM najpogosteje zaseva v pljuča



CT- pljučna metastaza

---

---

---

---

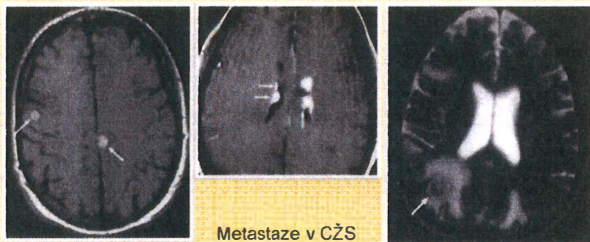
---

---

---

---

## MM- možganske metastaze



Metastaze v CŽS  
49-73%

©2001 by Radiological Society of North America

---

---

---

---

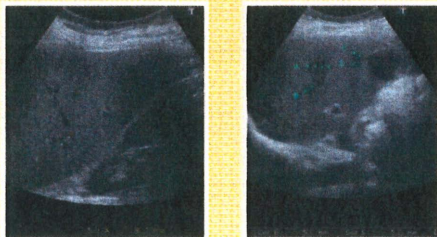
---

---

---

---

## Ponovitev bolezni- UZ



UZ – jetrne metastaze

---

---

---

---

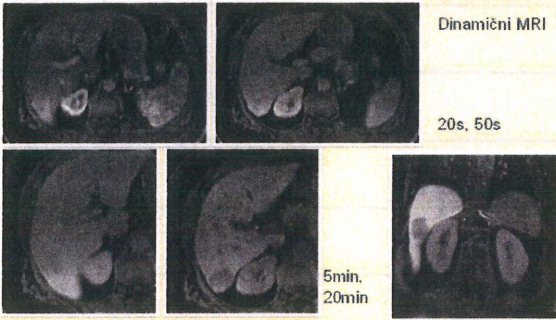
---

---

---

---

### MM – ponovitev bolezni




---

---

---

---

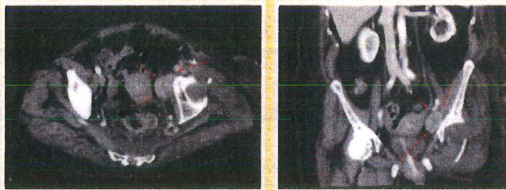
---

---

---

---

### Ponovitev bolezni - CT



Metastaza - L ingvinalno

---

---

---

---

---

---

---

---

### RECIST- ocena odgovora na th

- Maksimalen premer 5 lezij
- Največ dve leziji na organ
- Vsota premerov
- Povečanje za > 20% - PROGRES
- Zmanjšanje >30% - REGRES
- STAGNACIJA
- KOMPLETEN REGRES

---

---

---

---

---

---

---

---

## Vloga patologa v diagnostiki malignega melanoma

Prof. dr. Boštjan Luzar,  
Doc. dr. Jože Pižem

Inštitut za patologijo  
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani  
Ljubljana

---

---

---

---

---

---

---

---

### Pregled predavanja

- Zakaj je histološka analiza melanocitnih lezij (lahko) problematična
- Histološki kriteriji za melanom
- Klinično patološki tipi melanoma
- Histološke različice melanoma
- Standardiziran histološki izvid melanoma

---

---

---

---

---

---

---

---

### Nekaj dejstev o melanocitnih lezijah

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

---

---

---

---

---

---

---

---

### Najpogostejši vzroki neustreznih diagnoz

- Neustrezni klinični podatki
- Neustrezen vzorec za histološko preiskavo
- Pomanjkanje izkušenj patologa
- Subjektivnost histoloških parametrov za oceno melanocitnih sprememb
  - Simetričnost
  - Lateralna razmejenost
  - Dozorevanje melanocitov v globini

Metanocitne spremembe ne bodo ustrezni patološki učbenikov.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Kaj vsebuje idealen izvid patologa

- Pravilno diagnozo
- Histološke napovedne dejavniki
  - ⇒ lokalne ponovitve tumorja
  - ⇒ zasevkov
- Ugotavljanje temeljitosti kirurškega posega
  - ⇒ resekcijski robovi

---

---

---

---

---

---

---

---

### Kaj patolog potrebuje za ustrezno diagnozo?

- ustrezen vzorec
- ustrezne klinične podatke
  - ⇒ lokalizacijo spremembe
  - ⇒ starost bolnika
  - ⇒ anamnestične podatke
    - koliko časa,
    - kako hitro,
    - predhodni posegi, ...

---

---

---

---

---

---

---

---



Pri melanocitnih lezijah se izogibamo

- 'Punch' biopsij
- 'Shave' biopsij
- Probatornih ekscizij
- ...

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

---

---

---

---

---

---

---

---

Melanocitni nevusi na posebnih mestih

imajo  
arhitekturne  
in  
citološke  
posebnosti,  
ki na običajnih mestih niso prisotne!

---

---

---

---

---

---

---

---

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

---

---

---

---

---

---

---

---

## Melanom

Maligni tumor melanocitov

Mesto vznika

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

---

---

---

---

---

---

---

---

## Melanom lahko vznikne

- Brez predhodne lezije ('de-novo')
- Melanocitnem nevusu
  - kongenitalni
  - pridobljeni
  - displastični
  - modri nevus
  - dermalna dendrocitoza (Ota nevus, Ito nevus, ...)

---

---

---

---

---

---

---

---

Melanom praviloma  
vzvikne  
znotraj epidermisa.

Primarni intradermalni melanomi  
So izjemno redki!!!

---

---

---

---

---

---

---

---

### 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

---

---

---

---

---

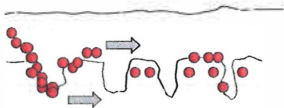
---

---

---

### Melanom - koncept radialne faze rasti

- horizontalna rast tumorskih celic
  - znotraj epidermisa
  - papilarni dermis
- tumorske celice nimajo sposobnosti zasevanja



- ni tvorbe nodusa
- odlična napoved bolezni !!!

---

---

---

---

---

---

---

---

### Radialna faza rasti

- Vsi melanomi *in situ*
- Invazivni melanomi
  - Clark II: posamezne celice v papilarnem dermisu
  - Izjemoma Clark III: izpolnjen papilarni dermis, vendar gnezda manjša od junkcijskih
  - Mitotična aktivnost odsotna
- ! Začetna stopnja progresije z zanemarljivim metastatičnim potencialom

---

---

---

---

---

---

---

---

Melanom v vertikalni fazi rasti  
brez radialne faze rasti  
=  
nodularni melanom

---

---

---

---

---

---

---

---

Klinično-patološki podtipi

- površinsko rastoči 80%
- akralni lentiginozni 10%
- lentigo maligna melanom 5%
- nodularni 5%

Klinični podtip ne vpliva na izid bolezni

---

---

---

---

---

---

---

---

Terminologija

- Lentigo maligna = melanom *in situ*
- Lentigo maligna melanom = invazivni melanom

---

---

---

---

---

---

---

---

## Histološke različice melanoma

- Nevoidni melanom
- Spitzoidni melanom
- **Dezmoplastični / nevrotropni melanom**
- Pigment sintetizirajoči melanom (hipermelanotični, 'animal type')
- **Blue-nevus-u podoben melanom**
- Pečatnocelični melanom
- Rabdoidni melanom
- **Melanom, ki tvori rozete**
- ....

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Katere podatke vsebuje histopatološki izvid pri malignem melanomu?

