

DESETA ŠOLA O MELANOMU

dne 21. marec 2014

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

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

Organizacijski in Strokovni odbor: Janja Ocvirk, Primož Strojan, Marko
Hočevár

12-01

SOLA 6

nekonane

10; 2014



uvr. 16153

DESETA ŠOLA O MELANOMU

dne 21. marca 2014

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

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

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

PROGRAM:

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

12.45 – 13.30	<u>Kosilo</u>
13.30 – 13.50	<u>Sistemsko adjuvantno zdravljenje melanoma</u> doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med. (Sponzorirano predavanje MSD)
13.50 – 14.10	<u>Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma</u> doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med. (Sponzorirano predavanje MSD)
14.10 – 14.30	<u>Klinična pot obravnave bolnika z melanomom in multidisciplinarni pristop k zdravljenju</u> prof. dr. Marko Hočevár, dr. med. doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
14.30 – 14.45	<u>Razprava</u>
14.45 – 15.00	<u>Odmor</u>
15.00 – 17.30	<u>Predstavitev kliničnih primerov bolnikov</u>
~ <u>Z vidika dermatologa (30 min):</u> Primer 1: Aleksandra Dugonik, dr. med. Primer 2: Katarina Šmuc Berger, dr. med.	
~ <u>Z vidika kirurga (30 min):</u> Primer 3: dr., Nebojša Glumac, dr. med. Primer 4: prof. dr. Marko Hočevár, dr. med.	
~ <u>Z vidika internista onkologa (30 min):</u> Primer 5: mag. Tanja Mesti, dr.med., Primer 6: mag. Martina Reberšek, dr. med., Nežka Hribernik, dr. med. Primer 7: Marko Boc, dr. med.; doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med.	
~ <u>Z vidika radioterapevta (30 min):</u> Primer 8: prof. dr. Primož Stroján, dr. med. Primer 9: mag Uroš Smrdel, dr. med	
~ <u>Primer bolnika z limfedemom (15 min):</u> Primer 10: asist. Tanja Ručigaj Planinšek, dr. med.	
~ <u>Primer elektrokemoterapije (15 min):</u> Primer 10: dr. Nebojša Glumac, dr. med., prof. dr. Gregor Serša	
17.30 – 18.00	<u>Razprava in zaključki</u>



Praktični pristop k pregledu pacienta
s pigmentnimi spremembami na koži

ALEKSANDRA DUGONIK
Oddelek za kožne in spolne bolezni
UKC Maribor

odkrivanje melanoma v zgodnjem stadiju



diagnostične in terapevtske odločitve na osnovi:

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



diagnostične in terapevtske odločitve na osnovi sodobnih epidemioloških spoznanj

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM



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

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: 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:

Melanocitni nevusi

- faktor tveganja za razvoj KM = linearno narašča s številom melanocitnih nevusov
- delitev števila nevusov na skupine do 10, 50, 100 in več kot 100: v vsaki nadaljnji skupini se relativno tveganje podvoji

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

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM :

Maligna transformacija melanocitnih nevusov (N + melanomi)

- redke pojav
1: 200.000 nevusov na leto pri ljudeh 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)
tanjše 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, Söyler 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 oboleni 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 dermatologists and Newton Bishop JA, Corrie PG, Evans J, Gore M, 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 ≥ 20 cm imajo tveganje za pojav KM > 100
- ni uporabnih raziskav, ki bi opredelile tveganje za pojav KM v srednje velikih KMN ($\geq 1,5$ do 20cm)
- tveganje za pojav KM v malih KMN ($< 1,5$ 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
Carl P, Salvin C. Melanocytic nevi. In: Williams H, ed. Evidence-based dermatology. 2nd ed. Blackwell Publishing, Oxford 2008; 339

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

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

KM in druge oblike kožnega raka

• nemelanomske oblike raka : tveganje zmerno povečano, cca 4

Dejavnik
tveganja
za razvoj KM:

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

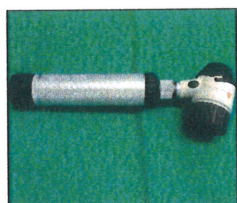
Aktinične
okvare kože

Garbe C, 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.

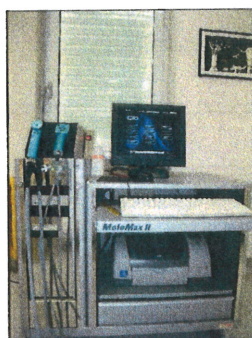
diagnostične in terapevtske odločitve ob
sodobni organizaciji dela



Kaj je dermoskopija ?



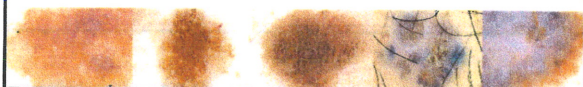
... je tehnika optične povečave in dodatne osvetlitve zgornjih plasti kože, ki omogoča ogled morfoloških struktur v koži



Strukture v koži

Unna (1885):

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



dermatoskopija

NI NADOMESTEK HISTOLOGIJE

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



primarna in sekundarna preventiva



Primarna preventiva



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



"Soproga je bila tista, ki ga je opozorila na nevsikdanje zamerje, vendar se na njena priporočila, naj obišče dermatologa, na začetku ni odzval. Ker je kot vsaka mlada mama pogosto preveč začetnika do svoje družine, jo je jemal nekoliko z rezervo. Prvo resnejše opozorilo so prinesle fotografije malignih znamenj. Mi si jih je ogledal v službi"

Jan Udeman, 32-letni očka dvih deklic

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

Epidemiološka študija /Queensland / vzorec 3772 bolnikov s KM

Carl F. Skov, C. Melanocyte nom. in Williams H. ed Evidence-based dermatology, 2nd ed Blackwell Publishing Oxford 2008, 339

Priporočila za zakonsko omejitev uporabe solarijev
ZSD, maj 2002



2014/05/10 10:10:10

1. Zakonodajna agencija Republike Slovenije
2. Ministrstvo za zdravje
3. Ministrstvo za delo, družino, socialne zadeve in enake možnosti
4. Ministrstvo za šolstvo in šport
5. Ministrstvo za kmetstvo, gozdarstvo in prehrano
6. Ministrstvo za infrastrukturo
7. Ministrstvo za okolje in prostor
8. Ministrstvo za regionalni razvoj
9. Ministrstvo za turizem
10. Ministrstvo za kulturo
11. Ministrstvo za visoko šolstvo
12. Ministrstvo za mladostništvo
13. Ministrstvo za šolstvo in šport
14. Ministrstvo za kmetstvo, gozdarstvo in prehrano
15. Ministrstvo za infrastrukturo
16. Ministrstvo za okolje in prostor
17. Ministrstvo za regionalni razvoj
18. Ministrstvo za turizem
19. Ministrstvo za kulturo
20. Ministrstvo za visoko šolstvo
21. Ministrstvo za mladostništvo
22. Ministrstvo za šolstvo in šport
23. Ministrstvo za kmetstvo, gozdarstvo in prehrano
24. Ministrstvo za infrastrukturo
25. Ministrstvo za okolje in prostor
26. Ministrstvo za regionalni razvoj
27. Ministrstvo za turizem
28. Ministrstvo za kulturo
29. Ministrstvo za visoko šolstvo
30. Ministrstvo za mladostništvo
31. Ministrstvo za šolstvo in šport
32. Ministrstvo za kmetstvo, gozdarstvo in prehrano
33. Ministrstvo za infrastrukturo
34. Ministrstvo za okolje in prostor
35. Ministrstvo za regionalni razvoj
36. Ministrstvo za turizem
37. Ministrstvo za kulturo
38. Ministrstvo za visoko šolstvo
39. Ministrstvo za mladostništvo
40. Ministrstvo za šolstvo in šport
41. Ministrstvo za kmetstvo, gozdarstvo in prehrano
42. Ministrstvo za infrastrukturo
43. Ministrstvo za okolje in prostor
44. Ministrstvo za regionalni razvoj
45. Ministrstvo za turizem
46. Ministrstvo za kulturo
47. Ministrstvo za visoko šolstvo
48. Ministrstvo za mladostništvo
49. Ministrstvo za šolstvo in šport
50. Ministrstvo za kmetstvo, gozdarstvo in prehrano
51. Ministrstvo za infrastrukturo
52. Ministrstvo za okolje in prostor
53. Ministrstvo za regionalni razvoj
54. Ministrstvo za turizem
55. Ministrstvo za kulturo
56. Ministrstvo za visoko šolstvo
57. Ministrstvo za mladostništvo
58. Ministrstvo za šolstvo in šport
59. Ministrstvo za kmetstvo, gozdarstvo in prehrano
60. Ministrstvo za infrastrukturo
61. Ministrstvo za okolje in prostor
62. Ministrstvo za regionalni razvoj
63. Ministrstvo za turizem
64. Ministrstvo za kulturo
65. Ministrstvo za visoko šolstvo
66. Ministrstvo za mladostništvo
67. Ministrstvo za šolstvo in šport
68. Ministrstvo za kmetstvo, gozdarstvo in prehrano
69. Ministrstvo za infrastrukturo
70. Ministrstvo za okolje in prostor
71. Ministrstvo za regionalni razvoj
72. Ministrstvo za turizem
73. Ministrstvo za kulturo
74. Ministrstvo za visoko šolstvo
75. Ministrstvo za mladostništvo
76. Ministrstvo za šolstvo in šport
77. Ministrstvo za kmetstvo, gozdarstvo in prehrano
78. Ministrstvo za infrastrukturo
79. Ministrstvo za okolje in prostor
80. Ministrstvo za regionalni razvoj
81. Ministrstvo za turizem
82. Ministrstvo za kulturo
83. Ministrstvo za visoko šolstvo
84. Ministrstvo za mladostništvo
85. Ministrstvo za šolstvo in šport
86. Ministrstvo za kmetstvo, gozdarstvo in prehrano
87. Ministrstvo za infrastrukturo
88. Ministrstvo za okolje in prostor
89. Ministrstvo za regionalni razvoj
90. Ministrstvo za turizem
91. Ministrstvo za kulturo
92. Ministrstvo za visoko šolstvo
93. Ministrstvo za mladostništvo
94. Ministrstvo za šolstvo in šport
95. Ministrstvo za kmetstvo, gozdarstvo in prehrano
96. Ministrstvo za infrastrukturo
97. Ministrstvo za okolje in prostor
98. Ministrstvo za regionalni razvoj
99. Ministrstvo za turizem
100. Ministrstvo za kulturo

preventiva
na
primarni ravni

- **lastno izobraževanje**
nepravilna obravnava suspektih lezij na koži s strani zdravnikov
- **načrtno vzpodbujanje samopregledovanja kože**
- **poznavanje strokovnih smernic za obravnavo bolnika s suspektno lezijo na koži oz. po KM**
- **presejalni pregledi?**
skupne posameznikov s povečanim tveganjem za razvoj KM
znane? stroški?

