

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

odkrievanje 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	Številni dejavniki ali stopnja tveganja
vrsta	2-3
mesnica	3-8
povečano	10-20
linearno povečano	> 100

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

Osebe s povečanim tveganjem za razvoj KM

- starejše od 70 let
- predhodni melanom ali nemelanomski rak kože
- melanom v družini
- z velikimi kongenitalnimi nevusi (≥ 20 cm)
- z velikim številom nevisov (> 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 nevisov
- delitev števila nevisov 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, 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

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

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

Atipični melanocitni nevusi

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

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

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
frup. površinsko rastoči tip KM (SSM) ranejši 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, 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.

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

Ruberts DLI, Anstey AV, Barlow RJ, Cox NH on behalf of the British Association of Dermatologists and Hewton Bishop JA, Corrie PG, Evans J, Gore M E, Hall PH, Kirsham M on behalf of the Melanoma Study Group UK. Guidelines for the investigation of relatives of melanoma patients. 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, **165krat 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, Szafer 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; 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 cca 4

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

starost

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

Starostna skupina	Moški	Ženske	Skupaj
0-4	0	0	0
5-9	0	0	0
10-14	0	0	0
15-19	0	0	0
20-24	0	0	0
25-29	0	0	0
30-34	0	0	0
35-39	0	0	0
40-44	0	0	0
45-49	0	0	0
50-54	0	0	0
55-59	0	0	0
60-64	0	0	0
65-69	0	0	0
70-74	0	0	0
75-79	0	0	0
80-84	0	0	0
85-89	0	0	0
90-94	0	0	0
95-99	0	0	0
Skupaj	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 I, Soyer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case control study of the central malignant melanoma Registry of German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994; 102(5): 695-9.

diagnostične in terapevtske odločitve ob sodobni organizaciji dela

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
 - o diagnostika in terapija se izvajata čimbolj regionalno
 - o dokumentiranje diagnostike in zdravljenja
 - o registriranje in analiranje podatkov obolelih in primerjava z drugimi
 - o sodelovanje / konzilarna izmenjava izkušenj
- primarna in sekundarna preventiva
 - o organiziranje načina dela za pregledovanje posameznikov s povečanim tveganjem za razvoj MM
 - o 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	Obljubljena napotitev	Izjema	Opomba
Suspektni melanom	HITRO		

STADIJ	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); I. 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); I. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	~ 95%
> IA	NAPOTITEV NA ONKOLOŠKI INŠTITUT (Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, informacije na tel. 01 5879 192)					
STADIJ	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 1, 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); I. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	-91% -89%

Z
A
P
O
T
I
T
E
V

STADIJ	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); I. 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); I. 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); I. 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); I. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	-15%

Z
A
P
O
T
I
T
E
V

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBDELAVA	VARNOSTNI ROB PRI REEKSIZIJI	DOBATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREŽIVETJE
III					Individualno pri dermatologu	27 do 69%
III	BVB pozitivna	RTG prsnih organov, KKS, jetmi testi Ostale preiskave ob simptomih	Disekcija bezganih loč	IFN ali observacija		
III	Klinično pozitivni stadij	Biopsija s tanko iglo, RTG prsnih organov, CT možganec Ostale preiskave ob simptomih	Široka ekscizija + disekcija bezganih loč	Observacije kantar se začetke vsč kot 3 bezgavke ali vsč kot ali prerazčanje kapsulo		
III	In-transit	Biopsija s tanko iglo, RTG prsnih organov Ostale preiskave ob simptomih	Popolna kirurška ekscizija, če je možgna, mecer, observacije sistemsko zdravljenje krozirna perfuzija ali infuzija			

N
A
P
O
T
I
T
E
V

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBDELAVA	VARNOSTNI ROB PRI REEKSIZIJI	DOBATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREŽIVETJE
IV					Individualno pri dermatologu	7 do 19%
IV	Tumor katerekoli debeline, bolezen se je razširila na oddaljene organe, na primer pluća, 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, T.DII Ostale preiskave ob simptomih (CT, PET, MRI)	Možganski zasevki	Sistemsko zdravljenje ali resekcija možganskih zasevkov ali observacije glave		

N
A
P
O
T
I
T
E
V

Diagnoza	Običajna napotitev	Izjema	Opomba
Suspektni melanomi	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.meseču 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	Obično/večkratno	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	
Prekanceroze: aktinične karatoze	REDNO		

Posamezne AK:

- o dermatolog: terapija
- o osebni zdravnik nadaljne kontrole

Več AK:

- o dermatolog individualno; 1x/letno

Diagnoza	Frekvenca nadzora	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	
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



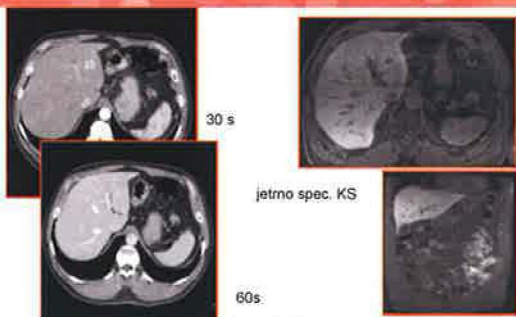
Slikovne preiskave pri MM

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

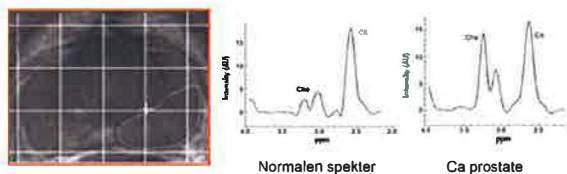
Slikovne preiskave

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

MR – specifična KS

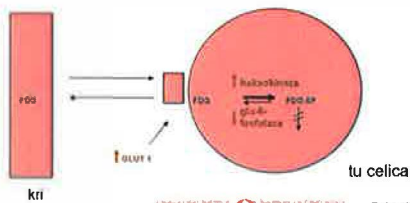


Spektroskopija



PET/CT

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



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

- ❖ 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

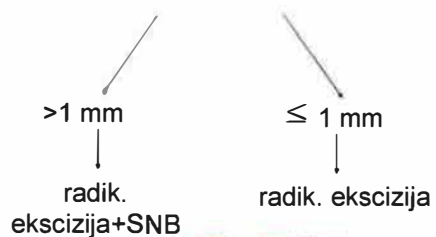
- ❖ Zamejitev bolezni ob odkritju
 - UZ preiskava primarne lezije
 - UZ preiskava regionalne bezgavčne lože
- ❖ Follow – up
- ❖ Ponovitev bolezni

UZ primarne lezije

- ❖ Predoperativna ocena debeline primarnegegaMM
- ❖ Uveljavljena metoda v dermatologiji z 20-MHz sondami
- ❖ tudi 12-15 MHz sonda razlikuje med MM ≤ 1 mm in > 1 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%

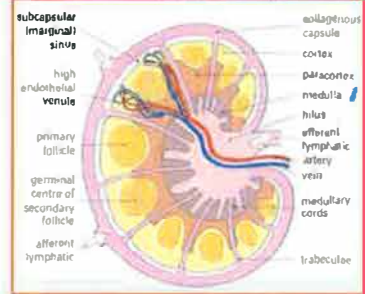
Biopsija varovalne bezgavke(SNB)

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

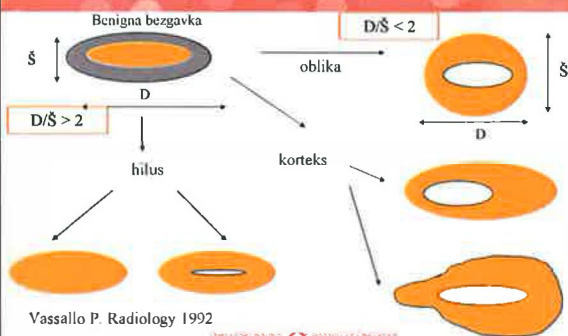
UZ bezgavčne lože

- ❖ 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

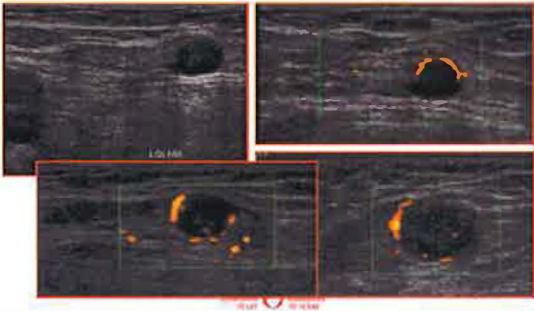
Hilusni tip prekrvavitve



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

Sitaric E. An Surg Oncol. 2005

Uz preiskava bezgavcne loze

UZ preiskava bezgavcne loze

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

Hocevar M., Music M. Mel Res, 2004

UZ region. bezgavcne loze- follow up

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



Blum A., *et al.* Cancer 2000

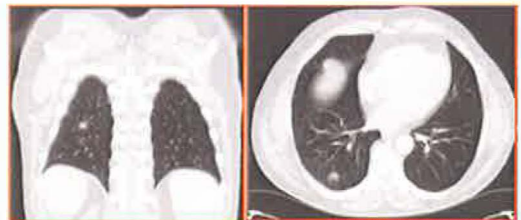
Voit: Sem in Onc 2002

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 ČŽS 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. ilak veni

