



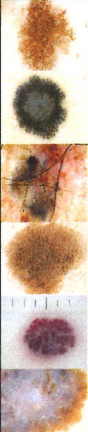
DEVETA ŠOLA O MELANOMU

dne 5. aprila 2013

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 Strojman, Marko
Hočevar



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

Kategorija	Številna tveganja 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:

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

Melanocitni nevusi

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

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

Atipični melanocitni nevusi

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

* sindrom atipičnih nevusov

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

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM :

Maligna transformacija melanocitnih nevusov (N + melanomi)

- **redke pojav**
1: 200.000 nevusov na leto pri ljudeh mlajših od 40. let
1: 33.000 zamoške 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 oboleni za KM
- v povprečju 10-20 let prej kot pri sporadičnih primerih
- sorodniki z multiplimi KM

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

Roberts DLI, Anstey AV, Barlow RJ, Cox NH on behalf of the British Association of dermatologist and Newton Bishop JA, Corrie PG, Evans J, Gore M, Hall PM, 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

Družinska obremenjenost s KM

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

Krengeit S, Hauschild A, Saefer T. Melanomas 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

Kongenitalni nevusi (KMN)

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

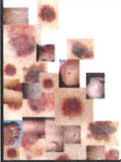
Dejavnik tveganja za razvoj KM:

- 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: multimeter case-control study of the central malignant melanoma Registry of German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994; 102(5): 695-9.

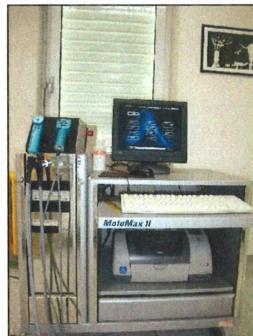
diagnostične in terapevtske odločitve ob sodobni organizaciji dela



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

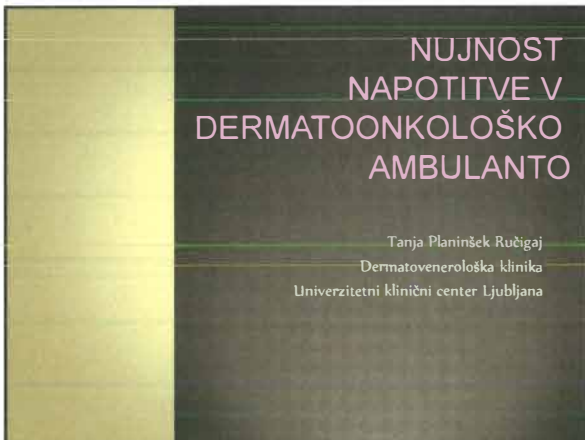


preventiva
na
primarni ravni

- lastno izobraževanje
zagradbo obremenjenih vzgojnih lezij na koži v stranski ambulanci
- 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



NAPOTIV

Kategorija	NUJNO	HITRO	BITRO	REDNO
Čas obravnave	isti dan	v enem tednu	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 BITRO (podpis zdravnika)	z redno napotnico z oznako REDNO (podpis zdravnika)

Diagnoza	Obširnost napotitve	Izjema	Opomba
Suspektni melanom	NUJNO		
Suspektno znamenje		HITRO (s pripisom, da sum na MMH)	Glede na triaziranje napotnic bo pregledan takoj ali klican na takojšen pregled
Suspektno znamenje		s pripisom, da sum na MMH	Glede na triaziranje napotnic bo pregledan takoj ali klican na takojšen pregled

NAPOTIV

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA ODELELAVA	VARNOŠČNI ROJ PRI REZEKCIJI	ROBATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREŽIVELJE
0 (IV STU)	Melanom na prsnici brez metastaz	ni potrebna	v vsi stadiji	Samo sledenje	<p>Lokoregionalno - kratek 1x po obdobju v 1 mesecu</p> <p>Ozida kože dermatološki (2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja) 1 obzornica 3x mesecno po obdobju</p>	~90%
IA	Če metastazirani - RTG P - IZ - bezgleda, lufe - trebuha - punkcija	ni potrebna	v vsi stadiji	Samo sledenje	<p>Lokoregionalno - kratek 1x po obdobju v 1 letu</p> <p>Ozida kože dermatološki (2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja) 1 obzornica 3x mesecno po obdobju</p>	~90%

NAPOTIV

NAPOTIV NA ONKOLOŠKI INŠTITUT (Zločinca cesta 2, 1000 Ljubljana, informacije na tel. 01 5879 161)

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBDELAVA	VAJNOSTNI ROB PRI REEKSICZLIH	DODATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREZIVELJE
IV					Individualni pri dermatologu	7 do 10%
IV	Tumor katikinski deličine, bolezni se je razširila na oddaljene organe, ni primer glava, jstra	Biopsija s tanko iglo, RTU prvih organov, LDH, Osnovne preiskave ob sumptenih (CT,PETMRI)	Bez moških zasckov	Sistemsko zdravljenje		
IV	Tumor brez katikinski deličine, bolezni se je razširila tudi v mišljave	Biopsija s tanko iglo, RTU prvih organov, LDH, Osnovne preiskave ob sumptenih (CT,PETMRI)	ključinski zasck	Sistemsko zdravljenje ali radioterapija moških zasckov ali obsevanje glave		