sekundarna
preventiva
s strani
dermatologov

- **diagnostika suspektih 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	JETRO	REDNO
Čas obravnave	Isti dan	V enotni teden	V treh mesecih	V šestih mesecih
Način napotitve	z urgentno napotnico oziroma z oznako NUJNO (podpis zdravnika)	z redno napotnico z oznako HITRO (podpis zdravnika)	z redno napotnico z oznako JETRO (podpis zdravnika)	z redno napotnico

N
A
P
O
T
I
T
E
V

Diagnoza	Obrazložna napotitev	Izjava	Opomba
Suspektni melanom	NUJNO		
Suspektno znamenje		HITRO (s pripisom, da sum na MMH)	Glode na triažiranje napotnic bo pregledan takoj ali klican na takojšen pregled
Suspektno znamenje		s pripisom, da sum na MMH	Glode na triažiranje napotnic bo pregledan takoj ali klican na takojšen pregled

N
A
P
O
T
I
T
E
V

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA ODEBELAVA	VARNOŠČNI ROB PRI REKURVENCIJI	DOBATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREŽIVELJ
0 (N 211)	Melanom na proseku kože molekular	ni potrebna	vivo smeti	Samo dolga	Ležanje radeo - krono 1x po obsegu v 1 mesecu Ostala koda - damaolog (2x leto prvih 5 let, nato 1x leto do konca življenja) 1 obsevanje 1x mesecu po obsegu	95%
IA	Tumor debel ali manj, brez razjede	Ob simptomih - RTG PC - IZ - biopsija kože - biopsija - punkcija	vivo smeti	Samo dolga	Ležanje radeo - krono 1x po obsegu v 1 mesecu Ostala koda - damaolog (2x leto prvih 5 let, nato 1x leto do konca življenja) 1 obsevanje 1x mesecu po obsegu	~95%
IIA	NAPOTITEV NA ONKOLOŠKI INŠTITUT izobila cesta 2, 1000 Ljubljana, Informacije na tel. 01 5879 1370					

NAPOTITEV

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA ODEBELAVA	VARNOŠČNI ROB PRI REKURVENCIJI	DOBATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREŽIVELJ
III	Tumor debel ali manj, z razjedo - Tumor debel 1/2 do 2, brez razjede	Ob simptomih - RTG PC - IZ - biopsija kože - biopsija - punkcija	Široka obsega in BVR do 3 mesece po diagnostični obsegu melanoma	BVR poz. nalaza postopki stadij III	Pri onkologu Ostala koda - damaolog (2x leto prvih 5 let, nato 1x leto do konca življenja) 1 obsevanje 1x mesecu po obsegu	40% 40%

NAPOTITEV

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA ODEBELAVA	VARNOŠČNI ROB PRI REKURVENCIJI	DOBATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREŽIVELJ
II					Pri onkologu Ostala koda - damaolog (2x leto prvih 5 let, nato 1x leto do konca življenja) 1 obsevanje 1x mesecu po obsegu	45 do 70%
IIA	T 101 - z razjedo - T 101 - brez razjede	Ob simptomih - RTG PC - IZ - biopsija kože - biopsija - punkcija	Široka obsega in BVR do 3 mesece po diagnostični obsegu melanoma	BVR poz. nalaza postopki stadij III	Pri onkologu Ostala koda - damaolog (2x leto prvih 5 let, nato 1x leto do konca življenja) 1 obsevanje 1x mesecu po obsegu	~70% ~70%
IB	T 101 - z razjedo - T 1 - brez razjede	Ob simptomih - RTG PC - IZ - biopsija kože - biopsija - punkcija	Široka obsega in BVR do 3 mesece po diagnostični obsegu melanoma	BVR neg. in tumor ali z razjedo na BVR BVR poz. nalaza postopki stadij III	Pri onkologu Ostala koda - damaolog (2x leto prvih 5 let, nato 1x leto do konca življenja) 1 obsevanje 1x mesecu po obsegu	~67% ~67%
IB+	T 1 - z razjedo	Ob simptomih - RTG PC - IZ - biopsija kože - biopsija - punkcija	Široka obsega in BVR do 3 mesece po diagnostični obsegu melanoma	BVR neg. in tumor ali z razjedo na BVR BVR poz. nalaza postopki stadij III	Pri onkologu Ostala koda - damaolog (2x leto prvih 5 let, nato 1x leto do konca življenja) 1 obsevanje 1x mesecu po obsegu	~67% ~67%

NAPOTITEV

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBDELAVA	VARNOSTNI ROK PRI REKURZIVU	DODATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREŽIVELJE
III					Individually pri dermatologu	27 do 69%
III	IVb poživna	RTG prsnih organov, KKS, jemi testi Ostale preiskave ob simptomi	Posledje benignih lezi	HN ali obsevanje	Individually pri dermatologu	
III	Klinično poživna stadij	Biopsija s tanko iglo, RTG prsnih organov, CT možganov, Ostale preiskave ob simptomi	Šeča določaja + določaja benignih lezi	Obsevanje kože so zajete vsi let 3 kognitivni ali vsi let ali preoblikuje kopanje	Individually pri dermatologu	
III	In-tranzit	Biopsija s tanko iglo, RTG prsnih organov, Ostale preiskave ob simptomi	Posledje limfne dilecije, ki je mogoče, včas obsevanje "stomatološko" zdravljenje stomatološko poživna ali infekcija		Individually pri dermatologu	

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBDELAVA	VARNOSTNI ROK PRI REKURZIVU	DODATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREŽIVELJE
IV					Individually pri dermatologu	7 do 19%
IV	Tumor limfne dilecije, bolezni so je razširila na odljudna organe, na pravo glavo, jeto	Biopsija s tanko iglo, RTG prsnih organov, LDH Ostale preiskave ob simptomi "CT, PET, MRI"	Druzi malignih zavodov	Sistemska zdravljenja		
IV	Tumor limfne lezi določaja, bolezni so je razširila na v možgane	Biopsija s tanko iglo, RTG prsnih organov, LDH Ostale preiskave ob simptomi "CT, PET, MRI"	Maligni zavodi	Sistemska zdravljenja ali razširja malignih zavodov ali obsevanje glave		

Diagnoza	Obsevanje neoplasme	Opomba	Opomba
Suspektni melanom	HITRO		
Pigmentni nevusi	REDNO	1. HITRO: -visoko tveganje za melanom (pozitivna osebna ali družinska anamneza) 2. NUJNO: -sum na melanom 1. HITRO: - v 1 mesecu 2. HITRO: -če je nevus večji od 6 cm ali na izjemno neugodnih lokacijah (obraz, roka, stopalo, spolovilo) 1. NUJNO: -sum na melanom	
Kongenitalni nevusi	REDNO		
Poškodba pigmentnega nevusa	REDNO		
Nemelanomski kožni rak: -SCC -BCC -drugi	REDNO	1. HITRO: -hitro večanje tumorske ali tumor v področju obraza	

N
A
P
O
T
I
T
E
V

Nerizični BCC:

- ⊗ dermatolog: terapija
- ⊗ osebni zdravnik nadaljne kontrole

Srednje rizični BCC:

- ⊗ dermatolog: 1x/letno, 3 leta

Visoko rizični BCC:

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

N
A
P
O
T
I
T
E
V

SCC:

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

Visoko rizični SCC:

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

N
A
P
O
T
I
T
E
V

Posamezne AK:

- ⊗ dermatolog: terapija
- ⊗ osebni zdravnik nadaljne kontrole

Več AK:

- ⊗ dermatolog individualno; 1x/letno

Diagnoza	Obsežna napetiv	Izjava	Opomba
Suspektni melanom	NUJNO		
Pigmentni nevusi	REDNO	1. HITRO: -visoko tveganje za melanom (pozitivna oseba ali družinska anamneza) 2. NUJNO: -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)	
Postkodna pigmentnega nevusa	REDNO	1. NUJNO: -sum na melanom	
Nemelanomski kožni rak: -SCC -BCC -drugi	REDNO	1. HITRO: -hitro večanje tumorja ali tumor v področju obraza	
Prekancerotne: aktinčne karatose	REDNO		

Šola prepoznavanja melanoma in drugih kožnih tumorjev: pomlad 2012, predavalnica DK

Program

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

Slikovne preiskave pri bolnikih z malignim melanomom

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

Oktobar 2012

Slikovne preiskave pri MM

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

Slikovne preiskave

Morfološke :

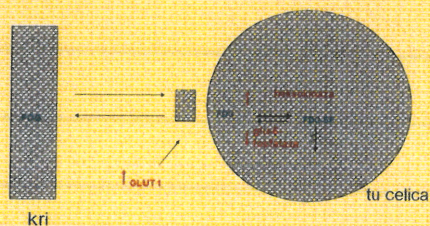
- ◊ UZ
- ◊ Rtg
- ◊ CT
- ◊ MR

Funkcionalne:

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

PET/CT

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



Z dovoljenjem dr. Vidgar

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

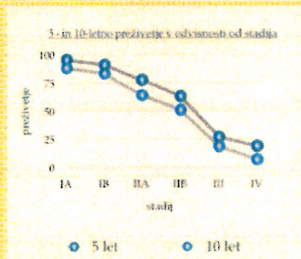


PET/CT- lažno negativno kopičenje

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

Napovedni dejavniki -MM

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



Postopek ob sumu na MM

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



Pomen UZ preiskave

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

UZ- primarni MM

UZ-preiskava primarne pigmentne lezije ne more nadomestiti kliničnega pregleda.