Chemnitz School of Medicine
 Faculty of Medicine
 09107 Chemnitz, Germany
 © Chemnitz School of Medicine
 Faculty of Medicine
 09107 Chemnitz, Germany

MM – ocena odgovora na th

pred po terapiji

PO III

Chemnitz School of Medicine
 Faculty of Medicine
 09107 Chemnitz, Germany
 © Chemnitz School of Medicine
 Faculty of Medicine
 09107 Chemnitz, Germany

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

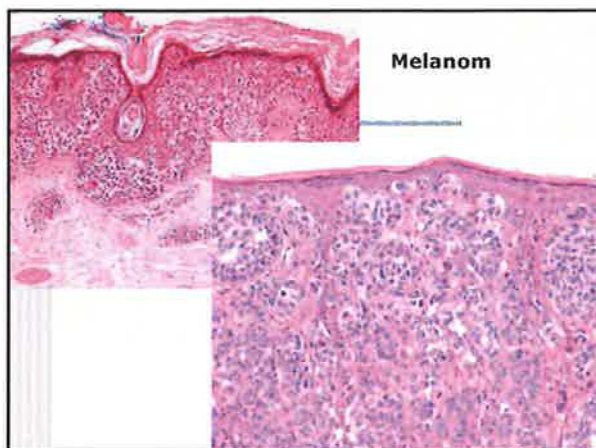
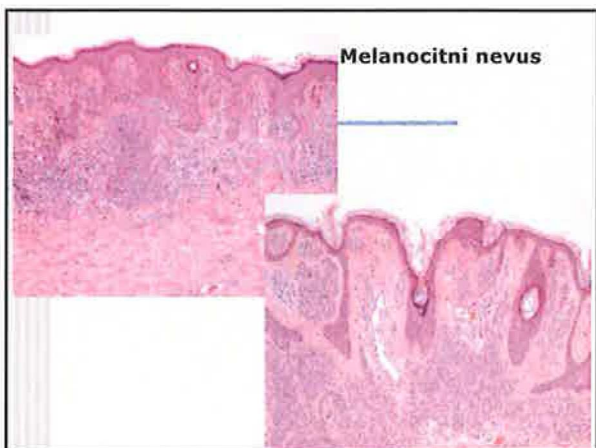
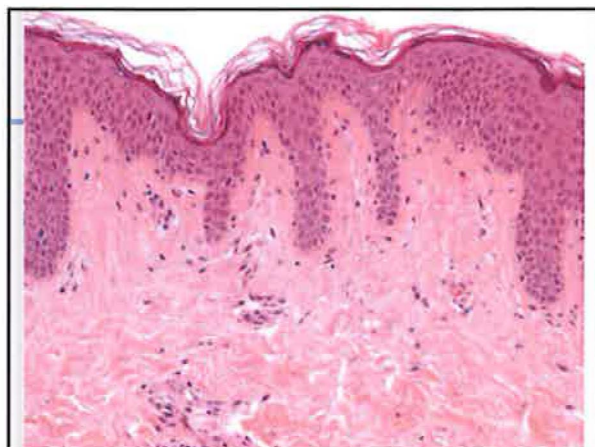
- Koža (90%)
- Sluznice (ustna, nosna, požiralnik, anus, spolovila, veznica)
- Uvea (horoldea, cillarnik, iris)
- Leptomeninge
- Mehka tkiva (svetlocelični sarkom = melanom mehkih tkiv)

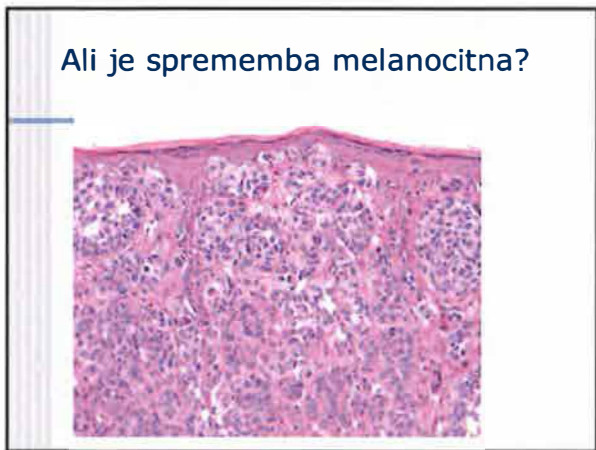
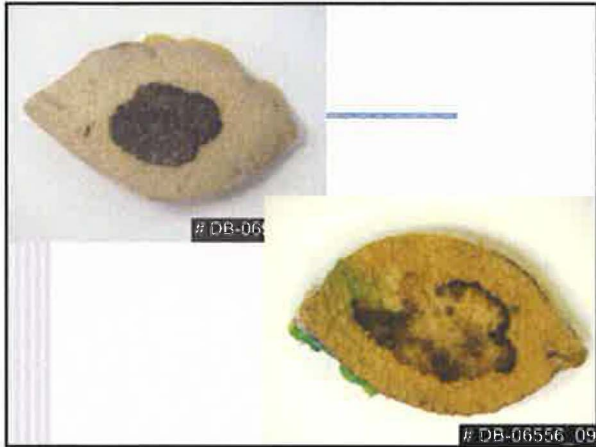
Inštitut za patologijo MF

- 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

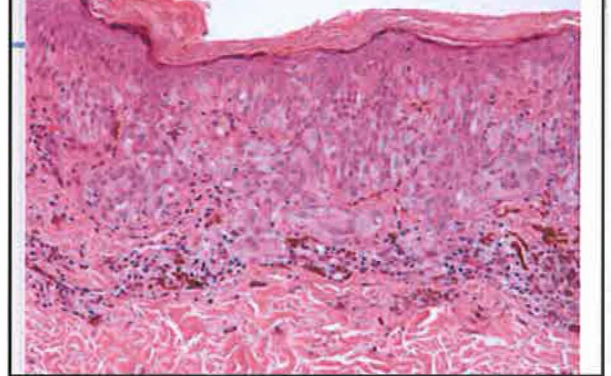
Epidermalni del

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

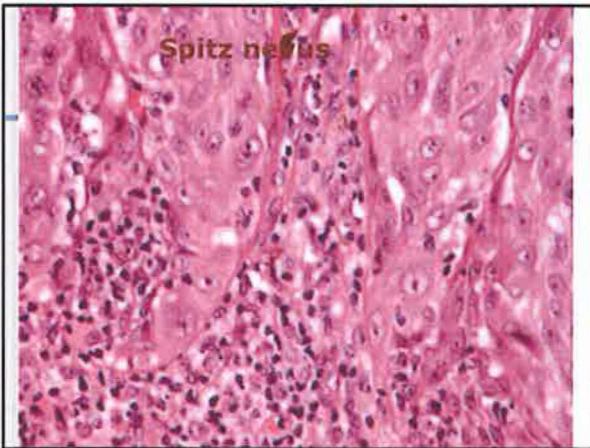
Dermalni del

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

Spitz nevus



Spitz nevus



Rekurentni nevus (pseudomelanom)



Za zanesljivo histološko diagnozo melanoma

■ Ključno

- Starost
- Lokacija
- Nosečnost
- Predhodna poškodba/poseg

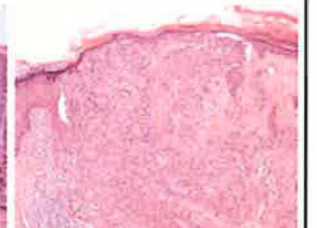
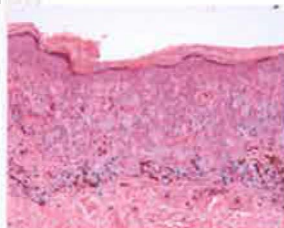
■ V pomoč

