



**ONKOLOŠKI  
INŠTITUT  
LJUBLJANA**

# **7. ŠOLA O MELANOMU**

**Izročki predavanj**

**Ljubljana, dne 21. oktober 2011**



# **SEDMA ŠOLA O MELANOMU**

dne 21. oktobra 2011

**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:**

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

- 12.45 – 13.30**      **Kosilo**
- 13.30 – 13.50**      **Sistemsko adjuvantno zdravljenje melanoma**  
doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 13.50 – 14.10**      **Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma**  
doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 14.10 – 14.30**      **Klinična pot obravnave bolnika z melanomom in multidisciplinarni pristop k zdravljenju**  
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.  
doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 14.30 – 14.45**      **Razprava**
- 14.45 – 15.00**      **Odmor**
- 15.00 – 17.30**      **Predstavitev kliničnih primerov bolnikov**

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

Primer 1: Aleksandra Dugonik, dr. med.

Primer 2: Katarina Šmuc Berger, dr. med.

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

Primer 3: prof. dr. Marko Snoj, dr. med.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

ALEKSANDRA DUGONIK  
 Oddelek za kožne in spolne bolezni  
 UKC Maribor

## odkrivanje melanoma v zgodnjem stadiju

diagnostične in terapevtske odločitve na osnovi:

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

diagnostične in terapevtske odločitve na osnovi sodobnih epidemioloških spoznanj

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM

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

Skupina	Relativna Pogostota ar nastoj 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 naraščajo 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 veča z večanjem števila atipičnih nevusov
- določanje kriterijev za AMS\* zgolj na podlagi kliničnih znakov in ne histološke slike

\* sindrom atipičnih nevusov

Garbe C, Bultner 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)

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

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

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

Barva kože in las

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

Garbe C, Bultner 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:

Družinska obremenjenost s KM

- večje pri posamezniku, ki ima vsaj dva sorodnika s KM v prvem kolenu ali več bolj oddaljenih sorodnikov, ki so prav tako oboleli za KM
- v povprečju 10-20 let prej kot pri sporadičnih primerih
- sorodniki z multiplimi KM

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

Roberts DLL, Anstey AV, Barlow RJ, Cox NH on behalf of the British Association of dermatologist and Newton Bishop JA, Corrie PG, Evans J, Gore M E, Hall PN, Kirkham N on behalf of the Melanoma Study Group U.K. Guidelines for the management of cutaneous melanoma. Br J Dermatol 2002;146:7-17

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

Kongenitalni nevusi (KMN)

- 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

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

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

KM in druge oblike kožnega raka

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

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

Aktinične okvare kože

- 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

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: multitercenter 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 **eksčidirana 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

Priporočila za zakonsko omejitev uporabe solarijev ZSD, maj 2002



sekundarna preventiva s strani dermatologov

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



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

Jan Uderman, 32-letni očka dveh deklic

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

Epidemiološka študija /Queensland /vzorec 3772 bolnikov s KM

Griff P, Selwyn C. Melanocytic nevi. In: Williams H, ed. Evidence-based dermatology. 2<sup>nd</sup> ed. Blackwell Publishing, Oxford 2008; 339

preventiva na primarni ravni

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



# NUJNOST NAPOTITVE V DERMATOONKOLOŠKO AMBULANTO

Tanja Planinšek Ručigaj  
Dermatovenerološka klinika  
Univerzitetni klinični center Ljubljana

Kategorija	NUJNO	HITRO	BITRO	REBNO
Čas obravnave	1st dan		v treh mesecih	v šestih mesecih
Nabñn napotitve	z urgentno napotnico oziroma z oznako <b>NUJNO</b> (podpis zdravnika)		z redno napotnico z oznako <b>HITRO</b> (podpis zdravnika)  - Irižaãa glede na diagnozo in priloãene podatke in / ali izvide z dogovorom osebnega zdravnika	z redno napotnico

NAPOTITVE

Diagnoza	Obiãajna napotitve	Lajema	Opomba
Suspektni melanom	<b>NUJNO</b>		
Suspektno znamenje		<b>HITRO (s prpilsom, da sum na MMII)</b>	Glede na triaãiranje napotnic bo pregledan takoj ali klican na takojšen pregled
Suspektno znamenje		<b>s prpilsom, da sum na MMII</b>	Glede na triaãiranje napotnic bo pregledan takoj ali klican na takojšen pregled

NAPOTITVE

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIãNA OBDELAVA	VARNOSTNI ROB PRI REEKSCIZIJI	DODATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREãIVETJE	
0 (IN SITU)	Melanom ti prenegel bazalne melanocite,		ni potrebna	v vse smeri	Samo sledenje	Lokoregionalno - kirurg 1x po eksciziji v 1. mesecu  Ostala koãa - dermatolog (2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja); 1. obravnava 1-6 mesecev po eksciziji	>95%
IA	Tumor debel ali manj, brez razjede.	Ob simptomih - RTG PC - UZ; - bezgavãne loãe - trebuh - punkcija	v vse smeri	Samo sledenje	Lokoregionalno - kirurg 1x po eksciziji v 1. mesecu  Ostala koãa - dermatolog (2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja); 1. obravnava 1-6 mesecev po eksciziji	>95%	
» IA NAPOTITVE NA ONKOLOŠKI INŠTITUT (Zaloãka cesta 2, 1000 Ljubljana, informacije na tel. 01 5879 192)							

NAPOTITVE

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIãNA OBDELAVA	VARNOSTNI ROB PRI REEKSCIZIJI	DODATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREãIVETJE
IB	-Tumor debel ali manj, z razjedo. -Tumor debel 1.01 do , brez razjede	Ob simptomih - RTG PC - UZ; - bezgavãne loãe - trebuh - punkcija	ãiroka ekscizija in BVB (do 3 mesece po diagnostični eksciziji melanoma)	BVB poz.: nadaljni postopek stadij III	Pri onkologu  Ostala koãa - dermatolog (2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja); 1. obravnava 1-6 mesecev po eksciziji	81% 89%

NAPOTITVE

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIãNA OBDELAVA	VARNOSTNI ROB PRI REEKSCIZIJI	DODATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREãIVETJE
II					Pri onkologu  Ostala koãa - dermatolog (2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja); 1. obravnava 1-6 mesecev po eksciziji	45 do 75%
IIA	-T 1.01 - , z razjedo -T 2.01 - , brez razjede	Ob simptomih - RTG PC - UZ; - bezgavãne loãe - trebuh - punkcija	ãiroka ekscizija in BVB (do 3 mesece po diagnostični eksciziji melanoma)	BVB poz.: nadaljni postopek stadij III	Pri onkologu Ostala koãa - dermatolog (2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja); 1. obravnava 1-6 mesecev po eksciziji	77% 70%
IIB	-T 2.01 - , z razjedo -T > , brez razjede	Ob simptomih - RTG PC - UZ; - bezgavãne loãe - punkcija	ãiroka ekscizija in BVB (do 3 mesece po diagnostični eksciziji melanoma)	BVB neg. in tumor > ali > z razjedo za BFN BVB poz.: nadaljni postopek stadij III	Pri onkologu Ostala koãa - dermatolog (2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja); 1. obravnava 1-6 mesecev po eksciziji	61% 67%
IIC	T > , z razjedo	Ob simptomih - RTG PC - UZ; - bezgavãne loãe - trebuh - punkcija	ãiroka ekscizija in BVB (do 3 mesece po diagnostični eksciziji melanoma)	BVB neg. in tumor > ali > z razjedo za BFN BVB poz.: nadaljni postopek stadij III	Pri onkologu Ostala koãa - dermatolog (2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja); 1. obravnava 1-6 mesecev po eksciziji	45%

NAPOTITVE

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBDELAVA	VAJRNOSTNI RIZIK PRI RESEKCIJI	PODATNO ZRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLED	5-LETNO PREŽIVETJE
III					Individualno pri dermatologu	27 do 69%
III	BVB pozni/na	RTG prsnih organov, KNS jetni testi Ostale preiskave ob simptomih	Disekcija bezgavčnih loč	IFN ali observacija	Individualno pri dermatologu	
III	Klinično pozitiven stadij	Biopsija s tanko iglo, RTG prsnih organov, CT medenice, Ostale preiskave ob simptomih	Širša ekscizija + disekcija bezgavčnih loč	Observacije kakar so zapote več kot 3. bezgavke ali vez ali prenehanje kapsule	Individualno pri dermatologu	
III	In-traziti	Biopsija s tanko iglo, RTG prsnih organov, Ostale preiskave ob simptomih	Popolna idrntka ekscizija, če je mogoča, sicer -obsvaruje sistemsko zdravljenje -vredna perfluzija ali infuzija		Individualno pri dermatologu	