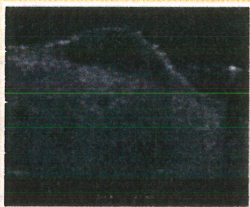
Na UZ-preiskavo naj bodo napoteni le bolniki, ki imajo po dermoskopskem pregledu PKL, sumljivo za MM

UZ-izmera debeline primarnega MM je objektivna metoda z visoko ponovljivostjo med različnimi preiskovalci.

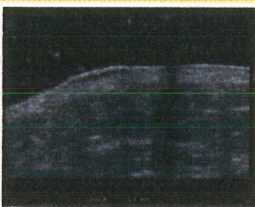
Dermoskopija in UZ nista metodi, s katerima lahko vedno razlikujemo benigne pigmentne lezije od MM.

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

UZ – primarni MM



4 mm



0.4 mm

UZ izgled MM

Biopsija varovalne bezgavke(SNB)

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

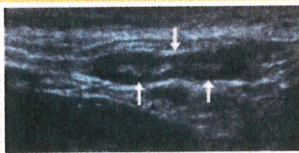
Morton et al Arch Surg. 1992

UZ bezgavčne lože

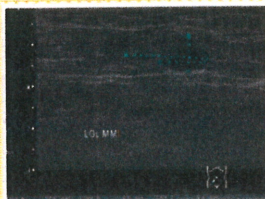
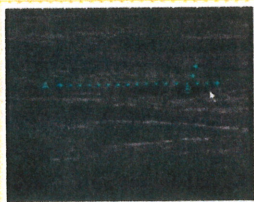
- ❖ Neinvazivna metoda
- ❖ Relativno poceni
- ❖ Dostopna
- ❖ Izmerimo največji premer bezgavke
- ❖ Odvisna od izvajalca

UZ- Benigna bezgavka

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



Maligna bezgavka



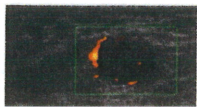
Maligna bezgavka



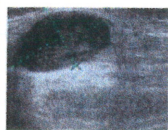
reaktivna bezgavka



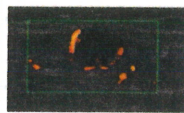
lokalno zadebeljen korteks



asimetričen hilus



spremenjeno razmerje D/S



periferna prekrvavitv

UZ- bezgavčna loža

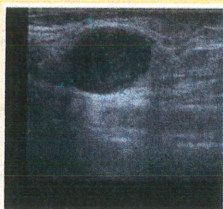
- ❖ 10-15% bolnikov z MM ima zasevke v bezgavkah
- ❖ 5-10% bolnikov lahko prihranimo en operativni poseg
- ❖ Metastaze < 2 - 4 mm UZ niso vidne (teh je večina)
- ❖ Različni rezultati med študijami

Rossi *et al.* J. Clin. Oncol. 2003

Stattin *et al.* Ann. 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

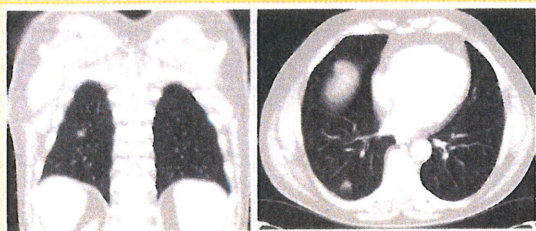


Baron *et al.* J. Clin. Oncol. 2000

Wolf *et al.* Ann. Surg. Oncol. 2005

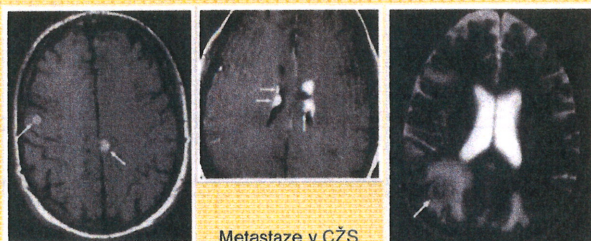
Ponovitev bolezni- CT

MM najpogosteje zaseva v pljuča



CT- pljučna metastaza

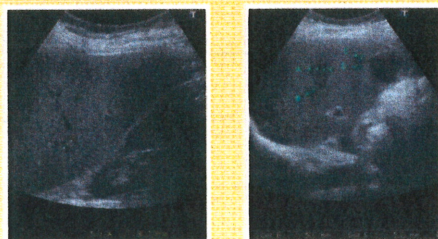
MM- možganske metastaze



Metastaze v CŽS
49-73%

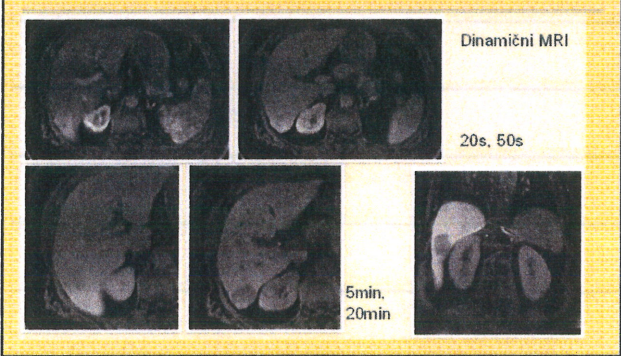
©2001 by Radiological Society of North America

Ponovitev bolezni- UZ

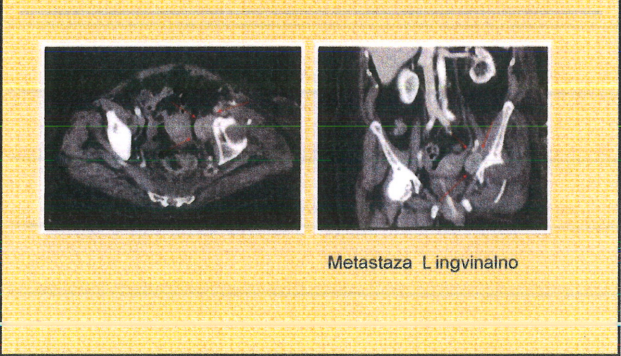


UZ – jetrne metastaze

MM – ponovitev bolezni



Ponovitev bolezni - CT



RECIST- ocena odgovora na th

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

Vloga patologa v diagnostiki malignega melanoma

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

Inštitut za patologijo
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
Ljubljana

Pregled predavanja

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

Nekaj dejstev o melanocitnih lezijah

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

Najpogostejši vzroki neustreznih diagnoz

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

Melanocitne spremembe ne dajejo ustreznih patoloških učbenikov

Kaj vsebuje idealen izvid patologa

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

Kaj patolog potrebuje za ustrezno diagnozo?

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

Pri melanocitnih lezijah se izogibamo

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

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

Melanocitni nevusi na posebnih mestih

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

Klinični podatki so
KLJUČNI
za ustrezno vrednotenje
histoloških vzorcev

Melanom

Maligni tumor melanocitov

Mesto vznika

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

Melanom lahko vznikne

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

Melanom praviloma
vznikne
znotraj epidermisa.

Primarni intradermalni melanomi
So izjemno redki!!!

Histološki kriteriji malignosti

Epidermalni del

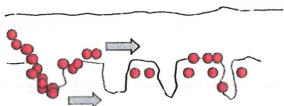
- Nesimetričnost
- Neostro omejenost
- Neenakomerno velika gnezda
- Velika gnezda s stanjšanim epidermisom
- Posamezni melanociti
- **Lentiginozna rast**
- **Pagetoidna rast**
- **Atipični melanociti**
- **Veliki nukleoli**

Dermalni del

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

Melanom - koncept radialne faze rasti

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



- ni tvorbe nodusa
- odlična napoved bolezni !!!

Radialna faza rasti

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

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

Klinično-patološki podtipi

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

Klinični podtip ne vpliva na izid bolezni

Terminologija

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

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

Katere podatke vsebuje
histopatološki izvid
pri malignem melanomu?