- Koliko časa
- Spreminjanje
- Klinična diagnoza

Starost

5 let

68 let



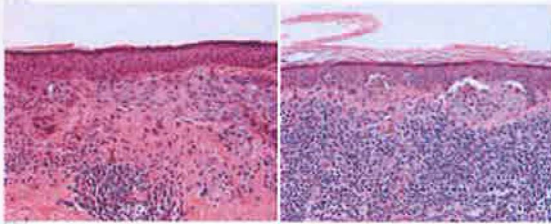
Spitz nevus

Spitzoidni melanom

Predhodni posegi

55 let

15 let



Melanom

Pseudomelanom

Histološka diagnoza melanoma

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

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

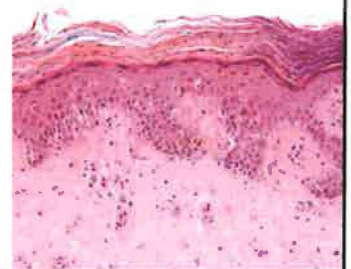


STANDARDIZIRANI
IZVIDI
S PODROČJA
KIRURŠKE
PATOLOGIJE
TUMORJEV

S KODI - IMENICLA, KRAJNI MELANOMA	
500	0 - melanom, neoplasma maligna
501	1 - melanom, neoplasma maligna
502	2 - melanom, neoplasma maligna
503	3 - melanom, neoplasma maligna
504	4 - melanom, neoplasma maligna
505	5 - melanom, neoplasma maligna
506	6 - melanom, neoplasma maligna
507	7 - melanom, neoplasma maligna
508	8 - melanom, neoplasma maligna
509	9 - melanom, neoplasma maligna
510	10 - melanom, neoplasma maligna
511	11 - melanom, neoplasma maligna
512	12 - melanom, neoplasma maligna
513	13 - melanom, neoplasma maligna
514	14 - melanom, neoplasma maligna
515	15 - melanom, neoplasma maligna
516	16 - melanom, neoplasma maligna
517	17 - melanom, neoplasma maligna
518	18 - melanom, neoplasma maligna
519	19 - melanom, neoplasma maligna
520	20 - melanom, neoplasma maligna
521	21 - melanom, neoplasma maligna
522	22 - melanom, neoplasma maligna
523	23 - melanom, neoplasma maligna
524	24 - melanom, neoplasma maligna
525	25 - melanom, neoplasma maligna
526	26 - melanom, neoplasma maligna
527	27 - melanom, neoplasma maligna
528	28 - melanom, neoplasma maligna
529	29 - melanom, neoplasma maligna
530	30 - melanom, neoplasma maligna
531	31 - melanom, neoplasma maligna
532	32 - melanom, neoplasma maligna
533	33 - melanom, neoplasma maligna
534	34 - melanom, neoplasma maligna
535	35 - melanom, neoplasma maligna
536	36 - melanom, neoplasma maligna

Melanom *in situ*

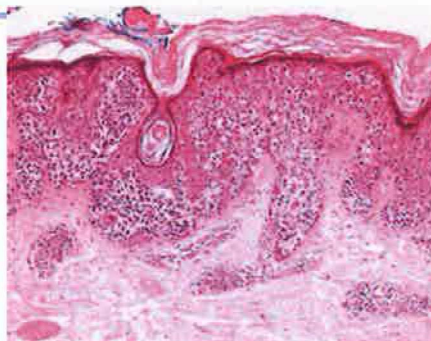
- Približno 1/3 vseh melanomov
- Ne zaseva!



Histogenetski tipi

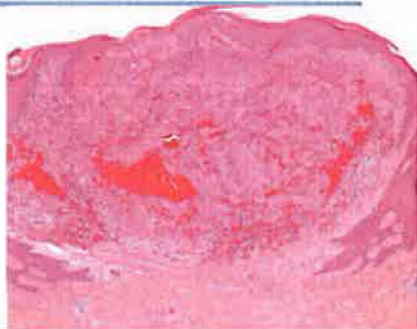
- površinsko rastoči (85%)
- lentigo maligna (3%)
- nodularni (7%)
- akralni lentiginozni (0,5%)
- dezmoplastični/nevrotropni
- nevoidni
- spitzoidni
- podoben blue nevusu
- hipermelanotični ('pigment synthesizing')
- drugi (*navedi*)

Površinsko rastoči melanom

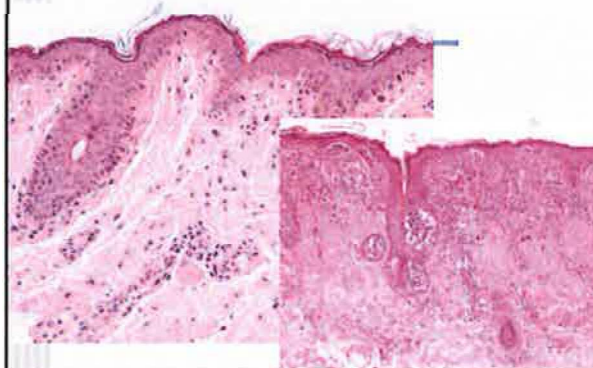


Nodularni melanom

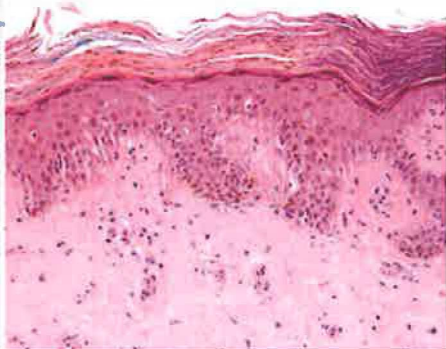
= brez radialne rasti



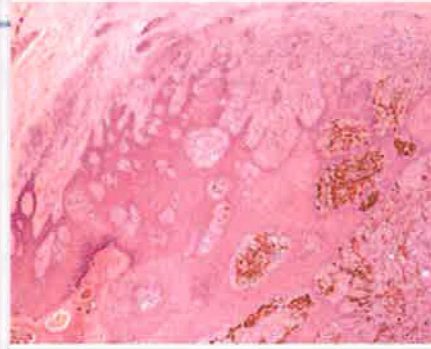
Lentigo maligna melanom

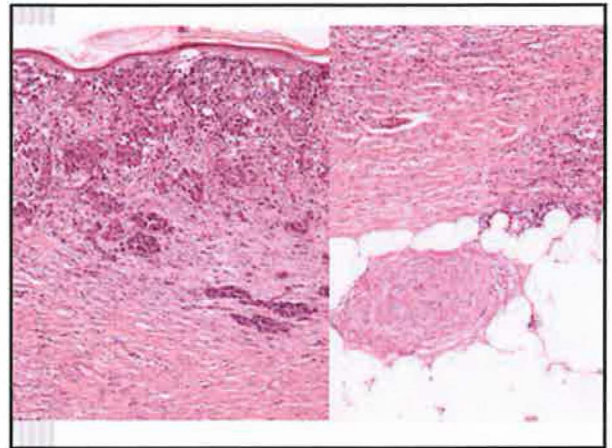
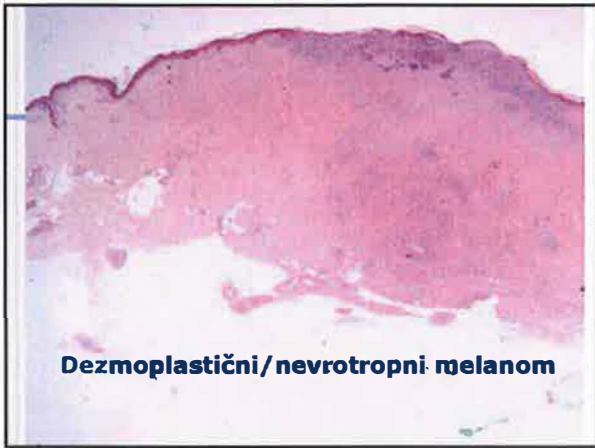


Akralni lentiginozni melanom



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

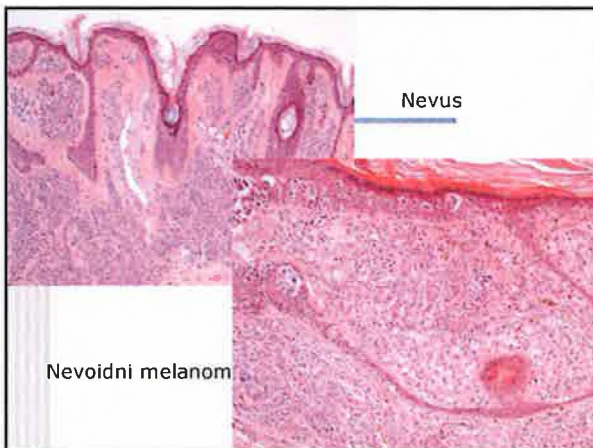
Vsi Spitz nevusi morajo biti izrezani v zdravo !!!

Nevoidni melanom



Nevoidni melanom

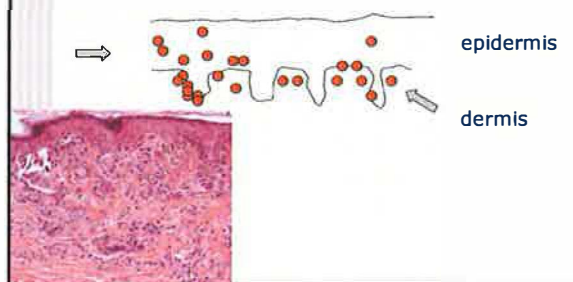
- Pogosto napačna histopatološka diagnoza
- Posnema papilomatozni kongenitalni nevus
- Pogosto globoka invazija (Clark IV)
- Klinično pogosto zelo temen = sumljivo za melanom



