

CURS 5 CHIRURGIE PLASTICĂ - MELANOMUL

Melanomul este o tumoră malignă a pielii cu o incidență în creștere, fiind răspunzător de 65% din decesele produse de tumorile maligne ale pielii. Riscul de-a lungul vieții de a dezvolta un melanom malign este de 1:50. Dacă se ia în considerare și melanomul in situ, riscul devine 1:34.

Etiologie

Apariția melanomului este asociată cu expunerea excesivă la razele ultraviolete (expunerea la soare și la surse artificiale).

Alți factori de risc asociați:

- Sexul masculin
- Varsta peste 60 ani
- Predispoziție fenotipică:
 - Nevi displazici
 - Nevi multipli conglomerati sau de dimensiuni foarte mari
 - Predispoziția la arsuri solare
 - Fototipul 1 (Fitzpatrick): par blond sau roscat, ochi verzi sau albastri, piele extrem de alba, ce se arde ușor și nu se bronzază niciodată
- Antecedente patologice:
 - Multiple și repetate arsuri solare
 - Leziuni precanceroase:
 - Keratoză actinică, tumori cutanate maligne non-melanocitare (carcinom bazocelular, carcinom scuamos)
 - Neoplazii în perioada copilăriei
 - Imunosupresie asociată:
 - Unui transplant de organ
 - Transplant de celule hematopoietice
 - HIV/SIDA
 - Xeroderma pigmentosum
- Predispoziție genetică:

- Polimorfism sau mutații genetice (incluzând CDKN2a, CDK4, MC1R, BR-CA2)
- Antecedente familiale de melanom sau neoplasm pancreatic, astrocitom, mezoteliom
- Factori de mediu:
 - Utilizarea solarului
 - Expunere exagerată la soare, fără a utiliza creme de protecție UV

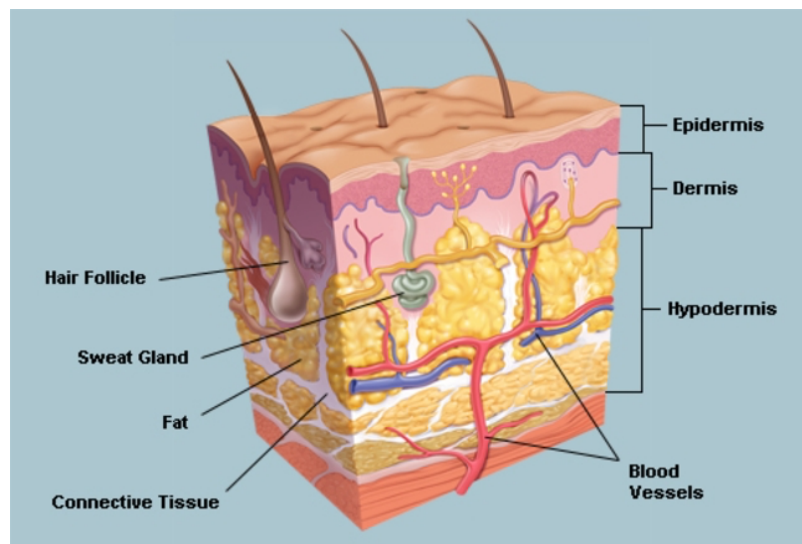
Localizare

Melanomul cutanat primar apare în regiunile anatomice expuse la soare, dar și în regiunile neexpuse sau puțin expuse (mâini, picioare, subunghial, trunchi, regiunea genitală etc.). Ocazional, melanomul poate fi localizat în ganglionii limfatici sau mai rar în regiuni la distanță (metastaze), fără prezența unui melanom cutanat primar.

Histologie

Melanomul se formează din melacinocite, celulele dendritice din stratul bazal al pielii. Concentrația acestora în piele la persoanele cu ten deschis este egală cu concentrația persoanelor cu ten închis, cu excepția faptului că, cele de la indivizii cu pielea închisă la culoare produc mai mult pigment. Melanocitele se găsesc și la nivelul ochiului, mucoasei tractului respirator superior, tractului gastrointestinal și în capsula ganglionilor limfatici.