---

---

---

---

---

---

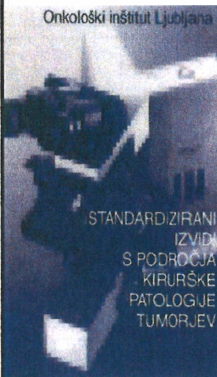
---

---

---

---

Onkološki inštitut Ljubljana



STANDARDIZIRANI  
IZVIDI  
S PODROČJA  
KIRURŠKE  
PATOLOGIJE  
TUMORJEV

**VLIVUČA: PREGLEDNA ZARNICA MELANOMA**

002. Histopatološki izvidi melanoma

**010. Melanomi**

011. Melanom

012. Melanom, ki tvori rozete

013. Melanom, ki tvori rozete

014. Melanom, ki tvori rozete

015. Melanom, ki tvori rozete

016. Melanom, ki tvori rozete

017. Melanom, ki tvori rozete

018. Melanom, ki tvori rozete

019. Melanom, ki tvori rozete

020. Melanom, ki tvori rozete

021. Melanom, ki tvori rozete

022. Melanom, ki tvori rozete

023. Melanom, ki tvori rozete

024. Melanom, ki tvori rozete

025. Melanom, ki tvori rozete

026. Melanom, ki tvori rozete

027. Melanom, ki tvori rozete

028. Melanom, ki tvori rozete

029. Melanom, ki tvori rozete

030. Melanom, ki tvori rozete

031. Melanom, ki tvori rozete

032. Melanom, ki tvori rozete

033. Melanom, ki tvori rozete

034. Melanom, ki tvori rozete

035. Melanom, ki tvori rozete

036. Melanom, ki tvori rozete

037. Melanom, ki tvori rozete

038. Melanom, ki tvori rozete

039. Melanom, ki tvori rozete

040. Melanom, ki tvori rozete

041. Melanom, ki tvori rozete

042. Melanom, ki tvori rozete

043. Melanom, ki tvori rozete

044. Melanom, ki tvori rozete

045. Melanom, ki tvori rozete

046. Melanom, ki tvori rozete

047. Melanom, ki tvori rozete

048. Melanom, ki tvori rozete

049. Melanom, ki tvori rozete

050. Melanom, ki tvori rozete

051. Melanom, ki tvori rozete

052. Melanom, ki tvori rozete

053. Melanom, ki tvori rozete

054. Melanom, ki tvori rozete

055. Melanom, ki tvori rozete

056. Melanom, ki tvori rozete

057. Melanom, ki tvori rozete

058. Melanom, ki tvori rozete

059. Melanom, ki tvori rozete

060. Melanom, ki tvori rozete

061. Melanom, ki tvori rozete

062. Melanom, ki tvori rozete

063. Melanom, ki tvori rozete

064. Melanom, ki tvori rozete

065. Melanom, ki tvori rozete

066. Melanom, ki tvori rozete

067. Melanom, ki tvori rozete

068. Melanom, ki tvori rozete

069. Melanom, ki tvori rozete

070. Melanom, ki tvori rozete

071. Melanom, ki tvori rozete

072. Melanom, ki tvori rozete

073. Melanom, ki tvori rozete

074. Melanom, ki tvori rozete

075. Melanom, ki tvori rozete

076. Melanom, ki tvori rozete

077. Melanom, ki tvori rozete

078. Melanom, ki tvori rozete

079. Melanom, ki tvori rozete

080. Melanom, ki tvori rozete

081. Melanom, ki tvori rozete

082. Melanom, ki tvori rozete

083. Melanom, ki tvori rozete

084. Melanom, ki tvori rozete

085. Melanom, ki tvori rozete

086. Melanom, ki tvori rozete

087. Melanom, ki tvori rozete

088. Melanom, ki tvori rozete

089. Melanom, ki tvori rozete

090. Melanom, ki tvori rozete

091. Melanom, ki tvori rozete

092. Melanom, ki tvori rozete

093. Melanom, ki tvori rozete

094. Melanom, ki tvori rozete

095. Melanom, ki tvori rozete

096. Melanom, ki tvori rozete

097. Melanom, ki tvori rozete

098. Melanom, ki tvori rozete

099. Melanom, ki tvori rozete

100. Melanom, ki tvori rozete

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Koža, lokacija: Malignni melanom

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

---

---

---

---

---

---

---

---

### Debelina melanoma (Breslow)

- Najpomembnejši neodvisni napovedni dejavnik
- Osnova za določanje stadija T
- Merimo v milimetrih, na eno decimalno mesto
- Princip merjenja:
  - od zgornjega dela granularnega sloja do naglobje ležečega malignega melanocita
  - od dna ulceracije do najgloblje ležečega malignega melanocita

---

---

---

---

---

---

---

---

### Ulceracija

- Drugi najpomembnejši neodvisni napovedni dejavnik
- Defekt celotnega epidermisa (odsotnost stratum korneum in bazalne membrane)
- Prisotnost reaktivnih sprememb (nevtrofilni granulociti, fibrin)
- Reaktivne spremembe okolišnjega epidermisa (atrofija, hiperplazija)
- Odsotnost travme oz. nedavnega kirurškega posega

---

---

---

---

---

---

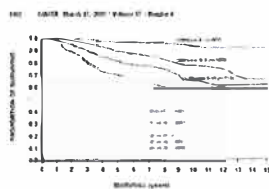
---

---

## 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

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Mitotična aktivnost

- Določitev nujna na vseh primarnih melanomih
- Poiščemo področje v dermisu z največjim številom mitoz, izrazimo s celo številko
- Preštejemo mitoze v tem polju in sosednjih poljih, do skupne površine 1mm<sup>2</sup>
- Ne izražamo več števila mitoz na 10 vidnih polj
- Ne izražamo povprečnega števila mitoz na mm<sup>2</sup>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Klasifikacija melanoma glede na T

T1a	≤1mm	brez ulceracije in mitoz <1/mm <sup>2</sup>
T1b	≤1mm	z ulceracijo ali mitoz >1/mm <sup>2</sup>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Regresija

- Izginevanje melanomskih celic v dermisu
- Fibroza
- Vnetje
- Pomnožene drobne žile
- Melanofagi in inkontinenca melaninskega pigmenta
  
- Napovedni pomen ?

---

---

---

---

---

---

---

---

### Primer histološkega izvida za bolnika z melanomom

- Koža desne rame, ekscizija: Maligni melanom, Clark III, globina invazije 0,6 mm (Breslow). Prisotna je radialna rast površinsko rastočega tipa. Prisotna je vertikalna rast epitelioidno-celičnega tipa. V dermalni komponenti je 1 mitoza na mm<sup>2</sup>. Ni ulceracije. Pigmentacija tumorja je blaga. V bazi tumorja ni limfocitne infiltracije. Ni zankov regresije tumorja. Prisoten je spremeljajoč mešani (compound) melanocitni displastični nevus. Ni vaskularne invazije. Ni satelitskih mikroinfiltratov. Stranski kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani. Tumor je oddaljen 5,5 mm od stranskega resekcijskega roba. Kirurški rob v globini ni tumorsko infiltriran. Koža zunaj tumorja je brez posebnosti. pT1b