NAPOTITEV

Diagnoza	Običajni napotilave	Izjema	Opomba
Suspektni melanom	HITRO		
Pigmentni nevusi	REDNO	1.HITRO: -visoko tveganje za melanom (pozitivna osebna ali družinska anamneza) 2. NUJNO: -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) 1.NUJNO: -sum na melanom	
Poškodba pigmentnega nevusa	REDNO		
Nemelanomski kožni rak: -SCC -BCC -drugi	REDNO	1. HITRO: -hitro veeanje tumorja ali tumor v področju obraza	

NAPOTITEV

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

NAPOTITEV

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

Posamezne AK:

- ⊙ dermatolog: terapija
- ⊙ osebni zdravnik nadaljne kontrole

Več AK:

- ⊙ dermatolog individualno; 1x/letno

Diagnoza	Obvezna napotitev	Izjema	Opomba
Suspektni melanom	NUJNO		
Pigmentni nevusi	REDNO	1. HITRO: -visoko tveganje za melanom (pozitivna osebna 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)	
Poškodba 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	
Prekanceroze: aktinične karatocze	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

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

Oktober 2012

Slikovne preiskave pri MM

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

Slikovne preiskave

Morfološke :

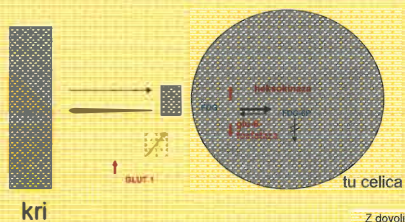
- ◊ UZ
- ◊ Rtg
- ◊ CT
- ◊ MR

Funkcionalne:

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

PET/CT

- ◊ FDG (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,
 - ❖ bronhoalveolami ca,
 - ❖ lobularni karcinom dojke,
 - ❖ mucinozni karcinom,
 - ❖ low grade sarcoma

Napovedni dejavniki -MM

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



AJCC, 2007

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



Horvati in sod. Klinična pat. 01, 2007

Pomen UZ preiskave

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

Haidich C.C. et al.: *Br J Dermatol*. 2006;
Bonder M., et al.: *Eur J Cancer*. 1997.

UZ- primarni MM

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

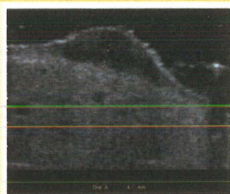
Na UZ-preiskavo naj bodo napoteni le bolniki, ki imajo po dermoskopskem pregledu PKL, sumljivo za MM

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.

Mušić 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

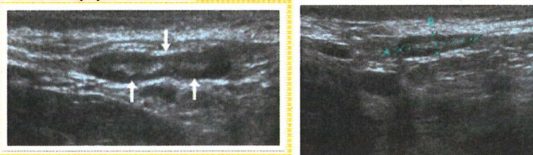
Marton: et al. Arch Surg. 1992

UZ bezgavčne lože

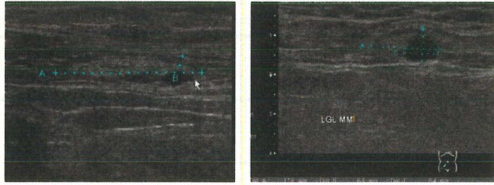
- ❖ Neinvazivna metoda
- ❖ Relativno poceni
- ❖ Dostopna
- ❖ Izmerimo največji premer bezgavke
- ❖ Odvisna od izvajalca

UZ- Benigna bezgavka

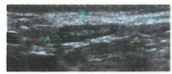
- ❖ Razmerje dolžina/ širina > 2
- ❖ Hiperehogen hilus
- ❖ Hilusni tip prekravitve



Maligna bezgavka



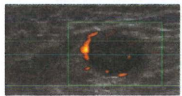
Maligna bezgavka



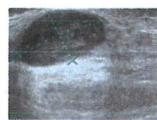
reaktivna bezgavka



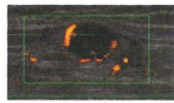
lokalno zadebeljen korteks



asimetričen hilus



spremenjeno razmerje D/S



periferna prekrvavitev

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
Sitaric F. 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



Blomqvist, et al. Cancer 2009
164: 2866-2870, 2009.

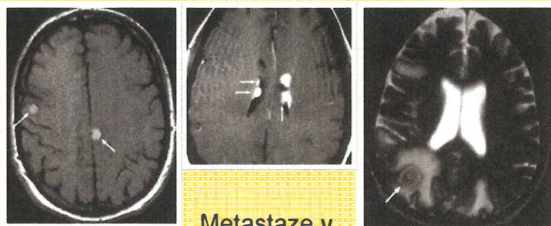
Ponovitev bolezni- CT

MM najpogosteje zaseva v pljuča



CT- pljučna
metastaza

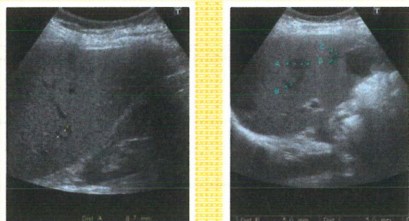
MM- možganske metastaze



Metastaze v
CŽS 49-73%

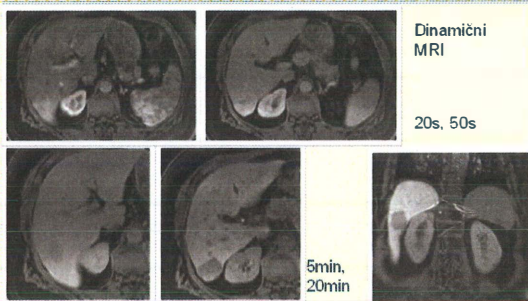
©2001 by Radiological Society of North America