[illegible]

Koža, lokacija: Maligni melanom

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

Debelina melanoma (Breslow)

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

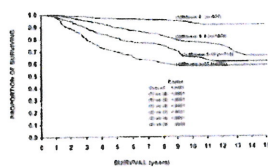
Ulceracija

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

Število mitoz (za melanome v vertikalni fazi rasti)

- Število na 1 mm²
- Zelo pomemben neodvisni napovedni dejavnik

1402 CASIR, Brack VL, 2001, Volume 17, Number 4



Azzola MF et al, 2003

Mitotična aktivnost

- Določitev nujna na vseh primarnih melanomih
- Poiščemo področje v dermisu z največjim številom mitoz, izrazimo s celo številko
- Preštejemo mitoze v tem polju in sosednjih poljih, do skupne površine 1mm²
- Ne izražamo več števila mitoz na 10 vidnih polj
- Ne izražamo povprečnega števila mitoz na mm²

Klasifikacija melanoma glede na T

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

Regresija

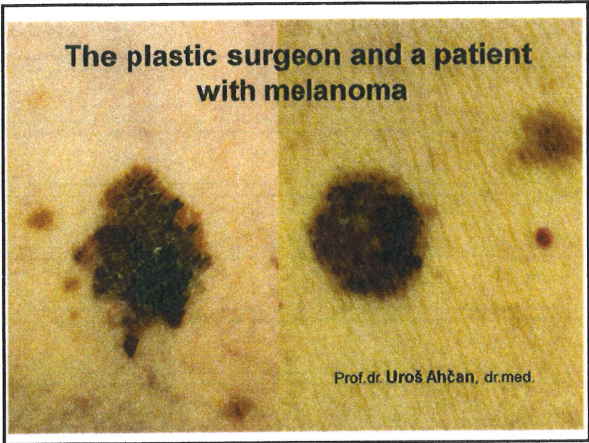
- Izginevanje melanomskih celic v dermisu
- Fibroza
- Vnetje
- Pomnožene drobne žile
- Melanofagi in inkontinenca melaninskega pigmenta
- Napovedni pomen ?

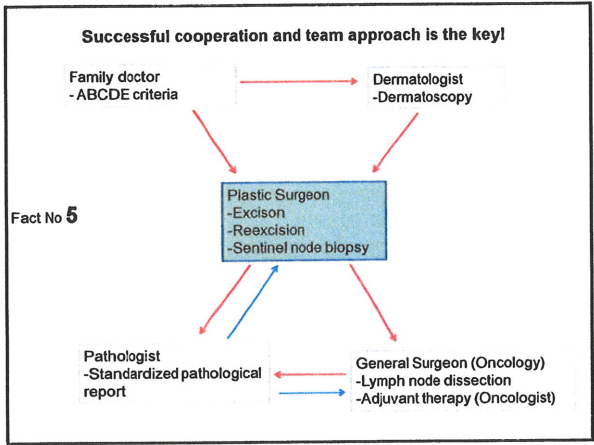
Primer histološkega izvida za bolnika z melanomom

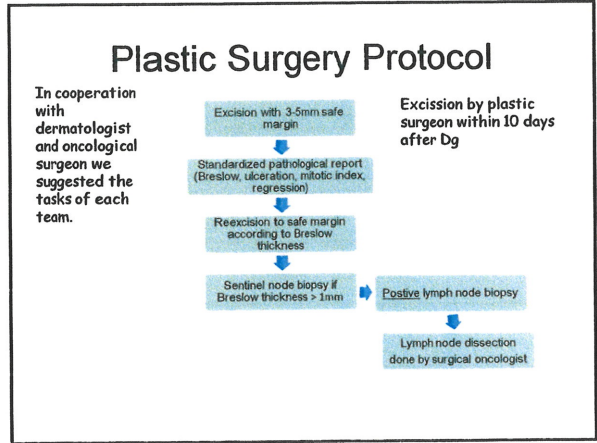
- Koža desne rame, ekscizija: Maligni melanom, Clark III, globina invazije 0,6 mm (Breslow). Prisotna je radialna rast površinsko rastočega tipa. Prisotna je vertikalna rast epitelioidno-celičnega tipa. V dermalni komponenti je 1 mitoza na mm². Ni ulceracije. Pigmentacija tumorja je blaga. V bazi tumorja ni limfocitne infiltracije. Ni zankov regresije tumorja. Prisoten je spremljajoč mešani (compound) melanocitni displastični nevus. Ni vaskularne invazije. Ni satelitskih mikroinfiltratov. Stranski kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani. Tumor je oddaljen 5,5 mm od stranskega resekcijskega roba. Kirurški rob v globini ni tumorsko infiltriran. Koža zunaj tumorja je brez posebnosti. pT1b

Sklepi

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

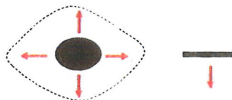






Safe margin

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



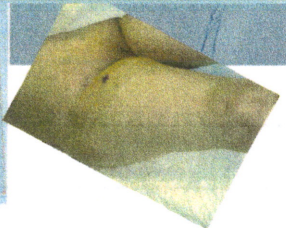
Sentinel node biopsy

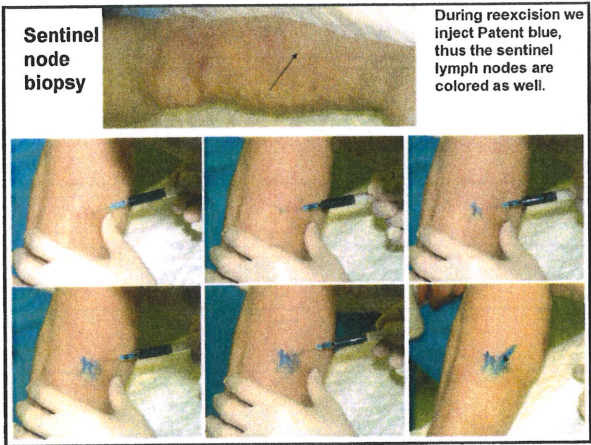
- Done within 3 months after primary excision if Breslow thickness is >1 mm.

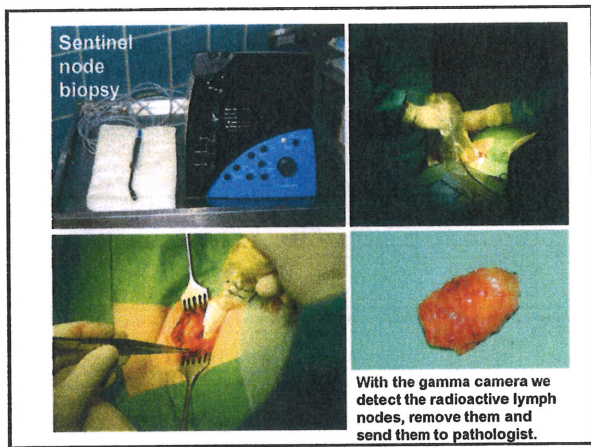
Nuclear medicine report

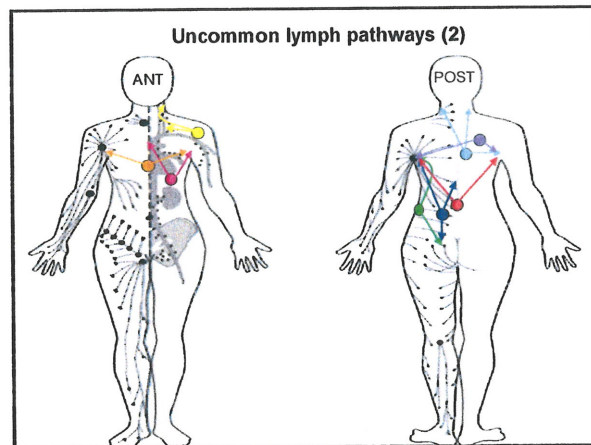
In lymphoscintigraphy a radioactive substance is injected into the skin near the scar from primary excision.

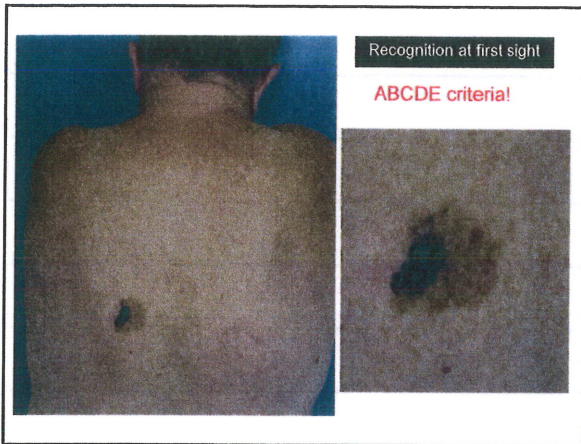
The radioactive substance flows through the lymph ducts and is taken up by lymph nodes. It is used to find the sentinel lymph node (the first node to receive lymph from a tumor), which may be removed and checked for tumor cells.