---

---

---

---

---

---

---

---

### Sklepi

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

---

---

---

---

---

---

---

---






---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

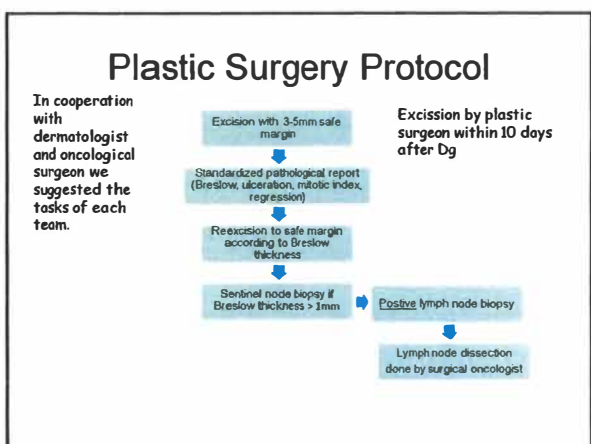
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

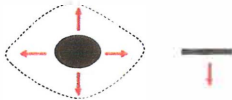
---

---

---

### 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.

---

---

---

---

---

---

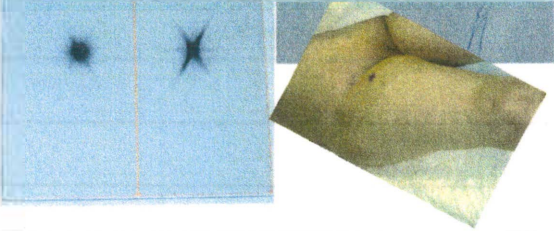
---

---

### 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.




---

---

---

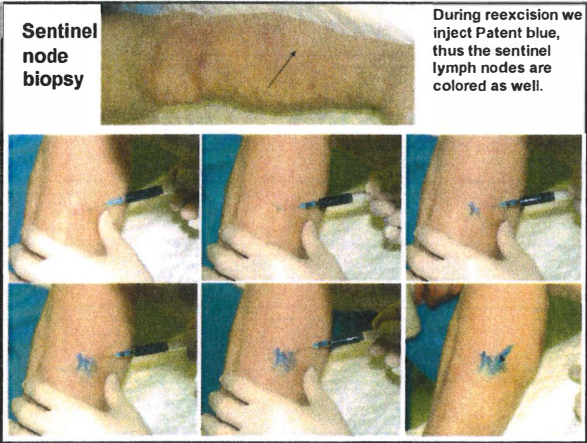
---

---

---

---

---



---

---

---

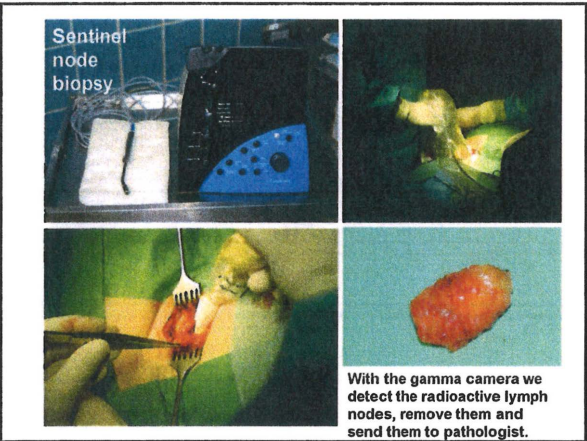
---

---

---

---

---



---

---

---

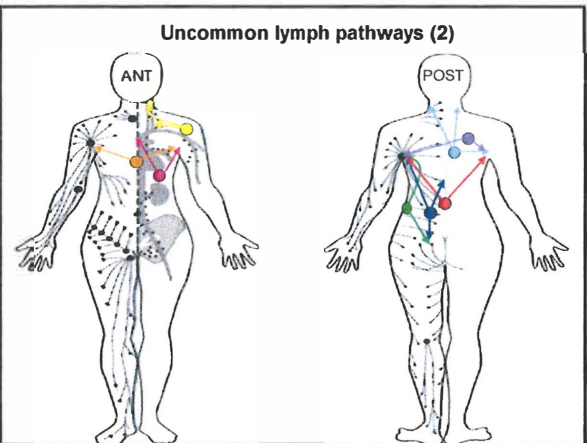
---

---

---

---

---



---

---

---

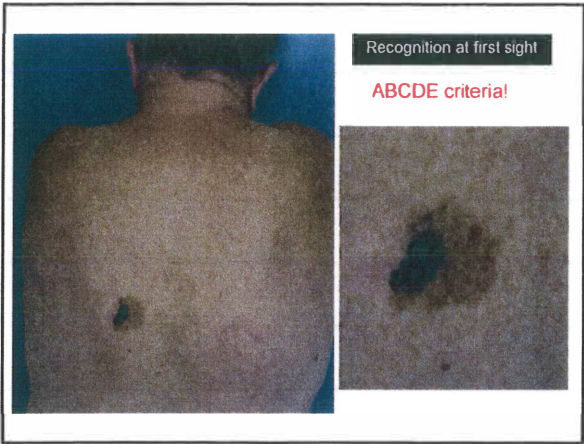
---

---

---

---

---



---

---

---

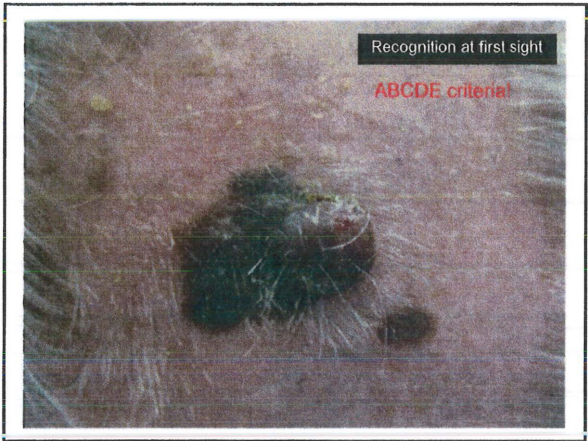
---

---

---

---

---



---

---

---

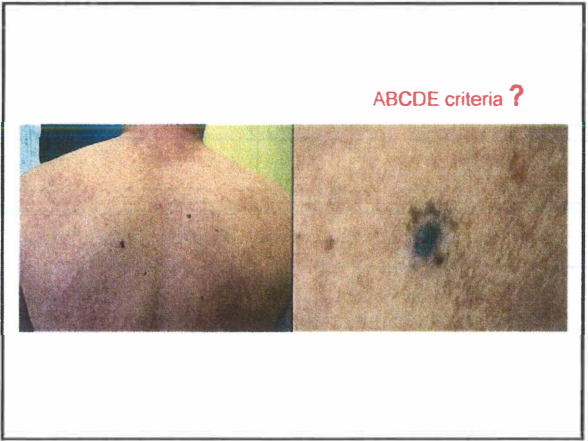
---

---

---

---

---



---

---

---

---

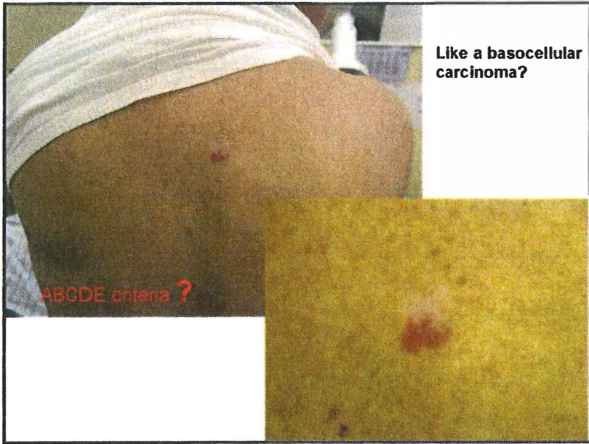
---

---

---

---





---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---





---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

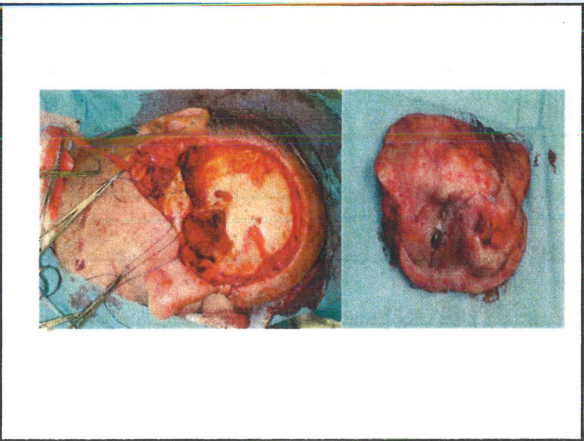
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