Ponovitev bolezni- UZ

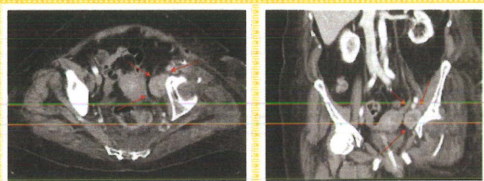


UZ – jetrne
metastaze

MM – ponovitev bolezni



Ponovitev bolezni - CT



Metastaza L
ingvinalno

RECIST- ocena odgovora na th

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

Vloga patologa v diagnostiki malignega melanoma

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

Inštitut za patologijo
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
Ljubljana

Pregled predavanja

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

Nekaj dejstev o melanocitnih lezijah

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

Najpogostejši vzroki neustreznih diagnoz

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

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
histoških vzorcev

Melanom

Maligni tumor melanocitov

Mesto vznika

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

Melanom lahko vznikne

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

Melanom praviloma
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 metastatičnim potencialom

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

Klinično-patološki podtipi

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

Klinični podtip ne vpliva na izid bolezni

Terminologija

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

Histološke različice melanoma

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

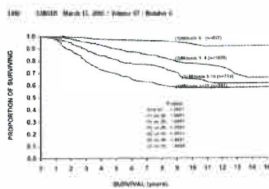
Katere podatke vsebuje histopatološki izvid pri malignem melanomu?

Ulceracija

- Drugi najpomembnejši neodvisni napovedni dejavnik
- Defekt celotnega epidermisa (odsotnost stratum korneuma 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



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
- Preštujemo 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

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

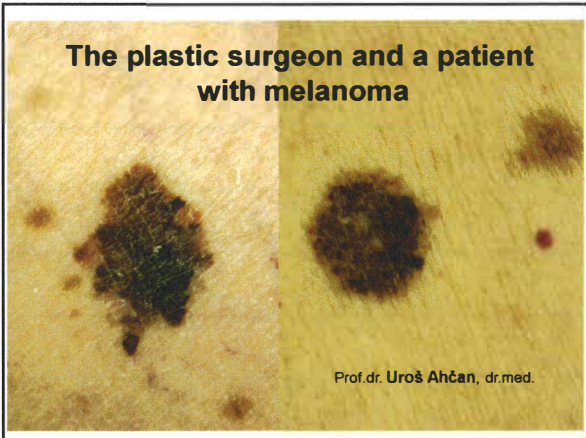
Primer histološkega izvida za bolnika z melanomom

- 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 mitoz na mm². Ni ulceracije. Pigmentacija tumorja je blaga. V bazi tumorja ni limfocitne infiltracije. Ni znakov 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

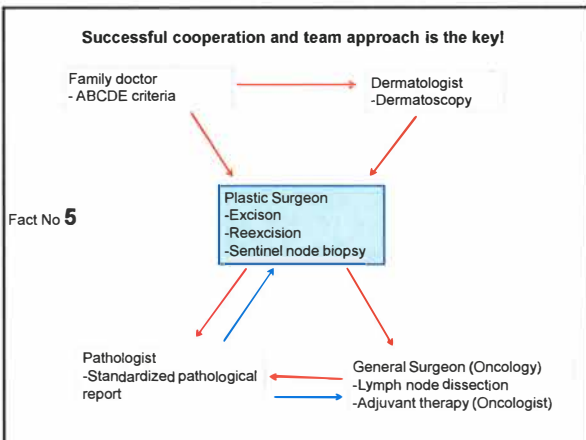
Sklepi

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

The plastic surgeon and a patient with melanoma

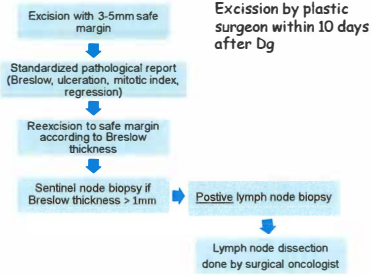


Successful cooperation and team approach is the key!



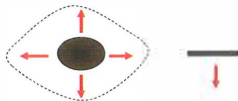
Plastic Surgery Protocol

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



Safe margin

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



Sentinel node biopsy

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

Nuclear medicine report



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

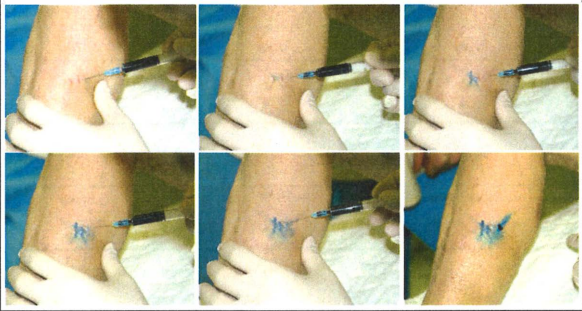
The radioactive substance flows through the lymph ducts and is taken up by lymph nodes. It is used to find the sentinel lymph node (the first node to receive lymph from a tumor), which may be removed and checked for tumor cells.



