

DERMATOZELE PRECANCEROASE

Caracteristicile cele mai importante ale leziunilor de tip precursori ai malignității și ai carcinomului *in situ* sunt:

- dezvoltarea lor în epiteliu cu aspect macroscopic normal
- progresia unora din aceste leziuni în cancer invaziv, dar fără a se putea preciza care dintre leziuni se vor transforma malign
- durata variabilă până la apariția carcinomului invaziv.

Existența displaziei facilitează dezvoltarea carcinomului *in situ*, displazia având o evoluție spontană regresivă sau progresivă.

Displazia (hiperplazia atipică) definește leziunile care au anumite trăsături histologice:

- modificări ale orientării celulelor intraepiteliale dar cu menținerea stratificării epiteliale;
- keratinocite cu atipii nucleocitoplasmice (poikilocarioză, diskeratoză, creșterea imaginilor mitotice) considerate criterii de malignitate;
- creșterea activității mitotice, dar mitozele sunt, încă, normale.

Leziunile pot fi împărțite în displazie ușoară, moderată și severă, limita dintre ele fiind uneori greu de stabilit. Termenul de displazie trebuie utilizat pentru definirea anomaliilor morfologice ale epiteliului mai puțin marcate decât în carcinomul *in situ*, dar o distincție netă între displazia severă și carcinomul *in situ* este practic imposibilă.

Carcinomul in situ se caracterizează morfologic prin:

- pierderea stratificării și a polarității celulare, astfel încât celulele bazale nu mai sunt dispuse în palisadă, iar cele superficiale pierd paralelismul cu suprafața datorită prezenței celulelor atipice cu aspecte variate.
- diferențierea celulară este alterată cu apariția keratinizării în straturile inferioare (celule keratinizate individual, microglobi cornuși, celule cu atipii nucleare de mărime, aspect și număr, celule cu vacuolizări asemănătoare cu celulele hipodermului)
- apariția de mitoze atipice localizate anarhic în epiteliu.
- membrana bazală este intactă.

Keratozele

Keratozele actinice (sin. keratoză senilă, keratoza solară) (KA) sunt neoplazii cutanate constituite din proliferarea de keratinocite epidermice aberante citologic, dezvoltate ca răspuns la expunerea cronică la radiațiile ultraviolete.

Clasic, keratozele actinice sunt considerate leziuni precanceroase cu potențial de transformare în carcinomul spinocelular (CSC).

Keratozele actinice au importanță clinică deosebită, deoarece prezența lor reprezintă un marker puternic al riscului de apariție a carcinoamelor cutanate și a melanomului.

Epidemiologie

Incidența keratozelor actinice este în creștere, milioane de oameni fiind afectați, keratozele actinice fiind cel mai frecvent carcinom *in situ* la om. Se estimează că aproximativ 60% din populația cu vârstă de peste 40 de ani și istoric de expunere la ultraviolete au cel puțin o keratoză actinică.

Etiopatogenie

S-au identificat numeroși factori de risc implicați în apariția keratozelor actinice, dintre aceștia cei mai importanți fiind predispoziția individuală și expunerea cumulativă la radiațiile ultraviolete.

Keratozele actinice apar frecvent după decada a V-a de viață, la persoane cu predispoziție genetică, tipuri constituționale cu tegumente albe, blonzi - roșcați, cu efelide, cu ochi albaștri (cu o slabă protecție antiactinică), cu elastoză solară, care prin natura meseriilor practicate și prin zona geografică în care locuiesc sunt expuse o perioadă lungă de timp la soare. Dacă au avut o expunere importantă la soare, KA se pot observa și la tineri.

