



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

KATEDRA ZA ONKOLOGIJO
SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
Sekcija internistične onkologije



6. ŠOLA O MELANOMU

---Povzetki predavanj---

glavni sponzor: **Schering-Plough CE AG**

Dunajska 22, 1000 Ljubljana

Ljubljana, 11.2.2011

ŠESTA ŠOLA O MELANOMU

dne 11. februarja 2011

Organizator: Sekcija za internistično onkologijo 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.
- 13.50 – 14.10** **Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma**
doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 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: prof. dr. Marko Snoj, dr. med.

Primer 4: prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

~ **Z vidika internista onkologa (30 min):**

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

Primer 6: Marko Boc, dr. med.; doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

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

Primer 7: prim. Boris Jančar, dr. med.

Primer 8: mag Uroš Smrdel, dr. med.; prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.

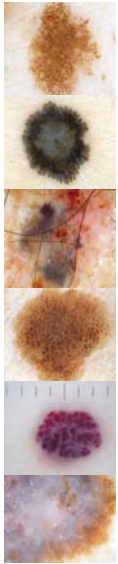
~ **Primer bolnika z limfedemom (15 min):**

Primer 9: asist. Tanja Ručigaj Planinšek, dr. med.

~ **Primer elektrokemotrapije (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

odkrivanje melanoma



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

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

Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multiter 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 ($\varnothing > 20$ cm)
- z velikim številom nevusov (> 100 navadnih, > 5 atipičnih)
- s svetlo in /ali pegasto kožo, rdečimi lasmi
- z znaki aktinične okvare kože

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

Melanocitni nevusi

- faktor tveganja za razvoj KM \approx linearno naraščajoče 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

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:

Sindrom atipičnih nevusov

- 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

* v 2% je fenotip AMS prisoten v populaciji brez KM

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

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM :

Maligna transformacija melanocitnih nevusov (N + melanomi)

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

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

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 AV, Barlow RJ, Cox NH on behalf of the British Association of dermatologist and Newton Bishop JA, Corrie PG, Evans J, Gore M E, Hall 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-krat večje v obdobju otroštva in adolescence
- tveganje za razvoj KM v KMN korelira z velikostjo KMN.
- KMN s $\varnothing > 20$ cm imajo tveganje za pojav KM > 100
- ni uporabnih raziskav, ki bi opredelile tveganje za pojav KM v srednje velikih KMN (\varnothing 1,5 do 20cm)
- tveganje za pojav KM v malih KMN ($\varnothing < 1,5$ cm) neznano; težko razločevanje od navadnih melanocitnih nevusov

Kongenitalni nevusi (KMN)

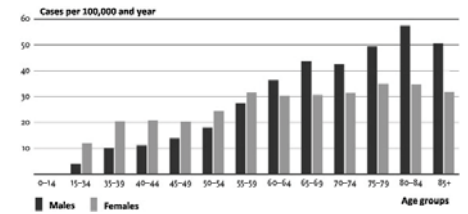
Krengel S, Hauschild A, Shaefer T. Melanoma risk in congenital melanocytic nevi: a systematic review. Br J Dermatol 2006; 155:1-8
Carli P, Salvini C. Melanocytic nevi. In: Williams H, ed. Evidence-based dermatology. 2nd ed. Blackwell Publishing. Oxford 2008; 339

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

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

KM in druge oblike kožnega raka

Dejavnik tveganja za razvoj KM:



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

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

starost

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

Šifra MKB ICD-10	Primarna lokacija	Spol	Vse starosti	Starosti																
				0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84
C43	Maligni melanom kože	M	194	0	0	0	0	3	7	10	15	16	16	27	35	12	35	18	17	
		F	199	0	0	1	1	5	9	7	13	13	18	24	15	9	20	20	19	25
C44	Druge maligne neoplastome kože	M	731	0	0	0	1	1	0	4	12	13	26	51	54	103	116	120	113	113
		F	855	0	0	0	0	0	3	6	11	21	30	44	54	71	100	122	157	232

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

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

Aktinične okvare kože

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



diagnostične in terapevtske odločitve ob sodobni organizaciji dela

Kaj je dermoskopija ?



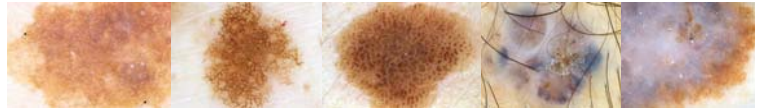
... je tehnika optične povečave in dodatne osvetlitve zgornjih plasti kože, ki omogoča ogled morfoloških struktur v koži



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

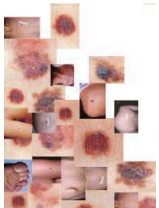
- ne da vedno odgovora ali je lezija MM
- pomoč pri odločitvi, ali naj bo suspektna lezija ekscidirana in histološko opredeljena



dermatoskopija

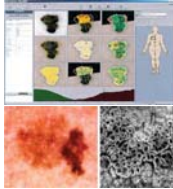
SENZITIVNOST
proporcionalno narašča z izkušnjami
Argenziano 2004

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



ZAŠČITIMO OTROKE PRED ŠKODLJIVIMI UČINKI SONČNIH ŽARKOV.

NAŠ VRTEC SODELUJE V PREVENTIVNEM PROGRAMU

Varno s soncem

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

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

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



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

Jan Uderman, 32-letni očka dveh deklic

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

Epidemiološka študija /Queensland /vzorec 3772 bolnikov s KM

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

Melanom je ozdravljiv, če ga zgodaj prepoznamo

Odkrijte ga pravočasno!

RESNA GROŽNJA KOŽNEGA RAKA

Odkrijte melanom pravočasno! AKCIJA

Kožo pregledujte redno!

Redno pregledovanje kože nas nič ne stane

Boj proti melanomu

Pregledati je treba kožo po vsem telesu

Z rednim samopregledovanjem kože in obiski pri dermatologu se izognemo neprijetnim presenečenjem

Uradni list Republike Slovenije	
Številka 14064 / 5. TOL / 16. 12. 2009	
<p>35. člen (previdnostni svetilki)</p> <p>(1) Način odprave svetilke je odvisen od obsega in lokalizacije svetilke, pri tem pa mora biti zagotovljena varnost uporabnika svetilke. Svetilke, ki so namenjene za uporabo v prostorih, v katerih so prisotni plinovzdržljivi gasilni sredstva, morajo biti opremljene s posebnimi varnostnimi funkcijami, ki jih opredeljuje tehnična specifikacija svetilke. Svetilke, ki so namenjene za uporabo v prostorih, v katerih so prisotni plinovzdržljivi gasilni sredstva, morajo biti opremljene s posebnimi varnostnimi funkcijami, ki jih opredeljuje tehnična specifikacija svetilke.</p> <p>(2) Svetilke, ki so namenjene za uporabo v prostorih, v katerih so prisotni plinovzdržljivi gasilni sredstva, morajo biti opremljene s posebnimi varnostnimi funkcijami, ki jih opredeljuje tehnična specifikacija svetilke.</p> <p>(3) Svetilke, ki so namenjene za uporabo v prostorih, v katerih so prisotni plinovzdržljivi gasilni sredstva, morajo biti opremljene s posebnimi varnostnimi funkcijami, ki jih opredeljuje tehnična specifikacija svetilke.</p>	<p>(4) Svetilke, ki so namenjene za uporabo v prostorih, v katerih so prisotni plinovzdržljivi gasilni sredstva, morajo biti opremljene s posebnimi varnostnimi funkcijami, ki jih opredeljuje tehnična specifikacija svetilke.</p> <p>(5) Svetilke, ki so namenjene za uporabo v prostorih, v katerih so prisotni plinovzdržljivi gasilni sredstva, morajo biti opremljene s posebnimi varnostnimi funkcijami, ki jih opredeljuje tehnična specifikacija svetilke.</p>
<p>36. člen (previdnostni svetilki)</p> <p>(1) Svetilke, ki so namenjene za uporabo v prostorih, v katerih so prisotni plinovzdržljivi gasilni sredstva, morajo biti opremljene s posebnimi varnostnimi funkcijami, ki jih opredeljuje tehnična specifikacija svetilke.</p> <p>(2) Svetilke, ki so namenjene za uporabo v prostorih, v katerih so prisotni plinovzdržljivi gasilni sredstva, morajo biti opremljene s posebnimi varnostnimi funkcijami, ki jih opredeljuje tehnična specifikacija svetilke.</p> <p>(3) Svetilke, ki so namenjene za uporabo v prostorih, v katerih so prisotni plinovzdržljivi gasilni sredstva, morajo biti opremljene s posebnimi varnostnimi funkcijami, ki jih opredeljuje tehnična specifikacija svetilke.</p>	<p>(4) Svetilke, ki so namenjene za uporabo v prostorih, v katerih so prisotni plinovzdržljivi gasilni sredstva, morajo biti opremljene s posebnimi varnostnimi funkcijami, ki jih opredeljuje tehnična specifikacija svetilke.</p> <p>(5) Svetilke, ki so namenjene za uporabo v prostorih, v katerih so prisotni plinovzdržljivi gasilni sredstva, morajo biti opremljene s posebnimi varnostnimi funkcijami, ki jih opredeljuje tehnična specifikacija svetilke.</p>
<p>37. člen (previdnostni svetilki)</p> <p>(1) Svetilke, ki so namenjene za uporabo v prostorih, v katerih so prisotni plinovzdržljivi gasilni sredstva, morajo biti opremljene s posebnimi varnostnimi funkcijami, ki jih opredeljuje tehnična specifikacija svetilke.</p> <p>(2) Svetilke, ki so namenjene za uporabo v prostorih, v katerih so prisotni plinovzdržljivi gasilni sredstva, morajo biti opremljene s posebnimi varnostnimi funkcijami, ki jih opredeljuje tehnična specifikacija svetilke.</p> <p>(3) Svetilke, ki so namenjene za uporabo v prostorih, v katerih so prisotni plinovzdržljivi gasilni sredstva, morajo biti opremljene s posebnimi varnostnimi funkcijami, ki jih opredeljuje tehnična specifikacija svetilke.</p>	<p>(4) Svetilke, ki so namenjene za uporabo v prostorih, v katerih so prisotni plinovzdržljivi gasilni sredstva, morajo biti opremljene s posebnimi varnostnimi funkcijami, ki jih opredeljuje tehnična specifikacija svetilke.</p> <p>(5) Svetilke, ki so namenjene za uporabo v prostorih, v katerih so prisotni plinovzdržljivi gasilni sredstva, morajo biti opremljene s posebnimi varnostnimi funkcijami, ki jih opredeljuje tehnična specifikacija svetilke.</p>

Priporočila za zakonsko omejitev uporabe solarijev ZSD, maj 2002



preventiva na primarni ravni

- lastno izobraževanje
nepravilna obravnava suspektnih 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 posameznikov s povečanim tveganjem za razvoj KM
znanje? stroški?

sekundarna preventiva s strani dermatologov

- diagnostika suspektnih lezij na koži
terapija
- 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	HITRO	REDNO
Čas obravnave	isti dan	v enem tednu	v šestih mesecih
Način napotitve	z urgentno napotnico	z redno napotnico – triaža glede na diagnozo in priložene podatke in / ali izvide z dogovorom osebnega zdravnika	z redno napotnico

N
A
P
O
T
I
T
E
V

Diagnoza	Običajna napotitev	Izjema	Opomba
Suspektni melanom	HITRO		

N
A
P
O
T
I
T
E
V

STADJI	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBDELAVA	VARNOSTNI ROB PRI REEKSIZIJI	DOB DATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREŽIVETJE
0 (IN SITU)	Melanom ni presegel bazalne membrane.	ni potrebna	v vse smeri	Samo sledenje	Lokoregionalno – kirurg 1x po eksciziji v 1. mesecu Ostala koža – dermatolog (2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja); 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji Lokoregionalno – kirurg 1x po eksciziji v 1. mesecu Ostala koža – dermatolog (2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja); 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	> 95%
IA	Tumor debel ali manj, brez razjede.	Ob simptomih - RTG PC - UZ: - bezgavčne lože - trebuha - punkcija	v vse smeri	Samo sledenje	Lokoregionalno – kirurg 1x po eksciziji v 1. mesecu Ostala koža – dermatolog (2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja); 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	~ 95%
> IA	NAPOTITEV NA ONKOLOŠKI INŠTITUT (Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, informacije na tel. 01 5879 192)					

N
A
P
O
T
I
T
E
V

STADJI	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBDELAVA	VARNOSTNI ROB PRI REEKSIZIJI	DOB DATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREŽIVETJE
IB	-Tumor debel ali manj, z razjedo. -Tumor debel 1,01 do, brez razjede	Ob simptomih - RTG PC - UZ: - bezgavčne lože - trebuha - punkcija	Široka ekscizija in BVB (do 3 mesece po diagnostični eksciziji melanoma)	BVB poz.: nadaljni postopek stadij III	Pri onkologu Ostala koža – dermatolog (2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja); 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	~91% ~89%

N
A
P
O
T
I
T
E
V

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

N
A
P
O
T
I
T
E
V

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

N
A
P
O
T
I
T
E
V

STADJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBDELAVA	VARNOSTNI ROB PRI REEKSCIZIJI	DODATNO 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 pljuča, jetra	Biopsija s tanko iglo, RTG prsnih organov, LDH. Ostale preiskave ob simptomih (CT,PET,MRI)	Brez možganskih zasevkov	Sistemsko zdravljenje		
IV	Tumor katere koli debeline, bolezen se je razširila tudi v možgane	Biopsija s tanko iglo, RTG prsnih organov, LDH. Ostale preiskave ob simptomih (CT,PET,MRI)	Možganski zasevki	Sistemsko zdravljenje ali resekcija možganskih zasevkov ali obsevanje glave		

N
A
P
O
T
I
T
E
V

Diagnoza	Običajna napotitev	Izjema	Opomba
Suspektni melanom	HITRO		
Pigmentni nevusi	REDNO	1.HITRO: -visoko tveganje za melanom (pozitivna osebna ali družinska anamneza) 2. HITRO: -sum na melanom	
Kongenitalni nevusi	REDNO	1. HITRO: - v 1.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 Mb. Bowen	REDNO	1. HITRO: -hitro večanje tumorja ali tumor v področju obraza	
	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:

- 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

N
A
P
O
T
I
T
E
V

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

N
A
P
O
T
I
T
E
V

Slikovne preiskave pri bolnikih z malignim melanomom

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

Fevruar 2011

Slikovne preiskave pri MM

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

Slikovne preiskave

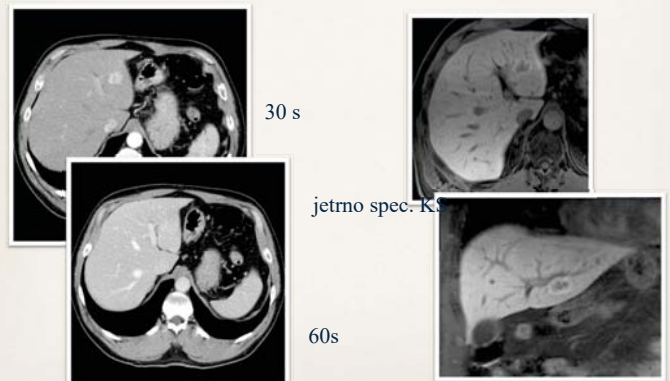
Morfološke :

- UZ
- Rtg
- CT
- MR

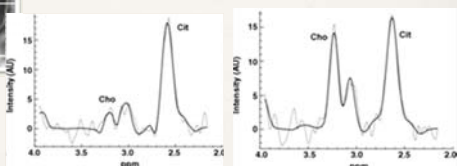
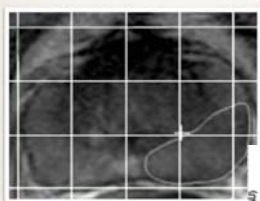
Funkcionalne:

- PET/CT
- MR
- Specifična KS
- Difuzija
- spektroskopija

MR – specifična KS

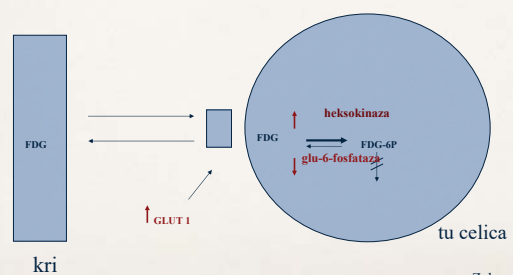


Spektroskopija



PET/CT

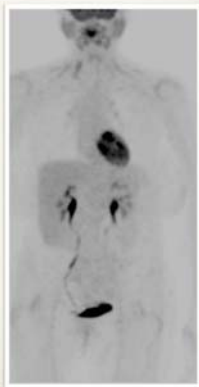
- FDG (povišen metabolizem fluor - deoksi glukoze v malignih tumorjih)



Z dovoljenjem dr. Vidergar

PET/CT- lažno pozitivno kopičenje

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



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



AJCC, 2001

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

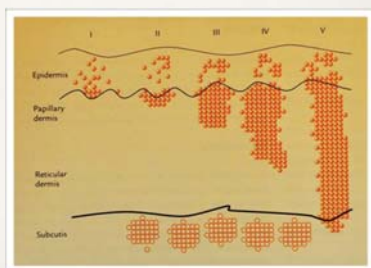


Hočvar in sod. Klinična pot., Ol, 2007

Biopsija varovalne bezgavke (BVB)

Je indicirana pri vseh bolnikih z MM, ki so:

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



Clarkov nivo invazije, (Thompson: Textbook of Melanoma, 2004)

Pomen UZ preiskave

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

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

UZ – debelina primarnega MM

junij 2003 - maj 2009,

- 69 bolnikov, 70 sumljivih PL,
- starost od 18 - 91 let, (povprečno 60 let).
- dermoskopija, postavljen sum na MM,
- UZ z linearno sondo visoke frekvence 12-15 MHz

UZ- primarni MM

- povprečna HP izmerjena debelina (po Breslowu) 1,97 mm (0-9 mm)
- povprečna UZ-izmerjena debelina: 1,8 mm (0-7,6 mm).
- **Povprečna razlika v debelini : 0,162 mm.**
- **Pearsonov korelacijski koeficient=0,82** (95 % CI 0,71-0,88) (p<0,001).
- Občutljivost, specifičnost = 92%
- PNV= 95%

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

UZ primarnega MM

- UZ-preiskava (s 12-15 MHz sondo) primarne pigmentne lezije, ki je klinično in dermoskopsko sumljiva za MM, zanesljivo razlikuje med melanomi, tanjšimi in debelejšimi od 1 mm. Bolnike preoperativno razdelimo na dve skupini:
 - bolniki z $MM \leq 1$ mm, pri katerih ob eksciziji opravimo varnostni rob 1 cm in BVB večinoma ni potrebna,
 - bolniki z $MM > 1$ mm, pri katerih ob eksciziji opravimo varnostni rob 2 cm in BVB.
- Vnetni infiltrat pod tumorjem ali ostanek nevusa sta lahko razlog za napačno pretirano UZ-izmero debeline primarnega tumorja.