Melanoamele au etape de creștere atât pe verticală cât și pe orizontală. Creșterea pe orizontală se caracterizează prin proliferarea inițială la nivelul epidermului cu creșterea până în periferia acestuia. Multe melanoame pot rămâne un timp îndelungat în faza orizontală. Creșterea verticală apare atunci când tumora depășește epidermul și ajunge în derm. Celulele maligne au în acest caz un comportament invaziv cu un prognostic rezervat.



Anatomie

Majoritatea melanoamelor cutanate se dezvoltă din melanocite aflate la joncțiunea dermoepidermică în tegumentul sănătos sau în asociere cu un nev melanocitar. Când se limitează la epiderm și structurile anexe, neoplasmul se numește melanom “in situ”; în evoluție, dacă invadează dermul subiacent și țesuturile profunde, neoplasmul poate avea acces sau poate invada vasele limfatice și sanguine, căpătând potențial de metastazare.

Riscul de metastazare se corelează cu extensia pe verticală a tumorii (denumită indice Breslow de grosime a tumorii primare), precum și cu alți factori de prognostic cum ar fi rata mitotică a tumorii primare și prezența ulcerăției de suprafață.

Ganglionii limfatici regionali

Ganglionii limfatici regionali reprezintă cea mai frecventă localizare metastatică inițială. Invazia acestora poartă denumirea de metastazare loco-regională. Tot în această categorie intră și boala non-ganglionară loco-regională (metastaze microsatelite detectate histopatologic, metastaze satelite detectate clinic și metastaze în tranzit).

Localizări metastatice

Metastazele locale și regionale (la origine limfatice sau angiotropice) se pot manifesta clinic sub formă de:

- Metastaze microsatelitare - focare de celule tumorale metastatice situate la nivel cutanat sau subcutanat, adiacente sau în profunzime, discontinue față de Tumora primară, detectate în timpul examinării microscopice a țesutului din jurul localizării primare a melanomului.
- Metastaze satelitare - Metastaze cutanate și/ sau subcutanate detectabile clinic care apar pe o rază de 2 cm, discontinuu față de melanomul primar
- Metastaze în tranzit - Metastaze cutanate și/ sau subcutanate detectabile clinic care apar pe o rază de mai mare de 2 cm, discontinuu față de melanomul primar, între bazinul ganglionar primar și cel regional.

Metastazele la distanță sunt cele diseminate pe cale hematogenă apar frecvent la nivel cutanat sau la nivelul țesuturilor moi sau în ganglioni aflați la distanță, dincolo de bazinul regional, la Nivel organic (pulmonar, hepatic, cerebral, tract gastrointestinal).

Clasificarea OMS a melanomului:

- Melanom
- Melanom nevoid
- Melanom al copilăriei
- Melanom nodular
- Melanom lentigo malign
- Melanom cu răspândire superficială
- Melanom lentiginos Acral
- Melanom desmoplazic
- Melanom cu origine într- un nev congenital gigantic
- Melanom cu origine într- un nev albastru

Diagnostic

Diagnosticul se realizează prin biopsia leziunii și evaluarea histo-patologică. Există anumite caracteristici clinice care pot ridica suspiciunea de melanom (ABCDE):

- A-asimetrie
- B-iregularitatea conturului
- C-varietatea culorii
- D-diametru mai mare de 6mm
- E-evoluție în timp

Principiile biopsiei

- Biopsie excizională cu 1-3mm margini de excizie cu înlăturarea țesutului subcutanat, dar lăsând fascia. Se evită realizarea de margini de excizie mai mari pentru a permite realizarea mappingului limfatic
- Chiar dacă există o suspiciune mare de melanom se evită realizarea exciziei cu margini largi înainte de a avea rezultatul biopsiei
- Orientarea exciziei eliptice trebuie să fie planificată având în considerare realizarea unei excizii mai întinse ulterior și paralelă cu limfaticele extremităților

- Biopsia incizională se realizează din porțiunea cea mai groasă în anumite zone (palme/plante, deget, față, ureche) sau pentru leziunile foarte mari
- Reexcizia cu margini înguste este recomandată atunci când biopsia parțială nu poate pune un diagnostic, dar nu ar trebui realizată dacă din specimenul inițial există indicație de ganglion sentinelă

Evaluarea histo-patologică

Toate piesele excizate trebuie trimise pentru evaluare la parafină. Se evită realizarea examenului extemporaneu prin secțiuni înghețate deoarece aceasta poate afecta evaluarea adâncimii leziunii.