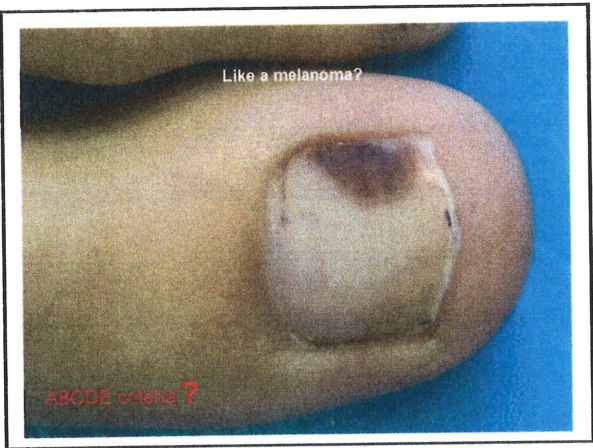




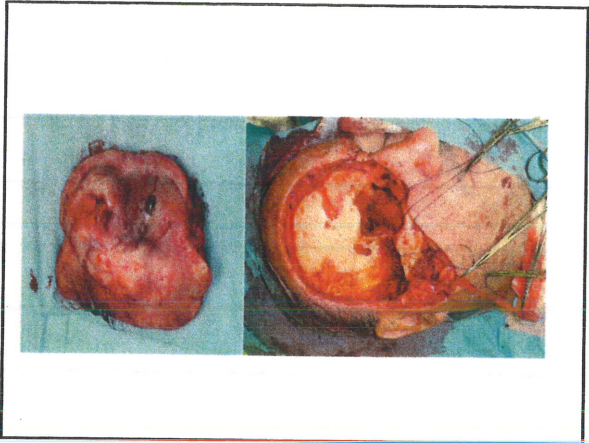








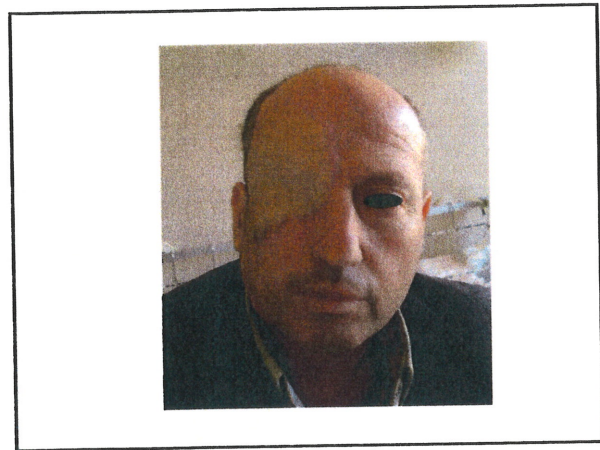


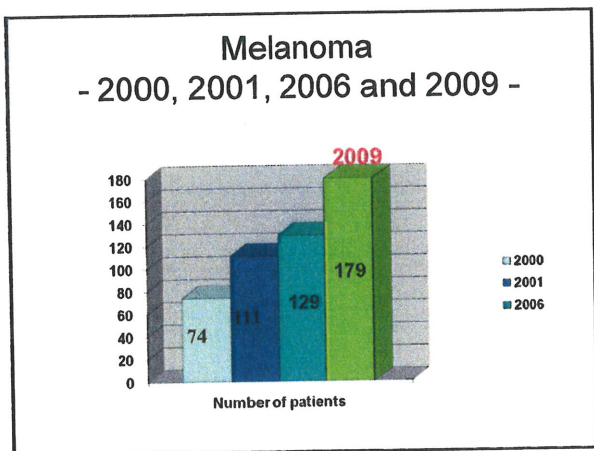




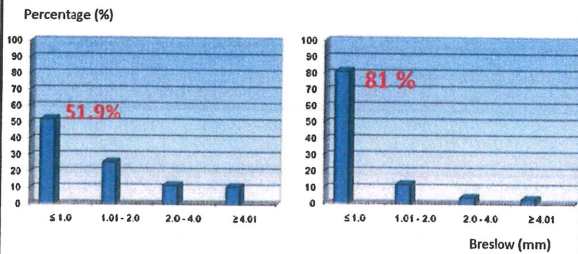








Melanoma 2006 & 2009
- Breslow -



Conclusion

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

Conclusion

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

Maligni melanom – kirurško zdravljenje

Marko Hočevar
Onkološki inštitut

Melanom - kirurgija

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

Primarna lezija

- Ekscizijska biopsija
 - Varnostni rob 2-5 mm
- Incizijska biopsija/punch biopsija
 - Celotna debelina najbolj suspektne delo
- 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
- [Halqah PI](#) 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%)
 - 8 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

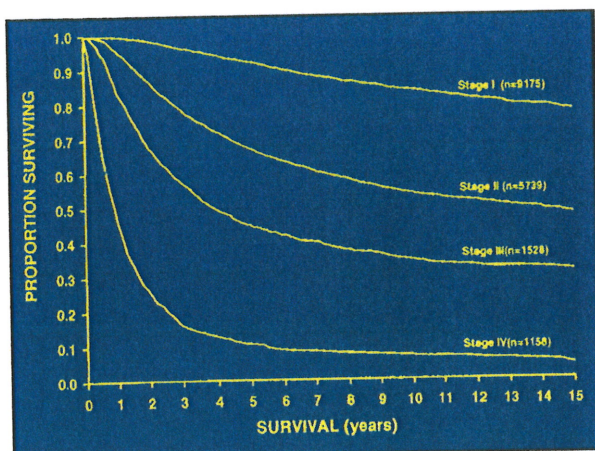
Melanom - kirurgija

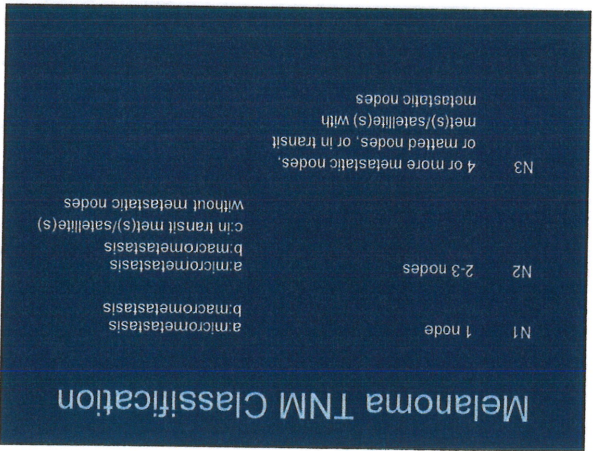
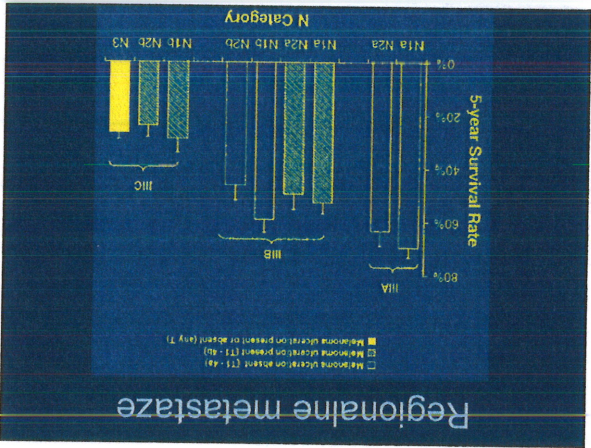
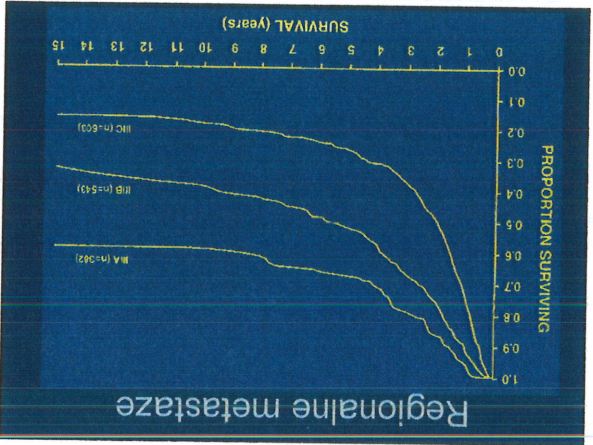
- Primarna lezija
- Regionalne bezgavke
- In transit metastaze
- Oddaljene metastaze

Melanom – regionalne metastaze

- Najpomembnejši prognostični dejavnik
- 65% bolnikov → sistemski razsoj

Shaw HM. Pathology 1985; 17: 271-274





Regionalne metastaze

Klinično ugotovljene

- Radikalna limfadenektomija
 - En-block odstranitev celotne bezgavčne lože

Klinično okultne

- SLNB (biopsija sentinel bezgavke)

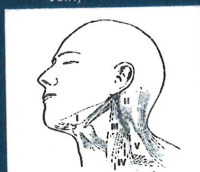
Radikalna limfadenektomija

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

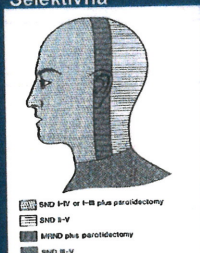
Vratna limfadenektomija

Kompletna

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

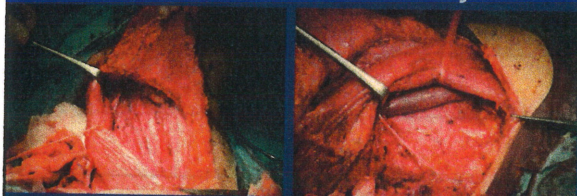


Selektivna



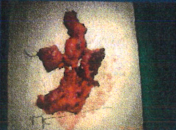
O'Brien CJ. Head&Neck 1995; 17: 232-241.
Shah JP. Am J Surg 1991; 162: 320-323.