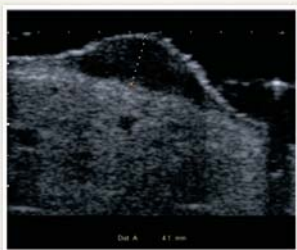
Mušič M; Pomen UZ preiskave... Doktorska disert. 2010

UZ- primarni MM

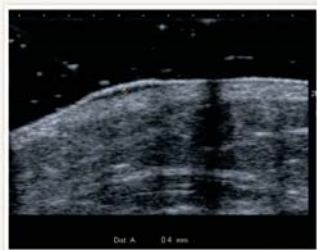
- UZ-preiskava primarne pigmentne lezije ne more nadomestiti kliničnega pregleda.
- Na UZ-preiskavo naj bodo napoteni le bolniki, ki imajo po dermoskopskem pregledu PKL, sumljivo za MM
- UZ-izmera debeline primarnega MM je objektivna metoda z visoko ponovljivostjo med različnimi preiskovalci.
- **Dermoskopija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

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

UZ – primarni MM



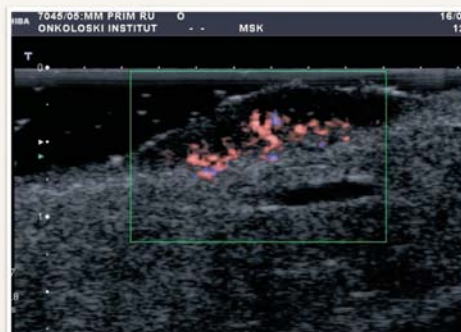
4 mm



0.4 mm

UZ izgled MM

Primarni MM - prekrvavitev



Biopsija varovalne bezgavke(SNB)

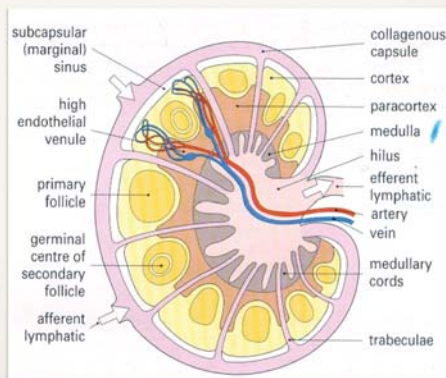
- ❖ je minimalno invazivna
- ❖ zanesljivo pokaže prizadetost regionalnih bezgavk
- ❖ opredeli bolnike z okultnimi metastazami, pri katerih nato napravimo terapevtsko disekcijo celotne bezgavčne lože

Morton et al. Arch Surg. 1992

UZ bezgavčne lože

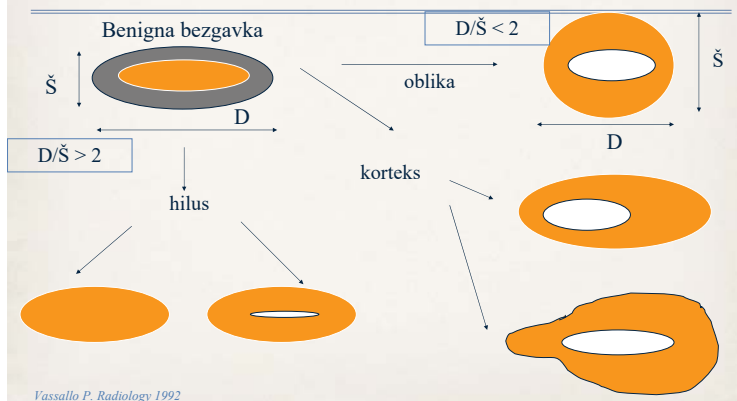
- ❖ Neinvazivna metoda
- ❖ Relativno poceni
- ❖ Dostopna
- ❖ Izmerimo največji premer bezgavke
- ❖ Odvisna od izvajalca

Reaktivna bezgavka



Roit: Immunology 2000

Spremembe v bezgavkah



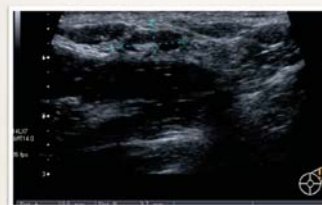
Vassallo P. Radiology 1992

UZ- Benigna bezgavka

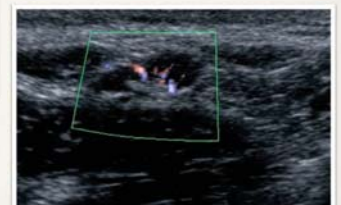
- ❖ Razmerje dolžina/ širina > 2
- ❖ Hiperehogen hilus
- ❖ Hilusni tip prekrvavitve



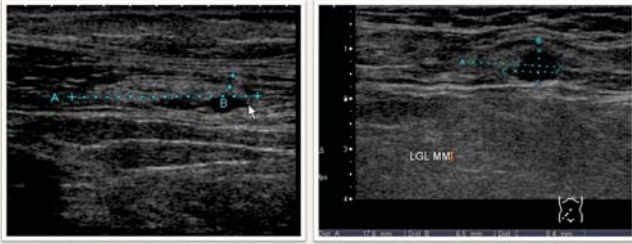
Benigna bezgavka - UZ



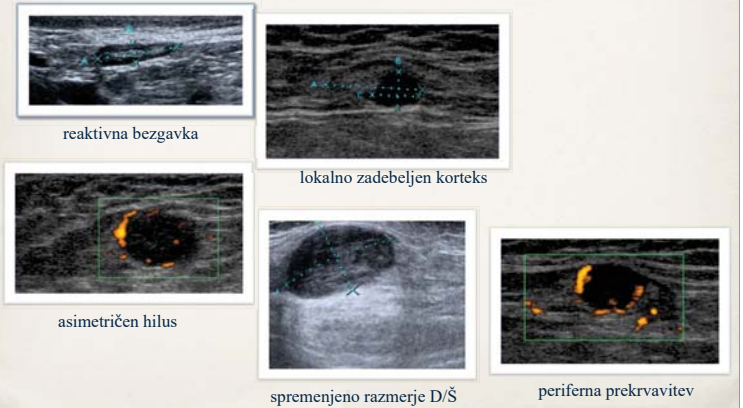
Hilusni tip prekrvavitve



Maligna bezgavka



Maligna bezgavka



UZ- bezgavčna loža

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

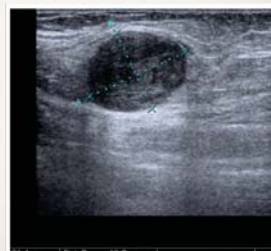
UZ- bezgavčna loža

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

Rossi *et al.* *Jorn Surg Oncol* 2003
 Starit E. *An Surg Oncol.* 2005

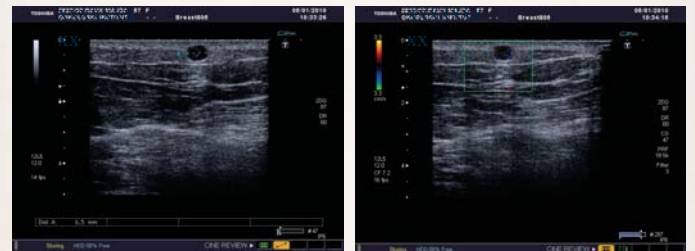
UZ region. bezgavčne lože- follow up

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



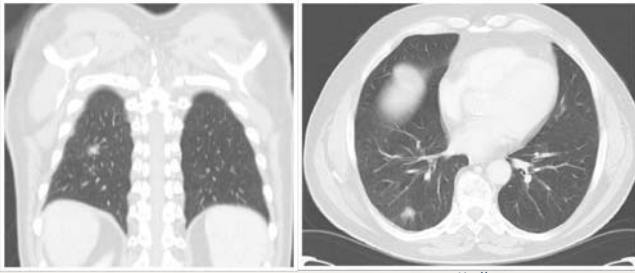
Blum A. *et al.* *Cancer* 2009
 Font: *Semin Oncol* 2002

In-transit metastaza



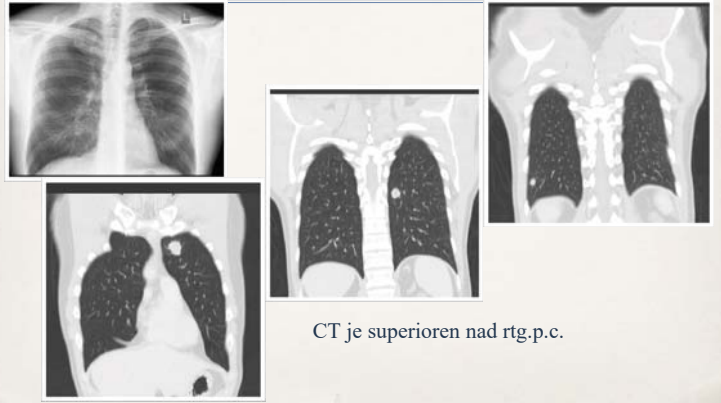
Ponovitev bolezni- CT

MM najpogosteje zaseva v pljuča



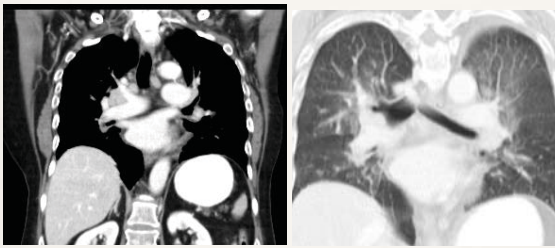
CT- pljučna metastaza

Progres pljuča



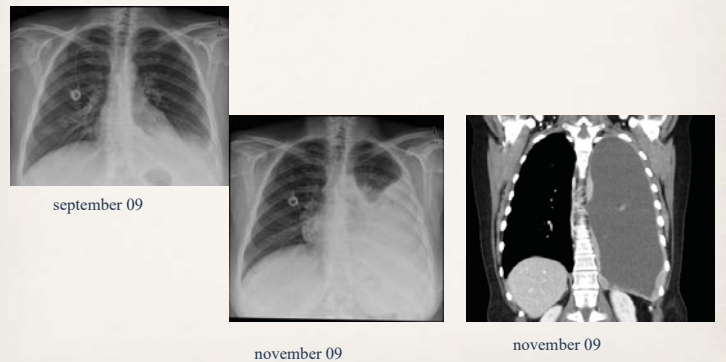
CT je superioren nad rtg.p.c.

Razsoj mediastinum



mediastinalne bezgavke in posledična obstrukcija

MM- plevra

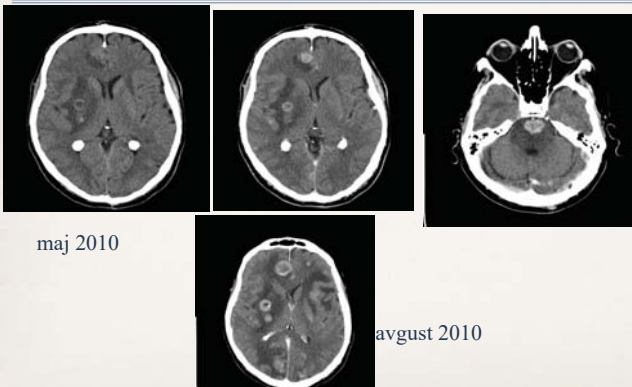


september 09

november 09

november 09

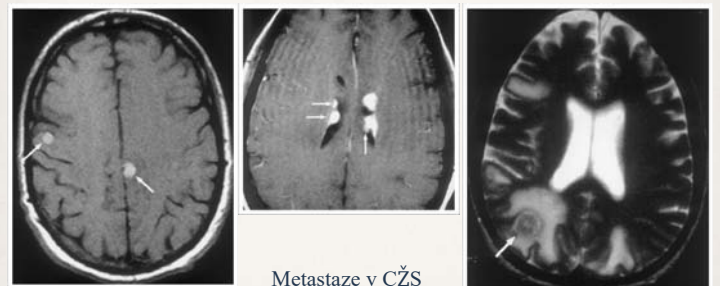
MM- progres v CŽŠ



maj 2010

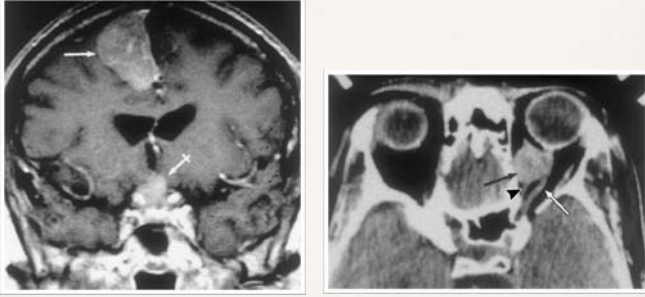
avgust 2010

MM- možganske metastaze



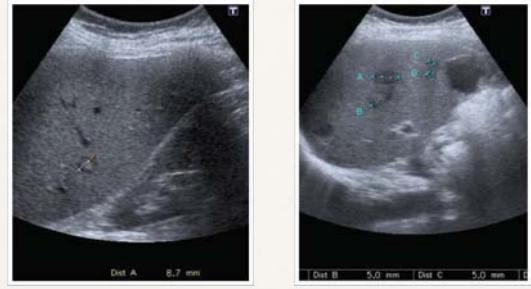
Metastaze v CŽŠ
49-73%

MM – infiltracija dure in orbite



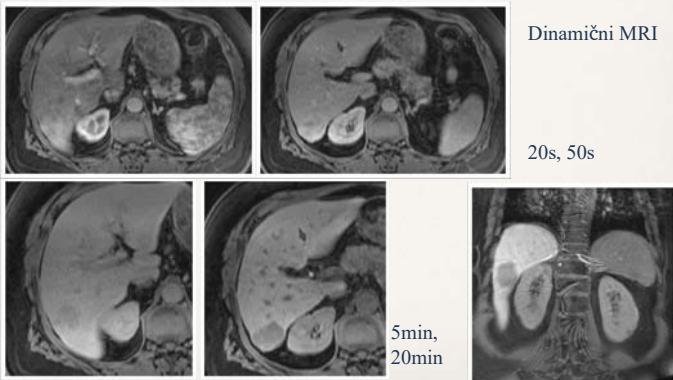
©2001 by Radiological Society of North America