Cea mai importantă caracteristică este *indicele Breslow* (lungimea în milimetri între porțiunea superioară a leziunii de la nivelul epidermului până la nivelul dermului). Acesta reprezintă cel mai important factor de prognostic.

Elementele minime necesare pentru realizarea stadializării sunt indicele Breslow și prezența ulcerăției. Alți factori ce pot influența prognosticul sunt prezența ulcerăției și rata mitotică.

Este esențial să existe o comunicare între chirurg și anatomo-patolog, iar o opinie secundară poate fi cerută oricând, mai ales în cazul leziunilor atipice precum melanomul desmoplastic, nevul Spitz sau melanomul spitzoid.

Caracteristici esențiale de pe raportul de anatomie patologică

- Indicele Breslow
- Ulcerația
- Rata mitotică (per mm²)
- Marginile (laterale și profundă)
- Microsatelitoză
- Nivel Clark
- Regresia
- Limfocitele ce infiltrează tumora
- Faza de creștere pe verticală
- Invazie limfovasculară
- Subtipul histologic
- Neurotropism

- Desmoplazia (daca este prezentă)

Evaluare preliminară

După stabilirea diagnosticului histopatologic de melanom se realizează o anamneză detaliată personală cât și familială.

Ghidurile internationale nu recomandă teste de laborator de rutină sau evaluare radiologică. Se recomandă anamneza completă cu examen clinic locoregional în special la nivelul ganglionilor limfatici de drenaj. Dacă sunt prezente anumite simptome sau semne la evaluare clinica se poate indica, în funcție de acestea și evaluare imagistică (CT, RMN, PET CT).

Dacă la palpare sunt prezenți ganglioni limfatici măriți, se recomandă biopsia lor cu ac fin sau biopsie excizională.

Clasificare clinico-histologică

Stadializarea clinică se realizează după biopsia melanomului primar, împreună cu evaluarea clinică sau evaluarea pe baza biopsiei ganglionilor limfatici regionali.

Stadializarea histopatologică folosește informații oferite de microstadializarea melanomului primar după biopsie și după reexcizarea largă (acolo unde este cazul) și după informațiile oferite de evaluarea histopatologică a bazinului limfatic regional după biopsia ganglionului sentinelă și/sau după limfadenectomia regională completă.

Factorii de prognostic

Factorii de prognostic necesari pentru gruparea pe stadii sunt după cum urmează:

T - reprezintă Gradul de prezență a tumorii și caracteristicile sale clinice și histopatologice;

N - prezența sau absența metastazelor ganglionare cu caracteristicile specifice clinice și histopatologice;

M - prezența metastazelor la distanță

Pe lângă aceștia mai există factori de Prognostic suplimentari recomandați pentru îngrijirea clinică, după cum urmează:

- Nivelul Seric al LDH: este un factor independent de predicție a ratei de supraviețuire pentru pacienții cu cancer în Stadiul IV, Prezent sau în dezvoltare. Este unul din factorii cei mai importanți asociați cu răspunsul la terapie, supraviețuirea fără progresie tumorală și supraviețuirea globală.
- Rata mitotică a tumorii primare: este un factor major de Prognostic în cadrul dinamicii sale în Tumori cu grosimi de toate categoriile.
- Nivelul de invazie tumorală (indicele Clark):

- Nivelul I: Melanom in situ - celulele Tumorale se limitează la epiderm;
- Nivelul II: celulele Tumorale invadează dermul papilar dar fără să îl umple celulele Tumorale ;
- Nivelul III: celulele Tumorale umplu și extind dermul papilar, cu extensia tumorii la interfața dermică papilar-reticulară;
- Nivelul IV: celulele Tumorale invadează dermul reticular;
- Nivelul V: celulele melanomului invadează țesutul celular subcutanat.
- Limfocitele infiltrate în tumoră