Vratna limfadenektomija



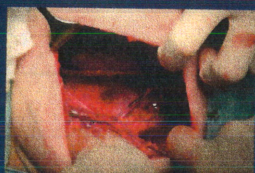
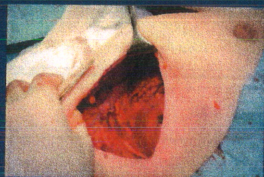
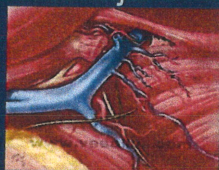
- Nivoji I-III

- Nivoja V, V



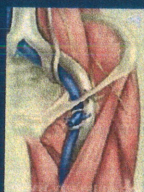
Aksilarna limfadenektomija

- Kompletna
– Nivoji I-III



Ingvinalna limfadenektomija

- Superficialna (ingvinalna)
- Globoka (ingvinoiliakalna)



Biopsija sentinel bezgavke

- Nuklearna medicina
- Kirurgija
- Patologija
- Bolnik



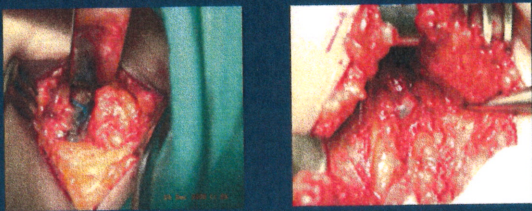
Biopsija sentinel bezgavke

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

19.10.2012

- **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%)*
1.0-2.9	32/41 (78%)
3.0-4.9	7/15 (47%)
5.0-9.9	3/10 (30%)
≥ 10.0	0/4 (0%)

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

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

RADIOBIOLOGIJA
RT DOZA vs. UČINEK

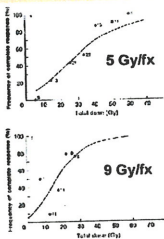


Fig 3. Dose-response relationships in the 5 Gy/fx group (circles) and 9 Gy/fx group (squares). For tumor size of 1.0-2.9 cm, the 9 Gy/fx group with response to 20 Gy is the same as the 5 Gy/fx group with response to 40 Gy. This suggests a higher degree of tumor sensitivity to 9 Gy/fx than to 5 Gy/fx. The curves are sigmoidal and the curves are shifted to the left for 9 Gy/fx.

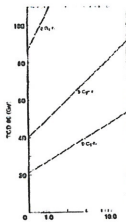


Fig 4. Estimated total dose to control 80% of tumors (TCD₈₀) as a function of tumor size. Lines are given for 2, 5, and 9 Gy/fx. Note that even small lesions require very high doses to obtain a TCD of 80%.

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

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

RADIOBIOLOGIJA
INTRINZIČNA RADIOSENZIBILNOST

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

Handwritten notes on lined paper.

RADIOBIOLOGIJA
FRAKCIONACIJA

Table with 3 columns: Study, <4Gy/odmerek, ≥4 Gy/fx. Rows include Halbermalz, 1976; Overgaard, 1980; Harwood, 1981; Katz, 1981; Strauss, 1981; Doss, 1982; Overgaard, 1986; SKUPAJ; Kostni zasevki; Kožni & bezgavčni zasevki; Možganski zasevki; SKUPAJ.

Povzeto in modificirano iz: Ballo MT, Ang KK. Surg Clin North Am 2003; 83: 323-42.
Trutti A, Peters LJ. Ann Plast Surg 1992; 28: 39-44.

Handwritten notes on lined paper.

RADIOBIOLOGIJA
FRAKCIONACIJA

So visoke doze/fr res učinkovitejše???

- le ena randomizirana raziskava: RTOG 83-05 (Sause et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20: 429-32)
- RT režim (126 bol.): 50 Gy/20 fr vs. 32 Gy/4 fr
- brez razlike v deležu odgovorov na RT (PO+DO ≈ 60%)
- ni podatkov o trajanju odgovorov

➤ Retro/prospektivne raziskave (pooperativna RT):

Table with 5 columns: RAZISKAVA, LOK., ŠT. BOL., D/FR, RECIDIVI. Rows include Corry, 1999; Burmeister, 2006; Chang, 2006.

Handwritten notes on lined paper.

-
- INTRODUCTION
 - RADIOBIOLOGY
 - FRACTIONATION 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



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

Terapija izbora: KIRURGIJA
- LMM ≈90%

RT:

- verjetno izboljšava LM
- se poslabša po radikalni resekciji
- veliki primerni T₀
- primerna T₁ v primeru večinskebovne metastaze
- **najbolj učinkovit način zdravljenja neresektabilne bolezni**
- ni ena odločitev RT sangercalk sega n. 4
- brez vpliva na kozmetiko

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

INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

Po operaciji:

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

INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

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

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

Johnson CR et al. Cancer 1983; 51: 226-32.
Kelly JW et al. Ann Surg 1984; 200: 759-63.
Leon P et al. Arch Surg 1991; 126: 1461-8.
Stevens G et al. Cancer 2000; 85: 82-94.
Cooper JS et al. Cancer J 2001; 7: 499-502

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

Saithery JS et al. World J Surg 1992; 16: 186-99.
Quinn MJ et al. Cancer 1998; 83: 1124-35.

- **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
- perinevralna invazija
- primarni Tu v nosni votlini/obnosnih sinusih

➤ najbolj učinkoviti način zdravljenja
terapijskega režima

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

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

Surgery			Surgery plus radiotherapy		
Author, year ¹²	N	Nodal basin recurrence (%)	Author, year ¹²	N	Nodal basin recurrence (%)
Parotid & neck			Parotid & neck		
Beggs, 1980 ¹³	28	50	Ang et al., 1991 ¹⁴	95	8
Calahan et al., 1989 ¹⁵	247	15	O'Steen et al., 1997 ¹⁶	45	7
O'Steen et al., 1997 ¹⁶	107	19	Shen et al., 2000 ¹⁷	21	14
Shen et al., 2000 ¹⁷	199	14	Ballo et al., 2002 ¹⁸	160	8
Pollock et al., 2001 ¹⁹	41	43	Strujan et al., 2010 ²⁰	45	18
Strujan et al., 2010 ²⁰	42	40	Total	866	10
Total	704	20			
Axilla			Axilla		
Bowdler et al., 1996 ²¹	27	14	Ballo et al., 2002 ¹⁸	80	10
Calahan et al., 1989 ¹⁵	138	15	Braxler et al., 2009 ²²	200	10
Pollock et al., 2001 ¹⁹	116	30	Total	289	10
Kravchenko et al., 2001 ²³	63	10			
Total	619	17			
Grain			Grain		
Bowdler et al., 1996 ²¹	16	8	Ballo et al., 2002 ¹⁸	40	23
Kruse et al., 1987 ²⁴	44	34	Grubisic-Horvat et al., 2011 ²⁵	36	14
Calahan et al., 1989 ¹⁵	274	17			
Hughes et al., 2000 ²⁶	132	19			
Pollock et al., 2001 ¹⁹	93	19			
Kravchenko et al., 2001 ²³	104	34			
Allen et al., 2008 ²⁷	72	8			
Total	757	20			
All sites			All sites		
Bowdler et al., 1996 ²¹	66	15	Burmeister et al., 1995 ²⁸	26	12
Calahan et al., 1989 ¹⁵	1001	16	Corry et al., 1999 ²⁹	42	21
Milner et al., 1992 ³⁰	55	18	Stevens et al., 2000 ³¹	174	11
Morant et al., 1993 ³²	18	52	Cropper et al., 2001 ³³	40	8
Pollock et al., 2001 ¹⁹	253	28	Fukushima et al., 2001 ³⁴	58	16
Mayo et al., 2002 ³⁵	110	11	Chung et al., 2004 ³⁶	54	12
Henderson et al., 2009 ³⁷	108	31	Burmeister et al., 2006 ³⁸	244	7
Agrawal et al., 2009 ³⁹	106	41	Ballo et al., 2006 ⁴⁰	466	9
Total	1777	24	Henderson et al., 2009 ³⁷	123	18
			Agrawal et al., 2009 ³⁹	100	10
			Total	1726	11

Strujan F, Radiol Oncol 2010.

INDIKACIJE
ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

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

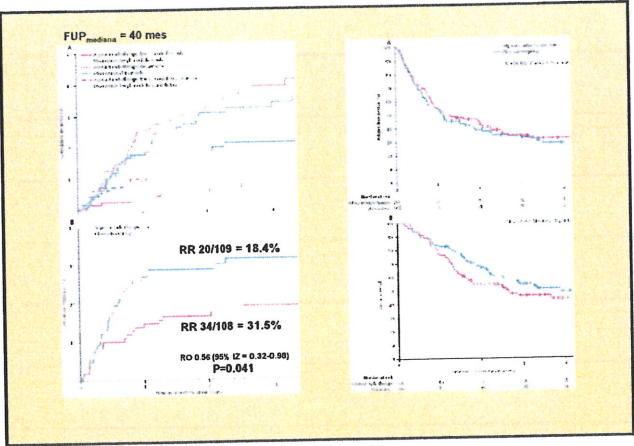
Stadij III,
Visoko tveganje za RR

KRG

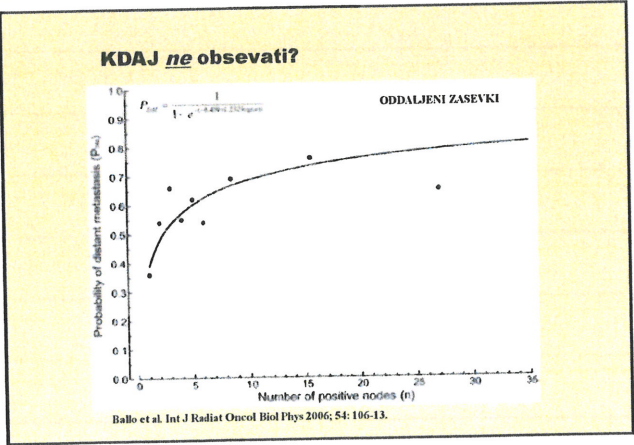
Št. N+:
- parotis ≥1
- vrat/aksila ≥2
- dimlje ≥3
PBK+
Naj. premer:
- vrat/aksila ≥3 cm
- dimlje ≥4 cm

OBS

RT







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 povzroča bolezen

INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

➤ KOŽNI – LIMFATIČNI ZASEVKI

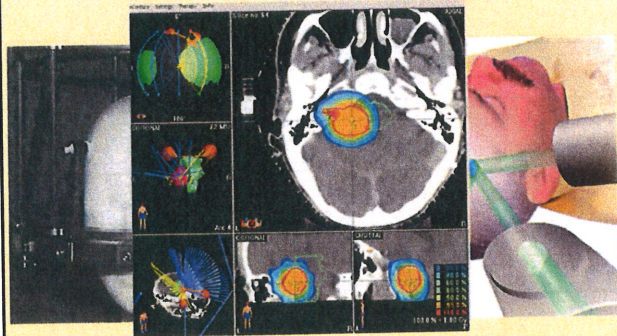
- <1 cm → >85% PO Overgaard J et al, R&O 1986;5:183-92. Bentzen SM et al, R&O 1989;16:169-82.
- >5 cm → <30% PO

➤ MOŽGANSKI ZASEVKI

- multipli: RT možgan + kortikosteroidi Urist M et al, Cancer 1983;51:2153-6.
 - 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;65:899-16.