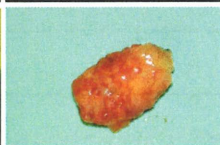
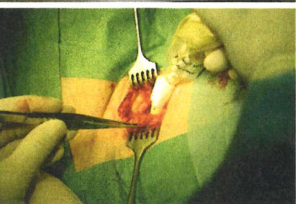
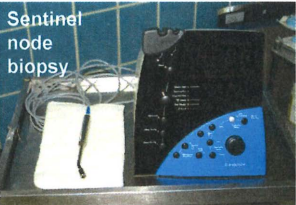
Sentinel node biopsy



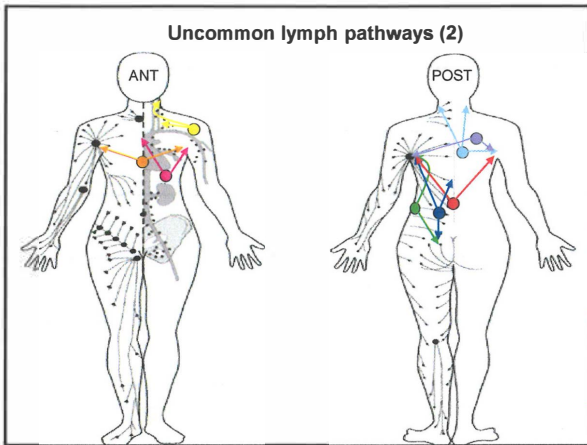
During reexcision we inject Patent blue, thus the sentinel lymph nodes are colored as well.



Sentinel node biopsy



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







ABCDE criteria ?

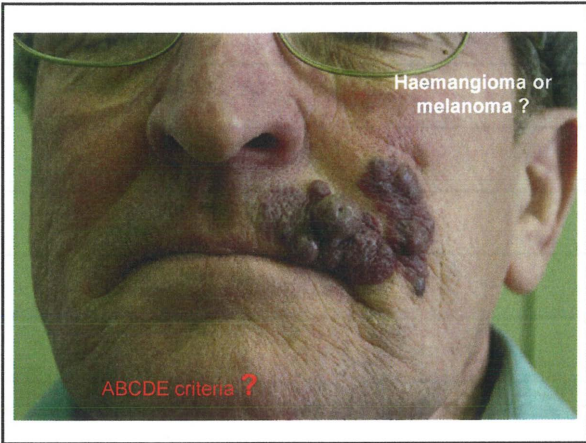


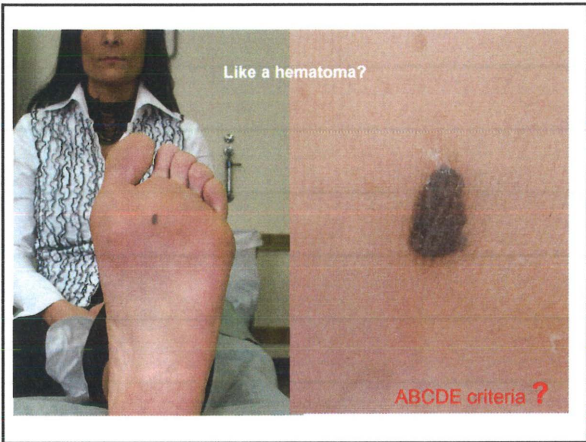
Like a basocellular carcinoma?



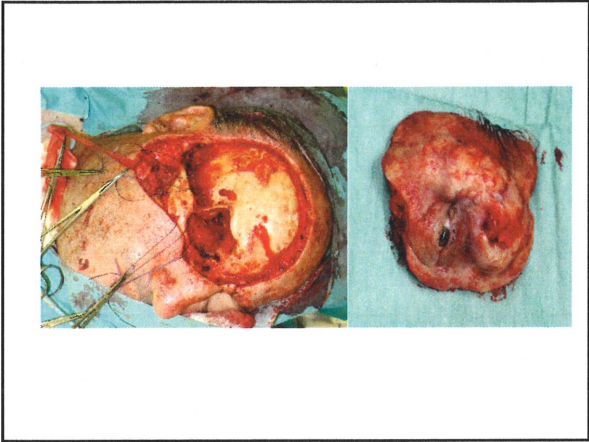
Like a melanoma?