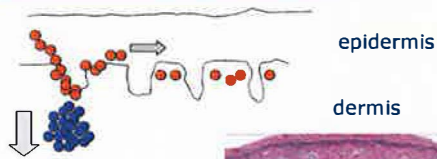
Načini rasti

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

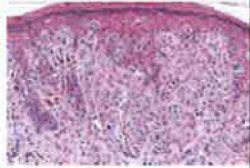
Maligni melanom – radialna rast



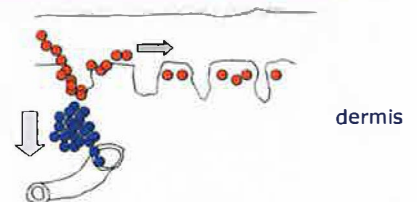
Malignni melanom – vertikalna rast



- klinično pojav nodusa

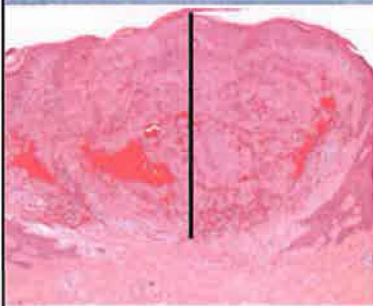


Malignni melanom – vertikalna rast



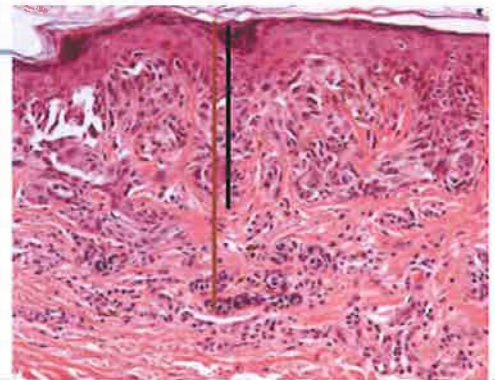
- verjetnost zasevkov sorazmerna z globino tumorske invazije

Globina invazije (debelina) po Breslowu



- Najpomembnejši napovedni dejavnik

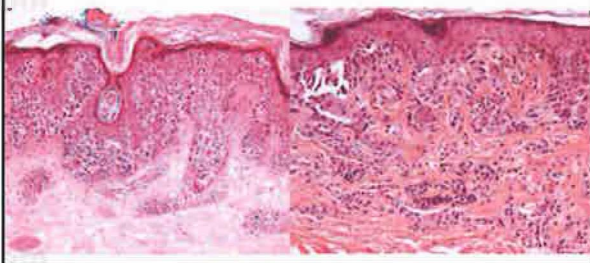
Globina invazije (debelina) po Breslowu



Nivo invazije po Clarku

Clark I

Clark II



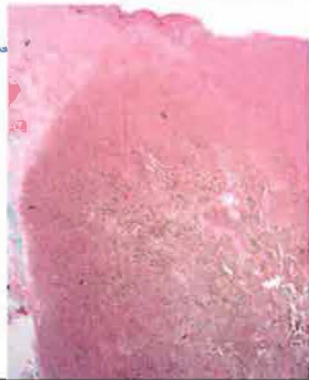
Nivo invazije po Clarku

Clark III

Clark IV



Nivo invazije po Clarku



Clark V

Ulceracija

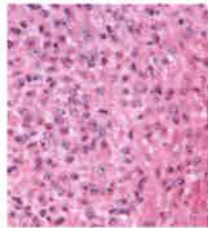
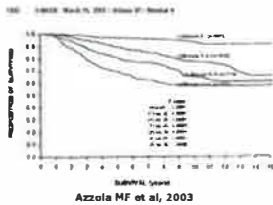


- Drugi najpomembnejši neodvisni napovedni dejavnik

Število mitoz

(za melanome v vertikalni fazi rasti)

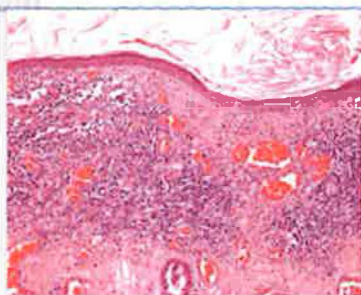
- Število na 1 mm²
- Zelo pomemben neodvisni napovedni dejavnik



Neodvisni napovedni dejavniki

- Globina invazije (Breslow)
- Ulceracija
- Število mitoz

Regresija



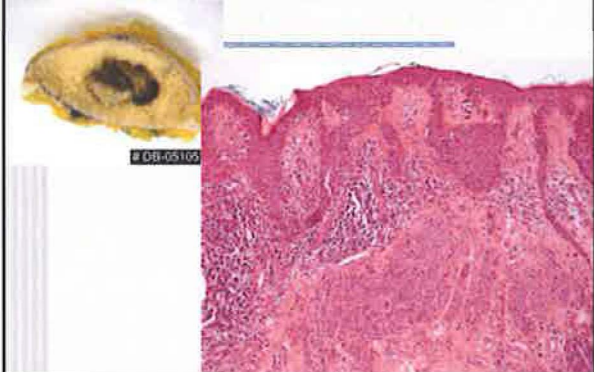
- Izginevanje melanomskih celic
- Fibroza, vnetje, pomnožene drobne žile
- Napovedni pomen?