Numărul arsurilor solare din copilărie este asociat cu probabilitatea crescută de dezvoltare a KA în viitor. Multe studii consideră vârsta cel mai important factor de risc pentru dezvoltarea keratozelor actinice, prevalența crescând cu înaintarea în vârstă, cu valori care variază de la mai puțin de 10% la adulții albi cu vârsta cuprinsă între 20 și 29 de ani, la 80% la adulții albi cu vârsta între 60 și 69 de ani. Cât privește sexul, afectarea mai frecventă a bărbaților se datorează expunerii cumulative la soare, care este mai mare decât la femei. Această diferență este mult mai mare la populația tânără, pentru ca la grupa de vârstă 60-69 de ani aproape să se egalizeze.

Imunosupresia reprezintă un alt factor de risc individual, cunoscându-se faptul că pacienții cu transplant de organe au un risc crescut de dezvoltare a KA și CSC.

Anumite genodermatoze, care prezintă o sensibilitate crescută la radiațiile ultraviolete (UV), cum sunt, albinismul, xeroderma pigmentosum, sindromul Bloom, sindromul Rothmund-Thomson, au un risc crescut de dezvoltare a KA.

Un alt factor de risc major în apariția KA îl reprezintă expunerea cumulativă la UV, care este influențată de factorul geografic, vârstă, sex, ocupație, activități în spații deschise.

Radiațiile UV intervin în dezvoltarea de KA și eventual CSC, prin inducerea demutații la nivelul ADN-ului celular, care nereparat va conduce la creșterea necontrolată și formarea tumorii, iar prin efectul imunosupresor împiedică reacția tumorii.

KA pot fi unice sau pot afecta un întreg teritoriu (zonele expuse la soare de pe frunte sau dosul mâinii) acest aspect fiind cunoscut sub denumirea de câmp de cancerizare. După dobândirea alterațiilor genetice o celulă stem inițială formează o unitate clonală de celule displazice. Acest proces poate urma rapid alterărilor genetice sau poate dura ani de zile. Expansiunea orizontală primară a unui câmp displazic extins este următorul pas spre malignizare.

Infecția cu papiloma virusuri umane (HPV) poate juca rol de co-carcinogen în etiopatogenia KA, asocierea între anumite tipuri de HPV și carcinogeneza cutanată fiind studiată și demonstrată la pacienții cu epidermodisplazie veruciformă. Infecția cu HPV potențează efectul factorilor de risc majori ca: pielea deschisă, expunerea îndelungată la soare, vârsta înaintată.

Tablou clinic

Clinic, debutează prin macule sau papule, de formă și culori variate (cafenie, brună, eritematoasă, culoarea pielii) plane sau proeminente, imprecis delimitate, aspre la palpare, cu diametrul variind între 0,5-1,5 cm (rareori mai mare) care, cu timpul, se acoperă cu un depozit keratozic uscat și aderent, care îndepărtat lasă o bază exudativă eritematoasă. Hiperkeratoza se accentuează cu timpul, îmbrăcând uneori aspect verucos. KA sunt în general leziuni asimptomatice, dar pacienții pot acuza prurit, senzație de arsură, înțepătură, uneori sângerare, apariția crustelor; frecvent sunt multiple, localizate pe ariile cutanate expuse radiațiilor solare, în special pe frunte, regiuni temporale, scalpul fără păr, obraji, urechi, dosul mâinilor și antebrățelor, toracele posterosuperior, piramida nazală și se însoțesc obișnuit de alte stigmathe ale dermatoheliozei: telangiectazii, ridare marcată, lentiginoză.

Forme clinice de keratoze actinice:

- KA tipică, numită și eritematoasă, are dimensiuni între 2-6 mm, cel mai frecvent aspect de papulă scuamoasă sau placă plană, aspră la palpare, uneori mai ușor de simțit decât de văzut;
- KA hipertrofice sau keratozice se prezintă ca o papulă sau placă groasă, scuamoasă, aspră, de culoarea tegumentului, gri sau eritematoasă, localizată oriunde pe tegumentele fotoexpuse, dar cu preponderență pe scalp, antebrățe sau dosul mâinilor. KA tipice eritematoase pot progresa într-o KA

hipertrofică. Cu timpul, devine dificilă diferențierea clinică între KA hipertrofică și CSC, fiind necesară biopsia.