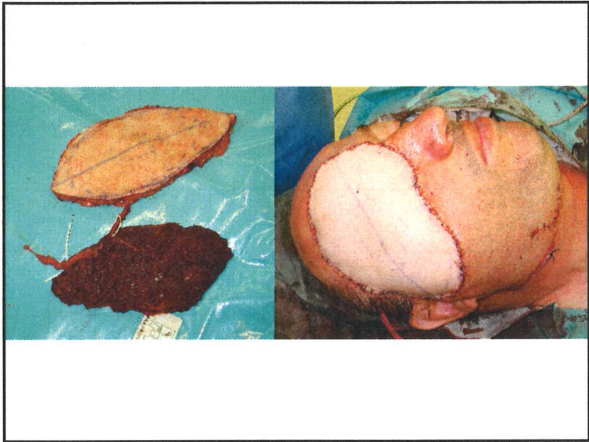


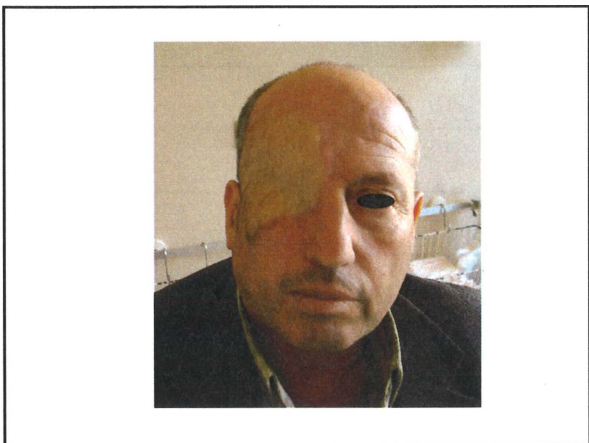




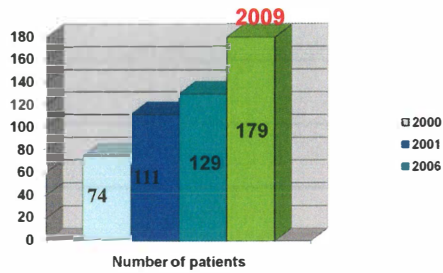




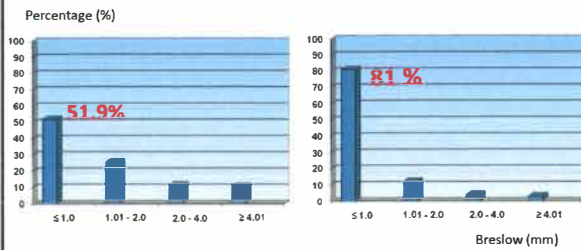




Melanoma - 2000, 2001, 2006 and 2009 -



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 $\leq 1, 0$ 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

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

Maligni melanom – kirurško zdravljenje

Marko Hočevar
Onkološki inštitut

Melanom - kirurgija

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

Primarna lezija

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

Primarna lezija - histologija

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

Primarna lezija - radikalna ekscizija

- [Veronesi U](#) N Engl J Med. 1988 ;318(18) 1159-62.
 - <2 mm 1-3 cm
- [Baich CM](#) Ann Surg Oncol. 2001 ;8(2) 101-8.
 - 1-4 mm 2-4 cm
- [Ringborg U](#) Cancer. 1996 ;77(9) 1809-14.
 - 0.8-2 mm 2-5 cm
- [Thomas JM](#) N Engl J Med. 2004 ;350(8) 757-66.
 - > 2 mm 1-3 cm
- [Haigh PJ](#) Can J Surg. 2003 Dec; 46(6) 419-26
- [Zitelli JA](#) J Am Acad Dermatol. 1997 ;37(3):422-9.
 - Večina <1.5 mm
 - 6 mm (83%)
 - 9 mm (95%)
 - 12 mm (97%)

Primarna lezija - radikalna ekscizija

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

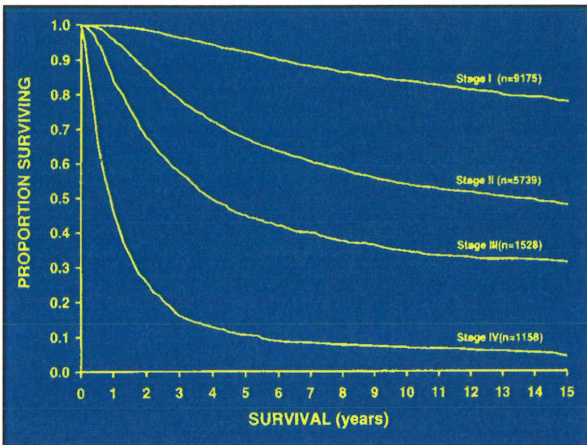
Melanom - kirurgija

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

Melanom – regionalne metastaze

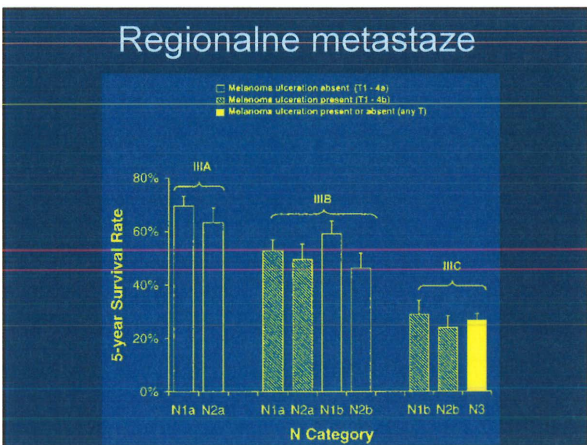
- Najpomembnejši prognostični dejavnik
- 65% bolnikov → sistemski razsoj

Shaw HM. Pathology 1985: 17: 271-274

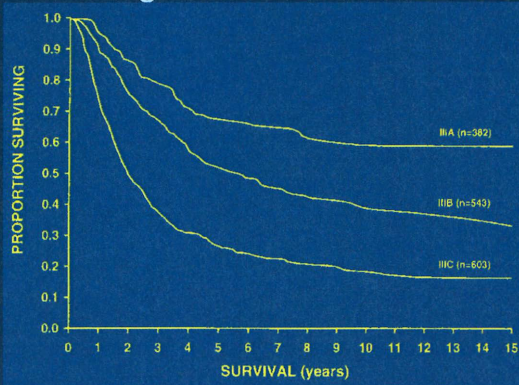


Melanoma TNM Classification

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

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)