Spremljajoči melanocitni nevus



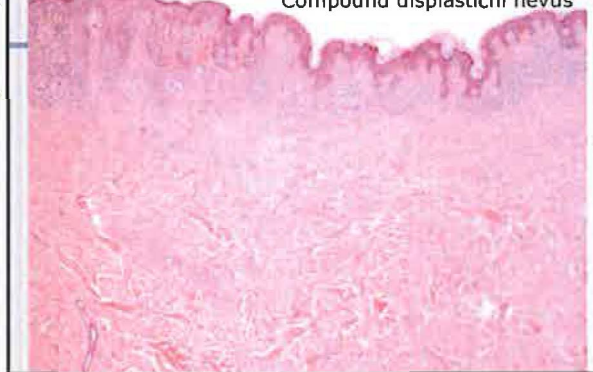
DB-05105_09

Spremljajoči melanocitni nevus

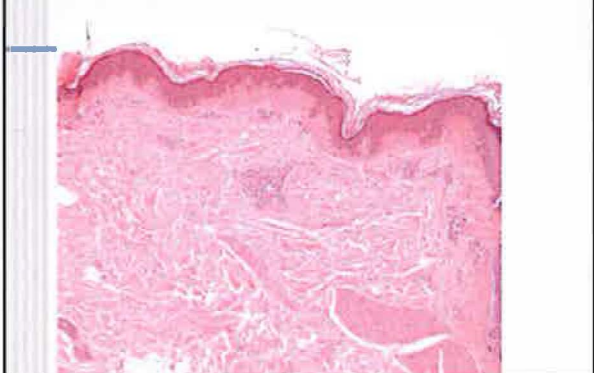


Melanom in situ

Compound displastični nevus



Zgodnje odkrivanje

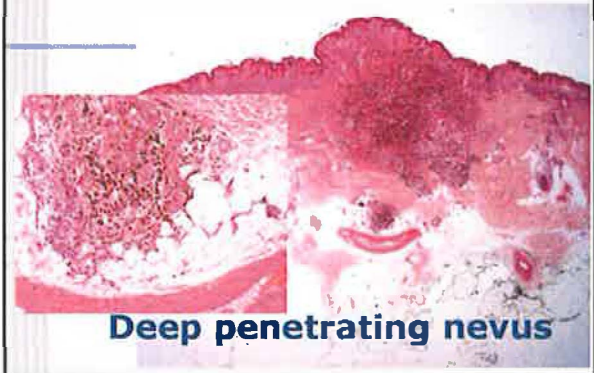


Melanocitni nevusi, ki posnemajo melanom



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

Melanocitni nevusi, ki posnemajo melanom

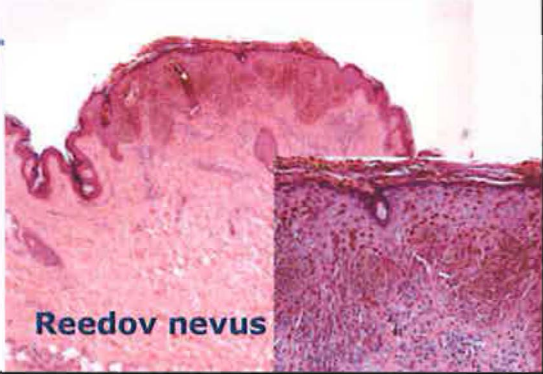


Melanocitni nevusi, ki posnemajo melanom

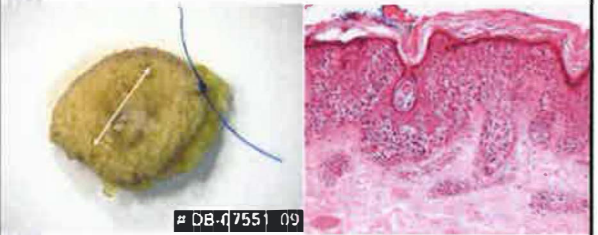


- 10-40 let
- Ž:M = 2:1
- Okončine
- Hitro zraste

Melanocitni nevusi,
ki posnemajo melanom



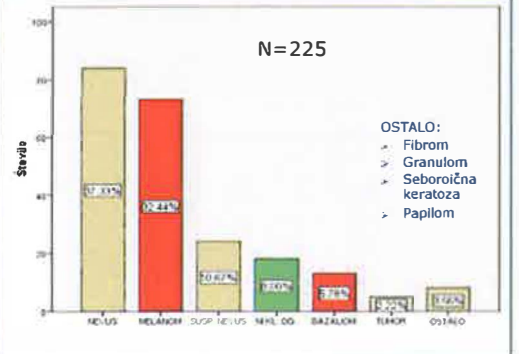
Nepričakovani melanomi



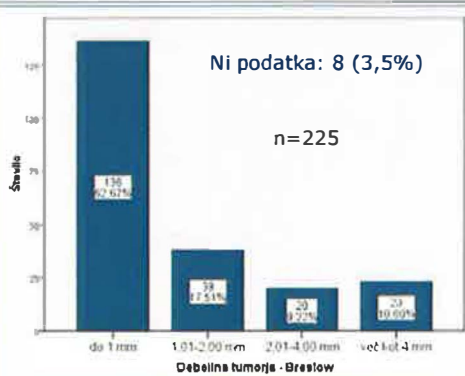
Melanomi 2007

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

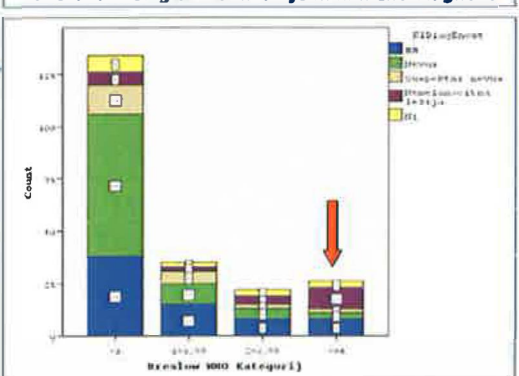
KLINIČNE DIAGNOZE



Debelina invazije: Breslow

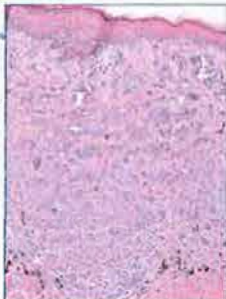


Povezava med globino invazije in klinično diagnozo



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:
Malignni melanom, nodularni, Clark IV, globina 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)

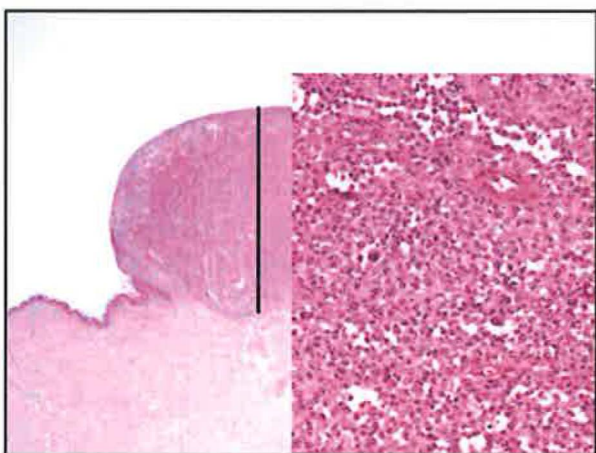
Patolog specialist: Asist. Jože PIŽEM, dr. med.

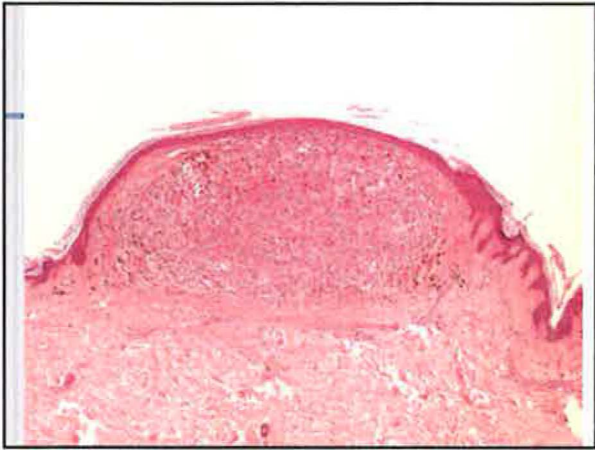
DIAGNOZE/MNENJE:

Koža hrbta, ekscizija:
Malignni melanom, nodularni, Clark IV, globina 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 radialne rasti (nodularni maligni melanom)
 Prisotna je vertikalna rast epiteloidnoceličnega opa.
 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 spremijajoči 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

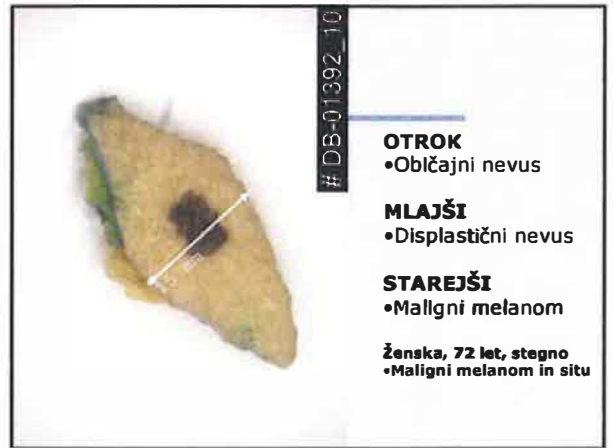
Ali lahko da patolog kakšen uporaben klinični napotek...

Starejši, privzdignjena temna sprememba...

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

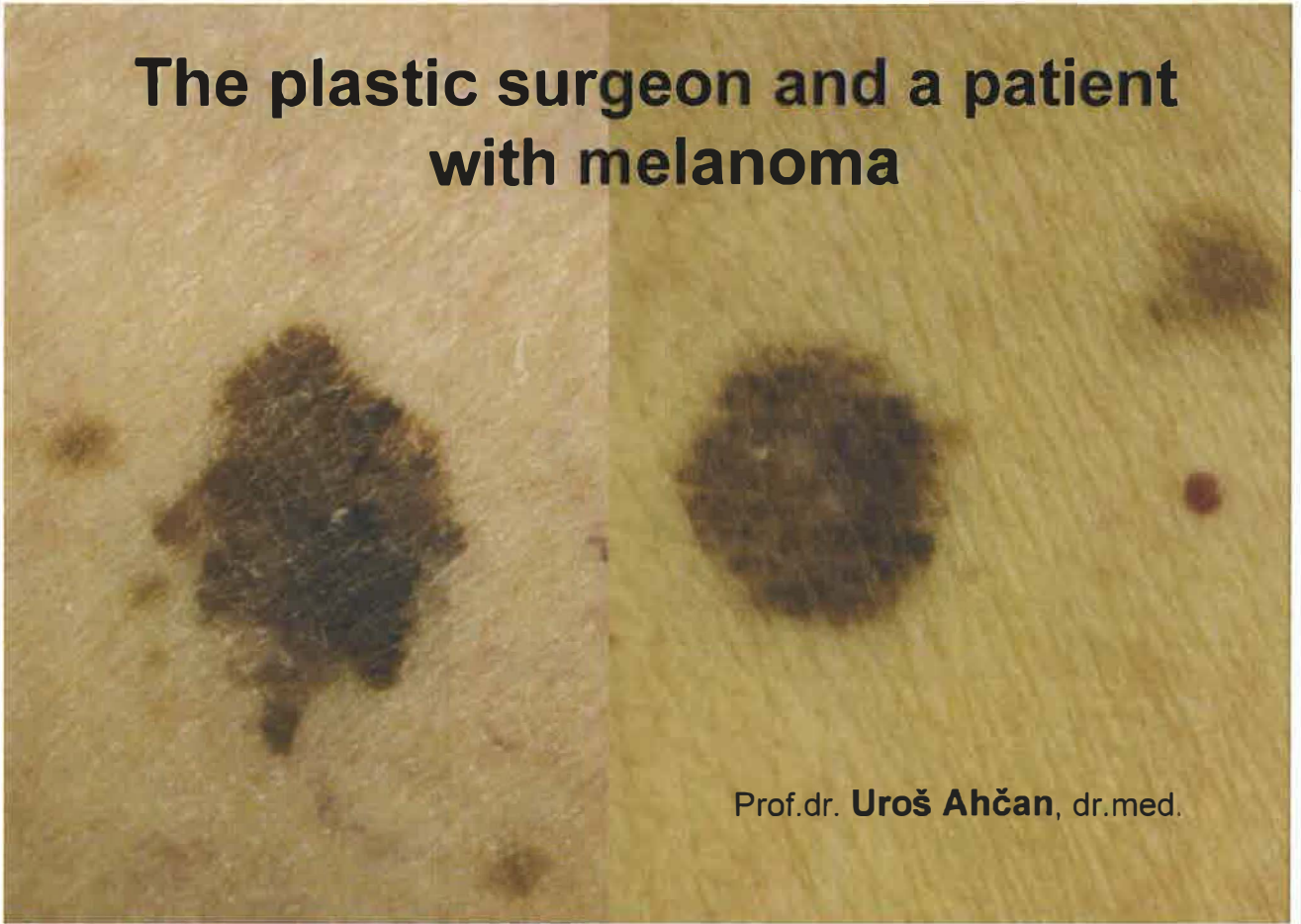
Starejši, rjava sprememba v nivoju kože na obrazu...