Ponovitev bolezni- UZ



UZ – jetrne metastaze

MM – ponovitev bolezni

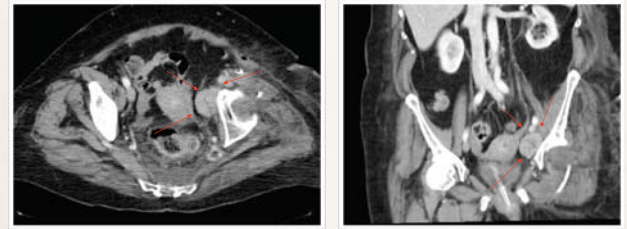


Dinamični MRI

20s, 50s

5min,
20min

Ponovitev bolezni - CT



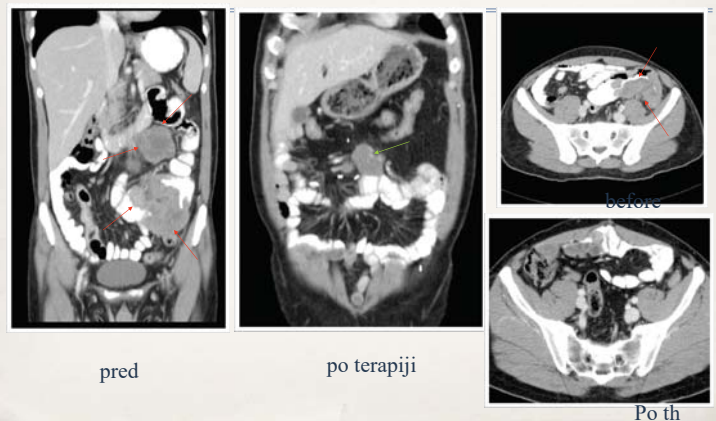
Metastaza L ingvinalno

Ponovitev bolezni



tromb v D iliak.veni

MM – ocena odgovora na th



pred

po terapiji

before

Po th

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 (horoidea, ciliarnik, iris)
- Leptomeninge
- Mehka tkiva (svetlocelični sarkom = melanom mehkih tkiv)

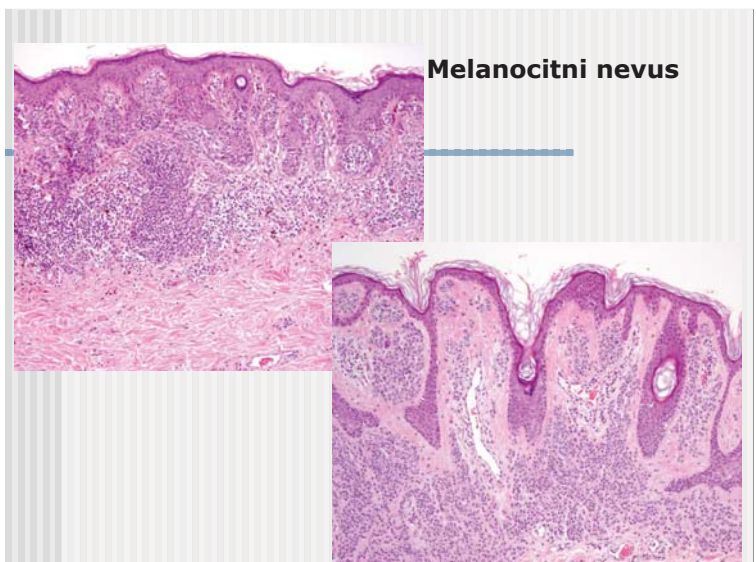
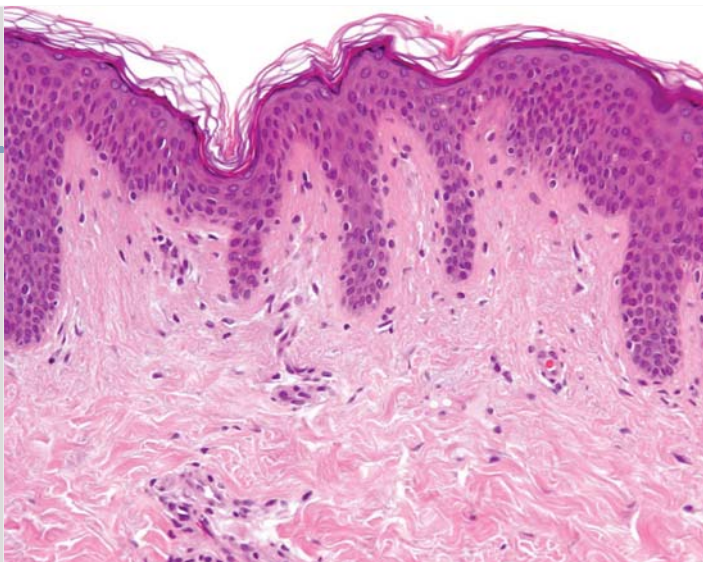
Inštitut za patologijo MF

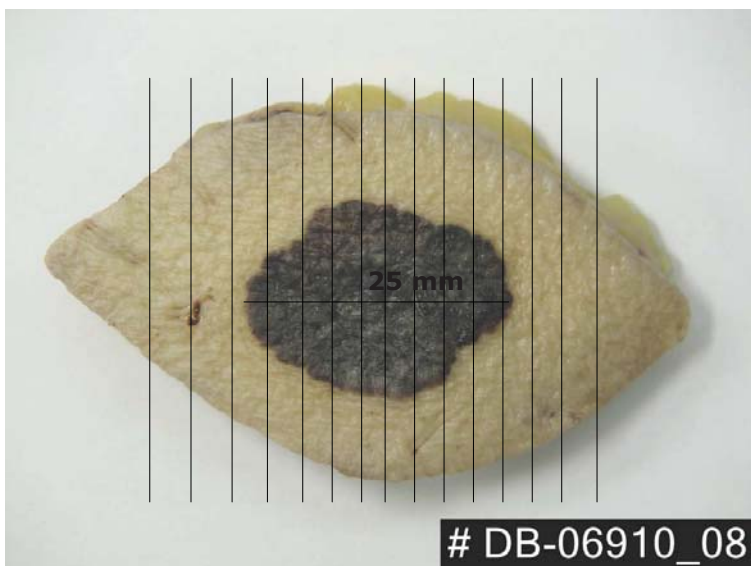
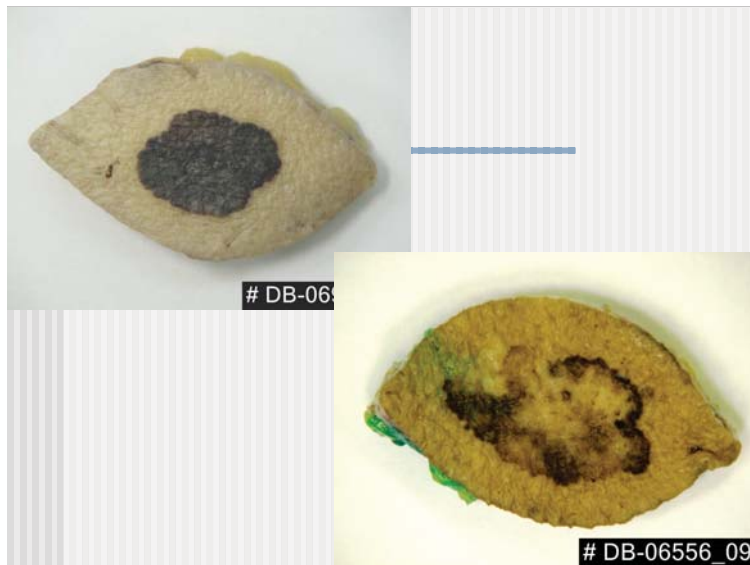
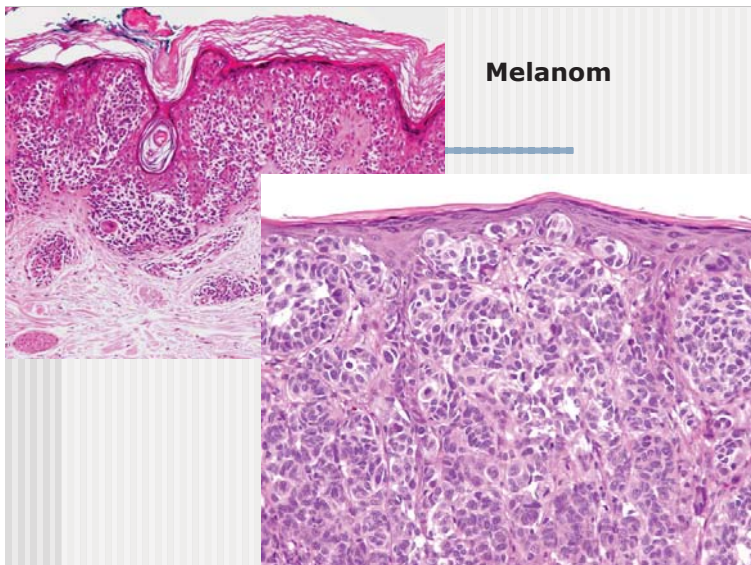
- 9000 kožnih biopsij (12000 vzorcev)
- 50% melanocitne lezije

Melanocitne lezije

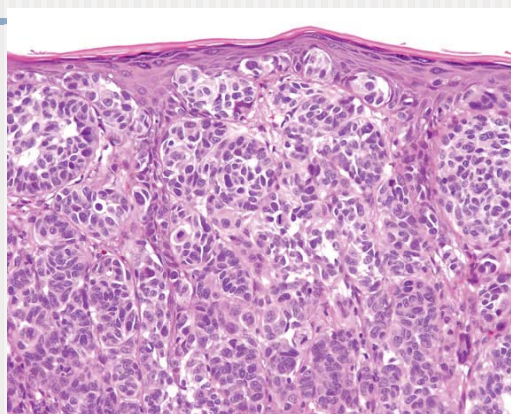
(= pomnoženi melanociti)

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





Ali je sprememba melanocitna?



Pigmentirane kožne spremembe

Melanocitne

- Nevus
- Melanom

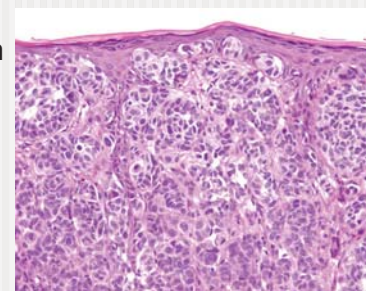
- Enostavni lentigo
- Solarni lentigo

Ne-melanocitne

- **Seboroična keratoza**
- **Bazalnocelični karcinom**
- **Dermatofibrom**
- Aktinična keratoza
- Velikocelični akantom
- Drugo

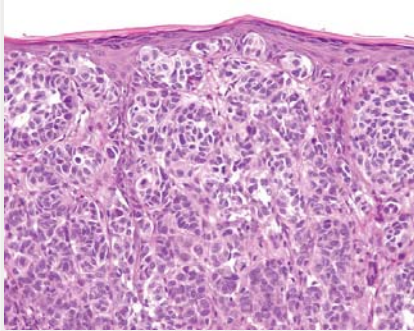
Ali je melanocitna sprememba...

- Intraepidermalna
- Intradermalna
- Intraepidermalna in dermalna



Ali je melanocitna sprememba...

- Melanom
- Nevus



Histološki kriteriji malignosti

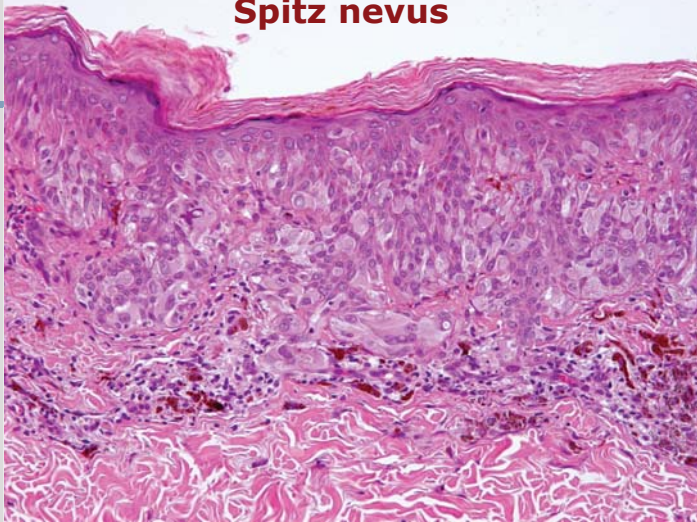
Epidermalni del

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

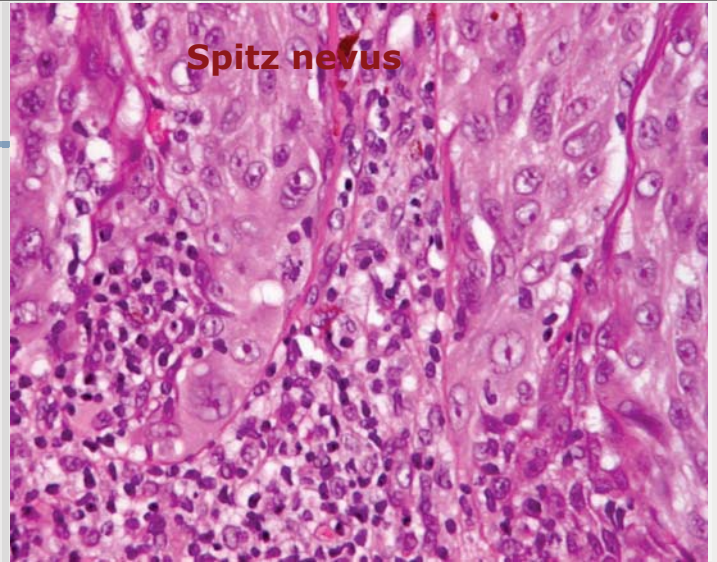
Dermalni del

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

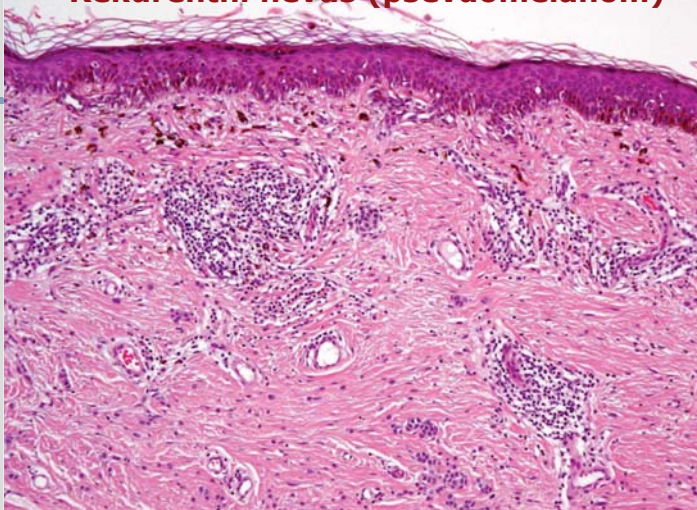
Spitz nevus



Spitz nevus



Rekurentni nevus (pseudomelanom)



Za zanesljivo histološko diagnozo melanoma

■ Ključno

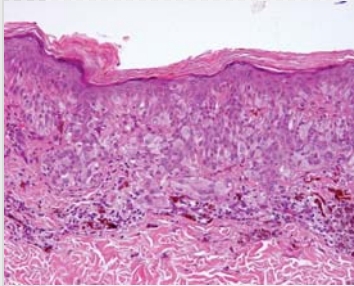
- Starost
- Lokacija
- Nosečnost
- Predhodna poškodba/poseg

■ V pomoč

- Koliko časa
- Spreminjanje
- Klinična diagnoza

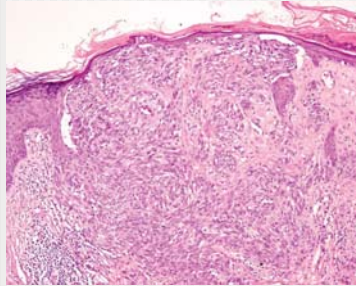
Starost

5 let



Spitz nevus

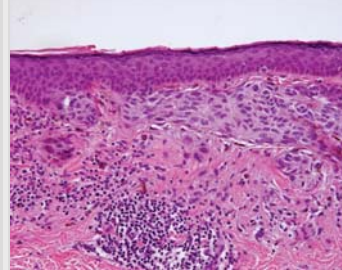
68 let



Spitzoidni melanom

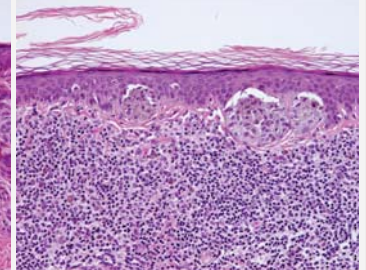
Predhodni posegi

55 let



Melanom

15 let



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

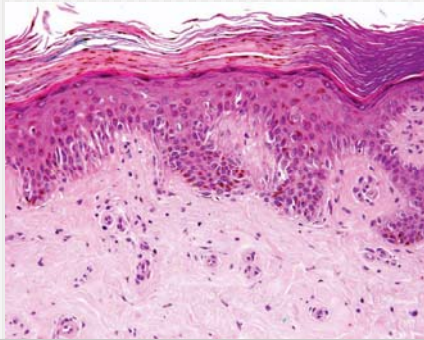
- Robovi
- Radialna rast
- Pigmentacija
- Perinevralna invazija
- Prisotnost nevusa



U. KOŽA - REBERCIJA ZARADI MELANOMA	
U01	Ni razloženega malignega melanoma
Tip tumorja	
U02	Maligni melanom ...
Nivo in globina	
U03	Clark ...
U04	globina invazije ... mm (Breslow)
U05	...
Površinski rast	
U06	Ni radialne rasti
U07	Prisotna je radialna rast površinske rastišnega tipa
U08	Prisotna je radialna rast tipa "torzijo maligna"
U09	Prisotna je radialna rast akralno lentiginoznega tipa
U10	Prisotna je radialna rast neopredeljenega tipa
U11	Radialne rasti tumorja ni mogoče oceniti
Vertikalna rast	
U12	Ni vertikalne rasti
U13	Prisotna je vertikalna rast epiteloidnocelularnega tipa
U14	Prisotna je vertikalna rast vertikalnocelularnega tipa
U15	Prisotna je vertikalna rast melanocelularnega tipa
U16	Vertikalne rasti ni mogoče oceniti
Ulceracija	
U17	Ni ulceracije
U18	Prisotna je ulceracija široka ... mm
U19	Ulceracije ni mogoče oceniti
Pigmentacija	
U20	Tumor ni pigmentiran
U21	Pigmentacija je blaga do zmerna
U22	Tumor je močno pigmentiran
Limfocitni infiltrat na bazi	
U23	V bazi tumorja ni limfocitne infiltracije
U24	V bazi tumorja je blaga limfocitna infiltracija
U25	V bazi tumorja je zmerna limfocitna infiltracija
U26	Limfocitna infiltracija na bazi tumorja ni mogoče oceniti

Melanom *in situ*

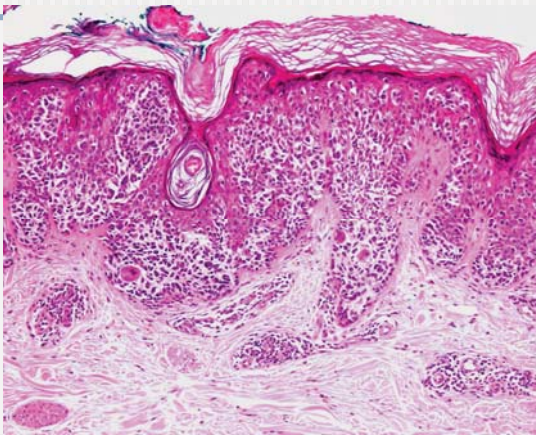
- Približno 1/3 vseh melanomov
- Ne zaseva!