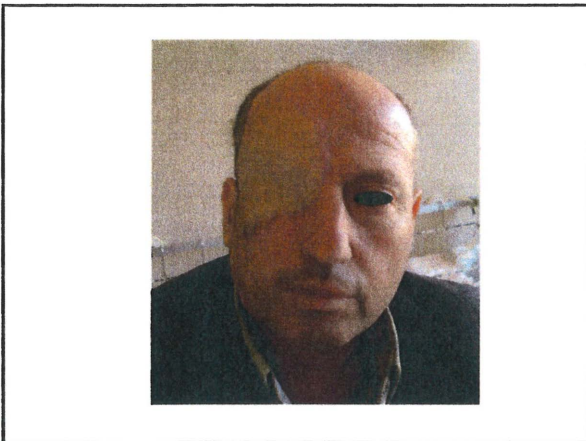
---

---

---

---

---



---

---

---

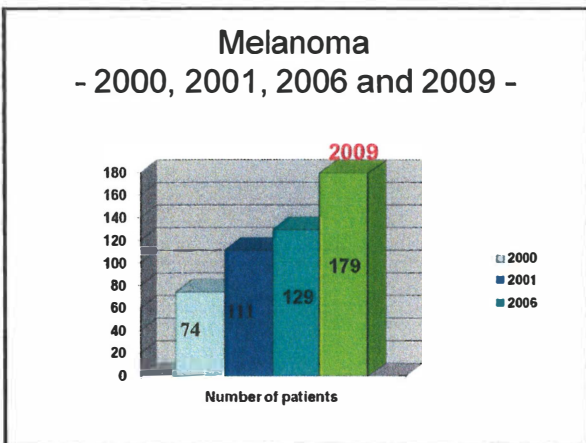
---

---

---

---

---



---

---

---

---

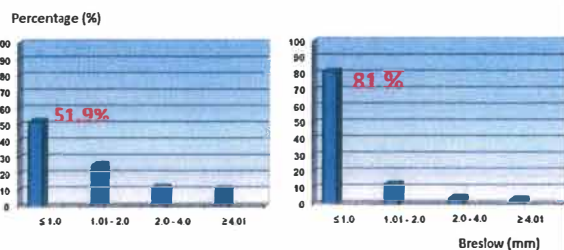
---

---

---

---

### Melanoma 2006 & 2009 - Breslow -




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### 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 ≤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

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

---

---

---

---

---

---

---

---

### Primarna lezija - radikalna ekscizija

- [Veronesi U](#) N Engl J Med. 1988 ;318(18):1159-62.
  - <2 mm 1-3 cm
- [Balch CM](#) Ann Surg Oncol. 2001 ;8(2):101-8.
  - 1-4 mm 2-4 cm
- [Ringborg U](#) Cancer. 1996 ;77(9):1809-14.
  - 0.8-2 mm 2-5 cm
- [Thomas JM](#) N Engl J Med. 2004 ;350(8):757-66.
  - > 2 mm 1-3 cm
- [Haigh 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 razsoj

Shaw HM. Pathology 1985; 17: 271-274

---

---

---

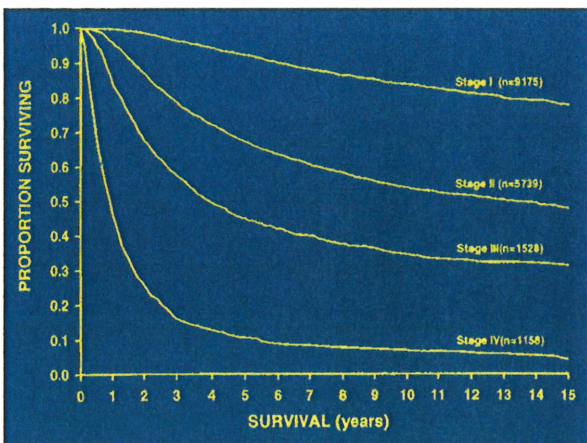
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

## Melanoma TNM Classification

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

---

---

---

---

---

---

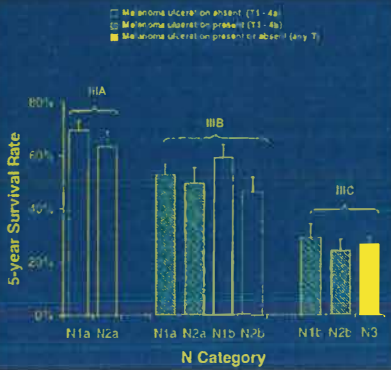
---

---

---

---

## Regionalne metastaze




---

---

---

---

---

---

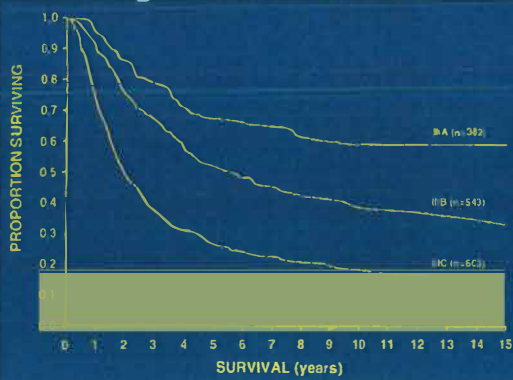
---

---

---

---

## Regionalne metastaze




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Regionalne metastaze

### Klinično ugotovljene

- Radikalna limfadenektomija
  - En-block odstranitev celotne bezgavčne lože

### Klinično okultne

- SLNB (biopsija sentinel bezgavke)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Radikalna limfadenektomija

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

---

---

---

---

---

---

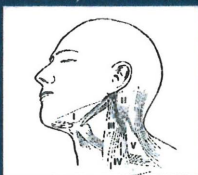
---

---

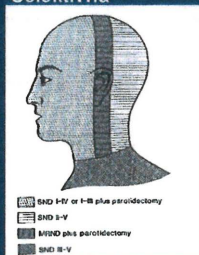
## Vratna limfadenektomija

### Kompletna

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



### Selektivna



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

---

---

---

---

---

---

---

---

### Vratna limfadenektomija



• Nivoji I-III

• Nivoja V, V



---

---

---

---

---

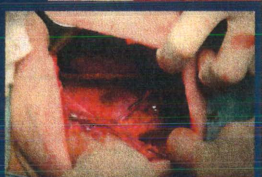
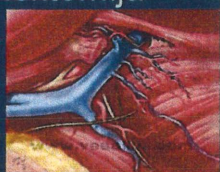
---

---

---

### Aksilarna limfadenektomija

- Kompletna  
– Nivoji I-III



---

---

---

---

---

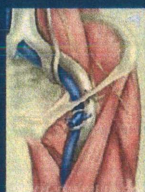
---

---

---

### Ingvinalna limfadenektomija

- Superficialna (ingvinalna )
- Globoka (ingvinoiliakalna)