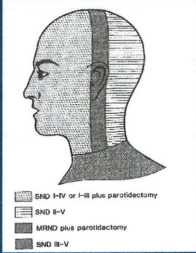
Vratna limfadenektomija

Kompletna

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

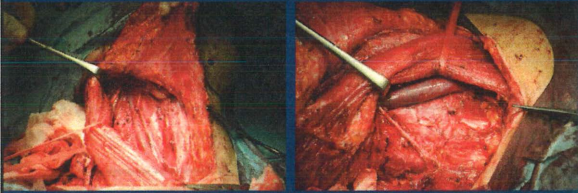


Selektivna



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

Vratna limfadenektomija

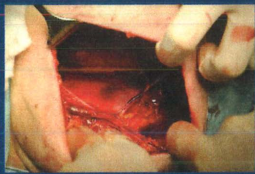
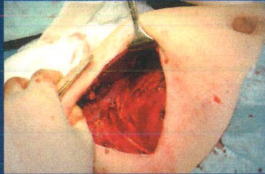
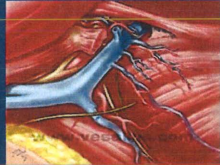


- Nivoji I-III
- Nivoja V, V



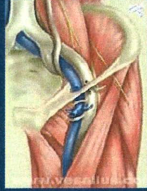
Aksilarna limfadenektomija

- Kompletna
 - Nivoji I-III



Ingvinalna limfadenektomija

- Superficialna (ingvinalna)
- Globoka (ingvinoiliakalna)



Biopsija sentinel bezgavke

- Nuklearna medicina
- Kirurgija
- Patologija
- Bolnik



Biopsija sentinel bezgavke

Nuklearna medicina

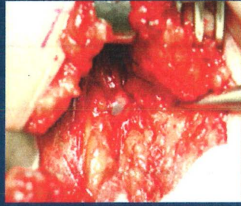


limfoscintigrafija



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 Strojani

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**

-
- **RADIOBIOLOGIJA**
 - FRAKCIONACIJA

RADIOBIOLOGIJA

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

RADIOBIOLOGIJ

A

FRAKCIONACIJA

	ODGOVOR NA RT NA	
	<4Gy/odmere	≥4 Gy/fx
	k	
Halbenthal, 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	20%	50%
SKUPAJ	226/439 (51%)	453/636 (71%)

Povzeto iz: Modigliani L, Ballo MT, Ang KK, Surg Clin North Am 2003; 33: 323-42.
Trotti A, 2004; 15(1): 53-63

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

➤ Retrospektivne raziskave (comparative 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 41	1.71-2 Gy 6 Gy	12% ni razlike med skupinama

- INTENSIVNOST
 - FRAKCIJA
 - FRAKCIJA TRAJANJE
- ### INDIKACIJE
- FRAKCIJA
 - FRAKCIJA

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**

RT:



➤ **najbolj učinkovit način zdravljenja neresektabilne bolezni**



➤ Balle 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-

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

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

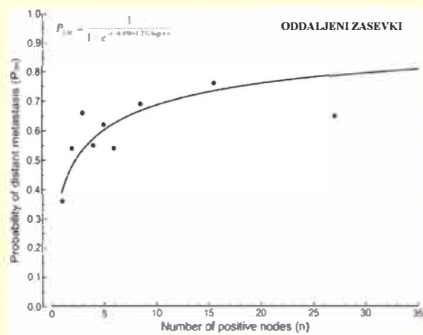
Johnson CR et al. Cancer 1983; 51: 226-32.
Kelly JW et al. Ann Surg 1994; 200: 759-60
Leon P et al. Arch Surg 1991; 126: 1463-3.
Siverson G et al. Cancer 2000; 88: 95-94.
Cawper JS et al. Cancer J 2001; 7: 498-502

Smithers BM et al. World J Surg 1992; 16: 186-90.
Quinn MJ et al. Cancer 1999; 83: 1128-35.

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



KDAJ *ne* obsevati?



**INDIKACIJE
ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT**

ZDRAVLJENJE REZIDUALNE BOLEZNI:

➤ **Po BVB₊**

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

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

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

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

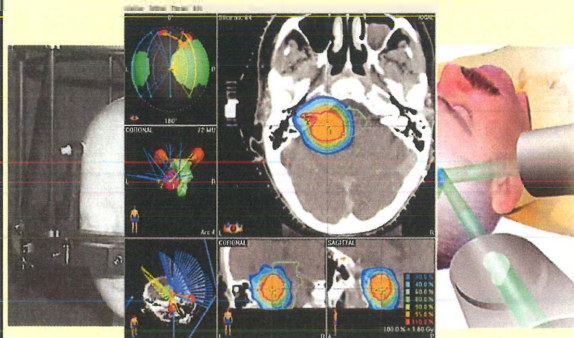
- multipli: RT možgan + kortikosteroidi Urist M et al. Cancer 1983;51:2152-6.
 - podaljšanje srednjega preživetja za 1-2 mes
 - merljivo ↑ stanja zmogljivosti pri 60-70%

bolnikih

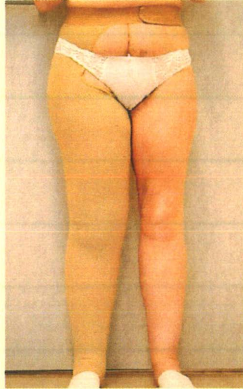
- 1-3 zasevki, 2r <3 cm: stereotaktična RT + RT možgan
 - lokalna kontrola - 90%
 - glavni vzrok smrti: zasevki izven ČŽS
 - sporadični primeri daljšega preživetja

Gady-Marqueste C et al. LROBP 2006;65:809-16.