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



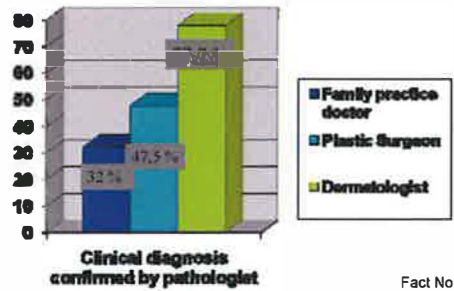
The plastic surgeon and a patient with melanoma

Prof.dr. **Uroš Ahčan**, dr.med.



Facts about Melanoma

Melanoma malignum in 2000 Correct clinical diagnosis



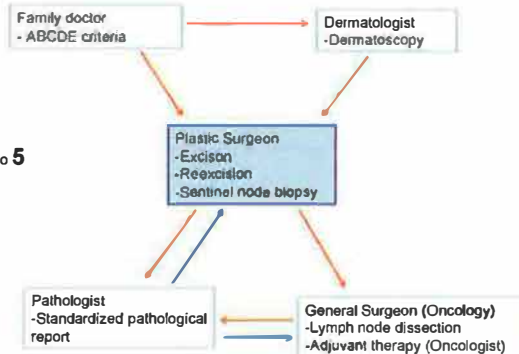
Fact No 3



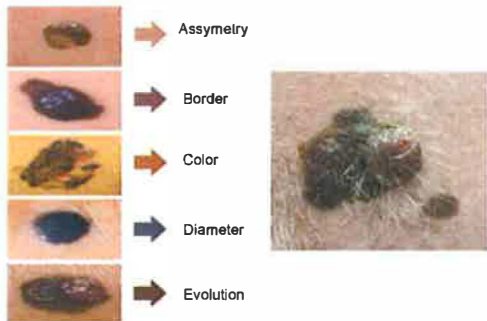
Fact No 4

Successful cooperation and team approach is the key!

Fact No 5



Recognizing Melanoma *ABCDE criteria*

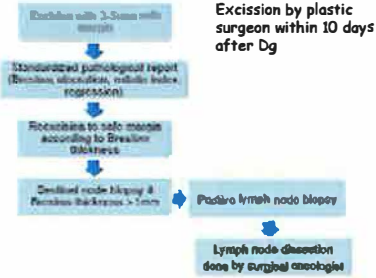


Recognizing Melanoma *Dermatoscopy*



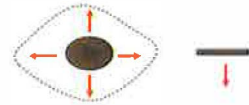
Plastic Surgery Protocol

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



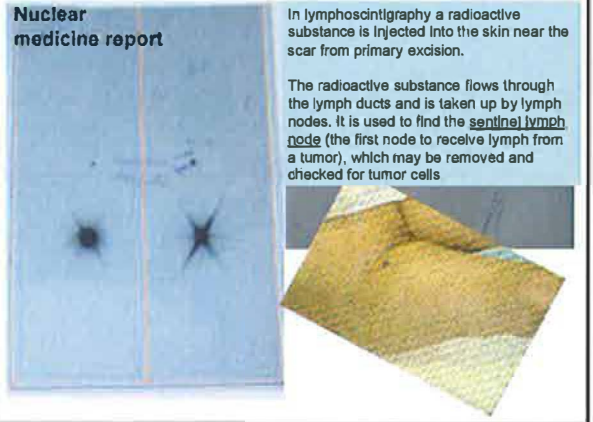
Sentinel node biopsy

- 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



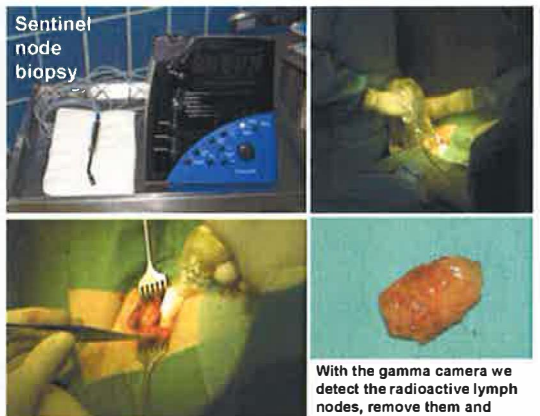
Sentinel node biopsy



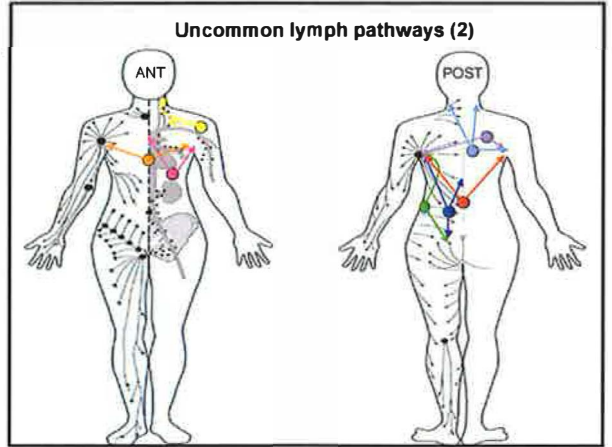
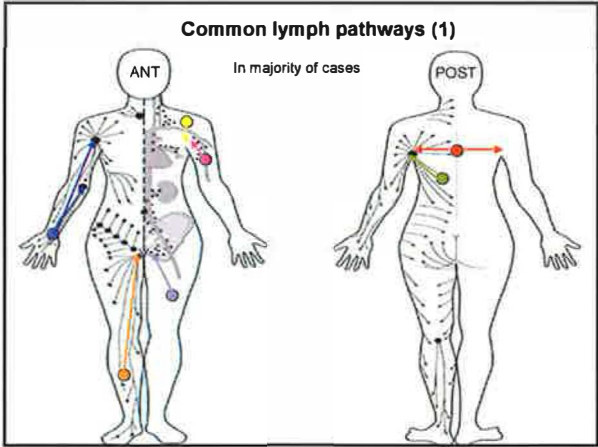
During reexcision we inject Patent blue, thus the sentinel lymph nodes are colored as well.



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?

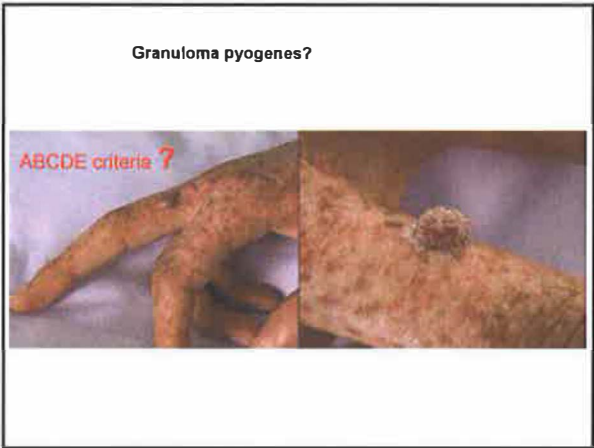
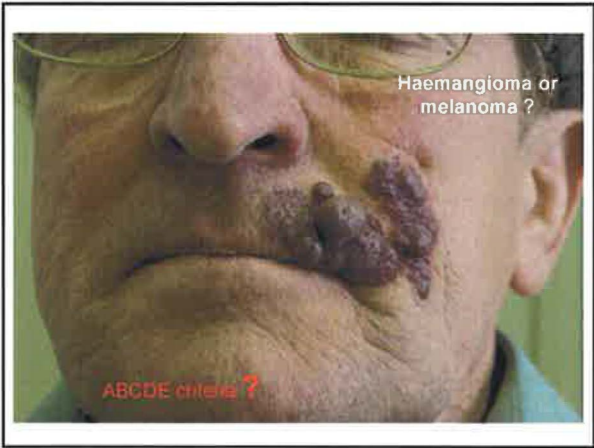


ABCDE criteria ?

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.