---

---

---

---

---

---

---

---



## Biopsija sentinel bezgavke

- Nuklearna medicina
- Kirurgija
- Patologija
- Bolnik



---

---

---

---

---

---

---

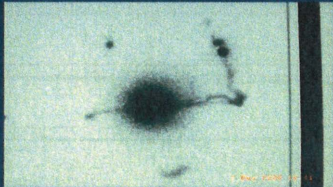
---

## Biopsija sentinel bezgavke

Nuklearna medicina



limfoscintigrafija



---

---

---

---

---

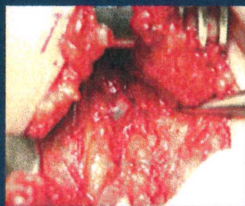
---

---

---

## Biopsija sentinel bezgavke

kirurgija



---

---

---

---

---

---

---

---



## Biopsija sentinel bezgavke

patologija

serijsko rezanje  
imunohistokemija  
RT-PCR

---

---

---

---

---

---

---

---

## Biopsija sentinel bezgavke

Bolnik



individualni pristop  
minimalno invaziven  
↑ 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
    - EKG (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 Strojani

Sektor radioterapije  
Onkološki inštitut Ljubljana

19.10.2012

---

---

---

---

---

---

---

---

- 
- **UVOD**
  - **RADIOBIOLOGIJA**
    - FRAKIONACIJA
  - **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**

---

---

---

---

---

---

---

---

• **INTRODUKCIJA**

• **RADIOBIOLOGIJA**

- FRAKCIONACIJA

• **KLINIKALNE**

• **PROGNOSTIČNE**

• **TERAPEVTSKE**

---

---

---

---

---

---

---

---



## 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. *Radiother Oncol* 1986; 5: 183-92.

---

---

---

---

---

---

---

---

## RADIOBIOLOGIJA RT DOZA vs. UČINEK

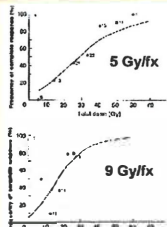


Fig 5. Dose response relationship. 1. An 8 Gy/fx group did not respond with a total dose of 100 Gy. The total dose of 100 Gy was given in 5 Gy/fx. The total dose of 100 Gy was given in 9 Gy/fx. The total dose of 100 Gy was given in 9 Gy/fx. The total dose of 100 Gy was given in 9 Gy/fx.

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

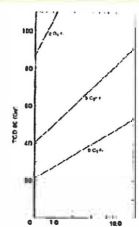


Fig 1. Estimated total dose to control (TD<sub>50</sub>) of tumour (Gy) as a function of tumour size. Lines as given in Fig. 2. 5 and 9 Gy/fx. Note that even small tumours require very high dose levels to obtain a TCP of 50%.

Overgaard et al. *Radiother Oncol* 1987; 14: 169-82.

---

---

---

---

---

---

---

---

## RADIOBIOLOGIJA

### INTRINZIČNA RADIOSENZIBILNOST

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

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## RADIOBIOLOGIJA

### FRAKCIONACIJA

	ODGOVOR NA NA RT	
	<4Gy/odmerek	≥4 Gy/fx
Halbernalz, 1976	21%	92%
Overgaard, 1980	35%	81%
Harwood, 1981	25%	71%
Katz, 1981	27%	72%
Strauss, 1981	46%	81%
Doss, 1982	39%	67%
Overgaard, 1986	42%	86%
<b>SKUPAJ</b>	<b>64/176 (36%)</b>	<b>254/309 (82%)</b>
Kostni zasevki	73%	84%
Kožni & bezgavčni zasevki	49%	75%
Možganski zasevki	38%	50%
<b>SKUPAJ</b>	<b>224/435 (51%)</b>	<b>463/636 (73%)</b>

Povzeto in modificirano iz: Radio MT, Ang. K.K. Surg. C. in North Am 2003; 83: 323-32  
Trott A, Peters L.J. Ann Plast Surg 1992; 28: 39-44.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## RADIOBIOLOGIJA

### FRAKCIONACIJA

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

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

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

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

#### > Retro/prospektivne raziskave (pooperativna RT):

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

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

- 
- INTRODUCTION
  - RADIOBIOLOGY
  - FRACTIONATION PATTERNS
- INDIKACIJE**
- TECHNIQUE
  - 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.  
Schniur-Wendner 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**

---

---

---

---

---

---

---

---

## MUKOZNI MELANOM



Terapija izbora: **KIRURGIJA**

RT:

- **neoperabilni melanomi**
- **metastaze na neodrejenih lokacijah**
- **pacienti s primarnim TG**
- **pacienti s primarnim G&V**
- **pacienti s primarnim G&V**

<0.5% vseh primerov melanoma  
≈8.5% nekožnih melanomov  
≈50% se jih nahaja v področju G&V

➤ **najbolj učinkovit način zdravljenja neresektabilne bolezni**

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:**

- **primarnega tumorja**
- **področnih metastaz**

---

---

---

---

---

---

---

---

## INDIKACIJE

### ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

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

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

Johnson CR et al. Cancer 1983; 51: 216-23.  
Kerby JW et al. Ann Surg 1984; 200: 759-63.  
Lewin P et al. Arch Surg 1993; 128: 1663-8.  
Sorensen G et al. Cancer 2000; 85: 88-94.  
Comper JS et al. Cancer J 2001; 7: 498-502.

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

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

- **mukozni melanom G&V**

## MUKOZNI MELANOM



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

RT:

- verjetno izboljša LK
- še posebej po neradikalni resekciji

±

- veliki primarni Tu
- 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.

<0.5% vseh primerov melanoma  
≈8.5% of nekožnih melanomov  
≈50% se jih nahaja v področju G&V

## 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
<b>GBV</b>	<b>10-50%</b>	<b>Št. bezgavk+</b>	
<b>Aksila</b>	<b>20-60%</b>	- 1	9%
<b>Dimije</b>	<b>10-40%</b>	- 1-3	10-25%
		- 4-10	20-50%
		- >10	30-60%
		<b>Zračene bezgavke</b>	
		- Ne	5-15%
		- Da	30-40%
		<b>Ekstrakapsularno širjenje</b>	
		- Ne	15-20%
		- Da	30-60%
		<b>Velikost največje bezgavke</b>	
		- <3 cm	25%
		- 3-6 cm	40%
		- >6 cm	80%