- KA inflamată;
- KA pigmentată - papulă scuamoasă, maronie, plană. Pune probleme de diagnostic diferențial clinic și dermatoscopic cu lentigo solar sau lentigo malign.
- KA pigmentată extensivă este o leziune particulară care apare pe față sau scalp. Se prezintă ca o placă plană sau scuamoasă, verucoasă, culoare variabilă și dimensiuni peste 1 cm.
- KA proliferativă apare ca o placă scuamoasă, ovalară, roșie, extensivă, care atinge până la 4 cm în diametru, cu margini prost delimitate.
- KA conjunctivală, clasificată ca un tip de pterigium.

În evoluție, numărul leziunilor crește, confluează, eritemul devine difuz cu aspect de rash. Keratoze actinice subclinice se pot dezvolta perilezional, în tegumentul fotoagresat (câmpul de cancerizare provocat de radiațiile UV). În timp, sub acțiunea UV ele pot deveni vizibile clinic. Au fost propuse mai multe definiții pentru câmpul de cancerizare:

- mai mult de 2 KA în interiorul unei zone de tegument cu semne de fotoagresiune;
- cel puțin 3 KA în interiorul unei zone de tegument de 25 cm²;
- mai mult de 5 KA într-o regiune a corpului și zone de contiguitate de tegument cronic expus la soare și hiperkeratoză.

De obicei, diagnosticul acestor leziuni este doar clinic, noi metode de diagnostic (dermatoscopia, microscopia cu scanare laser confocală) fiind folosite în creșterea acurateții diagnosticului clinic de keratoză actinică, pentru diagnosticul diferențial (al keratozei actinice pigmentate versus lentigomalign, CBC superficial sau keratoză actinică pigmentate), evaluarea prognosticului și a răspunsului la tratament.

Aspecte dermatoscopice.

Trasăturile dermatoscopice comune ale KA nepigmentate sunt reprezentate de:

- scuame care apar ca structuri cristaline albicioase sau gălbui
- o pseudorețea roșiatică cu eritem și configurație ondulată de telangiectazii între foliculii piloși lărgiți.
- foliculii pot avea un halou perifolicular, rezultând un aspect de căpșună.
- leziunile hiperkeratozice ale feței pot avea dopuri keratozice proeminente intrafoliculare realizând un pattern targetoid.
- semnul rozetei se evidențiază în unele keratoze actinice în dermatoscopia polarizată de contact. Sunt structuri de un alb strălucitor localizate în jurul orificiilor foliculare, vizualizarea lor datorându-se polarizării materialului cornos concentric din infundibulul pilos și fibrozei concentrice din jurul foliculului; pot reflecta alternarea de ortokeratoză și parakeratoză.
- KA pigmentate au o pseudorețea vasculară pigmentară cu ochiuri evidente și simetrice, deosebindu-se de lentigo malign unde ochiurile pseudorețelei pigmentare tind să devină asimetrice.

Evoluție și prognostic

În timp, leziunile existente suferă modificări cantitative și calitative, apar leziuni noi, în special la cei predispuși, la care se pot număra uneori câteva zeci, mai ales dacă acțiunea factorilor nocivi continuă.

KA au trei modalități evolutive: persistența, regresia și transformarea malignă în CSC invaziv. Cea mai importantă semnificație clinică o are *hiperkeratoza*, care se accentuează, ducând la apariția de aspecte de tipul papilomului verucos sau chiar de corn cutanat. Apariția unui halou inflamator sau a infiltrației bazei și fisurare, alături de hiperkeratoză, anunță o transformare malignă probabilă, care devine evidentă odată cu erodarea sau ulcerarea leziunii, burjonare și sângerare. Malignizarea este capricioasă, uneori survenind relativ precoce și la mai multe leziuni ale aceluiași individ, alteori deloc, chiar după perioade lungi de timp.