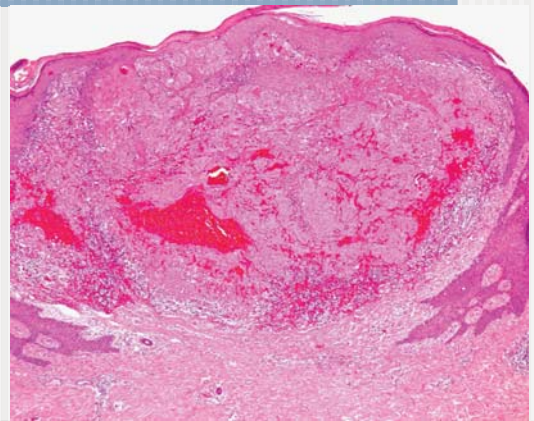
Histogenetski tipi

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

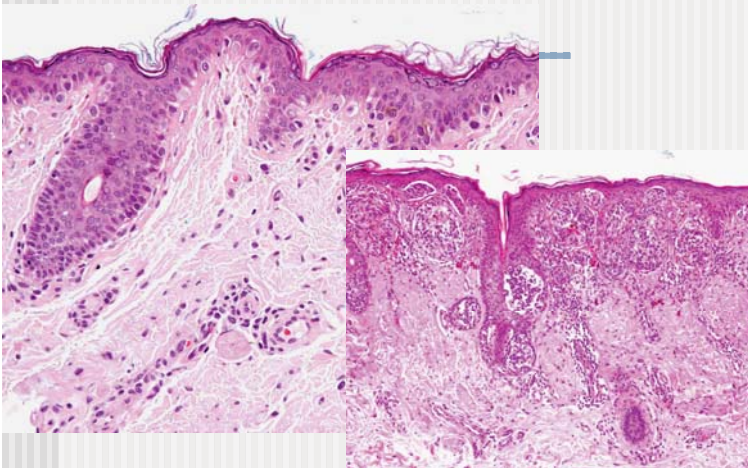
Površinsko rastoči melanom



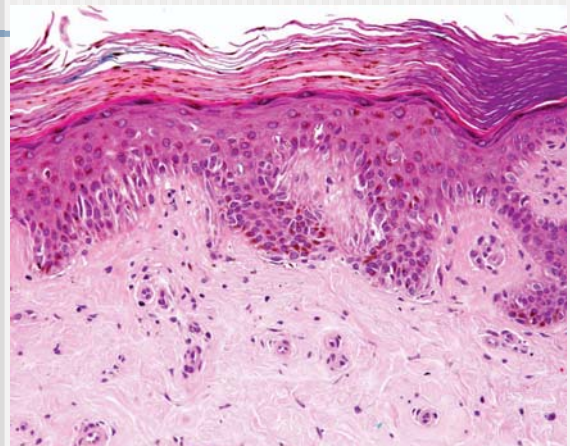
Nodularni melanom = brez radialne rasti



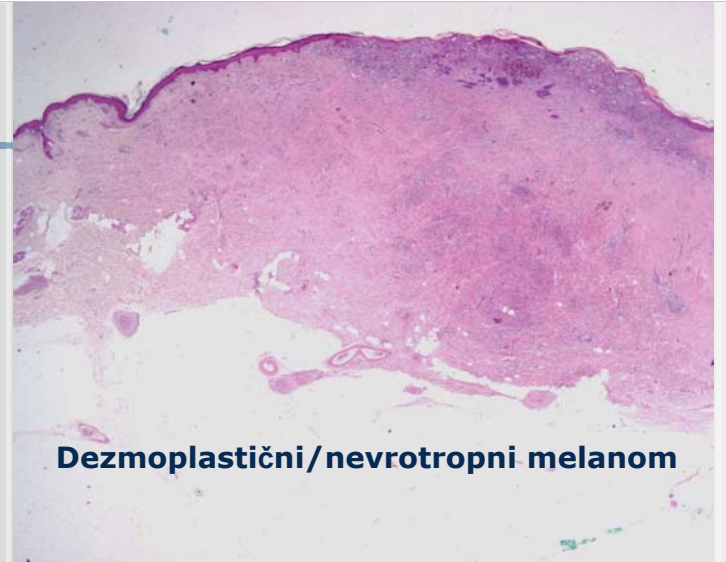
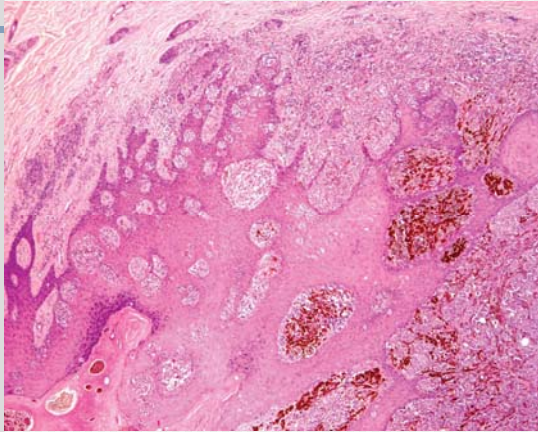
Lentigo maligna melanom



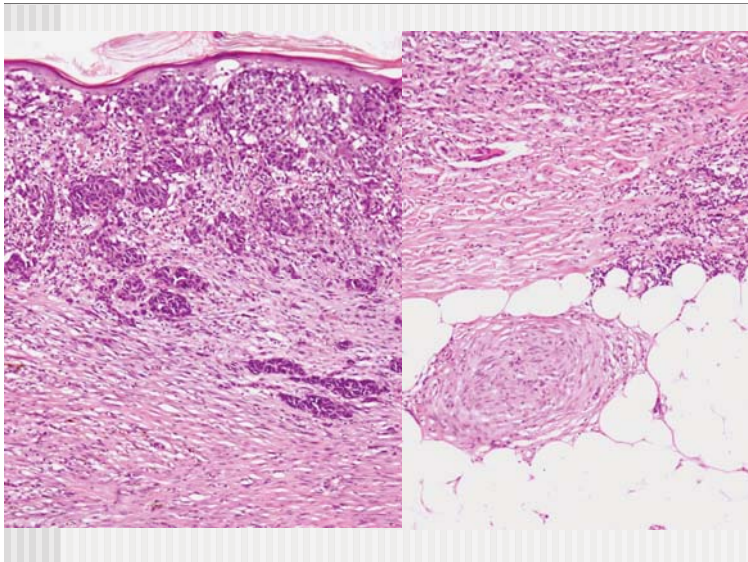
Akralni lentiginozni melanom



Akralni lentiginozni melanom



Dezmoplastični/nevrotropni melanom



Dezmoplastični/nevrotropni melanom

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



Hipermelanotični melanom (pigment synthesizing)

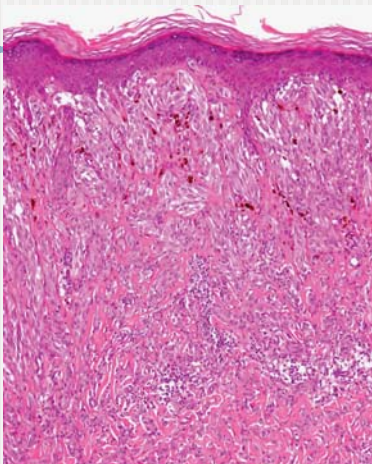


Hipermelanotični melanom

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



Spitzoidni melanom

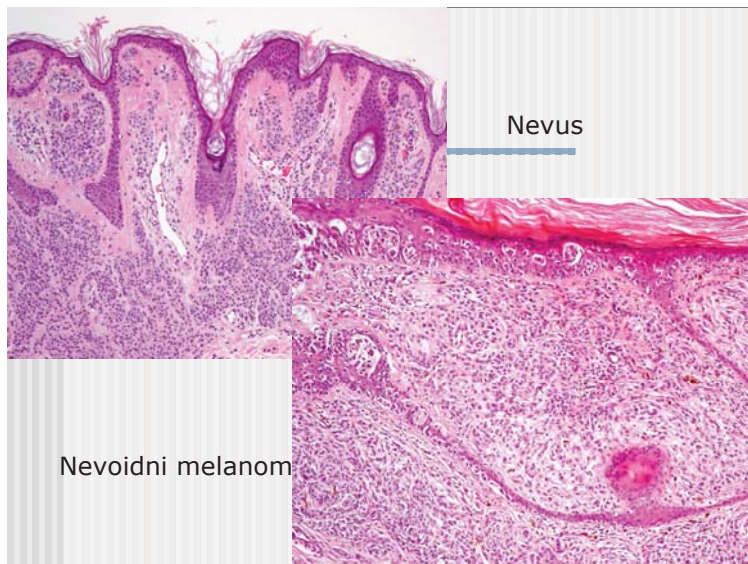
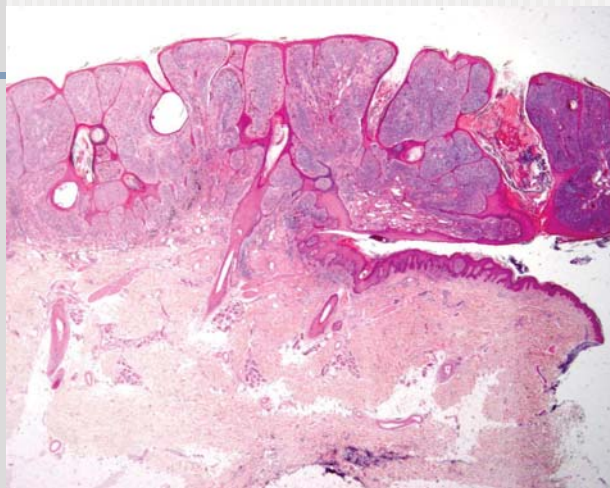


Spitzoidne lezije

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

Vsi Spitz nevusi morajo biti izrezani v zdravo !!!

Nevoidni melanom



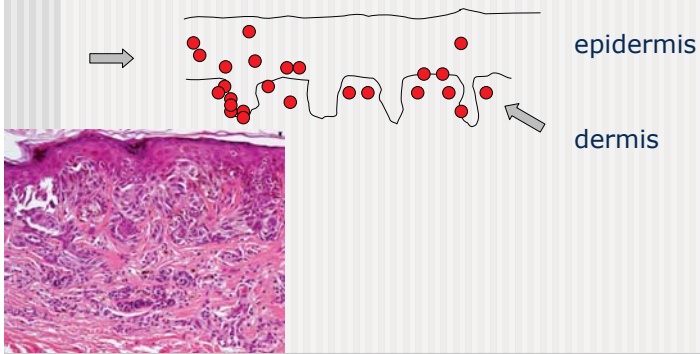
Nevoidni melanom

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

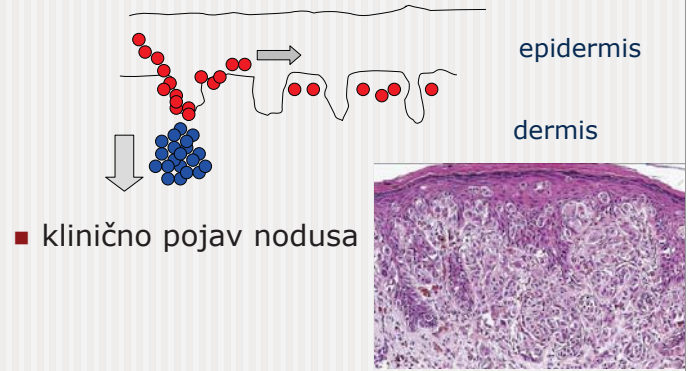
Načini rasti

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

Malignni melanom – radialna rast



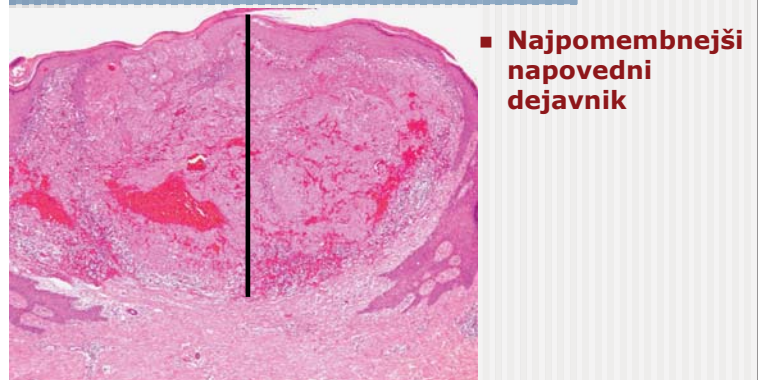
Malignni melanom – vertikalna rast



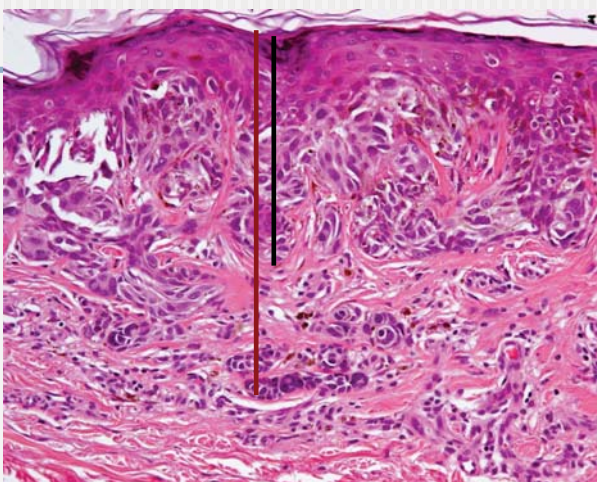
Malignni melanom – vertikalna rast



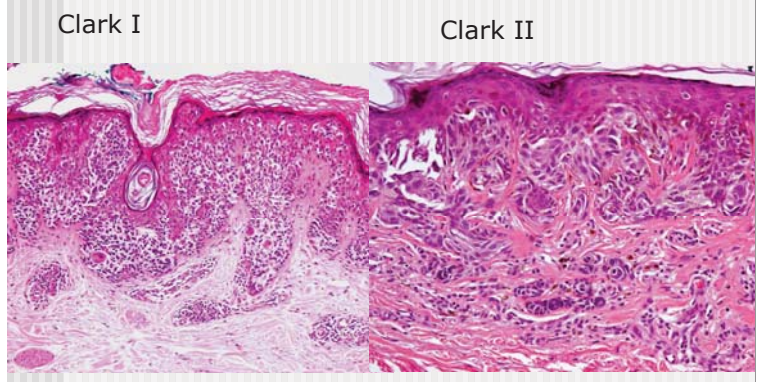
Globina invazije (debelina) po Breslowu



Globina invazije (debelina) po Breslowu

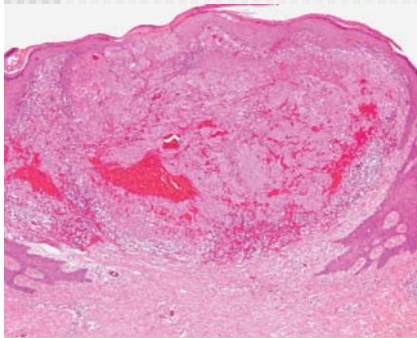


Nivo invazije po Clarku



Nivo invazije po Clarku

Clark III

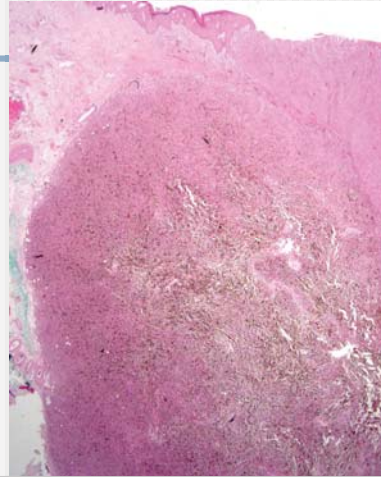


Clark IV

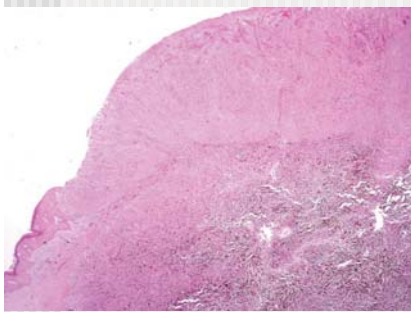


Nivo invazije po Clarku

Clark V



Ulceracija

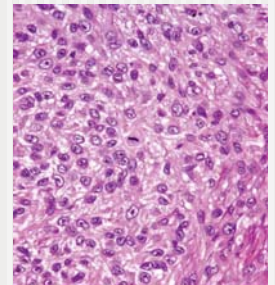
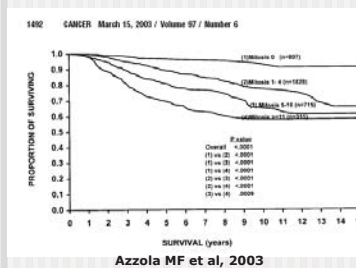