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

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Surgery				Surgery plus radiotherapy			
Author, year <sup>a</sup>	No. of pts	% of pts with recurrence (%)	Author, year <sup>a</sup>	No. of pts	% of pts with recurrence (%)	Total	No. of pts with recurrence (%)
<b>Female</b>				<b>Female</b>			
Bajorek, 1998 <sup>b</sup>	28	50	Ang et al., 1991 <sup>c</sup>	95	8		8
Cabalen et al., 1989 <sup>d</sup>	287	15	U Stancic et al., 1997 <sup>e</sup>	61	7		7
O'Riordan et al., 1997 <sup>f</sup>	107	19	Shen et al., 2000 <sup>g</sup>	21	14		14
Shen et al., 2000 <sup>g</sup>	190	14	Bull et al., 2002 <sup>h</sup>	160	8		8
Pollock et al., 2001 <sup>i</sup>	44	41	Sirjanyan et al., 2010 <sup>j</sup>	61	18		18
Miyasaka et al., 2010 <sup>k</sup>	42	40	Paul et al., 2009 <sup>l</sup>	666	23		23
<b>Total</b>	<b>766</b>	<b>30</b>					
<b>Male</b>				<b>Male</b>			
Bowman et al., 1980 <sup>m</sup>	22	14	Bull et al., 2002 <sup>h</sup>	80	10		10
Cabalen et al., 1989 <sup>d</sup>	138	15	Boulet et al., 2009 <sup>l</sup>	200	10		10
Pollock et al., 2001 <sup>i</sup>	116	30	<b>Total</b>	<b>298</b>	<b>10</b>		<b>10</b>
Kronenberg et al., 2001 <sup>n</sup>	63	16					
<b>Total</b>	<b>403</b>	<b>17</b>					
<b>Group</b>				<b>Group</b>			
Bowman et al., 1980 <sup>m</sup>	34	8	Bull et al., 2001 <sup>o</sup>	50	13		13
Kronenberg et al., 2001 <sup>n</sup>	44	14	Chang et al., 2001 <sup>p</sup>	36	14		14
Cabalen et al., 1989 <sup>d</sup>	274	17					
Hinderson et al., 2006 <sup>q</sup>	132	19					
Pollock et al., 2001 <sup>i</sup>	94	14					
Kronenberg et al., 2001 <sup>n</sup>	103	14					
Alkanji et al., 2008 <sup>r</sup>	72	9					
<b>Total</b>	<b>717</b>	<b>20</b>					
<b>All sites</b>				<b>All sites</b>			
Bowman et al., 1980 <sup>m</sup>	80	19	Burman et al., 1995 <sup>s</sup>	26	13		13
Cabalen et al., 1989 <sup>d</sup>	990	16	Croft et al., 1999 <sup>t</sup>	42	23		23
Millett et al., 1992 <sup>u</sup>	54	18	Sivaram et al., 2000 <sup>v</sup>	174	13		13
Mohammed et al., 1994 <sup>w</sup>	88	12	Cropper et al., 2001 <sup>x</sup>	40	8		8
Pollock et al., 2001 <sup>i</sup>	314	28	Falkenstein et al., 2001 <sup>y</sup>	58	10		10
Mazur et al., 2002 <sup>z</sup>	181	18	Chang et al., 2006 <sup>aa</sup>	54	12		12
Hinderson et al., 2006 <sup>q</sup>	108	18	Burman et al., 2006 <sup>ab</sup>	214	7		7
Agarwal et al., 2009 <sup>ac</sup>	109	11	Bull et al., 2006 <sup>ad</sup>	666	8		8
<b>Total</b>	<b>3773</b>	<b>21</b>	Kronenberg et al., 2004 <sup>ae</sup>	123	18		18
			Agarwal et al., 2009 <sup>ac</sup>	100	10		10
			<b>Total</b>	<b>3728</b>	<b>11</b>		<b>11</b>

Strjtan P, Radol Oncol 2010.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## INDIKACIJE ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

Henderson MA, Burnmeister B, Thompson JF, DiIulio 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+:  
 - poroča ≥1  
 - vrat/aksila ≥2  
 - dimije ≥3  
 PBK+  
 Naj. premer:  
 - vrat/aksila ≥3 cm  
 - dimije ≥ 4 cm

OBS

RT

---

---

---

---

---

---

---

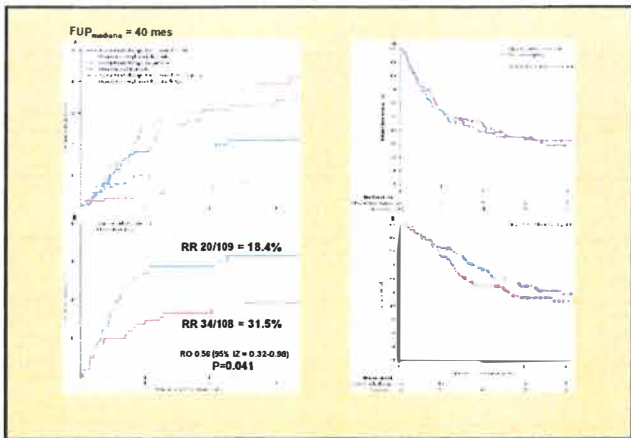
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

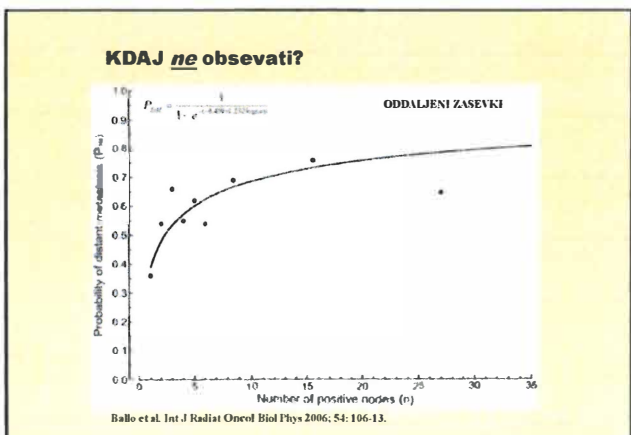
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

## INDIKACIJE

### ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

#### ZDRAVLJENJE REZIDUALNE BOLEZNI:

##### ➤ Po BVB<sub>+</sub>

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

##### ➤ MOŽGANSKI ZASEVKI

- multipli: RT možgan + kortikosteroidi Urbist 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

Gauly-Marqueste C et al. LJOBP 2006;65:809-16.