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBDELAVA	VAJRNOSTNI RIZIK PRI RESEKCIJI	PODATNO ZRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLED	5-LETNO PREŽIVETJE
IV					Individualno pri dermatologu	7 do 19%
IV	Tumor katerekoli debeline, bolezen se je razširila na oddaljene organe, na primer pljuča, jeta	Biopsija s tanko iglo, RTG prsnih organov, LDH, Ostale preiskave ob simptomih (CT,PET,MRI)	Prez možganskih žilnic	Sistemsko zdravljenje		
IV	Tumor katere koli debeline, bolezen se je razširila tudi v možgane	Biopsija s tanko iglo, RTG prsnih organov, LDH, Ostale preiskave ob simptomih (CT,PET,MRI)	Možganski žilnici	Sistemsko zdravljenje ali resekcija možganskih žilnicov ali obnavljanje glave		

Diagnoza	Običajna napreditev	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.mesecu 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		
<b>Nonmelanomski kožni rak:</b> -SCC -BCC -drugi	REDNO	1. HITRO: -hitro večanje tumorja ali tumor v področju obraza	

**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

**SCC:**

- ☉ dermatolog: terapija
- ☉ dermatolog: 1.letno 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	Običajna 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	
Prokanceroze: aktinične karatoze	REDNO		

N  
A  
P  
O  
T  
I  
T  
E  
V

## 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 2011

## Slikovne preiskave pri MM

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

## Slikovne preiskave

### Morfološke :

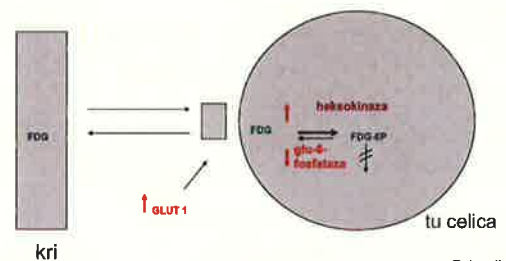
- ❖ UZ
- ❖ Rtg
- ❖ CT
- ❖ MR

### Funkcionalne:

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

## PET/CT

- ❖ FDG (povišan 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

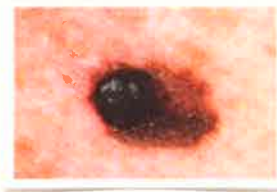
- ❖ Status regionalnih bezgavk
  - ❖ število
  - ❖ mikro-, makrometastaze
- ❖ Debelina primarnega tumorja
  - ❖ + /- ulceracija



AJCC, 2001

## Postopek ob sumu na MM

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



Hošvar in sod. Klinična pr. 01/2007

## Pomen UZ preiskave

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

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

## UZ- primarni MM

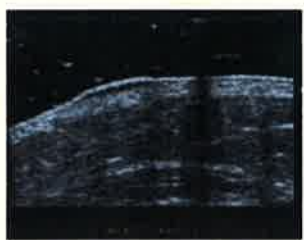
- ❖ UZ-preiskava primarne pigmentne lezije ne more nadomestiti kliničnega pregleda.
- Na UZ-preiskavo naj bodo napoteni le bolniki, ki imajo po dermoskopskem pregledu PKL, sumljivo za MM
- ❖ UZ-izmera debeline primarnega MM je objektivna metoda z visoko ponovljivostjo med različnimi preiskovalci.
- ❖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

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

## UZ – primarni MM



4 mm



0.4 mm

UZ izgled MM

## Biopsija varovalne bezgavke(SNB)

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

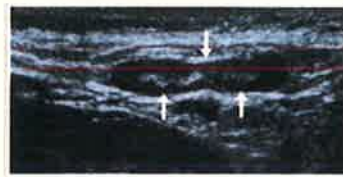
Morton et al. Arch Surg 1992

## UZ bezgavčne lože

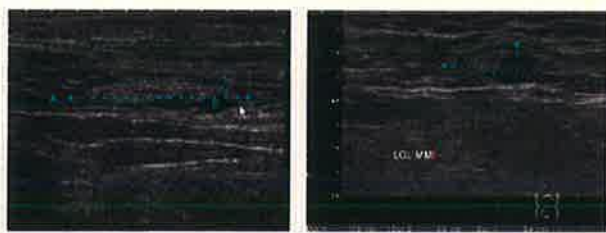
- ❖ Neinvazivna metoda
- ❖ Relativno poceni
- ❖ Dostopna
- ❖ Izmerimo največji premer bezgavke
- ❖ Odvisna od izvajalca

## UZ- Benigna bezgavka

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



## Maligna bezgavka



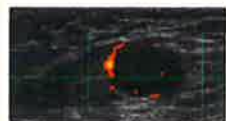
## Maligna bezgavka



reaktivna bezgavka



lokalno zadebeljen korteks



asimetričen hilus



spremenjeno razmerje D/Š



periferna prekrvavitvev

## UZ- bezgavčna loža

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

Rossi *et al.* Jom Surg Oncol 2003  
Sitarit E. An Surg Oncol. 2005

## UZ region. bezgavčne lože- follow up

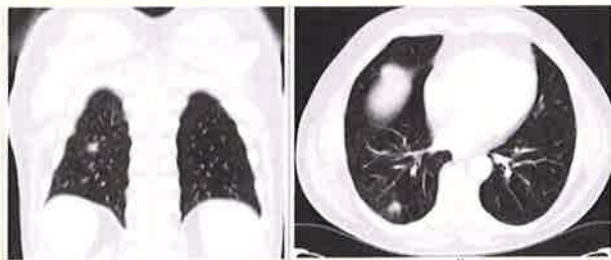
- ❖ UZ preiskava regionalne bezgavčne lože je visoko občutljiva
- ❖ Bolj občutljiva od palpacije
- ❖ + TIAB : dokončna dg
- ❖ Podaljšuje preživetje
- ❖ Različna senziitivnost, specifičnost



Publ. A. Jom Cancer 2000  
Ref. Sitarit E. An Surg Oncol 2005

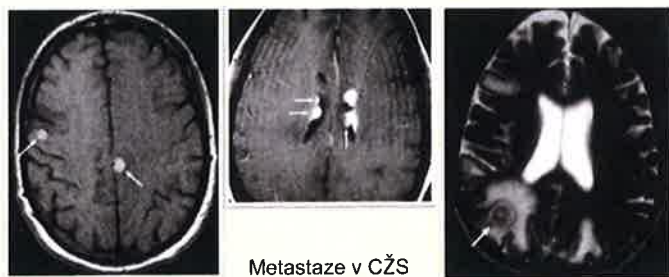
## Ponovitev bolezni- CT

MM najpogosteje zaseva v pljuča



CT- pljučna metastaza

## MM- možganske metastaze



Metastaze v CŽS  
49-73%

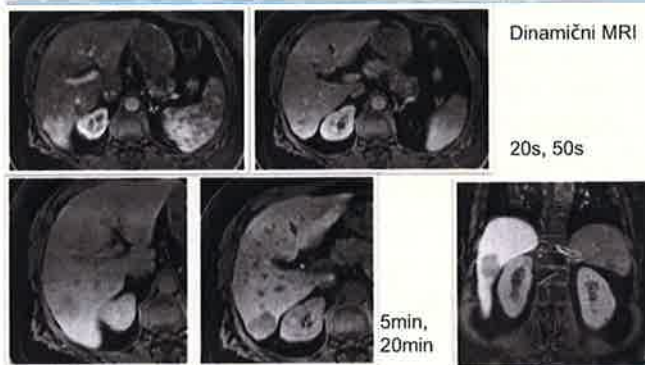
©2001 by Radiological Society of North America

## Ponovitev bolezni- UZ



UZ – jetrne metastaze

## MM – ponovitev bolezni



Dinamični MRI

20s, 50s

5min,  
20min

## 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 berejo 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

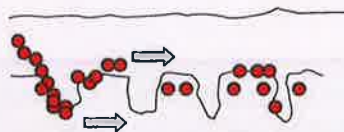
- Nesimetričnost
- Neostra omejenost
- Neenakomerno velika gnezda
- Velika gnezda s stanjšanim epidermisom
- Posamezni melanociti
- **Lentiginozna rast**
- **Pagetoidna rast**
- Atipični melanociti
- **Veliki nukleoli**

### 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?



## 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 nagloblje ležečega malignega melanocita
  - od dna ulceracije do najgloblje ležečega malignega melanocita