Definirea termenilor în stadializarea TNM

Definirea tumorii primare (T)

Categorie T	Grosime	Ulcerăție
Tx: grosimea nu poate fi evaluată (chiuretaj)	Nu se aplică	Nu se aplică
T0: nu există dovezi ale tumorii primare (melanom primar necunoscut sau cu regresie totală)	Nu se aplică	Nu se aplică
Tis: Melanom in situ	Nu se aplică	Nu se aplică
T1	≤ 1,0 mm	Necunoscut sau nespecificat
T1a	< 0,8 mm	Fără ulcerăție
T1b	< 0,8 mm 0,8 - 1 mm	Cu ulcerăție Cu sau fără ulcerăție
T2	> 1,0 - 2,0 mm	Necunoscut sau nespecificat
T2a	> 1,0 - 2,0 mm	Fără ulcerăție
T2b	> 1,0 - 2,0 mm	Cu ulcerăție
T3	> 2,0 - 4,0 mm	Necunoscut sau nespecificat
T3a	> 2,0 - 4,0 mm	Fără ulcerăție
T3b	> 2,0 - 4,0 mm	Cu ulcerăție
T4	> 4,0 mm	Necunoscut sau nespecificat

T4a	> 4,0 mm	Fără ulcerație
T4b	> 4,0 mm	Cu ulcerație

Definirea ganglionilor limfatici regionali (N)

Categorie N	Numărul de ganglioni limfatici regionali afectați tumoral	Prezența metastazelor în tranzit, a celor satelitare și/ sau microsatelitare
Nx	Gg. Regionali nu au fost evaluați. Excepție: categoria N histopatologică nu este necesară pentru melanoamele T1; se va folosi cN	Nu
N0	Nu s-au detectat metastaze regionale	Nu
N1	Un gg. afectat sau metastaze în tranzit, satelitare și/sau microsatelitare, fără gg. afectați tumoral	
N1a	Un gg. ocult clinic (ex. detectat la biopsia ganglionului sentinelă)	Nu
N1b	Un gg. detectat clinic	Nu
N1c	Nu există afectare gg. regională	Da
N2	2 sau 3 gg. afectați tumoral sau metastaze în tranzit, satelitare și/sau microsatelitare, cu un gg. afectat tumoral	

N2a	2 sau 3 gg. oculți clinic (detectați la biopsia gg. sentinelă)	Nu
N2b	2 sau 3, dintre care cel puțin unul detectat clinic	Nu
N2c	Unul, ocult sau detectat clinic	Da
N3	4 sau mai mulți gg. afectați tumoral sau metastaze în tranzit, satelitare și/sau microsatelitare, cu 2 sau mai mulți gg. Invadați tumoral sau orice număr de conglomerate ganglionare, cu sau fără metastaze în tranzit, satelitare și/sau microsatelitare	
N3a	4 sau mai mulți gg. oculți clinic (ex. detectați la biopsia gg. sentinelă)	Nu
N3b	4 sau mai mulți, dintre care cel puțin unul a fost detectat clinic sau orice număr de conglomerate ganglionare	Nu
N3c	2 sau mai mulți gg. oculți sau detectați clinic și/sau orice număr de conglomerate ganglionare	Da

Definirea metastazelor la distanță (M)

Categorie M	Localizare anatomică	Nivel de LDH
M0	Fără semne de metastaze la distanță	Nu se aplică
M1	Metastaze la distanță	A se vedea mai jos
M1a	Metastaze la distanță tegumentare, în țesuturi moi, inclusiv mușchi și/sau în gg. limfatici non-regionali	Neînregistrat sau nespecificat
M1a(0)		Nu este crescut
M1a(1)		Crescut
M1b	Metastaze la distanță pulmonare, cu sau fără localizări de boală M1a	Neînregistrat sau nespecificat
M1b(0)		Nu este crescut
M1b(1)		Crescut
M1c	Metastaze la distanță în localizări viscerale non- gg. sentinelă, cu sau fără localizări de boală M1a sau M1b	Neînregistrat sau nespecificat
M1c(0)		Nu este crescut
M1c(1)		Crescut
M1d	Metastaze la distanță în gg. sentinelă, cu sau fără localizări de boală M1a, M1b sau M1c	Neînregistrat sau nespecificat
M1d(0)		Nu este crescut
M1d(1)		Crescut

Stadializare

Există două clasificări folosite în stadializarea melanomului, cea clinică respectiv cea morfopatologică.