Se consideră că mai mult de 60% din CSC cutanate se dezvoltă din KA preexistente. A fost demonstrat că nu toate CSC se dezvoltă din KA tipul III, dar că majoritatea carcinoamelor invazive au originea din KA tip I. Astfel, se consideră că toate KA, indiferent de gradul displaziei, au potențial de progresie în carcinom

scuamos, iar mecanismul cel mai frecvent al progresiei bolii este reprezentat de transformarea malignă invazivă directă a keratinocitelor bazale atipice.

Latența malignizării este apreciată în medie la 10-15 ani, iar latența metastazelor ganglionare regionale se apreciază la 2-3 ani de la malignizare. Regiunile cu cel mai mare risc de transformare în CSC sunt buzele, urechile și scalpul.

Regresia spontană a KA fără tratament poate să apară, variind între 20-30% în funcție de prezența și menținerea factorilor de risc. Limitarea expunerii la soare și folosirea cremelor de fotoprotecție pot duce la regresia leziunilor, leziunile de pe față și scalp având cea mai scăzută rată de regresie, între 0 și 7,2%.

Recurența leziunilor regresate apare în 15 și 35% din cazuri, neștiindu-se exact dacă sunt vechile leziuni sau sunt altele noi apărute.

Tratament

Necesitatea tratamentului este impusă de riscul de transformare în CSC și de faptul că aceste leziuni induc pacientului discomfort, exprimat prin prurit sau durere. Alegerea metodei de tratament se face în funcție de caracteristicile individuale ale pacientului dar și în funcție de mărimea, localizarea și numărul leziunilor.

Actual, se optează pentru două tipuri de terapii:

- *terapii țintite pe leziune*, majoritatea fiind distructive, constând în:
 - excizia chirurgicală, nu reprezintă o procedură de rutină, se utilizează doar atunci când este suspicionată transformarea malignă și este necesar diagnosticul histopatologic.
 - chiuretarea leziunilor este frecvent folosită, dar nu permite un diagnostic histopatologic al progresiei maligne și nu se utilizează în caz de suspiciune a CSC.
 - îndepărtarea keratozei actinice prin mijloace fizice: crioterapia, dermabraziunea, electrocauterizarea, chiuretajul, laserul ablativ (laser CO₂ sau erbiu Yag pentru leziunile feței, buzelor, scalpului). Deoarece aceste terapii nu tratează pielea perilezională, s-au observat numeroase recidive.

Terapiile de câmp tratează zone largi de tegument fotoagresat care au leziuni clinice și subclinice de KA. Aceste terapii pot fi clasificate în, topice sau medicale și terapii de câmp procedurale.

- *Metodele de tratament topic* includ:
 - crema cu 5-Fluorouracil (5%, 1%, 0.5%),
 - crema cu 5-Fluorouracil (0.5%) și Acid Salicilic 10%,
 - crema cu Imiquimod (5% and 3.75%),
 - gelul cu Diclofenac 3% și Acid Hialuronic 2,5%,
 - gelul cu Ingenol Mebutate (0.05% and 0.015%).
- *Terapiile de câmp procedurale* utilizate pentru tratamentul keratozelor actinice multiple includ:
 - criopeelingul,
 - dermabraziunea,
 - peelingurile chimice medii și profunde,
 - laser resurfacing,
 - terapia fotodinamică.

Terapiile secvențiale, care constau în terapia fotodinamică urmată de Imiquimod, crioterapia urmată de gelul cu Diclofenac sau Imiquimod, și un pretratament scurt cu 5-Fluorouracil anterior crioterapiei sunt considerate terapii eficiente.

Terapia fotodinamică este recomandată formelor multiple și non-hipertrofice de keratoze actinice localizate pe față și scalp. Această procedură presupune aplicarea unui agent fotosensibilizant, precum acidul 5-aminolevulinic sau metilaminolevulinat și expunerea ulterioară la lumina roșie pulsată, consecința fiind eliberarea de radicali liberi oxigenați inductori ai morții celulare. Terapia fotodinamică este o procedură sigură și eficientă la pacienții cu transplant de organe, folosirea ei reducând riscul de transformare al keratozelor actinice în CSC invaziv cu potențial fatal. Actual se poate opta pentru terapia fotodinamică cu lumină naturală, care este mai puțin dureroasă.