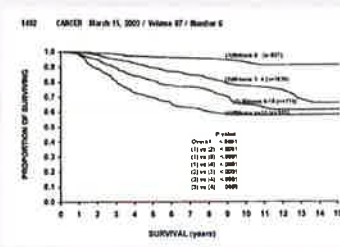
## Ulceracija

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

## Število mitoz

(za melanome v vertikalni fazi rasti)

- Število na 1 mm<sup>2</sup>
- Zelo pomemben neodvisni napovedni dejavnik



Azzola MF et al, 2003

## Mitotična aktivnost

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

## Klasifikacija melanoma glede na T

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

## Regresija

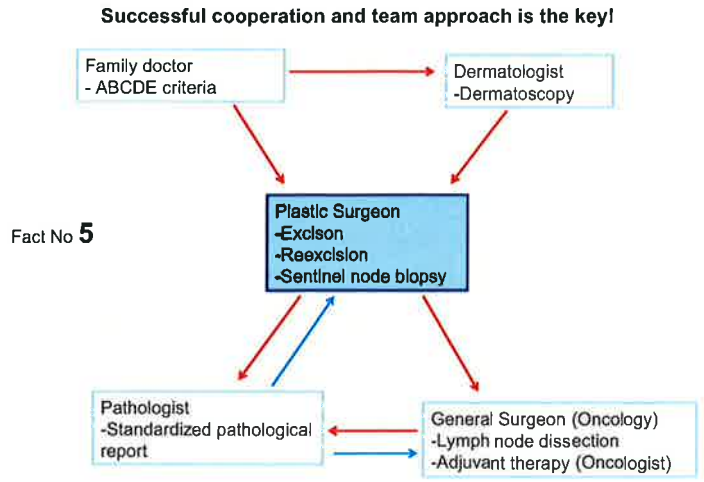
- Izginevanje melanomskih celic v dermisu
- Fibroza
- Vnetje
- Pomnožene drobne žile
- Melanofagi in inkontinenca melaninskega pigmenta
- Napovedni pomen ?

## Primer histološkega izvida za bolnika z melanomom

- Koža desne rame, ekscizija: Maligni melanom, Clark III, globina invazije 0,6 mm (Breslow). Prisotna je radialna rast površinsko rastočega tipa. Prisotna je vertikalna rast epitelioidno-celičnega tipa. V dermalni komponenti je 1 mitoz na mm<sup>2</sup>. Ni ulceracije. Pigmentacija tumorja je blaga. V bazi tumorja ni limfocitne infiltracije. Ni zankov regresije tumorja. Prisoten je spremenjajoč 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

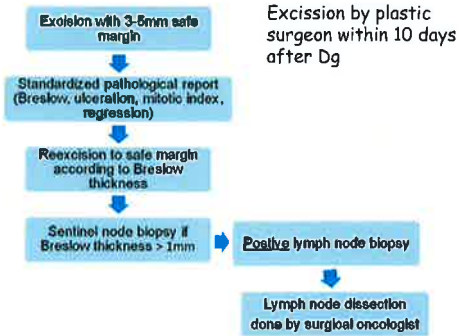
## Sklepi

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



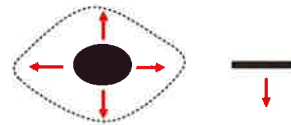
## Plastic Surgery Protocol

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

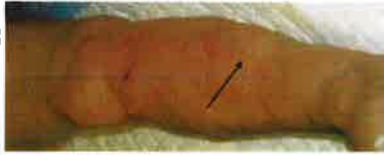
- Done within 3 months after primary excision if Breslow thickness is >1 mm.

### 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.

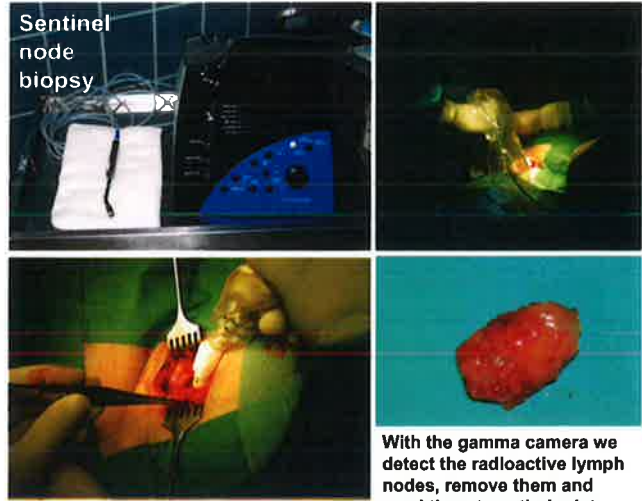
**Sentinel node biopsy**



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

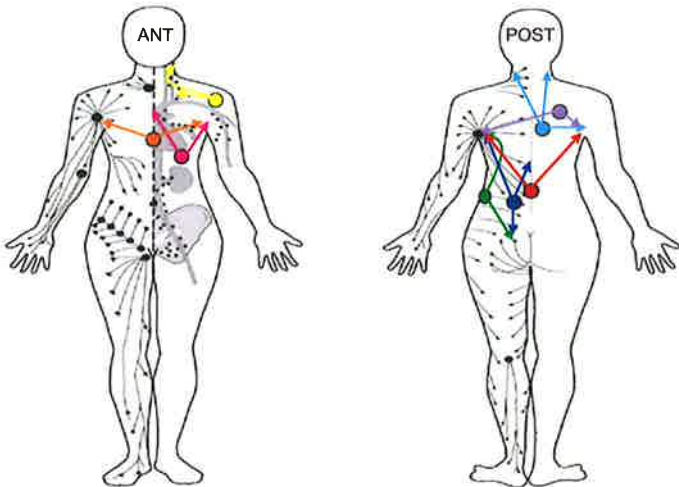


**Sentinel node biopsy**



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

**Uncommon lymph pathways (2)**



Recognition at first sight

**ABCDE criteria!**



Recognition at first sight

**ABCDE criteria!**



**ABCDE criteria ?**



Like a basocellular carcinoma?

ABCDE criteria ?



Like a melanoma?

ABCDE criteria ?



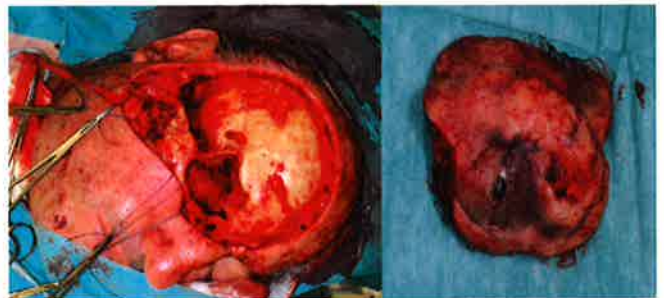
Haemangioma or melanoma ?

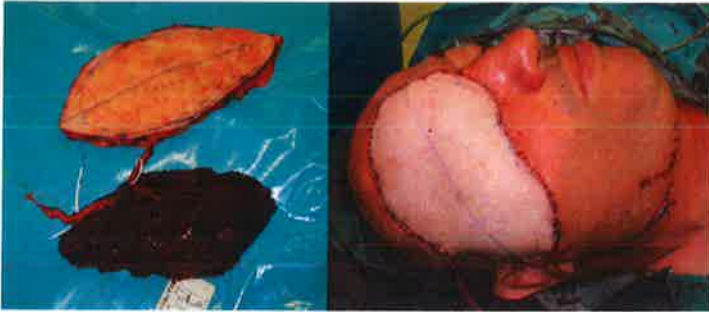
ABCDE criteria ?



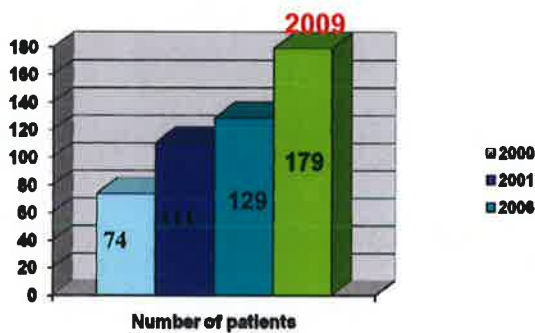
Like a hematoma?

ABCDE criteria ?