Stadializarea clinică:

T	N	M	STADIU CLINIC
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
Orice T, Tis	≥N1	M0	III
Orice T	Any N	M1	IV

Stadializarea histopatologică (prognostică):

T	N	M	STADIU HISTOPATOLOGIC
Tis	N0b	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB

T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b or N3c	M0	IIIC
T1a/b–T2a	N1a or N2a	M0	IIIA
T1a/b–T2a	N1b/c or N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a–N2b	M0	IIIB
T1a–T3a	N2c or N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Any N $\geq$ N1	M0	IIIC
T4b	N1a–N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Any T, Tis	Any N	M1	IV

*b= nu necesită evaluare histopatologică a ganglionilor limfatici

Tratament

În funcție de rezultatul histopatologic și evaluarea clinică se poate realiza stadializarea și stabili conduita terapeutică ulterioară:

- **Stadiul 0** (melanom in situ); sau **stadiul IA** (*indice Breslow < 0.8, fără ulcerării*)
 - Imagistica de rutină nu este recomandată, doar dacă sunt prezente semne clinice sau simptome
 - Se realizează reexcizie
 - Follow-up

- **Stadiul IB** (T1b) cu *indice Breslow ≤ 0.8mm și ulcerare sau 0.8 - 1mm cu/ fără ulcerării*
 - Imagistica de rutină nu este recomandată, doar dacă sunt prezente semne clinice sau simptome
 - Se discută beneficiul realizării ganglionului sentinelă
 - Reexcizie simplă
 - Reexcizie cu ganglion sentinelă
 - Ganglion negativ => follow-up
 - Ganglion pozitiv => stadiul III

- **Stadiul IB** (T2a) sau **II** (*> 1mm, orice caracteristică, N0*)
 - Imagistica de rutină nu este recomandată, doar dacă sunt prezente semne clinice sau simptome
 - Se recomandă reexcizie și ganglion sentinelă
 - Ganglion negativ => follow-up
 - Ganglion pozitiv => stadiul III
 - Reexcizie simplă (daca nu e posibil ganglion sentinelă)

- **Stadiul IIIA/B/C/D** (ganglion sentinelă pozitiv)

- Evaluare imagistică pt stadializare- CT cerebral, torace, abdomen, pelvis cu substanță de contrast
- Limfadenectomie regională
 - Dacă nu se poate realiza limfadenectomie regional, se recomandă urmărire ecografică la fiecare 4 luni în primii 2 ani, apoi la fiecare 6 luni timp de 3 până la 5 ani
- Terapie sistemică recomandată de medicul oncolog (nivolumab, oembrozilumab, dabrafenib, etc)

- **Stadiu III** (ganglioni limfatici pozitiv clinic)
 - Biopsie cu ac fin sau biopsia excizională a ganglionilor
 - Evaluare imagistică pt stadializare- CT cerebral, torace, abdomen, pelvis cu substanță de contrast
 - Reexcizie și limfadenectomie regională
 - Terapie locoregională: radioterapie locoregională în cazul pacienților cu risc crescut
 - Terapie sistemică recomandată de medicul oncolog (nivolumab, oembrozilumab, dabrafenib, etc)
 -

- **Stadiul III** (metastaze în tranzit prezente clinic sau micrometastaze)
 - Biopsie cu ac fin sau biopsia excizională a ganglionilor
 - Evaluare imagistică pt stadializare- CT cerebral, torace, abdomen, pelvis cu substanță de contrast
 - Terapie sistemică
 - Opțiuni de terapie locală
 - Excizie completă cu margini libere (dacă este posibil)
 - Injecții intralezionale de
 - Talimogene laherparepvec (T-VEC)
 - BCG, IFN sau IL2
 - Opțiuni de terapie regională
 - Chimioterapie izolată a membrului afectat