- Drugi najpomembnejši neodvisni napovedni dejavnik

Število mitoz

(za melanome v vertikalni fazi rasti)

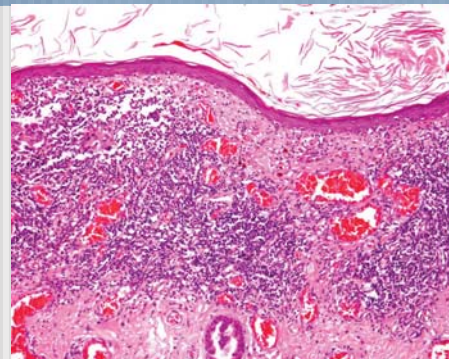
- Število na 1 mm^2
- Zelo pomemben neodvisni napovedni dejavnik



Neodvisni napovedni dejavniki

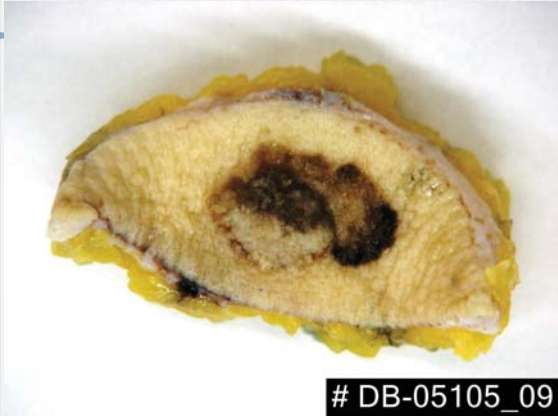
- Globina invazije (Breslow)
- Ulceracija
- Število mitoz

Regresija

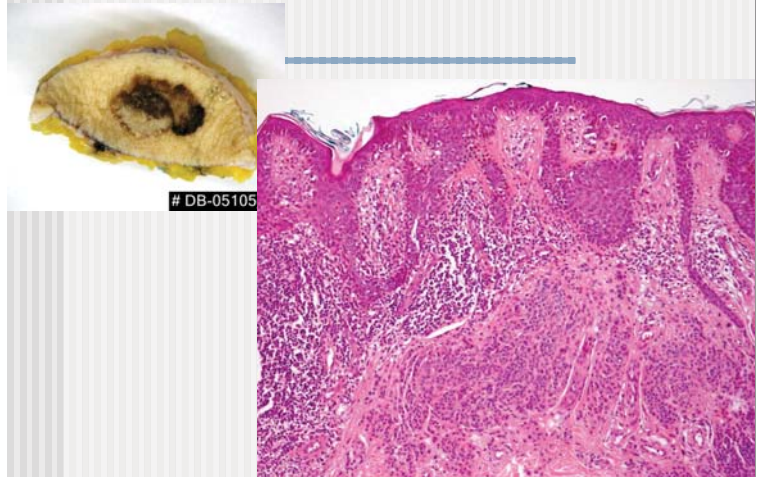


- Izginevanje melanomskih celic
- Fibroza, vnetje, pomnožene drobne žile
- Napovedni pomen?

Spremljajoči melanocitni nevus

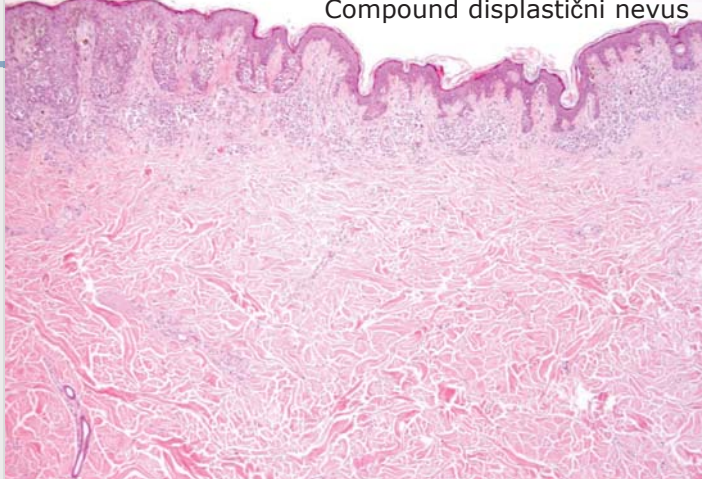


Spremljajoči melanocitni nevus

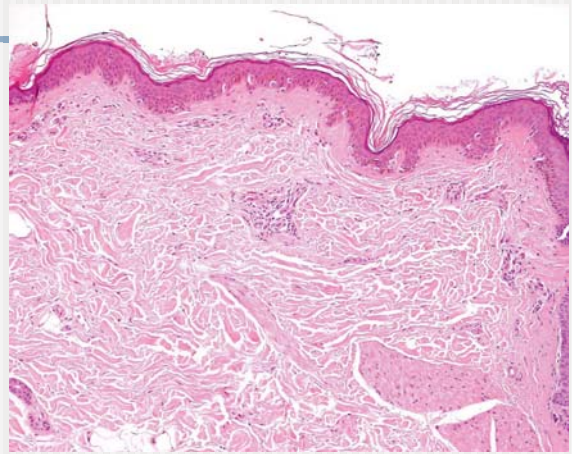


Melanom in situ

Compound displastični nevus



Zgodnje odkrivanje

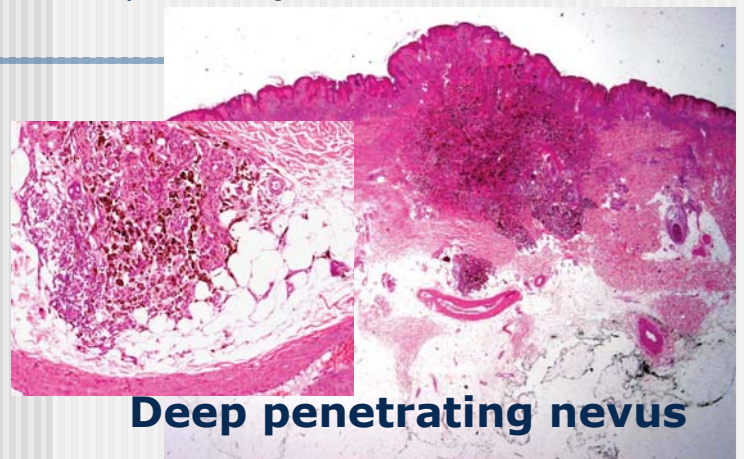


Melanocitni nevusi, ki posnemajo melanom



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

Melanocitni nevusi, ki posnemajo melanom

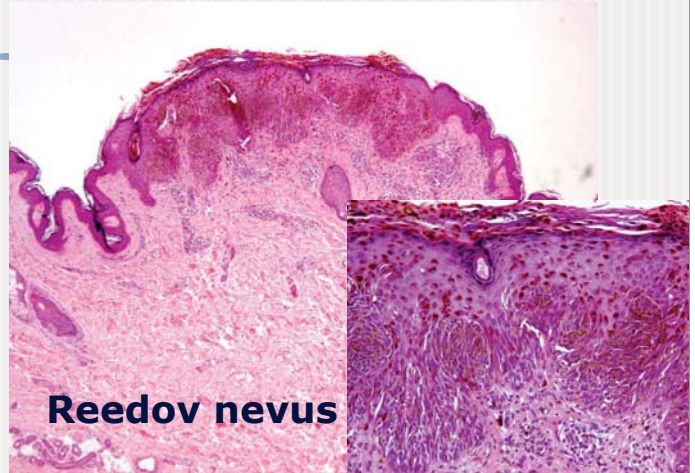


Melanocitni nevusi, ki posnemajo melanom

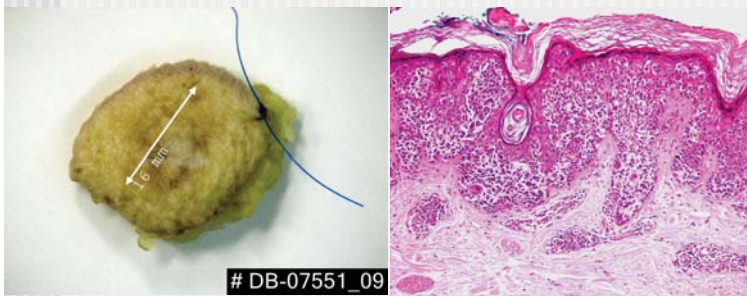


- 10-40 let
- Ž:M = 2:1
- Okončine
- Hitro zraste

Melanocitni nevusi, ki posnemajo melanom



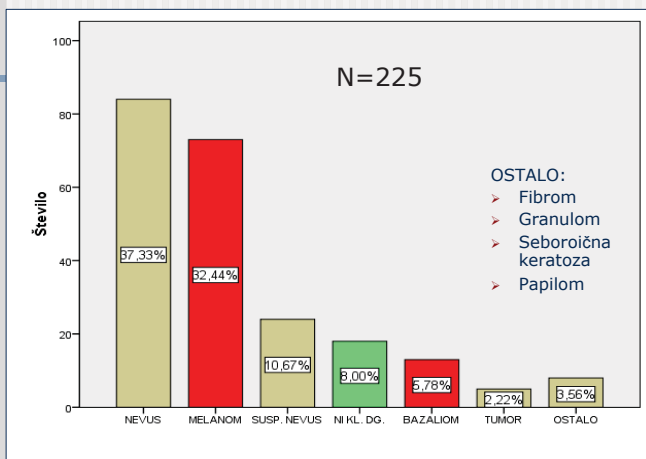
Nepričakovani melanomi



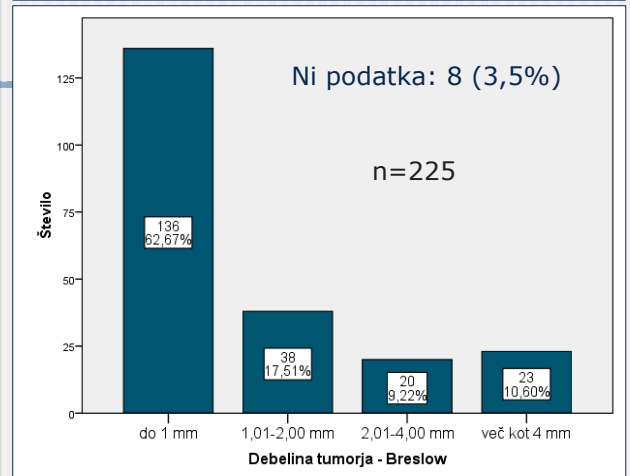
Melanomi 2007

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

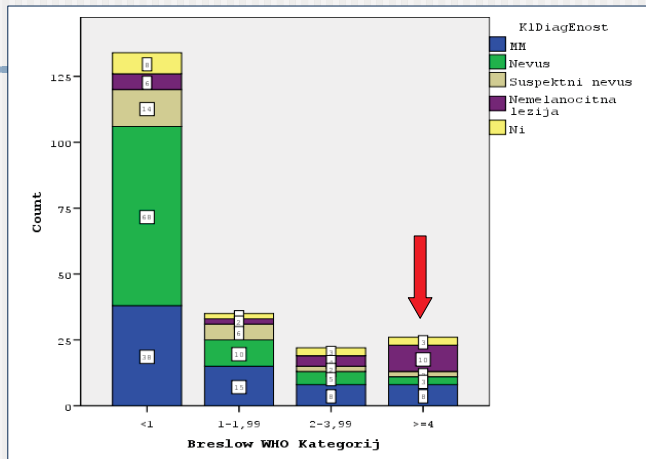
KLINIČNE DIAGNOZE



Debelina invazije: Breslow

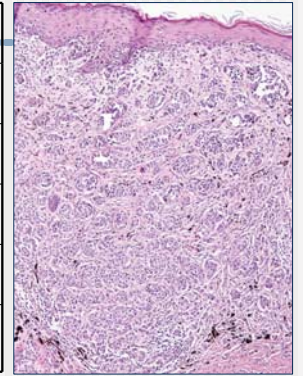


Povezava med globino invazije in klinično diagnozo



Vertikalna rast

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



Sklepi

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

Sklepi

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

DIAGNOZE/MNENJE:-

Koža hrbta, ekscizija:

Maligni melanom, nodularni, Clark IV, 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.

Štranski kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani,

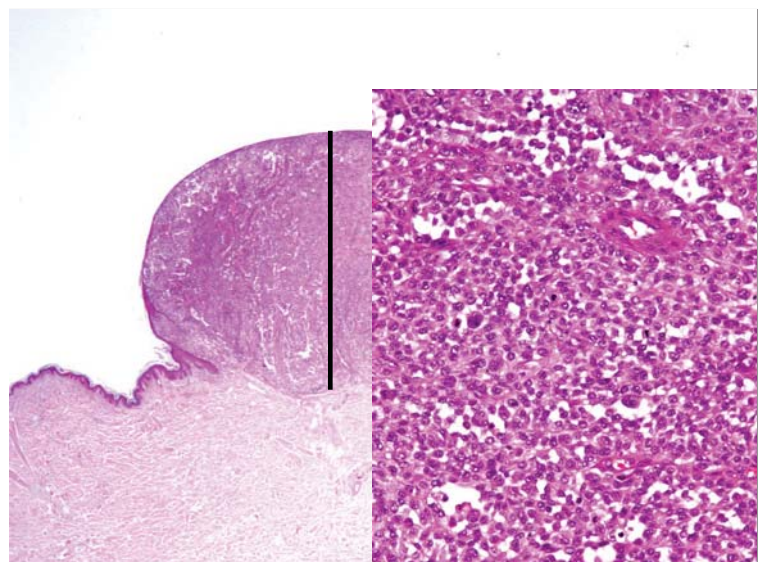
tumor in satelitski infiltrat sta od stranskega kirurškega roba oddaljena 5 mm.

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 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,

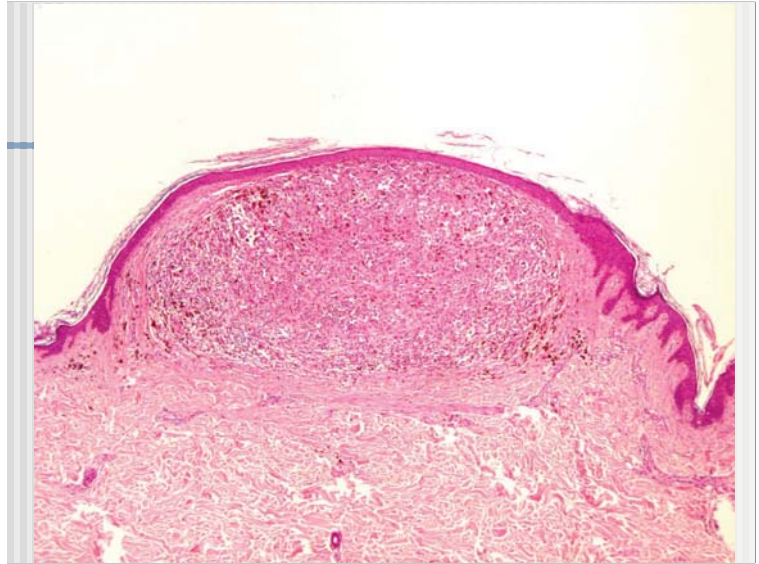
tumor in satelitski infiltrat sta od stranskega kirurškega roba oddaljena 5 mm.

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 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.

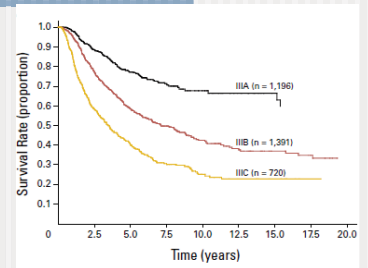
Kirurški rob v globini ni tumorsko infiltriran.