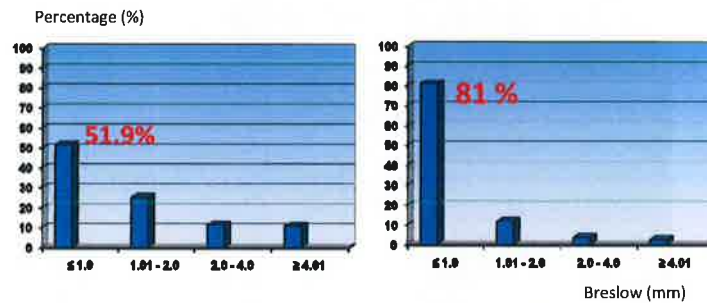




## Melanoma - 2000, 2001, 2006 and 2009 -



## Melanoma 2006 & 2009 - Breslow -



## Conclusion

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

## Conclusion

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 delca
- Ablacija nohta (subungualni melanom)

## Primarna lezija - histologija

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

## Primarna lezija - radikalna ekscizija

- [Veronesi U](#) N Engl J Med. 1988 ;318(18):1159-62.
  - <2 mm 1-3 cm
- [Balch CM](#) Ann Surg Oncol. 2001 ;8(2):101-8.
  - 1-4 mm 2-4 cm
- [Ringborg U](#) Cancer. 1996 ;77(9):1809-14.
  - 0.8-2 mm 2-5 cm
- [Thomas JM](#) N Engl J Med. 2004 ;350(8):757-66.
  - > 2 mm 1-3 cm
- [Haigh 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%)
    - 9 mm (95%)
    - 12 mm (97%)

## Primarna lezija - radikalna ekscizija

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

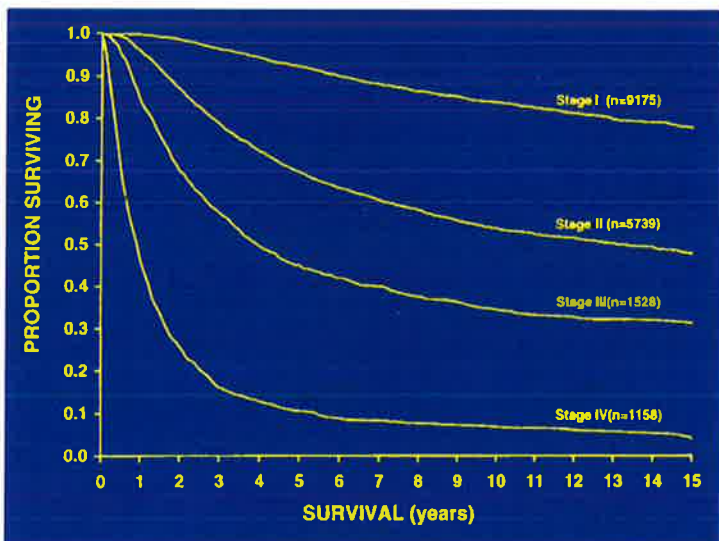
## Melanom - kirurgija

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

## Melanom – regionalne metastaze

- Najpomembnejši prognostični dejavnik
- 65% bolnikov → sistemski razsoj

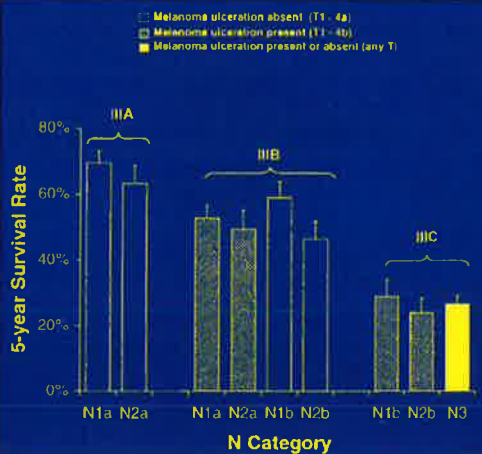
Shaw HM. Pathology 1985: 17: 271-274



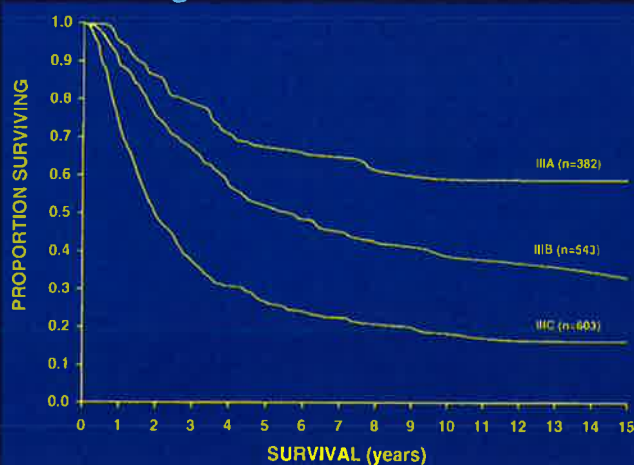
## Melanoma TNM Classification

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

## Regionalne metastaze



## Regionalne metastaze



## Regionalne metastaze

### Klinično ugotovljene

- Radikalna limfadenektomija
  - En-block odstranitev celotne bezgavčne lože

### Klinično okultne

- SLNB (biopsija sentinel bezgavke)

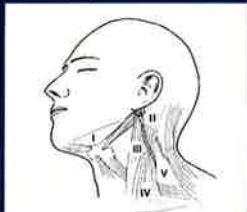
## Radikalna limfadenektomija

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

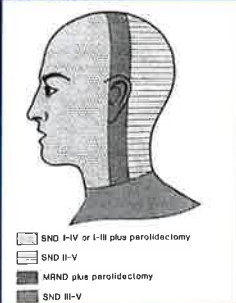
## Vratna limfadenektomija

### Kompletna

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

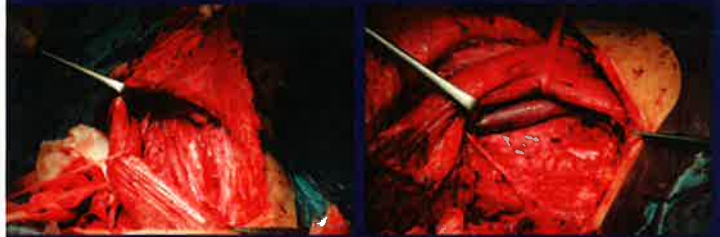


### Selektivna



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

## Vratna limfadenektomija



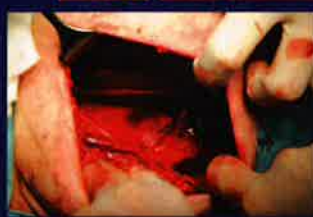
- Nivoji I-III

- Nivoja V, VI



## Aksilarna limfadenektomija

- Kompletna
  - Nivoji I-III



## Ingvinalna limfadenektomija

- Superficialna (ingvinalna)
- Globoka (ingvinoiliakalna)



## Biopsija sentinel bezgavke

- Nuklearna medicina
- Kirurgija
- Patologija
- Bolnik

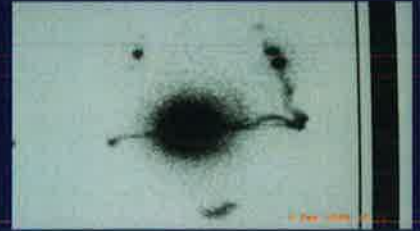


## Biopsija sentinel bezgavke

Nuklearna medicina



limfoscintigrafija



## Biopsija sentinel bezgavke

kirurgija



## Biopsija sentinel bezgavke

patologija

serijsko rezanje  
imunohistokemija  
RT-PCR

## Biopsija sentinel bezgavke

Bolnik



individualni pristop  
minimalno invaziven  
↑ histopatološka občutljivost

## Biopsija sentinel bezgavke

- Breslow > 1mm
- Breslow < 1 mm
  - Ulceracija
  - Mitoze  $\geq 1/\text{mm}^2$

## Melanom - kirurgija

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

## In transit metastaze

- ↓ število majhnih in-transit metastaz (< 5)
  - kirurška ekscizija z minimalnim negativnim robom
- številne in/ali velike in-transit metastaz na udih
  - Isolated limb perfusion (ILP)
    - Hipertermija (40-41°C)
    - Melfalan (phenylalanine mustard) +/-TNF
    - EKC (perfuzor, oksigenator)
    - transfuzija
  - Isolated limb infusion (ILI)
    - Hipertermija (40-41°C)
    - Melfalan, D actinomycin
    - Interventni radiolog
    - Ni transfuzije



## Melanom - kirurgija

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

## Metastazektomija

- Solitarne metastaze
  - CŽS
  - pljuča
  - jetra
  - vranica
  - mehka tkiva
- Ileus



# MESTO RADIOTERAPIJE V ZDRAVLJENJU MELANOMA

Primož Strojani

Sektor radioterapije  
Onkološki inštitut Ljubljana

21.10.2011

## UVOD

### 70 leta – OBNOVLJENO ZANIMANJE ZA RT:

- Moderne (MV) radioterapevtske naprave in računalniški sistemi za načrtovanje obsevanj kontrolno 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 RT DOZA VS. UČINEK

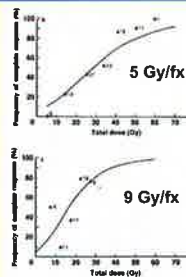


Fig. 3. Dose-response relationships in the 5 Gy/tx group (a) without and (b) with correction for tumor size and (c) in the 9 Gy/tx group with correction for tumor size. The solid lines represent dose-response curves predicted from an analysis of the entire series. The error indicating effect of tumor size is illustrated by the 5 Gy/tx data where the dose-response relationship is lacking when the dose correction is performed (a) but evident after such correction (b).