STEREOTAKTIČNA RADIOKIRURGIJA



INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

➤ KOSTNI ZASEVKI

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

➤ ZASEVKI KI POVZROČAJO KOMPRESIJO HRBTENJAČE

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

• INTRODUCTION

• RADIOBIOLOGY

• FRACTIONATION PATTERN

• XRT DOSE

• INDICATIONS

• OBSEVALNE TEHNIKE

• CONCLUSIONS

RT TEHNIKE

- telekobalt / linearni pospeševalnik / RTG
potoni / elektroni

- RT režimi:

- A/ KURATIVEN NAMEN

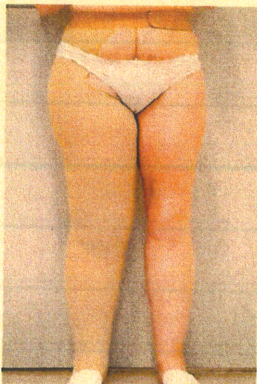
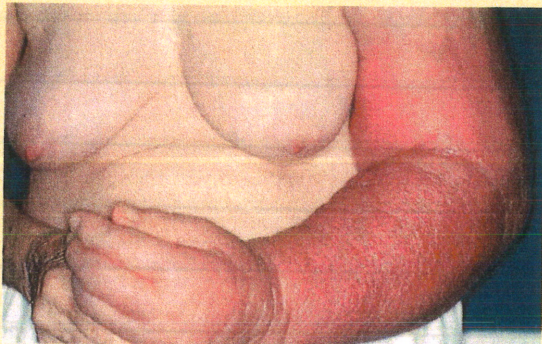
- 6 Gy/fr → TD=30-36 Gy
 - ↑ tveganje za nastanek edema, 2.5 Gy/fr → TD=45-50 Gy
 - 2.0 Gy/fr → TD=60-70 Gy

- B/ PALIATIVEN NAMEN

- višje 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

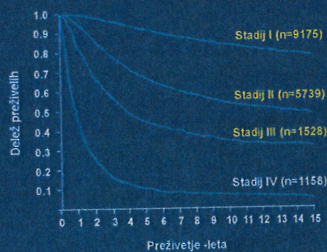
- 1) **KIRURGIJA**
- 2) **Neradikalna KRG in/ali neugodni prognostični dejavniki → ADJUVANTNO zdravljenje**
- 3) **RT = učinkovita (kurativna, paliativna) & varna**

**NEPOGREŠLJIV DEL
MULTIDISCIPLINARNE OBRAVNAVE
BOLNIKOV Z MELANOMOM**

Adjuvantno sistemsko zdravljenje melanoma

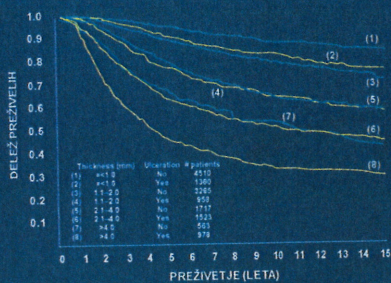
Janja Ocvirk

15-LETNO PREŽIVETJE PO STADIJIH



Reproduced with permission from Bo

15-LETNO PREŽIVETJE GLEDE NA DEEBELINO IN ULCERACIJO



*Stage and 0 only

J Clin Oncol 2001;19:3622-3634

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.

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

Comparison Trial(s)	n	Design	Treatment group	DOS	Primary endpoint	OS
EORTC1804 Koblenz	1431	287	IFN- α 2b 20 MU / MT / DTH + IFN- α 2b IFN- α 2b 20 MU / DTH + IFN- α 2b	+	+	10.9 yrs
NCT00437022 Chicago	1343	262	IFN- α 2b 50 MU / MT / DTH + IFN- α 2b IFN- α 2b 50 MU / DTH + IFN- α 2b	+	+	10.9 yrs
WHIT-16 Copenhagen	512	44	IFN- α 2b 3 MU / DSC / THW + IFN- α 2b IFN- α 2b 3 MU / DSC / THW	+	+	10.9 yrs
EORTC1807 Ljubljana	1343	830	IFN- α 2b 20 MU / DSC / QOD + IFN- α 2b IFN- α 2b 20 MU / DSC / QOD	+	+	10.9 yrs
EORTC1808 Koblenz	1431	642	IFN- α 2b 20 MU / MT / DTH + IFN- α 2b IFN- α 2b 20 MU / DTH + IFN- α 2b	+	+	10.9 yrs
EORTC1809 Koblenz	1431	480	IFN- α 2b 20 MU / MT / DTH + IFN- α 2b IFN- α 2b 20 MU / DTH + IFN- α 2b	+	+	10.9 yrs
EORTC2006 Koblenz	1431	107	GMB + IFN- α 2b / IFN- α 2b + GMB	+	+	10.9 yrs

REZULTATI E1684

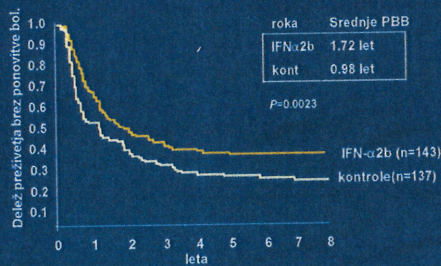
Vpliv visokodoznega IFN- α 2b pri 6.9 letnem sledenju:

- 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%

Talbot et al. 2006

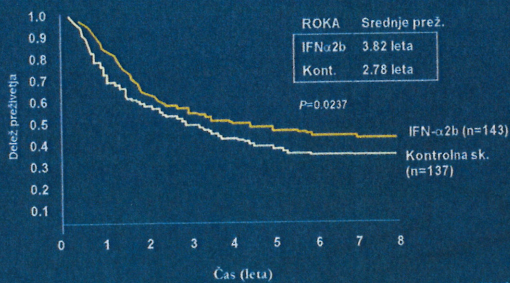
J Clin Oncol 2006; 24: 5-17

PREŽIVETJE BREZ PONOVIJE BOLEZNI



J Clin Oncol 2006; 24: 5-17

CELOKUPNO PREŽIVETJE



J Clin Oncol 2006; 24: 5-17

RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE

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

NAJPOGOSTEJŠI NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA z IFN- α 2b

Simptomi

- | | |
|----------------------|-----------------------|
| Fatigue | } Gripozni
sindrom |
| Mialgija | |
| Glavobol | |
| ↑ TT | |
| Mrzlica | |
| Nausea/Vomiting | |
| Diarreja | |
| Spr. volje/depresija | |
| Anoreksija | |

Znaki

- Neutopenija/
↑ AST/ALT
Alopecija

Obvladovanje neželenih učinkov

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

Učinkovito zdravljenje

je mogoče le z:

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

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.

J. Clin. Oncol. 2007; 19:2444-2454

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

Proгноза

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

Sistemsko zdravljenje

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

Dakarbazin

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

Temozolomid

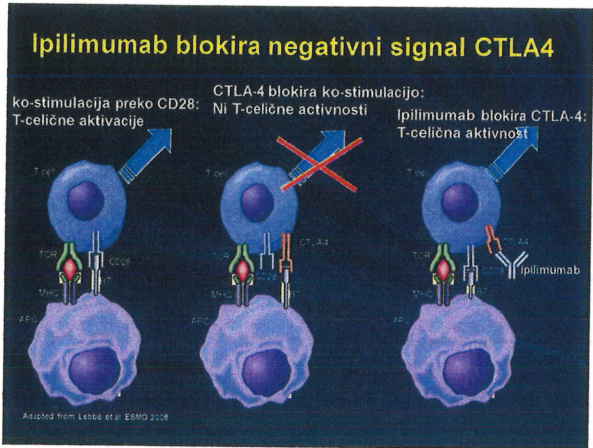
- Analog dakarbazina
- V obliki tablet
- Prehaja skozi krvno-možgansko bariero
- Podobno učinkovit kot DTIC
- Manj ponovitev bolezni z napredovanjem v CŽS
- Ne izboljša pomembno preživetja in odgovora na zdravljenje v primerjavi z DTIC