- **Stadiul IV** (prezența de metastaze la distanță)
 - Biopsie pt confirmare
 - LDH
 - Evaluare imagistică pt stadializare- CT cerebral, torace, abdomen, pelvis cu substanță de contrast
 - Tratamentul metastazelor: rezecție/nu
 - Tratament sistemic recomandat de oncolog

În funcție de rezultatul anatomo patologic și indicele Breslow se recomandă următoarele margini de reexcizie:

Melanom in situ ¹	0.5-1cm
≤1 mm	1cm
>1-2mm	1-2cm
>2-4mm	2 cm
>4mm	2 cm

1.În cazul melanomului in situ de dimensiuni mari sau a lentigoului malign se recomandă margini de excizie mai mari de 0.5 cm pentru a avea margini libere de tumoră

Tehnica ganglionului santinelă

Ganglionul santinelă se folosește pentru stadializarea pacienților cu melanom malign, fiind un pas în tratamentul adevat al acestora.

Se recomandă pacienților cu melanom în stadiu clinic IB sau II și cu următoarele caracteristici:

- Indice breslow <0.8mm fără ulceratie (stadiul IA) doar dacă există un diagnostic nesigur de microstaging (ex. Margini profunde invadate)⇒probabilitate de pozitivitate de 5%
- Stadiu IB

- T1b- indice Breslow <0.8 mm cu ulceratie sau 0.8-1mm cu sau fara ulceratie=>probabilitate de pozitivitate de 5-10%
- T1a cu Breslow <0.8 mm si cu alte caracteristici (index mitotic>=2/mm2, invazie limfovaculara)=>probabilitate de pozitivitate de 5-10%
- Indice Breslow >1mm-in orice situatie

Realizarea ganglionului santinelă în cazul pacienților în care probabilitatea de pozitivitate este de 5-10% se decide în funcție de comorbiditățile și dorința pacientului. Ganglionul santinelă reprezintă o modalitate de stadializare, nu îmbunătățește rata de supraviețuire, dar un ganglion santinelă pozitiv poate crește stadiul bolii de la IB la III.

În cazul pacienților la care nu se poate realiza ganglionul santinelă se recomandă realizarea unei ecografii a regiunilor ganglionare regionale. Orice leziune suspectă de la acest nivel trebuie biopsiată.

Ganglionul santinelă excizat se trimite la examen la parafină, nu se face extempora-neu. Pacienții cu ganglion santinelă pozitiv au un risc mai crescut de recurență și se recomandă limfadenectomie regională asociată sau nu cu terapie sistemică adjuvantă.

Urmărire (Follow-up)

Pacienții cu melanom trebuie să evite arsurile solare, expunerea exagerată la soare fără protecție solară, expunerea la structuri emitente de raze ultraviolete artificiale, autoexaminare a tegumentului și a ganglionilor limfatici periferici. De asemenea, trebuie să fie conștienți de faptul că rudele de gradul I au un risc mai crescut de a dezvolta un melanom, în comparație cu altă categorie de populație. Nu există recomandări cu privire la efectuarea de teste genetice.

Recomandări generale comune pentru toți pacienții:

- Evaluare anuală a pielii pe toată durata vieții
- Educarea pacientului pt reevaluarea regulată a pielii și a ganglionilor limfatici

1. Stadiul 0-recomandări generale

2. Stadiile IA-IIA

- a. Recomandări generale
- b. Evaluare clinică a pielii și a ganglionilor limfatici
 - i. La 6-12 luni pentru 5 ani, apoi anual
- c. Imagistică în cazul apariției de simptome sau semne clinice

3. Stadiile IIB-IV

- a. Recomandări generale
- b. Evaluare clinică a pielii și a ganglionilor limfatici
 - i. La 3-6 luni pentru primii 2 ani, apoi
 - ii. La 3-12 luni pentru 3 ani, apoi
 - iii. Anual
- c. Imagistică în cazul apariției de simptome sau semne clinice
- d. Imagistică la 3-12 luni pentru evaluarea apariției recurențelor sau metastazelor asimptomatice în primii 3-5 ani, apoi nu se mai recomandă.