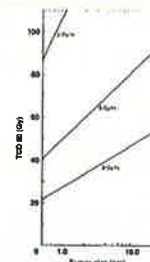


Fig. 4. Estimated total dose to control 80% of tumors (TCD<sub>80</sub>) as a function of tumor size. Lines are given for 2, 5, and 9 Gy/tx. Note that even small lesions require very high dose levels to obtain a TCP of 80%.

Bentzen et al. Radiother Oncol 1989; 14: 169-82.

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

## RADIOBIOLOGIJA INTRINZIČNA RADIOSENZIBILNOST

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

## RADIOBIOLOGIJA FRAKCIONACIJA

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

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

## RADIOBIOLOGIJA

### 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  $\approx$  60%)
  - ni podatkov o trajanju odgovorov
- **Retro/prospektivne raziskave (pooperativna RT):**

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

## 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.  
Farahad 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**

➤

➤

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

<0.5% vseh primerov melanoma  
 $\approx$ 8.5% nekožnih melanomov  
 $\approx$ 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:**  
 vsoko 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: 789-93,  
 Leao P et al. Arch Surg 1991; 126: 1461-8.  
 Stevens G et al. Cancer 2001; 88: 88-94.  
 Cooper JS et al. Cancer J 2001; 7: 498-502

- **desmoplastični primarni Tu G&V**  
 (kadar ni mogoče doseči ustreznega kirurškega robu)  
Smittens BM et al. World J Surg 1992; 16: 186-90.  
 Quinn MJ et al. Cancer 1998; 83: 1128-35.
- **mukozni melanom G&V**

# MUKOZNI MELANOM



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

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

- RT:**
- ▶ **verjetno izboljša LK**
  - ▶ **še posebej po neradikalni resekciji**
  - ±
  - **veliki primarni Tu**
  - **perineuralna invazija**
  - **primarni Tu v nosni votlini/obnosnih sinusih**

▶ **vloga elektivne RT bezgavčnih reglj = ?**

▶ **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.  
 Krenzl 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%**

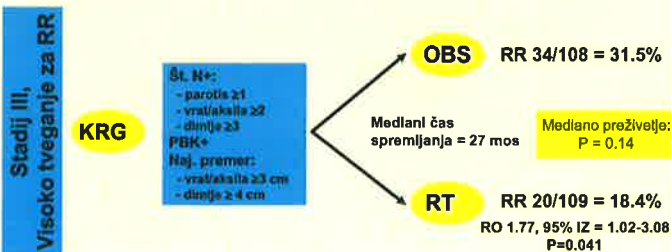
Surgery			Surgery plus radiotherapy		
Author, year <sup>24</sup>	No. of pts	Nodal basin recurrence (%)	Author, year <sup>24</sup>	No. of pts	Nodal basin recurrence (%)
<b>Parotid &amp; neck</b>					
Hayes, 1988 <sup>25</sup>	28	50	Ang et al., 1994 <sup>26</sup>	95	8
Calabro et al., 1989 <sup>27</sup>	287	15	O'Driscoll et al., 1992 <sup>28</sup>	45	7
O'Driscoll et al., 1997 <sup>27</sup>	107	19	Shen et al., 2000 <sup>29</sup>	21	14
Shen et al., 2000 <sup>29</sup>	196	14	Ballo et al., 2002 <sup>30</sup>	160	8
Pilchorecky et al., 2001 <sup>31</sup>	44	43	Strojjan et al., 2010 <sup>32</sup>	45	18
Strojjan et al., 2010 <sup>32</sup>	42	40	<b>Total</b>	<b>366</b>	<b>10</b>
<b>Total</b>	<b>704</b>	<b>20</b>			
<b>Artila</b>					
Bowsher et al., 1986 <sup>33</sup>	22	14	Ballo et al., 2004 <sup>34</sup>	89	10
Calabro et al., 1989 <sup>27</sup>	438	15	Bendic et al., 2009 <sup>35</sup>	200	10
Pilchorecky et al., 2001 <sup>31</sup>	116	30	<b>Total</b>	<b>289</b>	<b>10</b>
Kretschmer et al., 2001 <sup>36</sup>	63	16			
Allan et al., 2008 <sup>37</sup>	72	8			
<b>Total</b>	<b>757</b>	<b>17</b>			
<b>Oral</b>					
Bowsher et al., 1986 <sup>33</sup>	36	8	Ballo et al., 2004 <sup>34</sup>	40	23
Klein et al., 1987 <sup>38</sup>	44	34	Gojković-Morval et al., 2011 <sup>36</sup>	36	14
Calabro et al., 1989 <sup>27</sup>	276	17			
Hughes et al., 2000 <sup>39</sup>	132	19			
Pilchorecky et al., 2001 <sup>31</sup>	93	19			
Kretschmer et al., 2001 <sup>36</sup>	164	34			
Allan et al., 2008 <sup>37</sup>	72	8			
<b>Total</b>	<b>757</b>	<b>20</b>			
<b>All sites</b>					
Bowsher et al., 1986 <sup>33</sup>	66	18	Baumgartner et al., 1993 <sup>40</sup>	26	12
Calabro et al., 1989 <sup>27</sup>	1001	16	Conry et al., 1999 <sup>41</sup>	42	21
Müller et al., 1997 <sup>42</sup>	55	18	Sivaram et al., 2000 <sup>42</sup>	174	11
Monsour et al., 1993 <sup>43</sup>	48	52	Cheng et al., 2004 <sup>43</sup>	40 <sup>43</sup>	8
Pilchorecky et al., 2001 <sup>31</sup>	253	28	Fubmans et al., 2001 <sup>44</sup>	58	16
Mayer et al., 2002 <sup>40</sup>	140	34	Chang et al., 2006 <sup>45</sup>	54	12
Henderson et al., 2009 <sup>46</sup>	108	31	Baumgartner et al., 2006 <sup>46</sup>	234	7
Agrawal et al., 2009 <sup>47</sup>	106	41	Ballo et al., 2008 <sup>48</sup>	466	9
<b>Total</b>	<b>4777</b>	<b>28</b>	Henderson et al., 2009 <sup>46</sup>	123	18
			Agrawal et al., 2009 <sup>47</sup>	509	10
			<b>Total</b>	<b>4778</b>	<b>11</b>

Strojjan P. Radiol Oncol 2010.

# INDIKACIJE

## ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

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

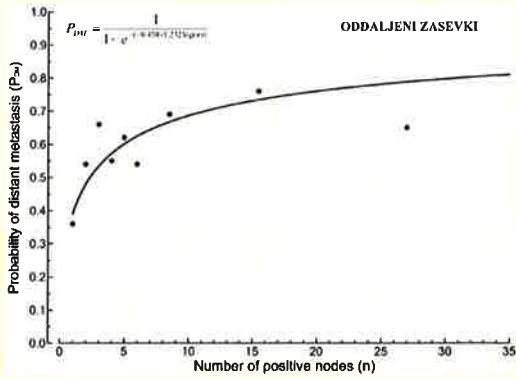


- **Pri 50-60% se bodo pojavile oddaljeni zasevki**
- **Ni izboljšanja preživetja**





## KDAJ ne obsevani?



## INDIKACIJE

### ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

#### ZDRAVLJENJE REZIDUALNE BOLEZNI:

##### ➤ Po BVB<sub>+</sub>

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

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

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

(Ballo et al, Head Neck 2005)

## INDIKACIJE

### RT KOT DEL PALIATIVNEGA ZDRAVLJENJA

#### KDAJ?

##### ➤ kirurgija:

- ni možna (neoperabilni zasevki, slabo splošno stanje bolnika)
- neučinkovita (multipli zasevki, multilorganska prizadetost)