Šifre diagnoz: M87213, T02450

(JP/JP)

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

- 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

DB-01380_10



MLAJŠI

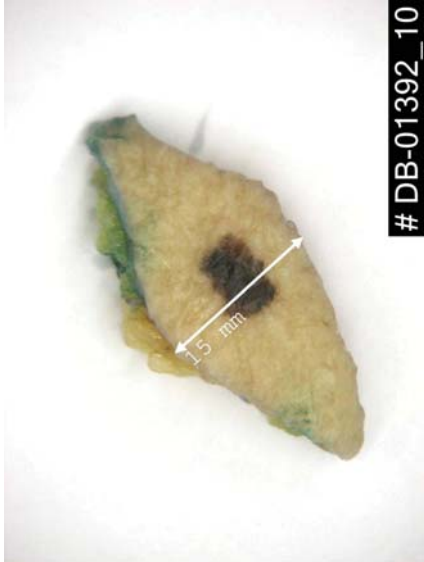
- Melanocitni nevus (kongenitalni)

STAREJŠI

- Seboroična keratoza

Moški, 23 let, hrbet
Kongenitalni melanocitni nevus

DB-01392_10



OTROK

- Običajni nevus

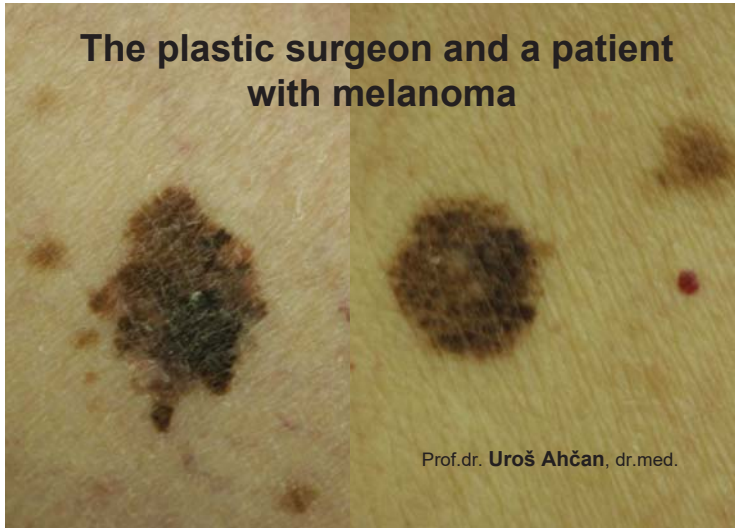
MLAJŠI

- Displastični nevus

STAREJŠI

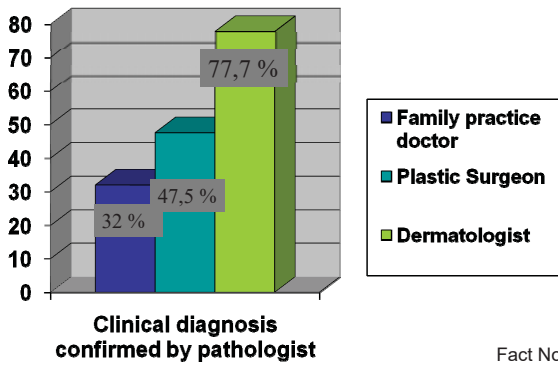
- Maligni melanom

Ženska, 72 let, stegno
•Maligni melanom in situ

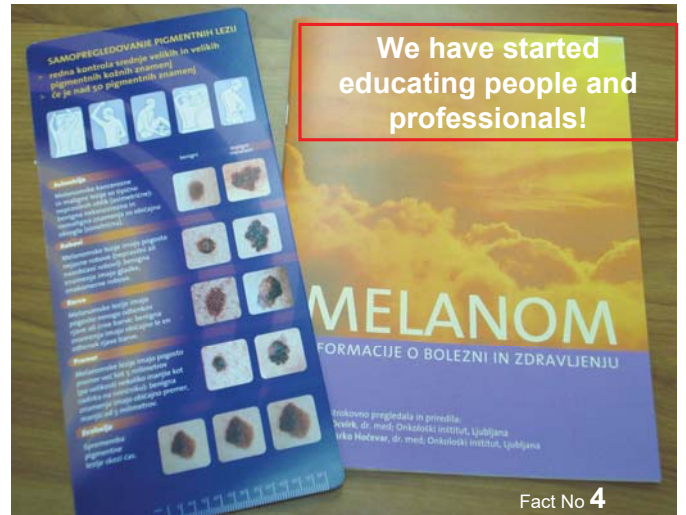


Facts about Melanoma

Melanoma malignum in 2000 Correct clinical diagnosis

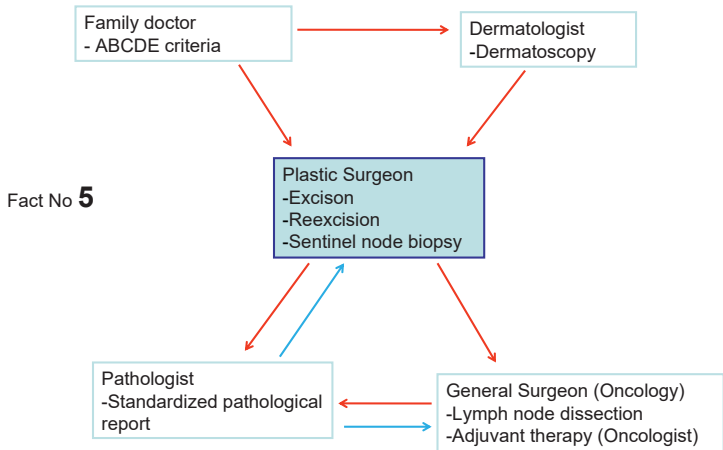


Fact No 3



Fact No 4

Successful cooperation and team approach is the key!



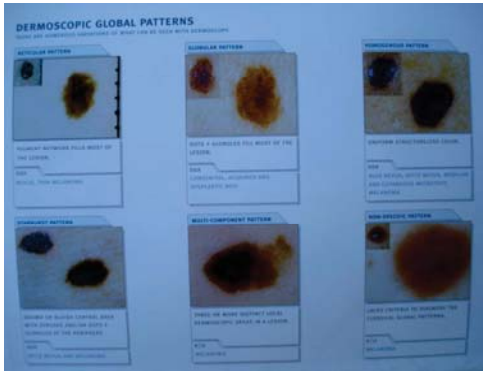
Recognizing Melanoma

ABCDE criteria



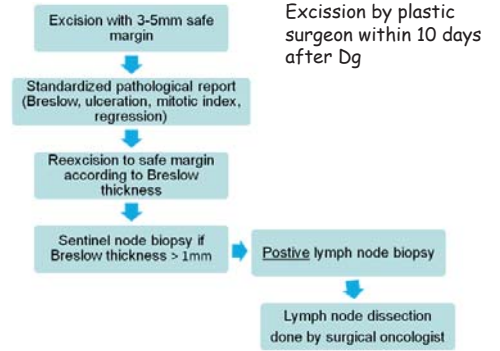
Recognizing Melanoma

Dermatoscopy



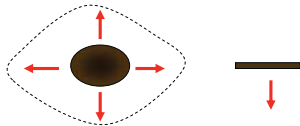
Plastic Surgery Protocol

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



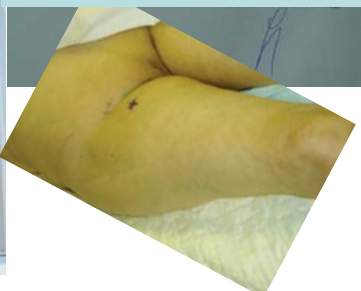
Sentinel node biopsy

- 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.

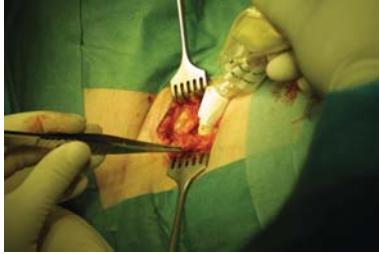
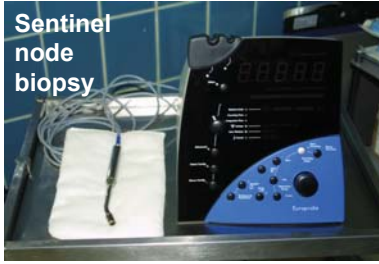


Sentinel node biopsy



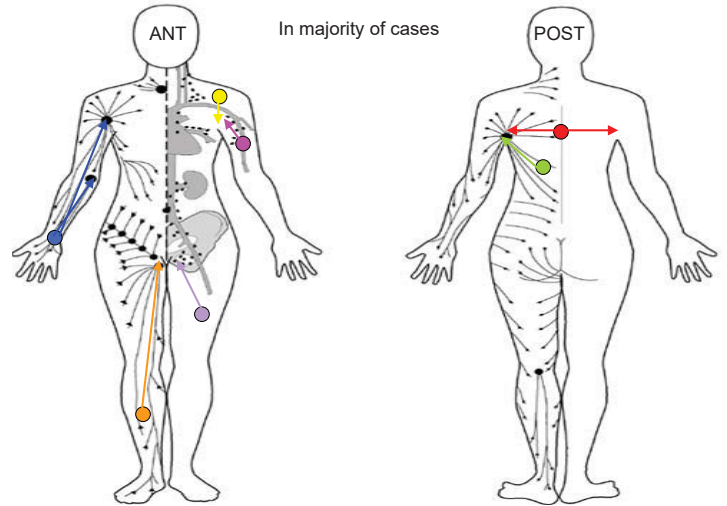
During reexcision we inject Patent blue, thus the sentinel lymph nodes are colored as well.



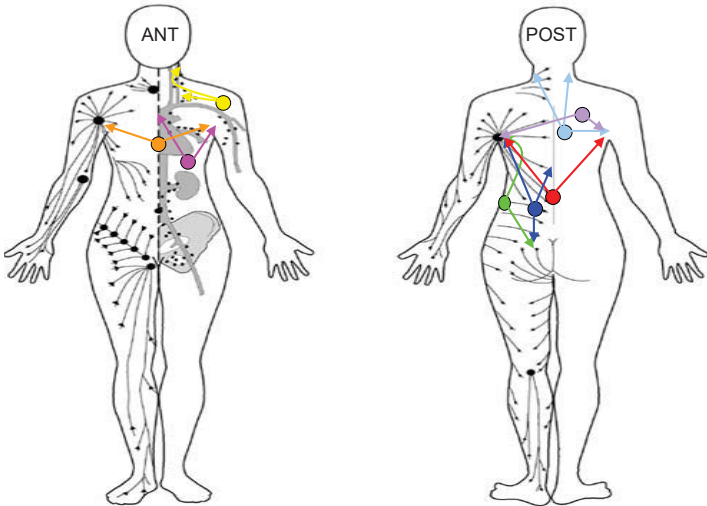


With the gamma camera we detect the radioactive lymph nodes, remove them and send them to pathologist.

Common lymph pathways (1)



Uncommon lymph pathways (2)



Easy clinical cases

Recognition at first sight



Recognition at first sight

ABCDE criteria!



Recognition at first sight

ABCDE criteria!



Recognition at first sight

ABCDE criteria!

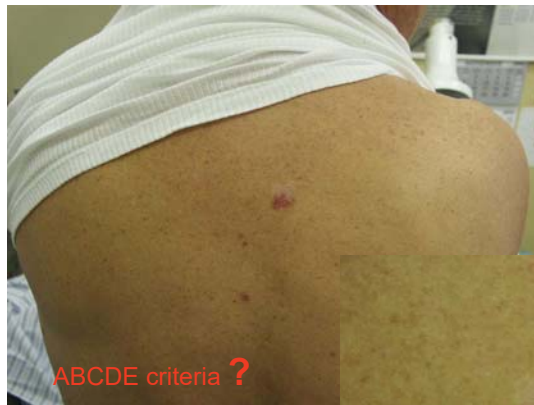


Challenging clinical cases

ABCDE criteria ?



Like a basocellular carcinoma?



ABCDE criteria ?



Like a hemangioma senilis?

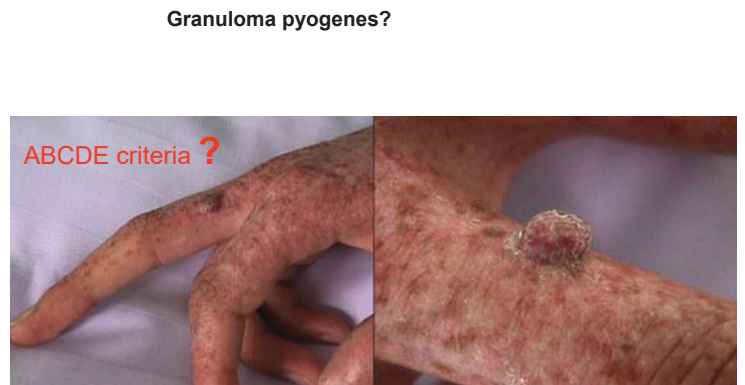


ABCDE criteria ?

Like a hemangioma?



ABCDE criteria ?





Melanoma malignum, Breslow 4.3 mm.

ABCDE criteria ?



Granuloma pyogenes

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.

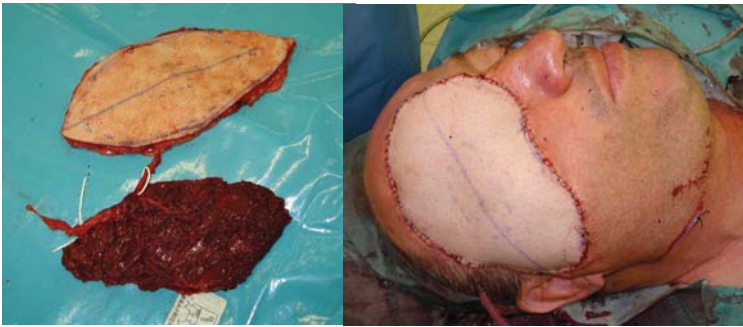
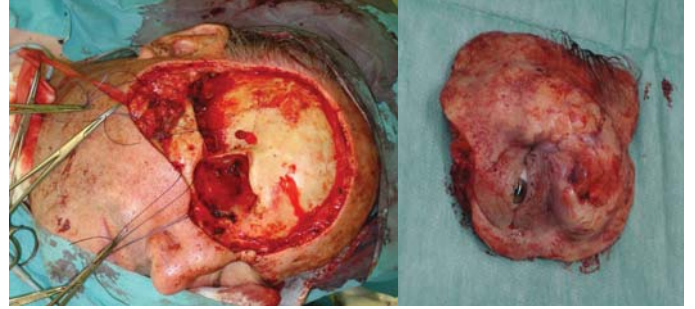
ambulantni zapisnik

"Th: Elektrokoagulacija fibroma pod xylocainom; lokalno dermatol posip, za doma priporočamo lokalno garamicinsko mazilo 2x dnevno, Sumamed po 1 tbl. 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.



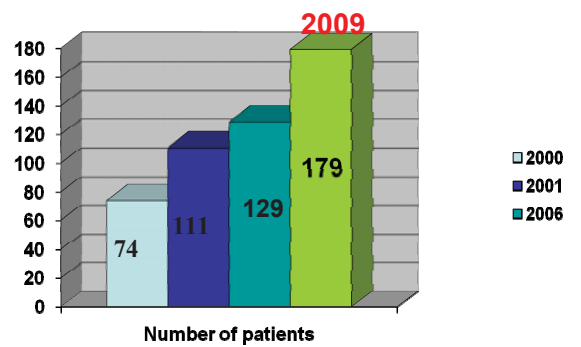


Some data from our department

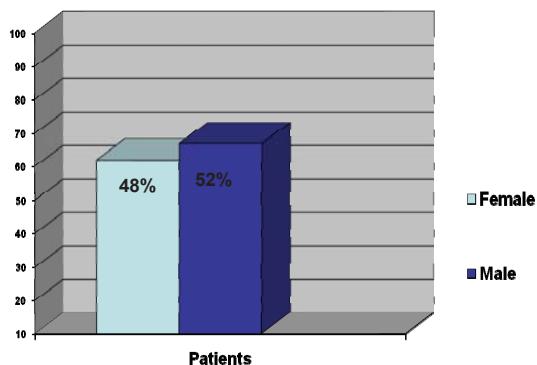


In 4 years time period 10 plastic surgeons operated **16776** patients and excised **24184** skin lesions.