Profilaxie

Cea mai eficace măsură de scădere a riscului de a dezvolta o KA îl reprezintă evitarea expunerii la radiațiile UV. Sunt necesare măsuri de limitare a expunerii la soare din copilărie și de-a lungul vieții, astfel, fiind necesare limitarea expunerilor între 11 și 17, aplicarea corectă și repetată a cremelor fotoprotectoare, fotoprotecția vestimentară (textile cu protecție UV > 40 – UPF 40+, care permit o transmisie a UVA sub 5%, etichetate conform consensului European cu: EN 13758-2), instalarea de geamuri cu protecție UV, evitarea produselor cosmetice pentru bronzare, autoexaminarea atentă a pielii și examen dermatologic anual.

Aplicarea de Nicotinamidă 1% s-a dovedit eficientă în remiterea keratozelor actinice și în reducerea apariției de noi carcinoame și keratoze actinice la pacienții cu risc crescut.

Folosirea îndelungată a retinoizilor topici reduce, de asemenea, dezvoltarea de keratoze actinice demonstrându-se efectul lor la nivelul tegumentului fotoîmbătrânit, de diminuare a atipiilor keratinocitare și melanocitare, fiind utili în terapia de profilaxie după un alt tratament pentru keratoze actinice.

Retinoizii per os sunt eficienți în prevenirea carcinoamelor cutanate și KA, dar numai în timpul terapiei, în special la pacienții cu risc crescut (pacienții cu transplant de organ sau cu xeroderma pigmentosum).

Keratozele arsenicale (Ka)

Keratozele arsenicale sunt precancere keratinocitare apărute în urma expunerii la arsenic și au cel mai frecvent caracterul unei boli profesionale. Accidental, apar după contactul cu soluțiile de stropit via, administrarea unor medicamente sau folosirii de băuturi toxice cu arsenic.

Keratozele de gudron

Sunt leziuni precanceroase care apar după expunerea prelungită la gudron.

Tablou clinic

Leziunile tipice sunt papule keratozice plane, veruciforme sau reliefate, bine delimitate. Ele se dezvoltă în special pe față, gât, antebrate, dosul mâinilor, fața internă a gleznelor și picioare și mai rar în zona scrotală sau vulvară. Se mai pot observa hiperpigmentări localizate, telangiectazii, acnee.

Keratozele termice

Sunt leziuni precanceroase care apar după expunerea îndelungată la radiații infraroșii. Sursele de infraroșii sunt: focuri deschise, motoare feroviare, sobe cu lemne, păaturi pentru încălzire și computere laptop.

Keratoze pe cicatrici cronice

Keratozele pe cicatrici cronice sunt leziuni precanceroase care apar pe cicatricile cu evoluție îndelungată, produse de diverse cauze (după arsuri, răni cronice, ulcere ale membrilor).

Keratozele induse de iradierea cronică

Keratozele induse de iradierea cronică sunt leziuni precanceroase care apar pe zonele iradiate, după ani de zile de la expunere și se pot transforma în CSC.

Cornul cutanat

Cornul cutanat (CC) face parte din grupul tumorilor epiteliale benigne și este o formațiune keratozică, uneori răsucită, cu aspect comparabil cu coarnele animalelor. Este constituit din două componente: un epiderm acantotic coafat de un strat cornos mult mai dezvoltat, de formă conică, în înălțime depășind soclul cu cel puțin jumătate din diametrul acestuia. Diagnosticul de corn cutanat este unul clinic.