#### KAJ?

##### ➤ vse vrste zasevkov (kožni, bezgavčni, kostni, visceralni...)

#### ZAKAJ?



Zmanjšati znake & simptome, ki jih povzročata bolezen

## 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

## ZAKLJUČKI

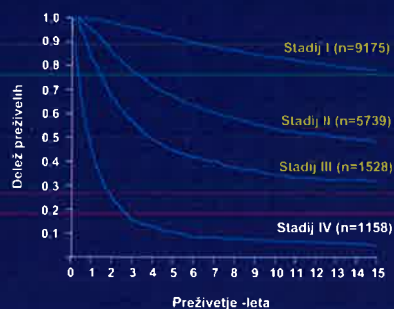
- 1) KIRURGIJA
- 2) Neradikalna KRG in/ali neugodni prognostični dejavniki → ADJUVANTNO zdravljenje
- 3) RT = učinkovita (kurativna, paliativna) & varna

NEPOGREŠLJIV DEL  
MULTIDISCIPLINARNE OBRAVNAVE  
BOLNIKOV Z MELANOMOM

# Adjuvantno sistemsko zdravljenje melanoma

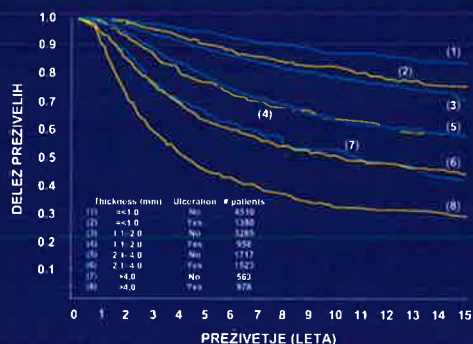
Janja Ocvirk

## 15-LETNO PREŽIVETJE PO STADIJIH



StatSoft, spol. s r.o. - www.statsoft.si

## 15-LETNO PREŽIVETJE GLEDE NA DEEBELINO IN ULCERACIJO



## BOLNIKI Z VISOKIM TVEGANJEM ZA PONOVIŠČE BOLEZNI PO AJCC

TNI	DEBELINA	ULCERACIJA	15-LETNO PREŽIVETJE (%)
III	T1b-N0M0	T ≤1.0 (no ulceracija)	65%
	T1c-N0M0	T ≤1.0 (im. ulceracija)	67%
II	T1b-N0M0	T ≤1.0 (no ulceracija)	48%
IIA	vs. I (N1-M0)	Limfno bez. in ulceracija	69%
	vs. I (N1-M0)	2-3 mm (no ulceracija)	63%
III	vs. I (N1-M0)	Limfno bez. in ulceracija	43%
	vs. I (N1-M0)	2-3 mm (no ulceracija)	39%
	vs. I (N1-M0)	Limfno bez. in ulceracija	50%
	vs. I (N1-M0)	2-3 mm (no ulceracija)	36%
III	vs. I (N1-M0)	Limfno bez. in ulceracija	39%
	vs. I (N2-M0)	2-3 mm (no ulceracija)	21%
	vs. I (N3-M0)	2-3 mm (no ulceracija) - in trans. metastaza	27%

## ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

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

## PREIZKUŠANI NAČINI ADJUVANTNEGA ZDRAVLJENJA

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

## ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

- IFN- $\alpha$ 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

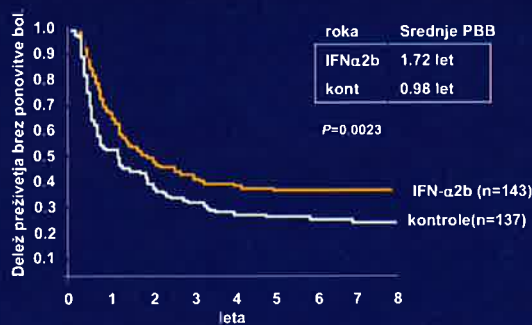
Človeški študija	n	Tratman	IFN- $\alpha$ 2b	IFN- $\alpha$ 2b + kontrola	Preživetje do ponovitve bolezni (let)
E1684 (Kotler et al)	277	IFN- $\alpha$ 2b (3MI) + M2 (D3V) + T200 (M2) + M2SC + T200 (M2) + T200 (M2)	IFN- $\alpha$ 2b (3MI) + M2 (D3V) + T200 (M2) + M2SC + T200 (M2) + T200 (M2)	IFN- $\alpha$ 2b (3MI) + M2 (D3V) + T200 (M2) + M2SC + T200 (M2) + T200 (M2)	1.72 let
NCT01075742 (Chen et al)	282	IFN- $\alpha$ 2b (3MI) + M2 (D3V) + T200 (M2)	IFN- $\alpha$ 2b (3MI) + M2 (D3V) + T200 (M2)	IFN- $\alpha$ 2b (3MI) + M2 (D3V) + T200 (M2)	1.72 let
WH05319 (Cassidy et al)	144	IFN- $\alpha$ 2b (3MI) + M2 (D3V) + T200 (M2)	IFN- $\alpha$ 2b (3MI) + M2 (D3V) + T200 (M2)	IFN- $\alpha$ 2b (3MI) + M2 (D3V) + T200 (M2)	1.72 let
E1684 (Kotler et al)	277	IFN- $\alpha$ 2b (3MI) + M2 (D3V) + T200 (M2) + M2SC + T200 (M2) + T200 (M2)	IFN- $\alpha$ 2b (3MI) + M2 (D3V) + T200 (M2) + M2SC + T200 (M2) + T200 (M2)	IFN- $\alpha$ 2b (3MI) + M2 (D3V) + T200 (M2) + M2SC + T200 (M2) + T200 (M2)	1.72 let
E1684 (Kotler et al)	277	IFN- $\alpha$ 2b (3MI) + M2 (D3V) + T200 (M2) + M2SC + T200 (M2) + T200 (M2)	IFN- $\alpha$ 2b (3MI) + M2 (D3V) + T200 (M2) + M2SC + T200 (M2) + T200 (M2)	IFN- $\alpha$ 2b (3MI) + M2 (D3V) + T200 (M2) + M2SC + T200 (M2) + T200 (M2)	1.72 let
E1684 (Kotler et al)	277	IFN- $\alpha$ 2b (3MI) + M2 (D3V) + T200 (M2) + M2SC + T200 (M2) + T200 (M2)	IFN- $\alpha$ 2b (3MI) + M2 (D3V) + T200 (M2) + M2SC + T200 (M2) + T200 (M2)	IFN- $\alpha$ 2b (3MI) + M2 (D3V) + T200 (M2) + M2SC + T200 (M2) + T200 (M2)	1.72 let
E1684 (Kotler et al)	277	IFN- $\alpha$ 2b (3MI) + M2 (D3V) + T200 (M2) + M2SC + T200 (M2) + T200 (M2)	IFN- $\alpha$ 2b (3MI) + M2 (D3V) + T200 (M2) + M2SC + T200 (M2) + T200 (M2)	IFN- $\alpha$ 2b (3MI) + M2 (D3V) + T200 (M2) + M2SC + T200 (M2) + T200 (M2)	1.72 let

## REZULTATI E1684

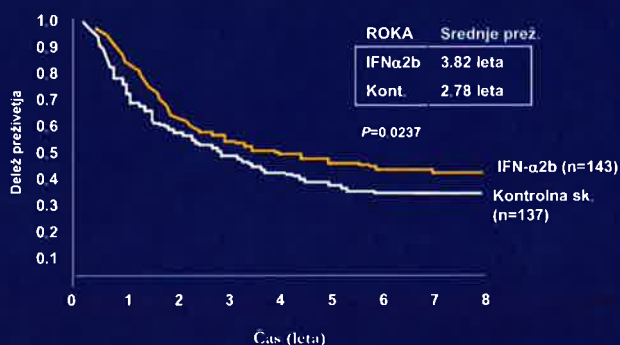
Vpliv visokodoznega IFN- $\alpha$ 2b pri 6.9 letnem sledenju:

- Značilno izboljša srednje preživetje brez ponovitve bolezni
  - 1.72 leta vs 0.98 leta ( $P=0.0023$ )
- Izboljša srednje celokupno preživetje
  - 3.82 leta vs 2.78 leta ( $P=0.0237$ )
- 5-letno PBB: 37% vs 26%
- 5-letno CP: 46% vs 37%