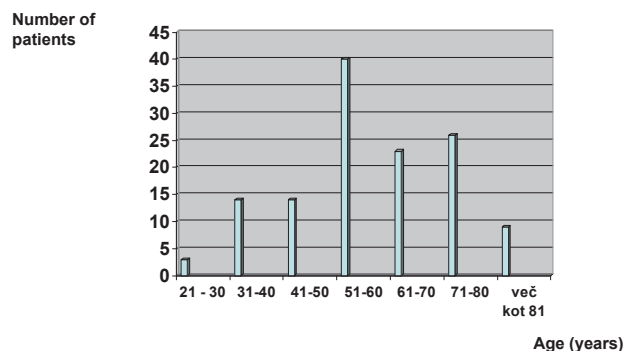
Melanoma
- 2000, 2001, 2006 and 2009 -



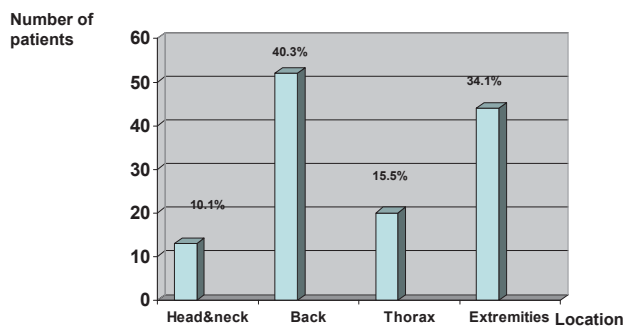
Melanoma -Gender-



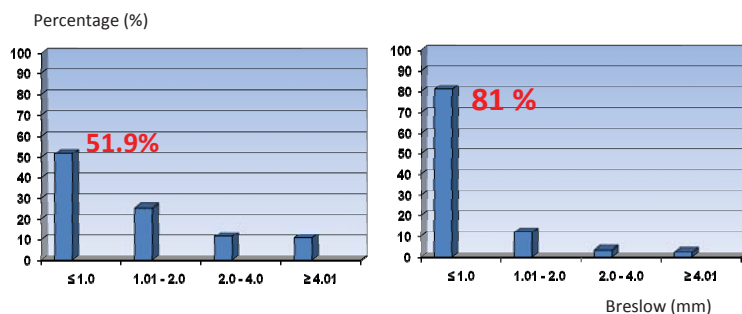
Melanoma - Age -



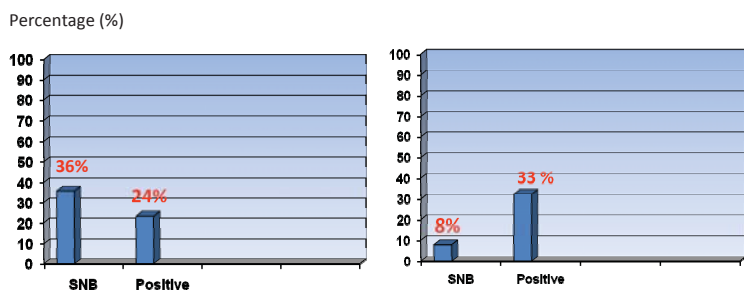
Melanoma - Location -



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!

Malignni 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
- [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

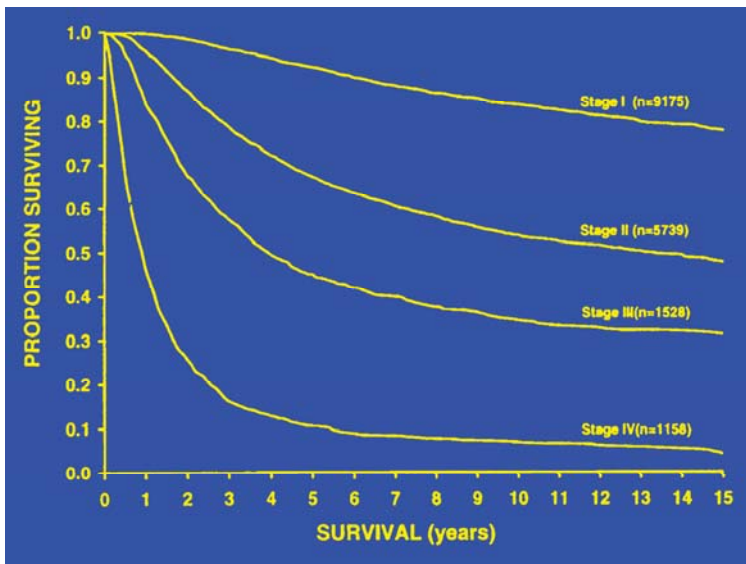
Melanom - kirurgija

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

Melanom – regionalne metastaze

- Najpomembnejši prognostični dejavnik
- 65% bolnikov → sistemski razsoj

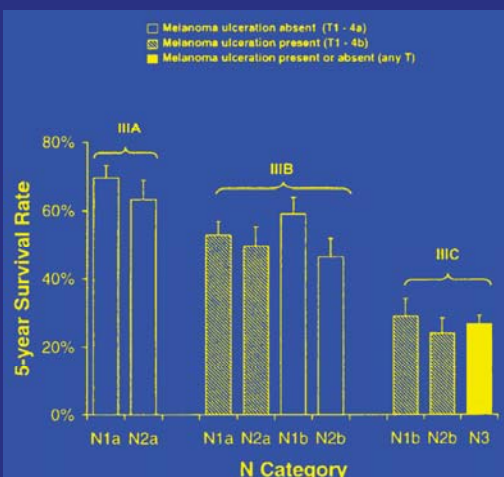
Shaw HM. Pathology 1985; 17: 271-274



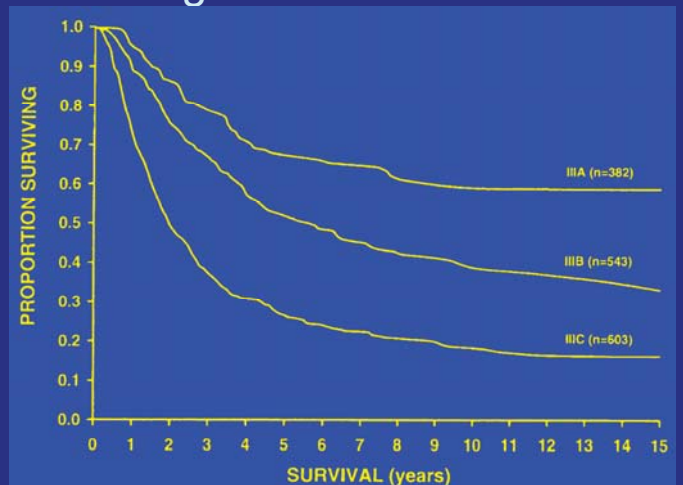
Melanoma TNM Classification

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)

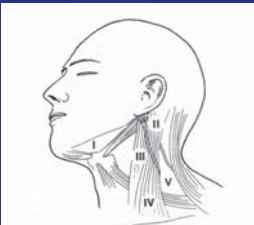
Radikalna limfadenektomija

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

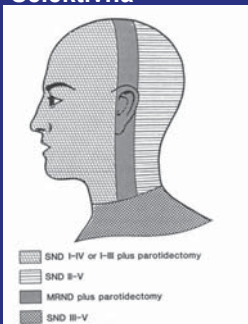
Vratna limfadenektomija

Kompletna

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

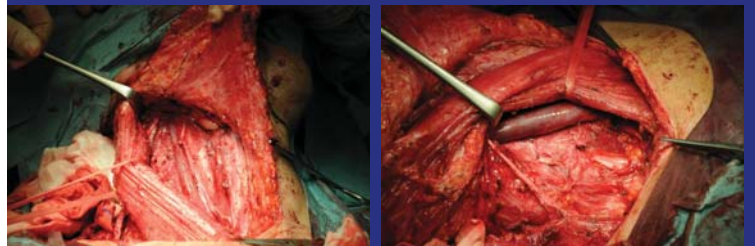


Selektivna



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

Vratna limfadenektomija

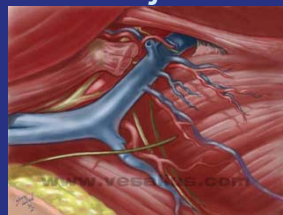


- Nivoji I-III
- Nivoja V, V



Aksilarna limfadenektomija

- Kompletna
 - Nivoji I-III



Ingvinalna limfadenektomija

- Superficialna (ingvinalna)
- Globoka (ingvinoiliakalna)



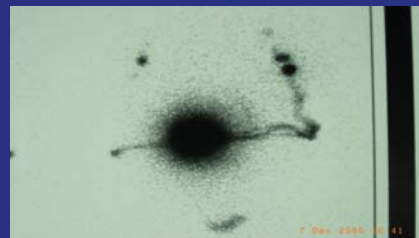
Biopsija sentinel bezgavke

- 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
 - 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

11.2.2011

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

UVOD

PRVE IZKUŠNJE:

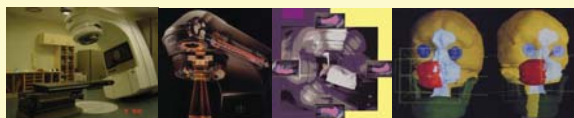
- **Primitivne obsevalne naprave**
- **Nepoznavanje radiobioloških značilnosti**
- **Napredovali tumorji**

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**

-
- **INTRODUCTION**
 - **RADIOBIOLOGIJA**
 - FRAKCIONACIJA
 - **INDICATIONS**
 - **TECHNIQUE**
 - **CONCLUSIONS**

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%) ^a
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%)

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

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

RADIOBIOLOGIJA RT DOZA vs. UČINEK

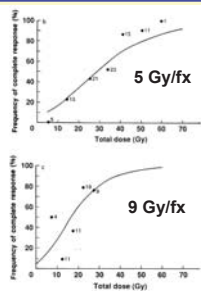


Fig. 5. Dose-response relationships in the 5 Gy/fx group (a) without and (b) with correction for tumor size and (c) in the 9 Gy/fx group with correction for tumor size. The solid lines represent dose-response curves predicted from an analysis of the entire series. The strong confounding effect of tumor size is illustrated by the 5 Gy/fx data where the dose-response relationship is lacking when no size correction is performed (a) but evident after such correction (b).

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

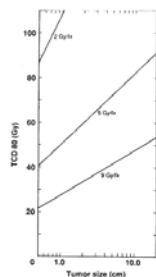


Fig. 4. Estimated total dose to control 80% of tumors (TCD₈₀) as a function of tumor size. Lines are given for 2, 5, and 9 Gy/fx. Note that even small lesions require very high dose levels to obtain a TCP of 80%.

Bentzen et al. Radiother Oncol 1989; 16: 169-82.

RADIOBIOLOGIJA INTRINZIČNA RADIOSENZIBILNOST

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

RADIOBIOLOGIJA FRAKCIJACIJA

	ODGOVOR NA NA RT	
	<4Gy/odmerek	≥4 Gy/fx
Halbermalz, 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%
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 MT, Ang KK. Surg Clin North Am 2003; 83: 323-42.
Trotti A, Peters LJ. Ann Plast Surg 1992; 28: 39-44.

RADIOBIOLOGIJA FRAKCIJACIJA

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
 - FRACTINATION PATTERN
- 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.
Schmid-Wendtner MH et al. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 477-82.

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

RT LMM JE UČINKOVIT NAČIN ZDRAVLJENJA S KURATIVNIM POTENCIALOM

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

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
- najbolj učinkovit način zdravljenja neresektabilne bolezni
- vloga elektivne RT bezgavčnih regij = ?
- brez vpliva na preživetje

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

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 reseksijski rob (re-operacija ni možna)
- zgodnji ali multipli lokalni recidivi
- obsežna satelitoza

Johanson CR et al. Cancer 1983; 51: 226-32.
Kelly JW et al. Ann Surg 1984; 200: 759-63.
Lein P et al. Arch Surg 1991; 126: 1461-8.
Stevens G et al. Cancer 2000; 88: 88-94.
Cooper JS et al. Cancer J 2001; 7: 498-502

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

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

- **mukozni melanom G&V**

MUKOZNI MELANOM



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

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

RT:

- verjetno izboljša LK
- še posebej po neradikalni resekciji ±
- veliki primarni Tu
- perineuralna invazija
- primarni Tu v nosni votlini/obnosnih sinusih
- najbolj učinkovit način zdravljenja neresektabilne bolezni
- vloga elektivne RT bezgavčnih regij = ?
- brez vpliva na preživetje

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

INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

Po operaciji področnih zasevkov v bezgavkah

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

PODROČJE	RR
G&V	10-50%
Aksila	20-60%
Dimlje	10-40%

DEJAVNIK	RR
Št. bezgavk+	
- 1	9%
- 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%

Prirjeno iz:
Stevens G & McKay MJ,
Lancet Oncol 2006; 7: 875-83.

Surgery			Surgery plus radiotherapy		
Author, year ^{ref}	No. of pts.	Nodal basin recurrence (%)	Author, year ^{ref}	No. of pts.	Nodal basin recurrence (%)
Parotid & neck					
Bayers, 1986 ¹⁴	28	50	Ang et al., 1994 ¹²	95	8
Calabro et al., 1989 ¹⁵	287	15	O'Brian et al., 1997 ¹⁷	45	7
O'Brian et al., 1997 ¹⁷	107	19	Shen et al., 2000 ¹⁸	21	14
Shen et al., 2000 ¹⁸	196	14	Ballo et al., 2002 ²⁴	160	8
Pidhorecky et al., 2001 ¹²	44	43	Strojan et al., 2010 ²²	45	18
Strojan et al., 2010 ²²	42	40	Total	366	10
Total	704	20			
Axilla					
Bowsher et al., 1986 ¹⁵	22	14	Ballo et al., 2002 ²⁴	89	10
Calabro et al., 1989 ¹⁵	438	15	Beaulieu et al., 2009 ¹⁸	200	10
Pidhorecky et al., 2001 ¹²	116	30	Total	289	10
Kretschmer et al., 2001 ¹⁹	63	10			
Allan et al., 2008 ²⁰	72	8			
Total	639	17			
Grain					
Bowsher et al., 1986 ¹⁵	36	8	Ballo et al., 2004 ²⁶	40	23
Kislin et al., 1987 ¹⁶	44	34			
Calabro et al., 1989 ¹⁵	276	17			
Hughes et al., 2000 ¹⁷	132	19			
Pidhorecky et al., 2001 ¹²	93	19			
Kretschmer et al., 2001 ¹⁹	104	34			
Allan et al., 2008 ²⁰	72	8			
Total	757	20			
All sites					
Bowsher et al., 1986 ¹⁵	66	15	Burmeister et al., 1995 ²⁷	26	12
Calabro et al., 1989 ¹⁵	1001	16	Cory et al., 1999 ²⁸	42	21
Miller et al., 1992 ¹⁶	55	18	Stevens et al., 2000 ¹⁸	174	11
Monsieur et al., 1993 ¹⁴	48	52	Cooper et al., 2001 ¹⁴	40	8
Pidhorecky et al., 2001 ¹²	253	28	Fuhrmann et al., 2001 ¹⁹	58	16
Mayer et al., 2002 ²⁰	140	34	Chang et al., 2006 ²¹	54	12
Henderson et al., 2009 ²⁴	108	31	Burmeister et al., 2006 ²⁴	234	7
Agrawal et al., 2009 ²⁵	108	41	Ballo et al., 2006 ²⁶	466	9
	1777	23	Henderson et al., 2009 ²⁴	123	18
			Agrawal et al., 2009 ²⁵	509	10
			Total	1726	11

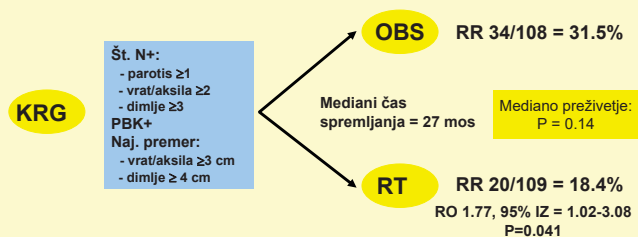
Strojan P, Radiol Oncol 2010.

INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

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

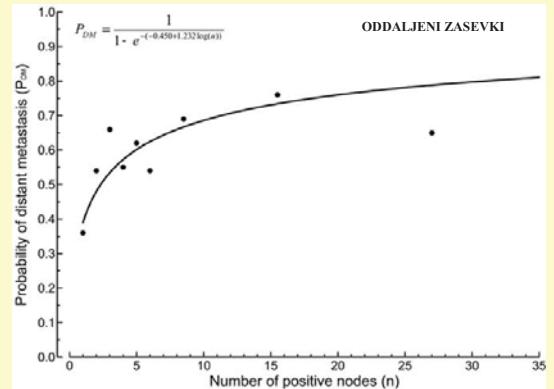
Stadrij III,
Visoko tveganje za RR



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



KDAJ ne obsevat?