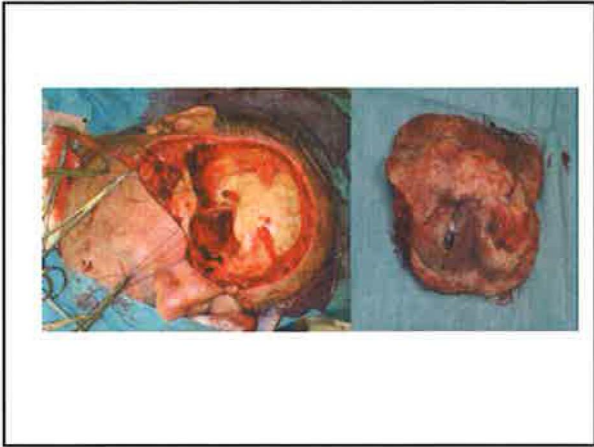
ambulantni zapisnik

"Elektrokoagulacija fibroma pod cycloamatone, lokalno dermatol 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





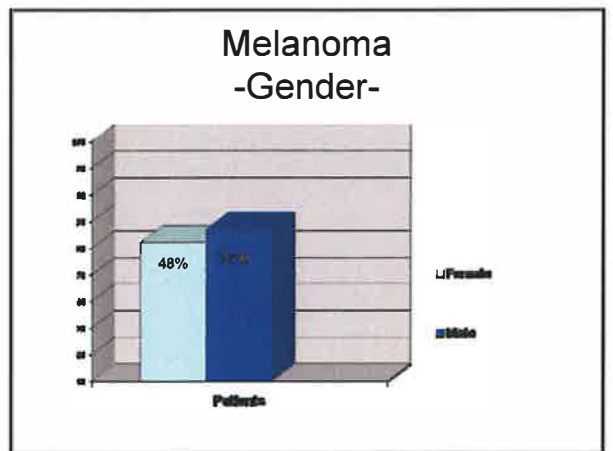
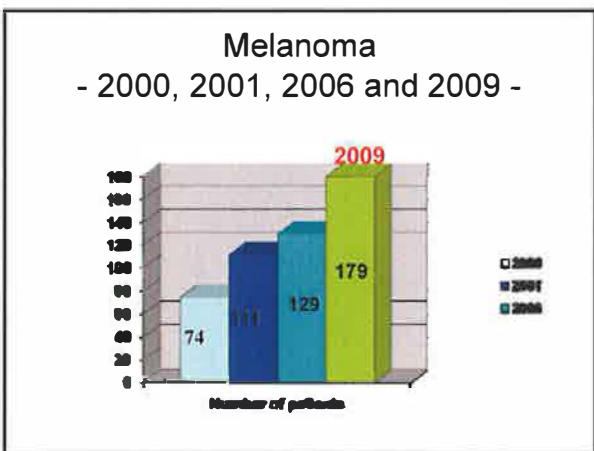
Facts

- 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.

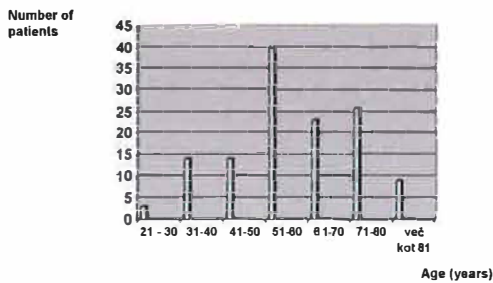




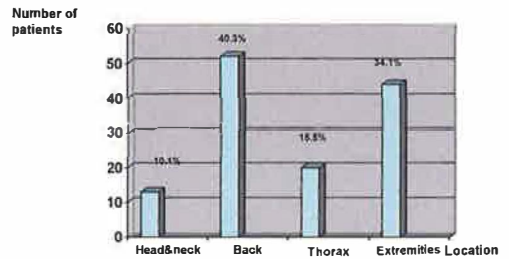
Some data from our department



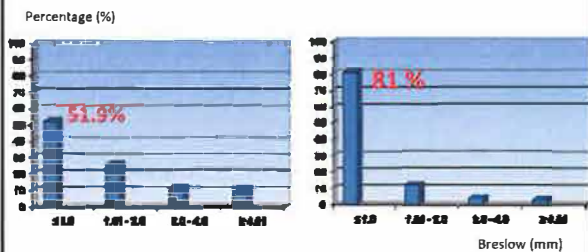
Melanoma - Age -



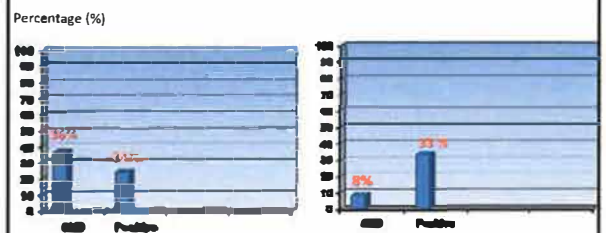
Melanoma - Location -



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

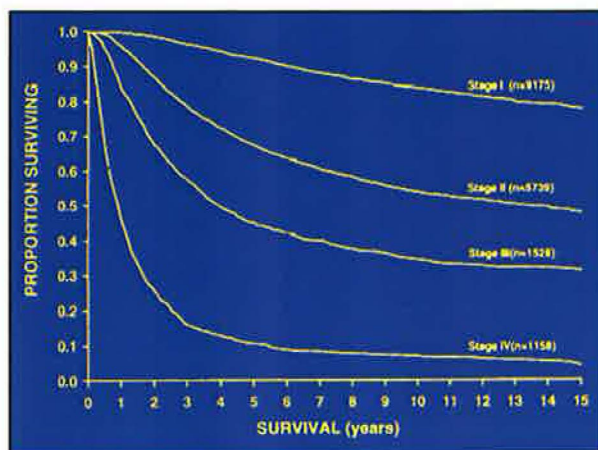
Melanom - kirurgija

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

Melanom – regionalne metastaze

- Najpomembnejši prognostični dejavnik
- 65% bolnikov → sistemski razvoj

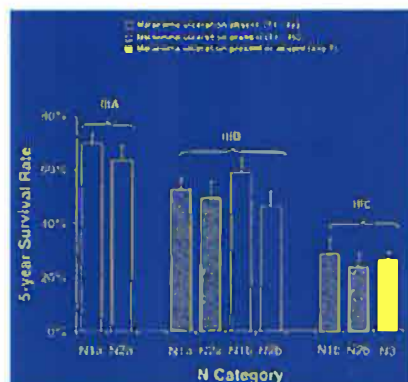
Shaw HM. Pathology 1985; 17: 271-274



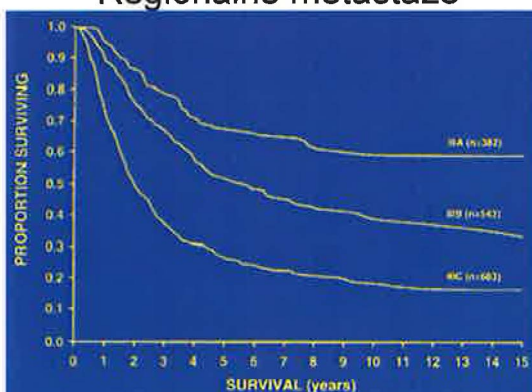
Melanoma TNM Classification

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

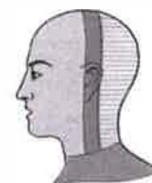
- Vrat (≥ 15 LN)
- Aksila (≥ 10 LN)
- Ingvine (≥ 5 LN)

Vratna limfadenektomija

Kompletna

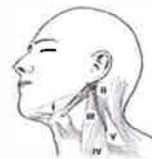
- RND
- mRND
 - I (XI. nerve)
 - II (XI. nerve, SCM)
 - III (XI. nerve, SCM, jugular vein)

Selektivna

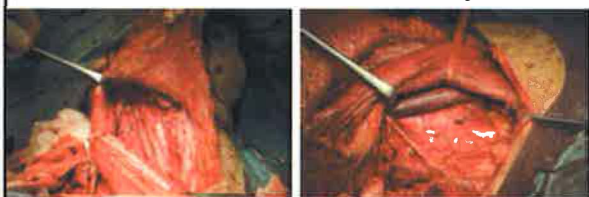


■ SMD I-III (I-III) sva struktura
 ■ SMD II-V
 ■ SMD III (sve strukture)
 ■ SMD II-V

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



Vratna limfadenektomija



• Nivoji I-III

• Nivoja 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

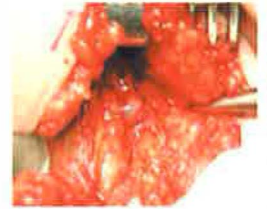


limfoscintigrafija



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

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

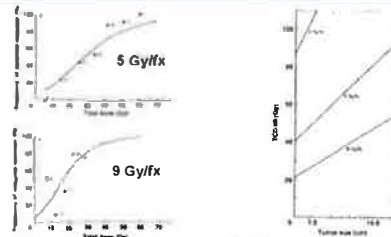


Fig. 3. Relationship between total dose and response rate for 5 Gy/fx and 9 Gy/fx fractionations. The solid line represents the 5 Gy/fx fractionation and the dashed line represents the 9 Gy/fx fractionation. The response rate is significantly higher for the 9 Gy/fx fractionation at doses above 110 Gy.

Fig. 4. Response rate for 5 Gy/fx and 9 Gy/fx fractionations. The response rate is significantly higher for the 9 Gy/fx fractionation at doses above 110 Gy.

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 RT	
	<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	64/176 (36%)	254/309 (82%)
Kostni zasevki	73%	84%
Kožni & bezgavčni zasevki	49%	75%
Možganski zasevki	38%	50%
SKUPAJ	224/435 (51%)	463/636 (73%)

Povzeto in modificirano iz: Ballo, M.L., Ang KK, Surg Clin North Am 2002; 93: 323-41
Fridl A, Peters LJ. 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	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 skupinama

INTRACRANIAL TUMORS
RADIOBIOLOGY
FACTORS AFFECTING
INDIKACIJE
TECHNIQUE
CONCLUSION

INDIKACIJE

MUKOZNI MELANOM



Terapija izora: 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

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

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

INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

Po operaciji področnih zasevkov v bezgavkah

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

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%

Priloge iz:
Stevens G & Meckay ML,
Lancet Oncol 2006; 7: 575-83.