## PREŽIVETJE BREZ PONOVIK BOLEZNI



## CELOKUPNO PREŽIVETJE



## RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE

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

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

### Simptomi

Fatigue  
Mialgija  
Glavobol  
↑ TT  
Mrzlica

Grpnozni sindrom

Nausea/Vomiting  
Diareja  
Spr. volje/depresija  
Anoreksija

### Znaki

Neutopenija/  
↑ AST/ALT  
Alopecija

## Obvladovanje neželenih učinkov

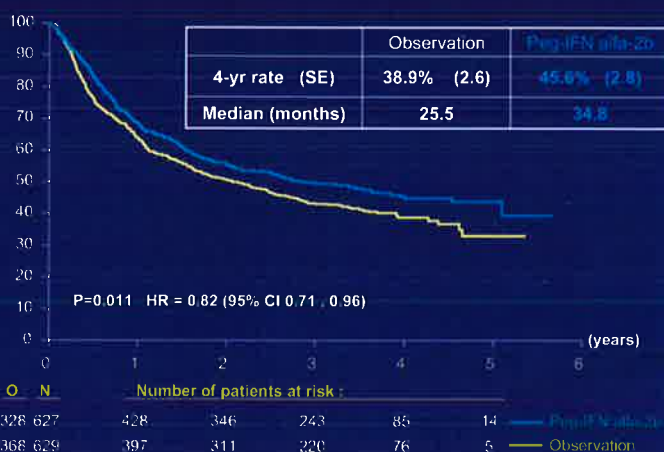
- Uporaba paracetamola, antiemetikov
- Dobra hidracija
- Nesteroidni antirevmatiki pri glavobolu in mialgiji
- Pomen prehrane in prehranjevanja
- Zgodnja detekcija depresije
- Pravilne nega suhe kože

## Učinkovito zdravljenje

je mogoče le z:

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

## Relapse-Free Survival (ITT)



- PEG intron ima manj neželenih učinkov, aplikacije so samo enkrat tedensko, kar pomeni večjo kakovost življenja bolnikov.
- Jasno izražena dobrobit na podaljšanje časa do ponovitve bolezni, rezultati preživetja še niso na voljo, saj je še premalo dogodkov za dokončno analizo.

## ZAKLJUČKI

- Zdravljenje bolnikov z melanomom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni z IFN- $\alpha$ 2b v visokih odmerkih po operaciji podaljša celokuno preživetje in preživetje do ponovitve bolezni.
- Glede na rezultate E1684 je zdravljenje z IFN- $\alpha$ 2b bilo registrirano v ZDA in v Evropi.
- IFN- $\alpha$ 2b v visokih odmerkih je edino priporočeno adjuvantno zdravljenje.

## Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma

Janja Ocvirk

## Prognoza

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

## Metastatski melanom

- Srednja starost ob diagnozi 40- 50 let
- Srednje preživetje ~ 9 mesecev:
  - Nevisceralne metastaze ~ 14 mesecev (M1a) in ~ 16 mesecev (M1b- pljuča)
  - Visceralne metastaze ~ 7 mesecev (M1c)
- Preživetje odvisno od:
  - mesta prvega razsoja
  - števila metastatskih lokalizacij
  - odgovora na zdravljenje

## Sistemsko zdravljenje

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

## Kemoterapija

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

## Dakarbazin

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

## Temozolomid

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

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

## Odgovor (%)

Terapija	popolni	celokupni
monokemoterapija	< 5	10- 20
imunoterapija	< 5	10- 20
kombinirana kemoterapija	~ 5	20- 40
kemoimunoterapija	10- 20	40- 60

## Možne tarče so:

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

## Tarčna zdravila

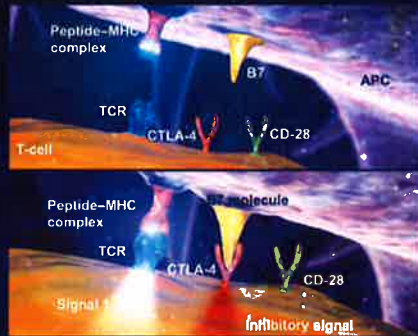
- Multitarčna zdravila (sorafenib, sunitinib)
- Oblimersen
- Protitelesa proti CTLA- 4 (ipilimumab, tremelimumab)
- Zaviralci BRAF kinaze (vemurafenib)
- Protitelesa proti  $\alpha\beta 3$  integrinu
- Zaviralci angiogeneze

## Želeni T-celični odgovor na tumor



Tumorji imajo sposobnost, da zaobidejo imunski sistem in T-celično aktivacijo. Strategija imunoterapije je ojačanje naravnega odgovora

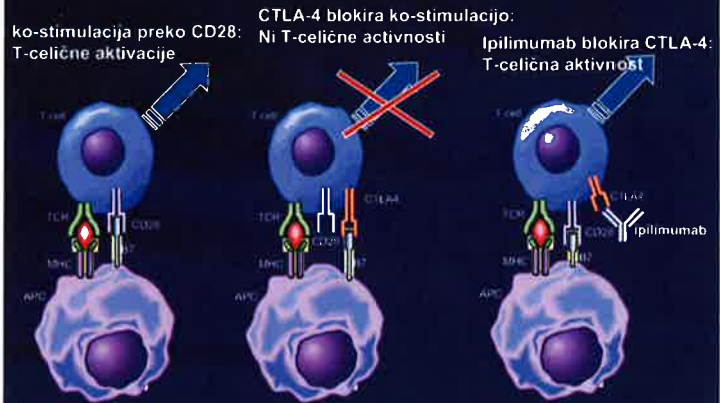
## Delovanje CTLA-4 pri imunskem odgovoru na tumor



Vežava B7 na CTLA-4 namesto na CD-28 prepreči ko-stimulacijski signal in inducira inhibični učinek na T-celično aktivacijo in proliferacijo.

Goldstein KM & Lohman EC. Clin Cancer Res 2007; 13(13):3945-3950.

## Ipilimumab blokira negativni signal CTLA4

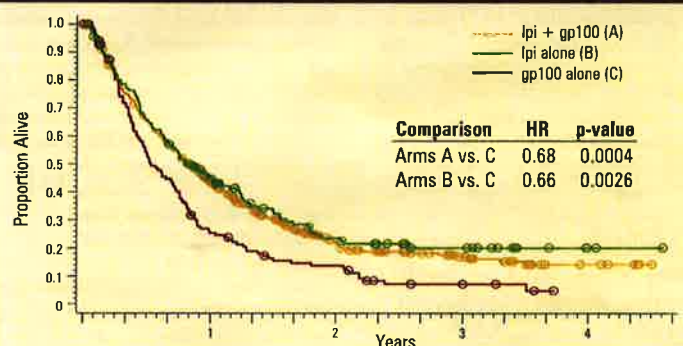


Adapted from Leiber et al. ESMO 2009

## 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%)
- Registracija zdravila v 2011

## Kaplan-Meier Analysis of Survival



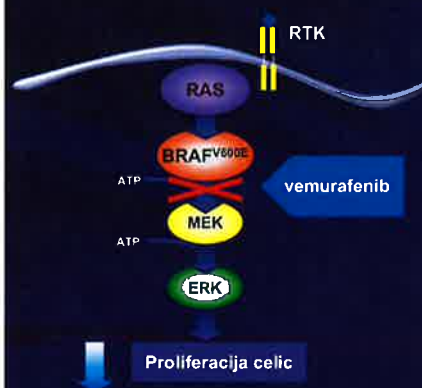
Survival Rate	Ipi + gp100 403 patients	Ipi + pbo 137 patients	gp100 + pbo 136 patients
1 year	44%	46%	25%
2 years	22%	24%	14%

## Neželeni učinki ipilimumaba

Večinoma nastajajo zaradi imunskega odgovora:

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

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



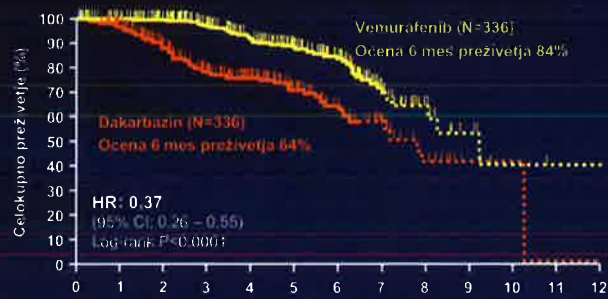
Vemurafenib – mala molekula, ki selektivno zavira aktivno BRAF kinazo

## Preživetje brez napredovanja bolezni („cutoff“ 30.12. 2010)



Število bolnikov v spremljanju		Meseci											
Dakarbazin	274	213	85	48	28	16	10	6	3	0			
Vemurafenib	275	268	211	122	105	50	35	16	4	3			

## Celokupno preživetje („cutoff“ 30.12.2010)



Število bolnikov v spremljanju		Meseci											
Dakarbazin	336	283	192	137	98	64	39	20	9	3	1	1	
Vemurafenib	336	320	266	210	162	111	80	35	14	6	1		

## 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
- Zdravilo je odobreno s strani FDA, EMA odobritev predvidoma v začetku 2012

## Zaključki

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

## Zaključki

- Ipilimumab je prvo zdravilo, ki ima dobitno 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 so v fazah kliničnih preizkušanj.