STEREOTAKTIČNA RADIOKIRURGIJA







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

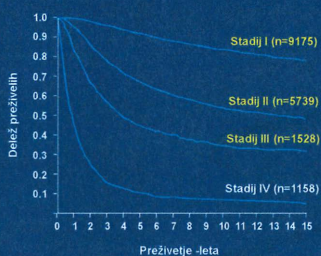
- 1) KIRURGIJA
- 2) Neradikalna KRG in/ali neugodni prognostični dejavniki → ADJUVANTNO zdravljenje
- 3) RT = učinkovita (kurativna, paliativna) & varna

**NEPOGREŠLJIV DEL
MULTIDISCIPLINARNE
OBRAVNAVE
BOLNIKOV Z MELANOMOM**

Adjuvantno sistemsko zdravljenje melanoma

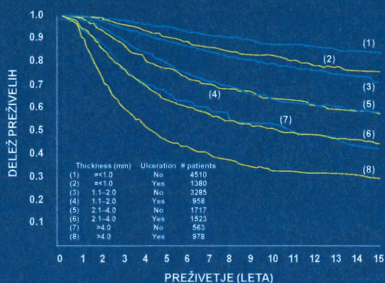
Janja Ocvirk

15-LETNO PREŽIVETJE PO STADIJIH



Reproduced with permission from BSA

15-LETNO PREŽIVETJE GLEDE NA DEEBELINO IN ULCERACIJO



*Stage I and II 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

Cooperative Eligibility	n	dosage	Treatment agent/ duration	DFS	Impact on group/ PI OS
ECOG 1684 Kirkwood	T4, N1	287	IFN α 2b: 20 MU /M2, D IV x1 mo 10 MU /M2 SC, TW for 11 mos	-	+ @ 6.9 yrs
NCCTG 837052 Creagan	T3-4, N1	262	IFN α 2b: 20 MU /M2, D IM TW x3 mos	-	-
WHO #16 Cascinelli	N1-2	444	IFN α 2b: 3 MU /D SC TW x3 yrs	-	-
FORTC 18871 Kleebing	T3-4, N1	830	IFN α 2b: 1 MU /D SC QOD x1 yrs IFN α 2b: 0.2 mg /D SC QOD x1 yr	-	-
E1699 Intergroup Kirkwood	T4, N1	642	IFN α 2b: 20 MU /M2, D IV x1 mo 10 MU /M2 SC, TW x11 mos vs 3 MU /D SC TW x2 yrs	-	+ @ 4.3 yrs
E1694 Intergroup Kirkwood	T4, N1	880	IFN α 2b: 20 MU /M2, D IV x1 mo 10 MU /M2 SC, TW x11 mos vs GMK (twice x 96 wks)	-	+ @ 1.3 yrs
ECOG 2096 Kirkwood	T4, N1, M1	107	GMK + IFN or - IFN vs GMK	-	+ @ 1.4 yrs

REZULTATI E1684

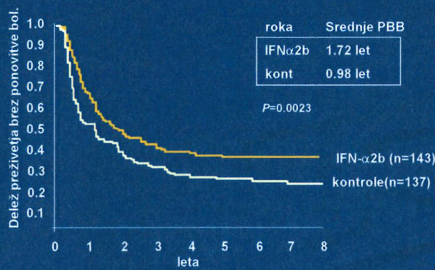
Vpliv visokodoznega IFN- α 2b pri 6.9 letnem sledenju:

- 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%

Vir: J Clin Oncol 1996;14:17-17

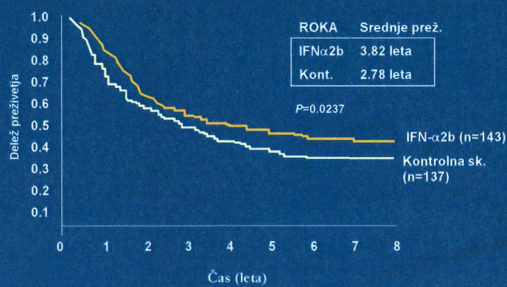
J Clin Oncol 1996;14:17-17

PREŽIVETJE BREZ PONOVIŠTVE BOLEZNI



J Clin Oncol 1996;14:17-17

CELOKUPNO PREŽIVETJE



J Clin Oncol 1996;14:17-17

RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE

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

NAJPOGOSTEJŠI NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA z IFN- α 2b

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

Obvladovanje neželenih učinkov

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

Učinkovito zdravljenje

je mogoče le z:

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

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.

© The Journal 2009; 36: 2444-2453

Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma

Janja Ocvirk

Metastatski melanom

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

Najpogostejše lokalizacije

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

Prognoza

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



Sistemsko zdravljenje

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

Dakarbazin

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

Temozolomid

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

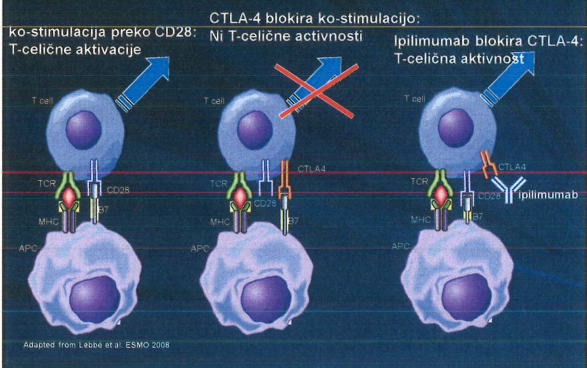
Polikemoterapija

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

Tarčna zdravila

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

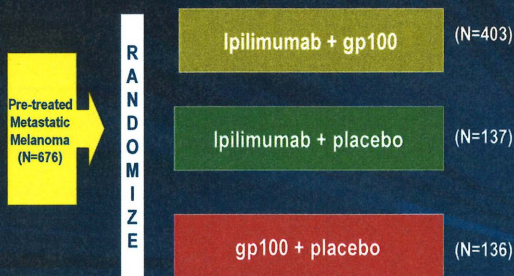
Ipilimumab blokira negativni signal CTLA4