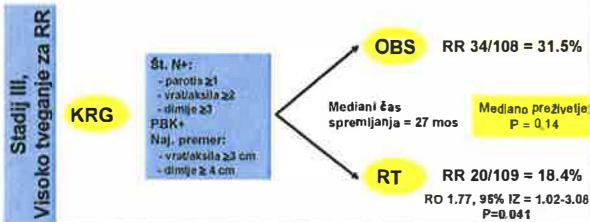
Author (Year)	Region		Stage at diagnosis (lymphatics)		Stage at diagnosis (lymphatics)
	No.	%	No.	%	
Panzer & van der Pijl (1982)	28	50	10	36	36
Rosen (1982)	287	35	100	35	35
Chow et al. (1987)	107	40	35	33	33
Chow et al. (1987)	150	11	10	7	7
Chow et al. (1987)	11	53	5	45	45
Stevens et al. (2006)	11	50	5	45	45
Total	704	39	262	37	37
Aksila					
Blanchard et al. (1986)	71	11	10	14	14
Chow et al. (1987)	108	15	5	5	5
Stevens et al. (2006)	11	30	5	45	45
Stevens et al. (2006)	11	30	5	45	45
Total	211	17	25	12	12
Dimlje					
DeVries et al. (1986)	36	8	10	28	28
Kucan et al. (1987)	11	34	5	45	45
Chow et al. (1987)	170	17	10	6	6
Hughes et al. (2006)	132	10	10	8	8
Publy et al. (2006)	93	10	10	10	10
Stevens et al. (2006)	101	24	10	10	10
Allen et al. (2006)	72	8	10	14	14
Total	715	20	65	9	9
Glava					
Blanchard et al. (1986)	86	15	10	12	12
Chow et al. (1987)	100	16	10	10	10
Miller et al. (1992)	75	10	10	13	13
Stevens et al. (2006)	10	52	5	50	50
Stevens et al. (2006)	53	53	10	19	19
Stevens et al. (2006)	140	21	10	7	7
Stevens et al. (2006)	105	24	10	10	10
Agar et al. (2006)	106	11	10	10	10
Total	771	21	70	9	9

Strojan P, Radiol Oncol 2010.

INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

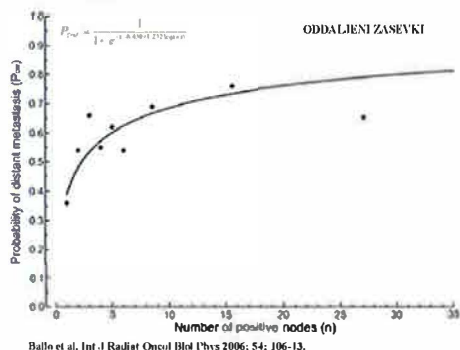
Henderson MA, Burnmeister B, Thompson JF, Di Iulio J, Fisher R, Hong A, et al. Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: results of an intergroup randomized trial (ANZM TG 01.02/TROG 02.01). J Clin Oncol 2009; 27 (Suppl): LBA9084.



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



KDAJ **ne** obsevat?



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

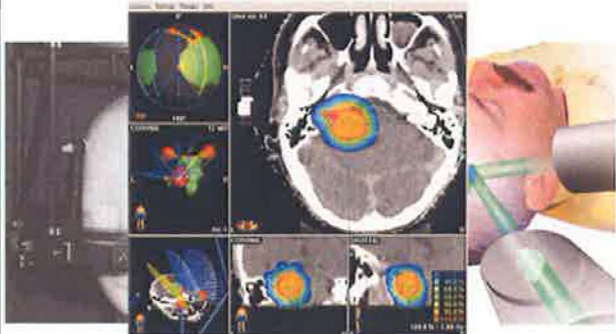
➤ KOŽNI – LIMFATIČNI ZASEVKI

- ≤1 cm → >85% PO (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 (Frist 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
- Gauy-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
- RADIOLOGY
- FRACTIONATION PATTERNS
- RT Doses
- 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 limfadem
Stavans, 2000	Aksila, 6 Gy/fr	58%
Ballo, 2002	Aksila, 6 Gy/fr	16%
Ballo, 2004	Dimlje, 6 Gy/fr	25%
Brumeister, 2005 (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, pallativna) & varna**

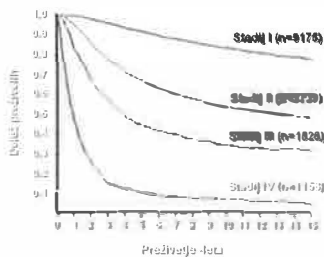


**NEPOGREŠLJIV DEL
 MULTIDISCIPLINARNE OBRAVNAVE
 BOLNIKOV Z MELANOMOM**

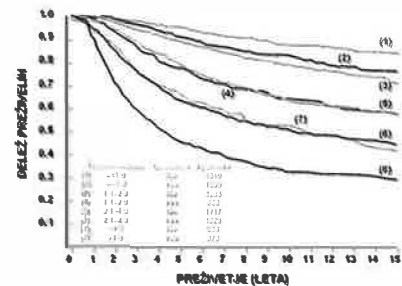
Adjuvantno sistemsko zdravljenje melanoma

Janja Ocvirk

15-LETNO PREŽIVETJE PO STADIJIH



15-LETNO PREŽIVETJE GLEDE NA DEEBELINO IN ULCERACIJO



*Stage I and II only

J Clin Oncol 2001;19:3522-3534

BOLNIKI Z VISOKIM TVEGANJEM ZA PONOVIŠE BOLEZNI PO AJCC

TNM	DEFINICIJA	3-LETNO PREŽIVETJE
IIIB	T3b N0M0 T4a N0M0	63% 67%
IIIC	T4b N0M0	45%
IIIA	VsakTN1a M0 vsakTN2a M0	69% 63%
IIIB	vsakTN1a M0 vsakTN2a M0 vsakTN1b M0 vsakTN2b M0	53% 50% 50% 46%
IIIC	vsakTN1b M0 vsakTN2b M0 vsakTN3 M0	29% 24% 27%

J Clin Oncol 2001;19:3522-3534

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 Expiry	n	Treatment agent/ dosage/duration	DFS	Impact on group/ OS
ECOG 1984 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 037052 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 IFN γ 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	860 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

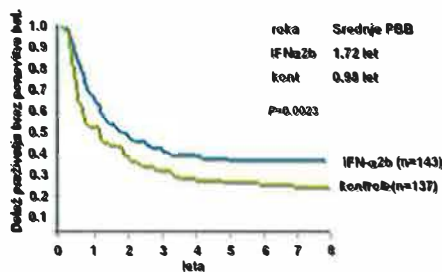
Vpliv visokodoznega IFN- α 2b pri 6.9 letnem sledenju:

- 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

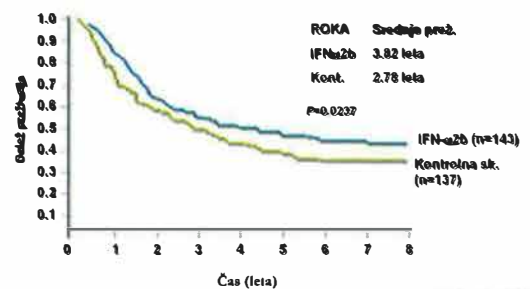
J Clin Oncol 1996 14:7-17

PREŽIVETJE BREZ PONOVI 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- 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

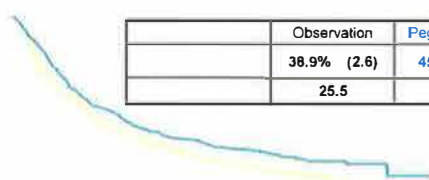
Učinkovito zdravljenje

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 ponovitev 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

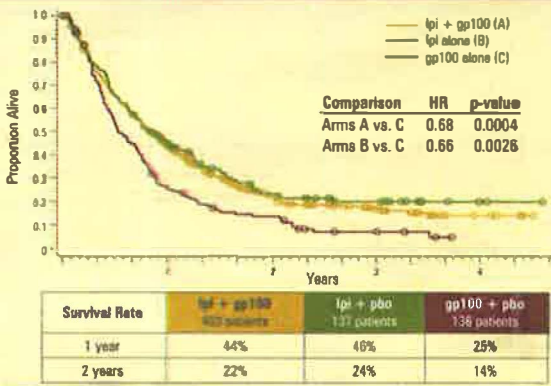
Tarčna zdravila

- Multitarčna zdravila (Sorafenib, sunitinib)
- Oblimersen
- Protitelesa proti CTLA- 4 (ipilimumab, tremelimumab)
- Protitelesa proti α V β 3 integrinu
- Zaviralci angiogeneze

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%)
- 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 dobrobit 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)



V 3 tednih

Standardiziran histopatološki izvid

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

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

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IA	T< 1mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog (ob prvi kontroli)</i> 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 znakih: rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (1-2 cm) SLNB v 3 meseceh 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 znakih: rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (2 cm) SLNB v 3 meseceh 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>	Lokoregionaln o 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>	Lokoregionaln o 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 ($\geq 1-3$) Velikost bezgavk $\geq 3-4$ 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