---

---

---

---

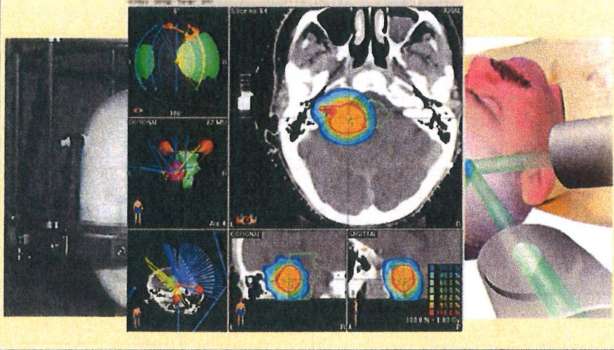
---

---

---

---

## 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 HRBTENJAČE

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

---

---

---

---

---

---

---

---

#### • PREOPERATIVNE

#### • INTRAOPERATIVNE

→ zadržati lokalno razrast tumorja

→ podaljša interval brez simptomov

#### • POSTOPERATIVNE

#### • OBSEVALNE TEHNIKE

→ zadržati lokalno razrast tumorja

---

---

---

---

---

---

---

---



## 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 dnevne 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

---

---

---

---

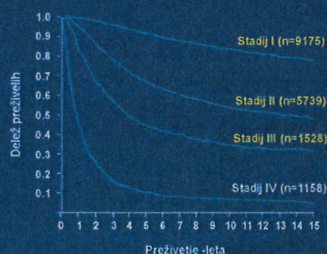
---

---

---

---

## 15-LETNO PREŽIVETJE PO STADIJIH



Reproduciert af peninsula.com.au

---

---

---

---

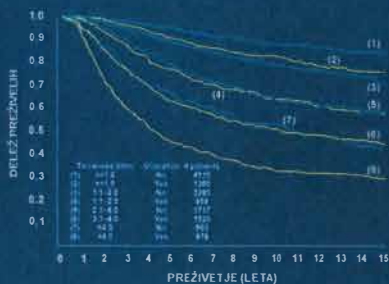
---

---

---

---

## 15-LETNO PREŽIVETJE GLEDE NA DEEBELINO IN ULCERACIJO



Source: 2012-2013

J. Ocvirk 2010-2011-2014

---

---

---

---

---

---

---

---



## 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%

Statistical analysis

J Clin Oncol 1996; 14: 7-17

---

---

---

---

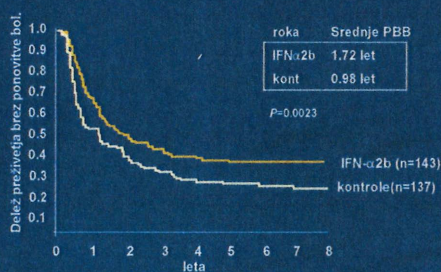
---

---

---

---

## PREŽIVETJE BREZ PONOVIŠE BOLEZNI



J Clin Oncol 1996; 14: 7-17

---

---

---

---

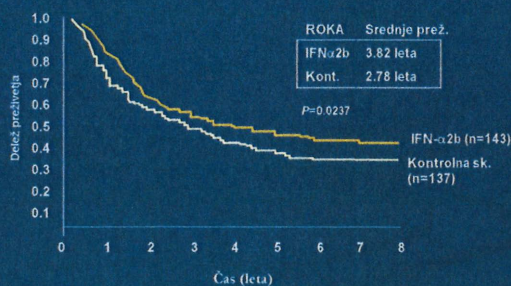
---

---

---

---

## CELOKUPNO PREŽIVETJE



J Clin Oncol 1996; 14: 7-17

---

---

---

---

---

---

---

---



## RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE

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

---

---

---

---

---

---

---

---

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

### Simptomi

Fatigue  
Mialgija  
Glavobol  
↑ TT  
Mrzlica

Gripozni sindrom

Nausea/Vomiting  
Diareja  
Spr. volje/depresija  
Anoreksija

### Znaki

Neutopenija/  
↑ AST/ALT  
Alopecija

---

---

---

---

---

---

---

---

## 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 dobit zdravjenja
- Zaupanje

---

---

---

---

---

---

---

---

## ZAKLJUČKI

- Zdravljenje bolnikov z melanomom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni z IFN- $\alpha$ 2b v visokih odmerkih po operaciji podaljša celokuno 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.

© 2009 Bristol-Myers Squibb

---

---

---

---

---

---

---

---



## 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 %

---

---

---

---

---

---

---

## Sistemsko zdravljenje

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

---

---

---

---

---

---

---

## 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
- Obvladljivi neželeni učinki

---

---

---

---

---

---

---



## Temozolomid

- Analog dakarbazina
- V obliki tablet
- 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

---

---

---

---

---

---

---

---

## Polikemoterapija

- Paclitaksel sam ali v kombinaciji s preparati paltine (cisplatin, karboplatin)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Tarčna zdravila

- Multitarčna zdravila (sorafenib, sunitinib)
- Oblimersen
- Protitelesa proti CTLA- 4 (ipilimumab, tremelimumab)
- Zaviralci BRAF kinaze (vemurafenib)
- Protitelesa proti  $\alpha V\beta 3$  integrinu
- Zaviralci angiogeneze

---

---

---

---

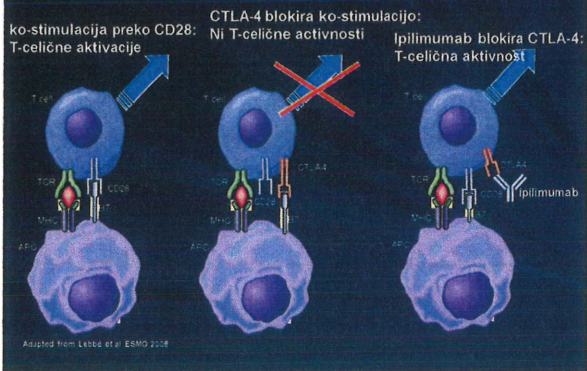
---

---

---

---

## Ipilimumab blokira negativni signal CTLA4




---

---

---

---

---

---

---

---

## Ipilimumab

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

---

---

---

---

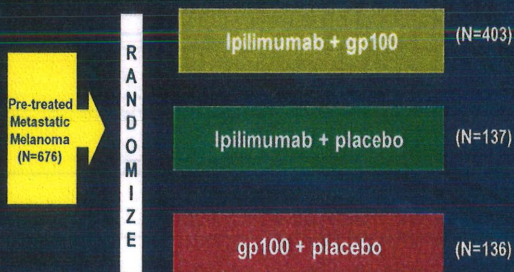
---

---

---

---

## MDX010-20: Study Design




---

---

---

---

---

---

---

---

12

## 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

13

---

---

---

---

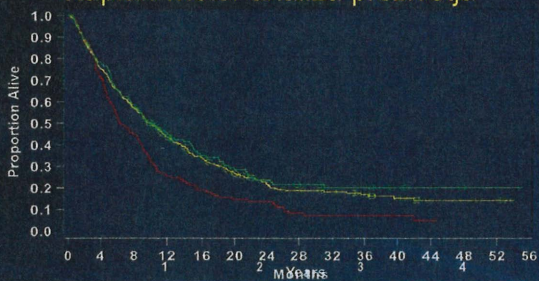
---

---

---

---

## Kaplan-Meier analiza preživetja



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

14

---

---

---

---

---

---

---

---

## Neželjeni učinki ipilimumaba

Večinoma nastajajo zaradi imunskega odgovora:

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

---

---

---

---

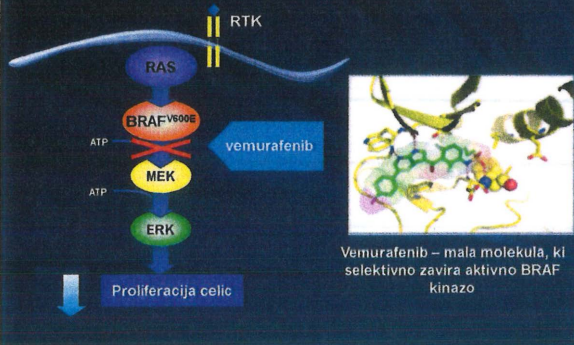
---

---

---

---

## Vemurafenib zavira BRAF<sup>V600E</sup> kinazo




---

---

---

---

---

---

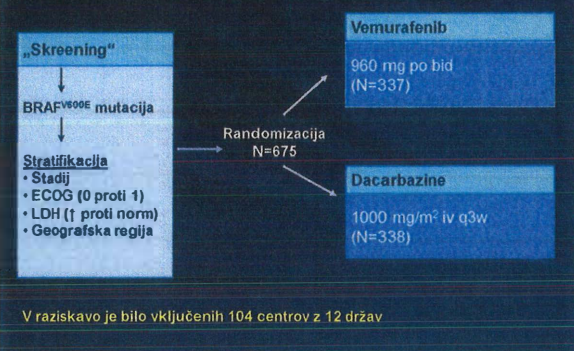
---

---

---

---

## Načrt raziskave faze III BRIM3




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Pomembnejši vključitveni in izključitveni kriteriji

- Neresektabilni melanom stadij IIIC ali IV
- Bolniki, ki niso bili predhodno zdravljeni
- BRAF<sup>V600E</sup> mutacija (47% bolnikov, ki so bili v skreningu je bilo pozitivnih)
- ECOG stanje zmogljivosti: 0 ali 1
- Brez aktivnih zasevkov v CZS