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

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

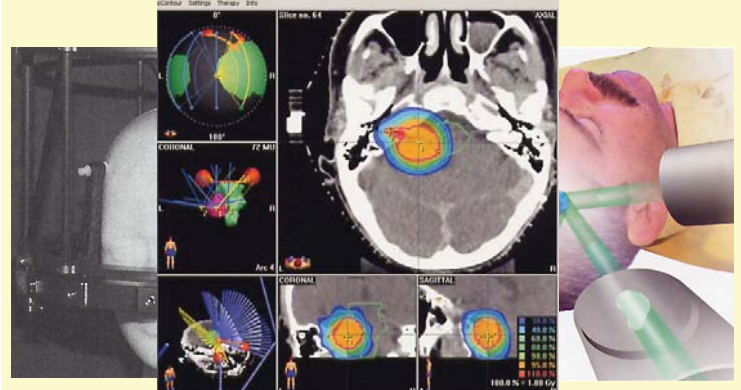
- ≤1 cm → >85% PO Overgaard J et al, R&O 1986;5:183-92. Bentzen SM et al, R&O 1989;16:169-82.
- >5 cm → <30% PO

➤ MOŽGANSKI ZASEVKI

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

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

STEREOTAKTIČNA RADIOKIRURGIJA



INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

➤ KOSTNI ZASEVKI

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

➤ ZASEVKI KI POVZROČAJO KOMPRESIJO HRBTENJACE

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

• INTRODUCTION

• RADIOBIOLOGY

- FRACTINATION PATTERN

- XRT DOSE

• INDICATIONS

• OBSEVALNE TEHNIKE

• CONCLUSIONS

RT TEHNIKE

➤ telekobalt / linearni pospeševalnik / RTG potoni / elektroni

➤ RT režimi:

A/ KURATIVEN NAMEN

- 6 Gy/fr → TD=30-36 Gy
- ↑ tveganje za nastanek edema, 2.5 Gy/fr → TD=45-50 Gy
- 2.0 Gy/fr → TD=60-70 Gy

B/ PALIATIVEN NAMEN

- višje 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

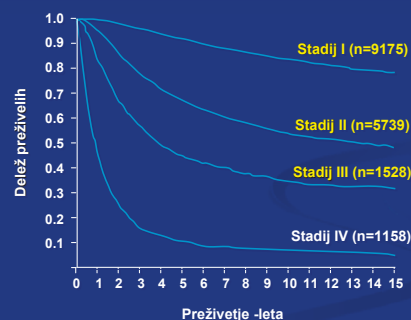
3) RT = učinkovita (kurativna, paliativna) & varna

**NEPOGREŠLJIV DEL
MULTIDISCIPLINARNE OBRAVNAVE
BOLNIKOV Z MELANOMOM**

Adjuvantno sistemsko zdravljenje melanoma

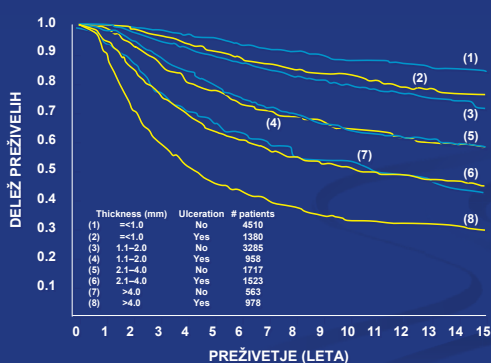
Janja Ocvirk

15-LETNO PREŽIVETJE PO STADIJIH



Reproduced with permission from Ba.

15-LETNO PREŽIVETJE GLEDE NA DEBELINO IN ULCERACIJO



*Stage I and II only

J Clin Oncol. 2001;19:3622-3634.

BOLNIKI Z VISOKIM TVEGANJEM ZA PONOVIŠEV BOLEZNI PO AJCC

TNM	DEFINICIJA	5-LETNO PREŽIVETJE	
IIB	T3b N0M0	T 2.01-4.0 mm, ulceracija	63%
	T4a N0M0	T >4.0 mm, no ulceracija	67%
IIC	T4b N0M0	T >4.0 mm, ulceracija	45%
IIIA	VsakTN1a M0	1 mikro bezg., ni ulceracije	69%
	vsakTN2a M0	2-3 mikro bezg., ni ulceracije	63%
IIIB	vsakTN1a M0	1 mikro bezg., ulceracija	53%
	vsakTN2a M0	2-3 mikro bezg., ulceracija	50%
	vsakTN1b M0	1 makro bezg., ni ulceracije	59%
	vsakTN2b M0	2-3 makro bezg., ni ulceracije	46%
IIIC	vsakTN1b M0	1 makro bezg., ulceracija	29%
	vsakTN2b M0	2-3 makro bezg., ulceracija	24%
	vsakTN3 M0	≥4 bezgavke ali bezgavke + in-transit metastaze	27%

J Clin Oncol. 2001;19:3635-3648.

ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

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

PREIZKUŠANI NAČINI ADJUVANTNEGA ZDRAVLJENJA

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

ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

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

REZULTATI KLINIČNIH RAZISKAV

Cooperative Eligibility	n	Treatment agent/ dosage/duration	DFS	Impact on group/PI OS
ECOG 1684 Kirkwood	T4, N1	287	IFN α 2b 20 MU/M2/D IVx1 mo 10 MU/M2 SC TIW for 11 mos	+ @6.9 yrs +
NCCTG 837052 Creagan	T3-4, N1	262	IFN α 2a 20 MU/M2/D IM TIW x3 mos	+ -
WHO #16 Casinelli	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 α g 0.2 mg/D SC QODx1yr	- -
E1690 Intergroup Kirkwood	T4, N1	642	IFN α 2b 20 MU/M2/D IVx1 mo 10 MU/M2 SC TIWx11 mos vs 3 MU/D SC TIWx2 yrs	+ @ 4.3 yrs -
E1694 Intergroup Kirkwood	T4, N1	880	IFN α 2b 20 MU/M2/D IVx1 mo 10 MU/M2 SC TIWx11 mos vs GMK vaccine x 9 wks	+ @1.3 yrs +
ECOG 2696 Kirkwood	T4, N1, M1	107	GMK + IFN or -->IFN vs GMK	+ @ 1.4 yrs -

REZULTATI E1684

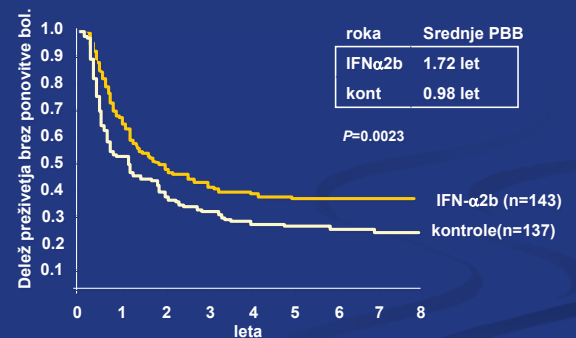
Vpliv visokodoznega IFN- α 2b pri 6.9 letnem sledenju:

- 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

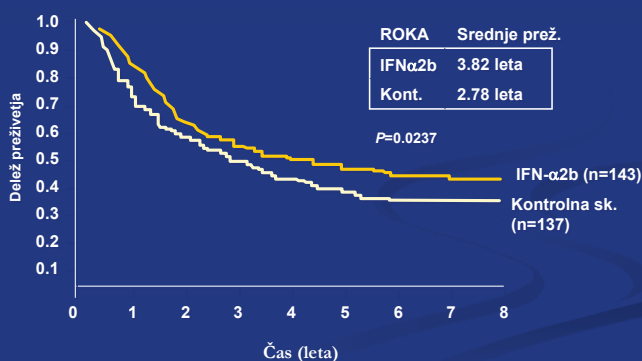
J Clin Oncol. 1996;14:7-17.

PREŽIVETJE BREZ PONOVIČNE BOLEZNI



J Clin Oncol. 1996;14:7-17.

CELOKUPNO PREŽIVETJE



J Clin Oncol. 1996;14:7-17.

RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE

- Kardiovaskularne bolezni
- Pulmonarne bolezni
- Jetрна 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/ ↑ AST/ALT Alopecija
Mialgija	
Glavobol	
↑ TT	
Mrzlica	Gripozni sindrom
Nausea/Vomiting	
Diareja	
Spr. volje/depresija	
Anoreksija	

Obvladovanje neželenih učinkov

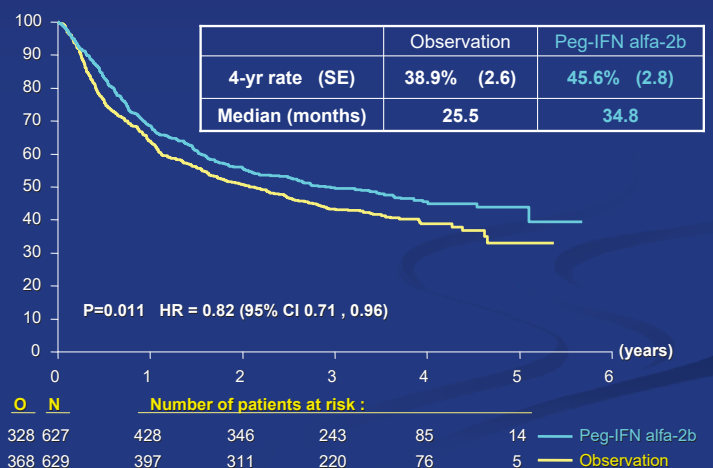
- Uporaba paracetamola, antiemetikov
- Dobra hidracija
- Nesteroidni antiревmatiki pri glavobolu in mialgiji
- Pomen prehrane in prehranjevanja
- Zgodnja detekcija depresije
- Pravilne nega suhe kože

Učinkovito zdravljenje

je mogoče le z:

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

Relapse-Free Survival (ITT)



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 odmerkih 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 odmerkih 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 kemoterapija v kombinaciji z imunoterapijo in hormonsko terapijo
- Tarčna zdravila

Kemoterapija

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

Dakarbazin

- objektivni odgovor na zdravljenje v 8- 20 %
- ~ 5% popolnih odgovorov
- srednje trajanje odgovorov 4-6 mesecev
- Nobena klinična raziskava faze III ni pokazala pomembno daljšega preživetja z zdravljenjem z DTIC vs BSC
- Edini odobren citostatik za zdravljenje metastatskega melanoma
- Obvladljivi neželeni učinki

Temozolomid

- Analog dakarbazina
- V obliki tbl
- Prehaja skozi krvno- možgansko bariero
- podobno učinkovit kot DTIC
- Manj ponovitev bolezni z napredovanjem v CŽS
- Ne izboljša pomembno preživetja in odgovora na zdravljenje v primerjavi z DTIC

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

Kombinirani sistemsko zdravljenje

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

Možne tarče so:

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

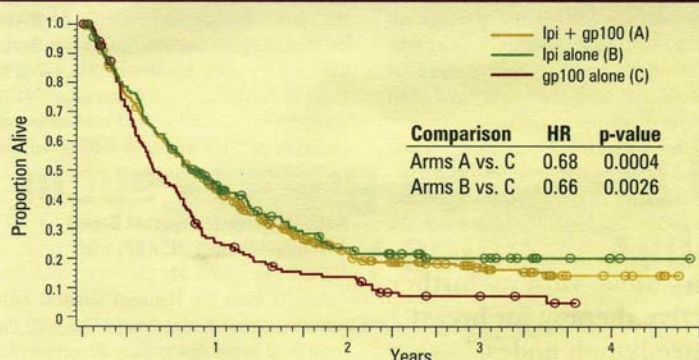
Tarčna zdravila

- Multitarčna zdravila (Sorafenib, sunitinib)
- Oblimersen
- Protitelesa proti CTLA- 4 (ipilimumab, tremelimumab)
- Protitelesa proti $\alpha V\beta 3$ 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



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

Zaključki

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

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 Strojjan, 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*

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

Stadaj	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IA	T < 1mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog</i> (ob prvi kontroli) Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog</i> Ob simptomih in znakih: rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (1 cm) v 3 mesecih <i>Plastični kirurg, dermatolog, kirurg onkolog</i>	Ni potrebno	Lokoregionalno kirurg 1x po eksciziji v 1. mesecu Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	95%

Stadaj	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IB	T < 1mm ulceracija ali mitoze ≥ mm ² T 1,01–2 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 (1-2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> Ob simptomih in znakih: glej Stadaj III	Ni potrebno	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> (prvo leto) 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 (ob prvi kontrolji)</i> Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> Ob simptomih in znakih: rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> Pozitivna SLNB glej Stadij III	Ni potrebno	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog (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
II B	T 2,01-4 mm ulceracija T > 4,0 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog (ob prvi kontrolji)</i> Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> Ob simptomih in znakih: rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija	Široka ekscizija (2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> Pozitivna SLNB glej Stadij III	Negativna SLNB Ni potrebno ali IFN v 2 mesecih <i>internist onkolog</i>	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto <i>kirurg onkolog (5 let)</i> Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	63-67%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IIC	T > 4,0 mm ulceracija	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog (ob prvi kontrolji)</i> Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> Slikovne preiskave rtg pc UZ: bezgavčne lože trebuha Citološka punkcija pp	Široka ekscizija (2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> Pozitivna SLNB glej Stadij III	Negativna SLNB Ni potrebno ali IFN v 2 mesecih <i>internist onkolog</i>	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2leti, 6 mesecev 3.-5. leto <i>kirurg onkolog (5 let)</i> Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	45%

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

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
III C	In transit metastaze	Citološka punkcija Slikovne preiskave Rtg/CT prsnega koša CT abdominalna 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 <i>dermatolog</i> 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 CZS	Citološka punkcija Slikovne preiskave Rtg/CT prsnega koša UZ/CT/MR abdominalna PET-CT Krvne preiskave Ostale slikovne preiskave ob simptomih in znakih	Paliativno: Sistemsko zdravljenje Obsevanje Kirurgija ali Simptomatsko zdravljenje	Ob simptomih in znakih	<5 %

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IV	Oddaljene metastaze z CZS	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 vnos nove osebe

Ime:
 Priimek:
 Deklirski Priimek:
 ZZZZ številka:
 EMŠO:
 Datum rojstva: 10. 2. 2010

Osnovni pregled v aplikaciji

Oseba: Poročila: MELANOM

Ime: Priimek:

Datum pato vnosa: 10. 2. 2010 do: 10. 2. 2010 Patolog:
 Datum klin. vnosa: 10. 2. 2010 do: 10. 2. 2010 Klinik:

NOV IR PRIMEK	ŠT. MELANOMA	DATUM PATO ZAPISA	DATUM KLIN. ZAPISA	STATUS PATOLOG	KLINIK

Obrazec za patologe

Ime Priimek, 12.05.1945, melanom št. 2 Shrani Avtoriziraj Brisk Prekliči

Patolog: Shrani Avtoriziraj Brisk Prekliči

Datum vnosa: 11. 2. 2010

Patolog:
 Lokacija:
 Naloga vnosa:

Tip:
 Številka hist. za Difer.:
 Gleba in. za Birellow:

RASPOLRAVA KAS
 Na
 Priznata
 poverljive razloži tip
 tip kerat. maligne
 atipičnega keratinizirane tip
 nekeratinizirane tip
 Ni mogoče oceniti zaradi:

VERTIKALNA KAS
 Na
 Priznata
 epitelialnočasni tip
 vrtilnočasni tip
 melanocelnočasni tip
 Ni mogoče oceniti zaradi:

MELANOMIZACIJA
 Na
 Priznata, Simil.
 Ni mogoče oceniti zaradi:

Pigmentacija:
 Leukocitna infiltracija v keratin:
 Regresija:

Priimek:
 Številka vnosa:

Viskularna invazija:
 Rast:

Perivascularna invazija:
 Subtilni neovaskularizirani:

SPIRILANČNI MELANOCITNI NEVIS
 Na
 Priznata
 epitelialni
 atipični
 keratinizirani
 atipični
 atipični
 atipični
 Ni mogoče oceniti zaradi:

Številka hist. vzorca:

Odstavek:
 Odstavek:
 Kuga vzorca keratin:
 Številka primerne keratin:

Obrazec za klinike

Patologija Klinik	
Klinik: <input type="text"/>	
BIOPSIA SENTINEL BEZGAVKE	RADIOTERAPIJA
<input type="radio"/> Ne <input type="radio"/> Da	<input type="radio"/> Ne
Datum biopsije: 10. 2.2010 <input type="text"/>	<input type="radio"/> Pooperativna
Interval od primarne etc. do biop: <input type="text"/> dnevi...	<input type="radio"/> Radikalna
Operator: <input type="text"/> Ima li primel, iz šifra? <input type="text"/>	<input type="radio"/> Palliativna
Število bezgavnih loč: <input type="text"/>	ADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE
INTERVALNE SENTINEL BEZGAVKE	<input type="radio"/> Ne
<input type="radio"/> Ne <input type="radio"/> Da	<input type="radio"/> Interferon
Število sentinel bezgavk: <input type="text"/>	<input type="radio"/> Ostalo
Histologija sentinel bezgavk: <input type="text"/>	
Število pozitivnih sentinel bezgavk: <input type="text"/>	
KOMPLETNA LIMFADENEKTOMIJA	
<input type="radio"/> Ne <input type="radio"/> Da	
Število odstranjenih bezgavk: <input type="text"/>	
Št. pozitivnih nesentinel bezgavk: <input type="text"/>	
NEVUSNE INKLUZIJE	
<input type="radio"/> Ne <input type="radio"/> Da	



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

KATEDRA ZA ONKOLOGIJO
SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
Sekcija internistične onkologije

Se zahvaljuje glavnemu sponzorju

Schering-Plough CE AG

ter

ostalim sponzorjem

Glaxo Smith Kline, Boeringer Ingelheim, Astra Zeneca, Merck,
Amgen, Pharmaswiss, Novartis, Roche in Teva

pri organizaciji Šeste šole o melanomu