Polikemoterapija

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

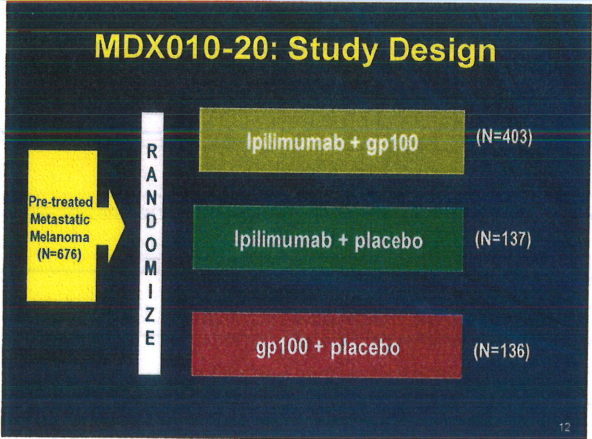
Tarčna zdravila

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



Ipilimumab

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

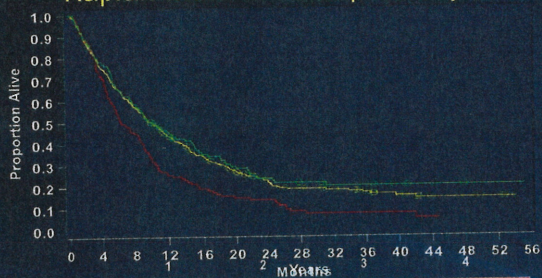


MDX010-20: Study Design Details

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

13

Kaplan-Meier analiza preživetja



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

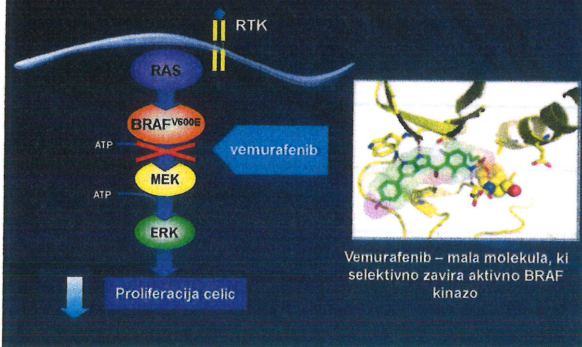
14

Neželeni učinki ipilimumaba

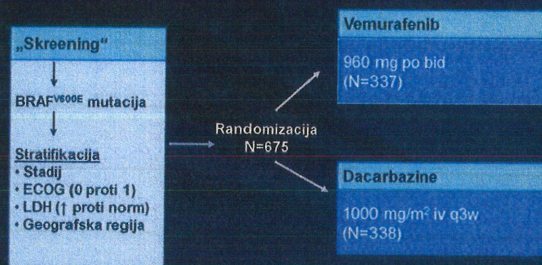
Večinoma nastajajo zaradi imunskega odgovora:

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

Vemurafenib zavira BRAF^{V600E} kinazo



Načrt raziskave faze III BRIM3

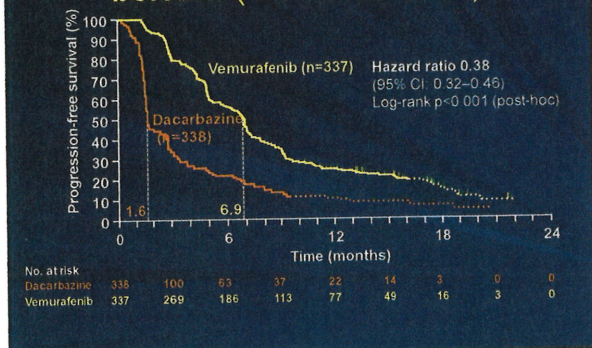


V raziskavo je bilo vključenih 104 centrov z 12 držav

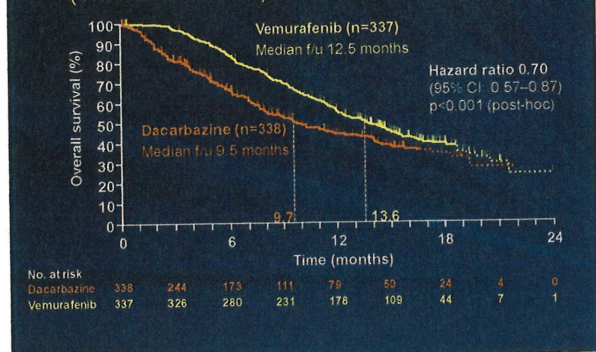
Pomembnejši vključitveni in izključitveni kriteriji

- Neresektabilni melanom stadij IIIC ali IV
- Bolniki, ki niso bili predhodno zdravljeni
- BRAF^{V600E} mutacija (47% bolnikov, ki so bili v skreeningu je bilo pozitivnih)
- ECOG stanje zmogljivosti: 0 ali 1
- Brez aktivnih zasevkov v CŽS

Preživetje brez napredovanja bolezni (1.2.2012 cut-off)



Celokupno preživetje (1.2.2012 cut-off) censored at crossover



Stopnja objektivnega odgovora (RECIST 1.1)

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

Najpogostejši neželeni učinki

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

Zaključki BRIM3

- Stopnja objektivnega odgovora na zdravljenje pri bolnikih, ki so prejeli vemurafenib 9x višja v primerjavi s skupino bolnikov zdravljenih s kemoterapijo (48,4% proti 5,5%)
- Tveganje za smrt se je v skupini z vemurafenibom znižalo za 63% ($p < 0,0001$)
- Tveganje za napredovanje bolezni se je zmanjšalo za 74% ($p < 0,0001$)
- Izboljšanje celokupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni je bilo dokazano ne glede na spol, starost in dejavnike tveganja
- Obvladljivi neželeni učinki

Zaključki

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

Zaključki

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

Melanom klinična pot

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

Klinična pot – zakaj?

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

Suspektna pigmentna lezija

↓ V 4 tednih

Diagnostična ekscizija (2-5 mm)

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

↓ V 3 tednih

Standardiziran histopatološki izvid

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

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

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IB	T<1mm ulceracija ali mitoze >1mm ² T 1.01-2 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože Dermatolog (ob prvi kontroli) klinični pregled regionalnih bezgavk Plastični kirurg kirurg onkolog Ob simptomih in znakih rtg pc UZ bezgavčne lože tretnja Citološka punkcija	Široka ekscizija (1-2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi Plastični kirurg kirurg onkolog Pozitivna SLNB glej Stadij II	Ni potrebno	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2let, 6 mesecev 3-5 leto Plastični kirurg kirurg onkolog 1x po leti Ostala koža dermatolog 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	89-91%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Ajuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IA	T 1.01-2 mm ulceracija T 2.01-4 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože Dermatolog (ob prvi kontroli) klinični pregled regionalnih bezgavk Plastični kirurg kirurg onkolog Ob simptomih in znakih rtg pc UZ bezgavčne lože trebuha Otološka punkcija	Široka ekscizija (2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi Plastični kirurg kirurg onkolog Pozitna SLNB glej Stadij II	Ni potrebno	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2 leti, 6 mesecev 3-5 leto Plastični kirurg kirurg onkolog (prvi dve leti) Ostala koža dermatolog 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1 obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	77-78%

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

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

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

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
III B	Pozitivna očiščenska punkcija	Slikovne preiskave Rtg/CT prsnega koša CT abdomna PET-CT Ostale slikovne preiskave ob simptomih in znakih	Radikalna limfadenektomija 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 relaps Radioterapevt IFN v 2 mesecih ali nič <i>internist onkolog</i>	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2let, 6 mesecev 3-5. leto <i>Kirurg onkolog (5 let)</i> Ostala koža dermatolog 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	45%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
III C	In transit metastaze	Očiščenska punkcija Slikovne preiskave Rtg/CT prsnega koša CT abdomna PET-CT Ostale slikovne preiskave ob simptomih in znakih	Kirurška ekscizija ILP Obsevanje Sistemsko zdravljenje v 4 tednih <i>onkolog</i>	IFN v 2 mesecih ali nič <i>internist onkolog</i>	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2let, 6 mesecev 3-5. leto <i>Kirurg onkolog (5 let)</i> Ostala koža dermatolog 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	30 %

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

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Kontrolni pregled	5-letno preživetje
IV	Oddajene metastaze z CZS	Citološka punkcija Slikovne preiskave Rtg po Krvne preiskave - LDH Ostale slikovne preiskave ob simptomih in znakih	Pallativno Sistemsko zdravljenje ali nevrokirurgija ali obsevanje Simptomatsko zdravljenje	Ob simptomih in znakih	<1 %

Arhitektura aplikacije

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

Obrazec za klinike

Potrebno: 4/7/14

Klinika:

BRIGADA NEVTRHALNE REKONSTRUKCIJE

☐ Da ☐ Ne

datum prijave: 10. 2. 2013

Slovenščina ali angleščina? ☐ Slovenščina ☐ Angleščina

Opomba: Zvečer, čez noč, ali iz tujine?

Število bolnikov, ki pridejo:

INTERVENCije DEJAVNE & BEZDEJAVNE

☐ Da ☐ Ne

Število dejavnih bolnikov:

Število pasivnih bolnikov:

INTERVENCije LIPOMAKSILOHIMIJALNE

☐ Da ☐ Ne

Število dejavnih bolnikov:

Število pasivnih bolnikov:

REKONSTRUKCIJA

☐ Da ☐ Ne

RAVNI TERAPIJA

☐ Da ☐ Ne

radioterapija

kemoterapija

BRIGADNO RAVNANJE Z DOKUMENTACIJO

☐ Da ☐ Ne

radioterapija

chemo



22. 09. 2014