---

---

---

---

---

---

---

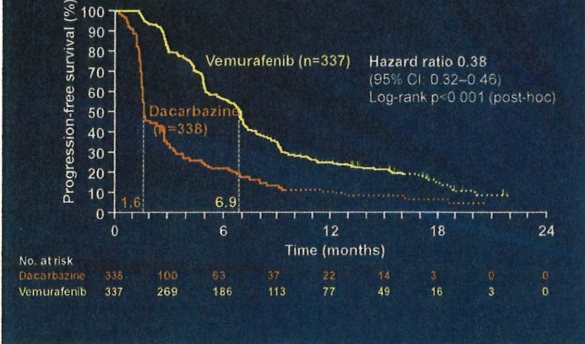
---

---

---



## Preživetje brez napredovanja bolezni (1.2.2012 cut-off)




---

---

---

---

---

---

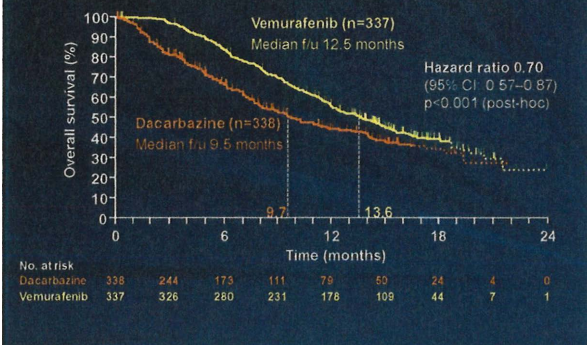
---

---

---

---

## Celokupno preživetje (1.2.2012 cut-off) censored at crossover




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Stopnja objektivnega odgovora (RECIST 1.1)

	CR	PR	ORR
Vemurafenib	5.6%	51.3%	57.0%
Dakarbazin	1.2	7.4%	8.6%

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Najpogostejši neželeni učinki

- Izpuščaji
- Bolečina v sklepih
- Preobčutljivost na sonce
- Utrujenost
- Zvišani jeterni testi
- Keratoakantom
- Skvamozni karcinom kože

---

---

---

---

---

---

---

---

## Zaključki BRIM3

- Stopnja objektivnega odgovora na zdravljenje pri bolnikih, ki so prejeli vemurafenib 9x višja v primerjavi s skupino bolnikov zdravljenih s kemoterapijo (48.4% proti 5.5%)
- Tveganje za smrt se je v skupini z vemurafenibom znižala za 63% ( $p < 0.0001$ )
- Tveganje za napredovanje bolezni se je zmanjšalo za 74% ( $p < 0.0001$ )
- Izboljšanje celokupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni je bilo dokazano ne glede na spol, starost in dejavnike tveganja
- Obvladljivi neželeni učinki

---

---

---

---

---

---

---

---

## Zaključki

- Prognoza bolezni je slaba, srednje preživetje je nekaj mesecev.
- Dakarbazin je učinkovit v monoterapiji metastatskega melanoma v monoterapiji
- Analog dakarbazina temozolomid je podobno učinkovit kot dakarbazin, manj je napredovanj bolezni v CZS.
- Polikemoterapija, ki temelji na cisplatinu ali paklitakselu v različnih kombinacijah je učinkovita.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Zaključki

- Ipilimumab ima dobrobit na preživetje pri metastatskem melanomu.
- Vemurafenib statistično pomembno podaljša celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni ter poveča stopnjo objektivnega odgovora na zdravljenje pri bolnikih z BRAFV600E mutacijo.
- Tarčna zdravila v kombinaciji s kemoterapijo ali drugimi tarčnimi zdravili so v fazah kliničnih preizkušanj.

---

---

---

---

---

---

---

---



# Melanom klinična pot

Marko Hočevar, Janja Ocvirk, Primož Stojan, 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 Dermatolog (ob prvi kontroli)	Široka ekscizija (5mm) v 3 mesecih Plastični kirurg dermatolog splošni kirurg kirurg onkolog	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 Dermatolog (ob prvi kontroli) Klinični pregled regionalnih bezgavk Plastični kirurg dermatolog splošni kirurg kirurg onkolog Ob simptomih in znakih rtg pc UZ bezgavčne lože trebuha Citolóška punkcija	Široka ekscizija (1 cm) v 3 mesecih Plastični kirurg dermatolog splošni kirurg kirurg onkolog	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 ≥ 2 mm <sup>2</sup> T 1.01-2 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože Dermatolog (ob prvi kontroli) Klinični pregled regionalnih bezgavk Plastični kirurg kirurg onkolog Ob simptomih in znakih rtg pc UZ bezgavčne lože trebuha Citolóška punkcija	Široka ekscizija (1-2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi Plastični kirurg kirurg onkolog Pozitivna SLNB glej Stadij II	Ni potrebno	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2let, 6 mesecev 3-5 leto Plastični kirurg kirurg onkolog prvi 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 Dermatolog (ob prvi kontroli) Klinični pregled regionalnih bezgavk Plastični kirurg kirurg onkolog Ob simptomih in znakih rtg pc UZ bezgavčne lože trebuha Citolška punkcija	Široka ekscizija (2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi Plastični kirurg kirurg onkolog Pozitna SLNB glej Stadij II	Ni potrebno	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi žilet, 6 mesecev 3-5 leto Plastični kirurg kirurg onkolog (prvi dve leti) Ostala koža dermatolog 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1 obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	77-76%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IIB	T 2.01-4 mm ulceracija T > 4.0 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože Dermatolog (ob prvi kontroli) Klinični pregled regionalnih bezgavk Plastični kirurg kirurg onkolog Ob simptomih in znakih rtg pc UZ bezgavčne lože trebuha Citolška punkcija	Široka ekscizija (2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi Plastični kirurg kirurg onkolog Pozitna SLNB glej Stadij II	Negativna SLNB Ni potrebno ali IFN v 2 mesecih internist onkolog	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi žilet, 6 mesecev 3-5 leto kirurg onkolog (5 let) Ostala koža dermatolog 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1 obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	63-67%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IIC	T > 4.0 mm ulceracija	Kompletni pregled kože Dermatolog (ob prvi kontroli) Klinični pregled regionalnih bezgavk Plastični kirurg kirurg onkolog Sikivne preiskave rtg pc UZ bezgavčne lože trebuha Citolška punkcija pp	Široka ekscizija (2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi Plastični kirurg kirurg onkolog Pozitna SLNB glej Stadij II	Negativna SLNB Ni potrebno ali IFN v 2 mesecih internist onkolog	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi žilet, 6 mesecev 3-5 leto kirurg onkolog (5 let) Ostala koža dermatolog 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1 obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	45%





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

Stadaj	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IV	Oddajene 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**

Ime pacienta: K.M.

**ŽANR**

<b>OSNOVNA KLINIKA: POMOČNIK</b>	<b>KLINIKANTERAPIJA</b>
<input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Ne
<input type="checkbox"/> Da	<input type="checkbox"/> Psihologija
<b>Letna številka: 10. 2013</b>	<input type="checkbox"/> Psihologija
<b>Ime in priimek pacienta: A. B. C.</b>	<input type="checkbox"/> Psihologija
<b>Opomba: Ste v praksi, ali študij?</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>ANALIZIRANJE KLINIKANTERAPIJE</b>
<input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Ne
<input type="checkbox"/> Da	<input type="checkbox"/> Psihologija

**OPREDELITE SE: KLINIKANTERAPIJA**

Ne

Da

**OPREDELITE SE: KLINIKANTERAPIJA**

Ne

Da