# Melanom klinična pot

Marko Hočevar, Janja Oevirk, Primož Sirojan, 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 (ob prvih kontrolah)</i>	Široka ekscizija (5mm) v 3 mesecih <i>Plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog</i>	Ni potrebno	Lokoregionalno kirurg 1x po eksciziji v 1 mesecu Ostala koža <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 (ob prvih kontrolah)</i> Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog</i> Ob simptomih in znakih ig po UZ bezgavčne lože rebruha 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	85%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IB	T < 1mm ulceracija ali milozr 2 mm T 1.01-2 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog (ob prvih kontrolah)</i> Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> Ob simptomih in znakih ig po UZ bezgavčne lože rebruha Citološka punkcija	Široka ekscizija (1-2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> Pr. mer.: SLNB do Stadij III	Ni potrebno	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2let, 3. mesecev 3-5 leto <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog, (prvo leto)</i> Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	89-91%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IIA	T ≤ 3 cm N0-2 M0 T ≤ 4 cm N0-2 M0	Kompletna pregled kože <i>Dermatolog</i> <i>ali po potrebi kirurg</i> Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Plastični kirurg</i> Klinični pregled UZ biopsija kože Onkološka punkcija III	Siroka ekscizija (2 cm) SLNB v 2 mesecih po operaciji Ostale kožo <i>dermatolog</i> Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	5% <i>po potrebi</i>	Lokalno regionalno 3-4 mesece prvih 2 let, 5 mesecev 3-5 let <i>Plastični kirurg</i> <i>kirurg onkolog</i> <i>dermatolog</i> Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	77-78%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IIB	T ≤ 3 cm N1-4 M0 T ≤ 4 cm N1-4 M0	Kompletna pregled kože <i>Dermatolog</i> <i>ali po potrebi kirurg</i> Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Plastični kirurg</i> Klinični pregled UZ biopsija kože Onkološka punkcija	Siroka ekscizija (2 cm) SLNB v 2 mesecih po operaciji <i>Plastični kirurg</i> <i>kirurg onkolog</i> <i>dermatolog</i> Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	Negativna SLNB N1 <i>po potrebi</i> adjuvantno zdravljenje III	Lokalno regionalno 3-4 mesece prvih 2 let, 5 mesecev 3-5 let <i>Plastični kirurg</i> <i>kirurg onkolog</i> <i>dermatolog</i> Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	63-67%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IIIC	T > 4 cm ulceracija	Kompletna pregled kože <i>Dermatolog</i> <i>ali po potrebi kirurg</i> Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Plastični kirurg</i> Klinični pregled UZ biopsija kože Onkološka punkcija III	Siroka ekscizija (2 cm) SLNB v 4 mesecih po operaciji <i>Plastični kirurg</i> <i>kirurg onkolog</i> <i>dermatolog</i> Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	Negativna SLNB N1-2 <i>po potrebi</i> adjuvantno zdravljenje III	Lokalno regionalno 3-4 mesece prvih 2 let, 5 mesecev 3-5 let <i>Plastični kirurg</i> <i>kirurg onkolog</i> <i>dermatolog</i> Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	45%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
III A	Positivna SLNB	Slikovne preiskave <i>ali po potrebi UZ</i> CT abdomen Klinični pregled UZ biopsija kože Onkološka punkcija III	Radiokamboligomokambolig v 2-4 tednih <i>Kirurg</i> <i>onkolog</i>	6 N v 2 mesecih ali nič <i>intermitentno</i> onkolog	Lokalno regionalno 3-4 mesece prvih 2 let, 6 mesecev 3-5 let <i>kirurg onkolog</i> <i>dermatolog</i> Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	69%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
III B	Plastična onkološka punkcija	Slikovne preiskave Rtg CT prsnice CT abdomena PET-CT Ostale slikovne preiskave ob simptomih in znaki	Kadikalno limfadenektomija v 2-4 tednih <i>Kirurg</i> <i>onkolog</i>	Obsesivno v 6 tednih multimodalno bezpoglavno 2-3 letni vinkost bezgavk 25-4 cm Pencapsularna imazija v sosednjem organ Regionalni recidivi <i>Radiofarmaci</i> IFN v 2 mesecih ali nič <i>intermitentno</i> onkolog	Lokalno regionalno 3-4 mesece prvih 2 let, 6 mesecev 3-5 let <i>kirurg onkolog</i> <i>dermatolog</i> Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	45%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
III C	in transilimfadenektomija	Onkološka punkcija Slikovne preiskave Rtg/CT prsnice CT abdomena PET-CT Ostale slikovne preiskave ob simptomih in znaki	Kirurška ekscizija (2 cm) Obsesivno Sistemsko zdravljenje v 4 tednih <i>onkolog</i>	6 N v 2 mesecih ali nič <i>intermitentno</i> onkolog	Lokalno regionalno 3-4 mesece prvih 2 let, 6 mesecev 3-5 let <i>kirurg onkolog</i> <i>dermatolog</i> Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let nato 1x letno do konca življenja 1. obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	30%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IV	Oddajene metastaze brez CZS	Crpilska punkcija Slikovne preiskave Rg/CT prsnega koša UZ/CT/MR abdominal PET-CT Krvne preiskave Ostale slikovne preiskave ob simptomih in znakih	Palativno Sistemsko Zdravljenje Obsevanje Kirurški ali Simptomatsko Zdravljenje	Ob simptomih in znakih	<5 %

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IV	Oddajene metastaze z CZS	Crpilska punkcija Slikovne preiskave Rg/CT Krvne preiskave - LDH Ostale slikovne preiskave ob simptomih in znakih	Palativno Sistemsko Zdravljenje ali Intraventricular 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 vnese izvide
- Možnosti izvoza podatkov v xls
- Nabor predpripravljenih poročil

## Obrazec za vnos nove osebe

## Osnovni pregled v aplikaciji

Šte	Prilimek	Stareje	Prilimek	Prilimek	Prijeto	Via
Datum prijave: 10. 2. 2019	10. 11. 2019	10. 11. 2019	10. 11. 2019	10. 11. 2019	10. 11. 2019	10. 11. 2019
Datum izpisa: 10. 2. 2019	10. 11. 2019	10. 11. 2019	10. 11. 2019	10. 11. 2019	10. 11. 2019	10. 11. 2019

## Obrazec za patologe

Ime Prilimek, 12.05.1945, melanom št. 2

Operativno: Datum operacije 11. 2. 2019

Diagnoza: MELANOM

Obdelava: MELANOM

Prilimek, Ime: Prilimek, Ime: Prilimek

Prilimek, Ime: Prilimek

# Obrazec za klinike

Predlogje: Klinika

Klinika:

**OPREDELITEV BEZAVNE**

Ne  Da

Datum biopsije: 10. 2. 2010

Interval od prvine do biop: dni

Operater: ima se primate, iz štanta?

Število bezav: Orah tuž: Bevilc...

**INTERVALNI SENTINEL BEZAVNE**

Ne  Da

Število sentinel bezav: Bevilc...

Histologija sentinel bezav: Bevilc...

Število pozitivnih sentinel bezav: Bevilc...

**KOMPLETNA LIMFADENOTOMIJA**

Ne  Da

Število obdelanih bezav: Bevilc...

Št. pozitivnih reazentel bezav: Bevilc...

**NEVARNI DRUGI DELEK**

Ne  Da

**RAZDOKTERAPIJA**

Ne

Poperativna

Medicinska

Palativna

**DOJNAVARTO KISTO IZNAVLJEN**

Ne

Inkarfikon

Odrila



16. 01. 2012

4



ONKOLOŠKI  
INŠTITUT  
LJUBLJANA

INSTITUTE  
OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

KATEDRA ZA ONKOLOGIJO  
SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO  
Sekcija internistične onkologije

se zahvaljuje glavnemu sponzorju:

**Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.**

ter ostalim sponzorjem:

Pharmaswiss, Merck, Roche, Novartis, Amgen, Janssen, Glaxo  
Smith Kline, Pfizer

pri organizaciji 7. šole o melanomu.