Ipilimumab

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

MDX010-20: Study Design

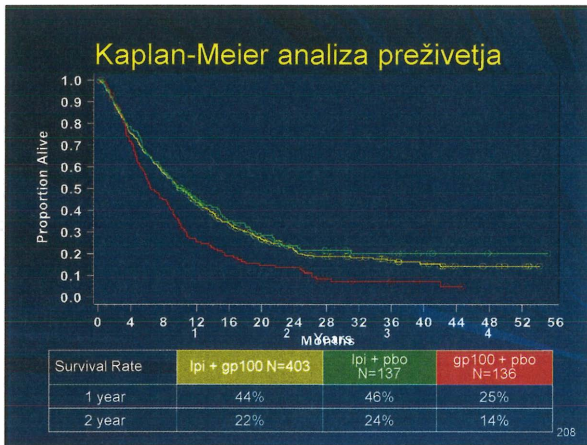


206

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

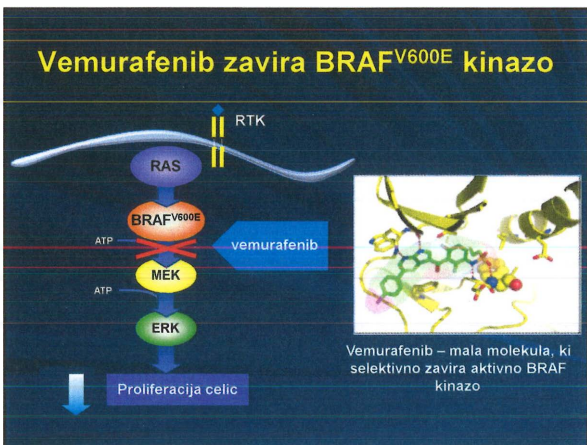
207



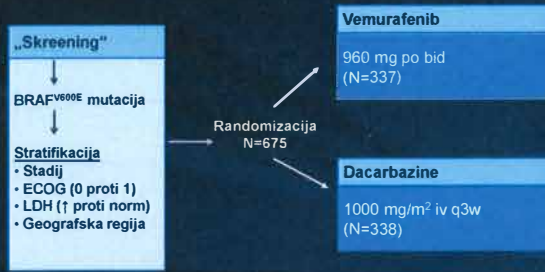
Neželeni učinki ipilimumaba

Večinoma nastajajo zaradi imunskega odgovora:

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



Načrt raziskave faze III BRIM3

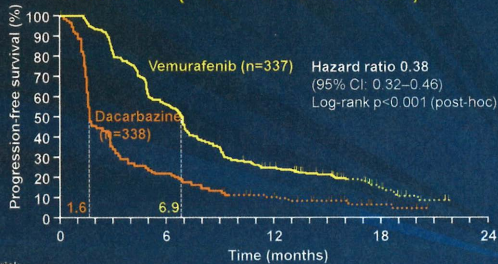


V raziskavo je bilo vključenih 104 centrov z 12 držav

Pomembnejši vključitveni in izključitveni kriteriji

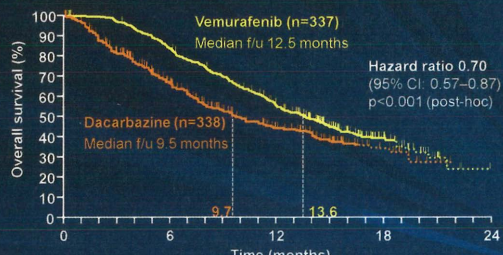
- Neresektabilni melanom stadij IIIC ali IV
- Bolniki, ki niso bili predhodno zdravljeni
- BRAF^{V600E} mutacija (47% bolnikov, ki so bili v skreningu je bilo pozitivnih)
- ECOG stanje zmogljivosti 0 ali 1
- Brez aktivnih zasevkov v CZS

Preživetje brez napredovanja bolezni (1.2.2012 cut-off)



No. at risk	0	1.6	6	6.9	12	14	16	18	24
Dacarbazine	338	100	63	37	22	14	3	0	0
Vemurafenib	337	289	186	113	77	49	16	3	0

Celokupno preživetje (1.2.2012 cut-off) censored at crossover



No. at risk	0	6	12	18	24				
Dacarbazine	338	244	173	111	79	50	24	4	0
Vemurafenib	337	326	280	231	178	109	44	7	1

Stopnja objektivnega odgovora (RECIST 1.1)

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

Najpogostejši neželeni učinki

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

Zaključki BRIM3

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

Zaključki

- Prognoza bolezni je slaba, srednje preživetje je nekaj mesecev.
- Dakarbazin je učinkovit v monoterapiji metastatskega melanoma v monoterapiji
- Analog dakarbazina temozolomid je podobno učinkovit kot dakarbazin, manj je napredovanj bolezni v CŽS.
- 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 Strojani, Uroš Ahčan, Tanja Ručigaj, Borut Žgavec, Boštjan Luzar

Klinična pot – zakaj?

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

Suspektna pigmentna lezija

↓ V 4 tednih

Diagnostična ekscizija (2-5 mm)

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

↓ V 3 tednih

Standardiziran histopatološki izvid

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

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

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

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