Epidemiologie

Survine mai frecvent la persoanele cu pielea albă, vârstnice și se localizează preferențial pe arii cutanate fotoexpuse. CC este mai frecvent la femei decât la bărbați sau, după alte studii, nu există predilecție legată de sex, dar bărbații se pare că au mai frecvent o cauză malignă a acestei tumori. Leziunile mari apărute la pacienții vârstnici sunt mai frecvent maligne.

Etopatogenie

Apariția cu predilecție pe zonele fotoexpuse sugerează importanța expunerii la soare în patogenia leziunii.

Tablou clinic

Cornul cutanat apare ca o formațiune proeminentă, de consistență lemnoasă, culoare cenușie sau galben murdar, cu suprafața brăzdată de numeroase șanțuri paralele. În general, are o formă cilindrică fiind crescut perpendicular sau înclinat față de planul tegumentului, încurbat, baza de implantare în epiderm putând fi dură sau aparent normală. Are tendință la sângerare. Baza poate să fie nodulară, plată sau crateriformă. CC este o leziune solitară, de obicei, rare fiind cazurile cu leziuni multiple. Pacienții prezintă și alte manifestări ale injuriei cronice la soare: keratoze actinice, lentigine solare.

Localizarea cea mai frecventă este pe față, urechi, dosul mâinilor, scalp, antebraț, nas. Se poate dezvolta pe *pielea indemnă*, ca leziune primară, la orice vârstă și în orice regiune a corpului dar mai frecvent la extremități și pe mucoase sau pe *leziuni preexistente*, în special pe zonele fotoexpuse. Au fost descrise următoarele leziuni pe care poate apare CC: keratoze seboreice, veruci vulgare, keratoze actinice, cheilita keratozică cronică, nevi verucoși, chist epidermoid, nev moluscum pendulum, cicatrice vechi, papilom cornos, keratoacantom; se poate greva și pe carcinoame și melanom.

Evoluție și prognostic

Evoluția cornului cutanat se face în două direcții:

- ca o *tumora benignă*, fără modificări evidente în decursul anilor
- spre *malignizare* prin transformarea într-un carcinom scuamos, situație care se anunță prin modificarea de volum, infiltrarea soclului, prezența unei reacții inflamatorii perilezionale și tendință la necrozare și ulcerare cu desprinderea porțiunii cornoase. Incidența malignizării ar fi de 10-15-25%.

Tratament

Excizia chirurgicală, electrocauterizare sau terapie cu laser CO₂, fiind obligatoriu examenul histopatologic al bazei leziunii.

Keratoacantomul

Keratoacantomul este o tumoră epitelială derivată din foliculul pilosebaceu cu un risc de transformare malignă de peste 15%, cu trăsături clinice și histologice comune cu carcinomul spinocelular.

Referitor la nosologia exactă a keratoacantomului, unii autori propun termenul de carcinom spinocelular de tip keratoacantom, considerându-l o formă particulară incipientă de CSC.

Epidemiologie

Incidența exactă a keratoacantomului nu este cunoscută, valorile fiind diferite în funcție de zona geografică, în general acceptându-se o incidență mai mică decât a CSC. Tumora este mai frecventă la rasa albă și la cei cu expunere cronică la soare, apare rar la rasa neagră și la japonezi. Apare la ambele sexe, raportându-se o ușoară predilecție pentru bărbați. Keratoacantomul a fost raportat la toate grupele de vârstă, dar este rar sub 20 de ani, în general apare la adulți, cu un vârf în decada 6 de viață.

Etiopatogenie

Se acceptă că, pe un teren genetic predispus sau imunodeprimat, acționează numeroși factori favorizanți care duc la dezvoltarea keratoacantomului.

Unii factori endogeni și mai ales exogeni ar putea explica parțial apariția și evoluția tumorii:

- radiațiile: razele ultraviolete, radiațiile ionizante
- factori termici,
- factori chimici,
- factori traumatici,
- leziuni preexistente,
- factori genetici,

- factori imunologici,
- infecții virale (HPV),
- unele medicamente (sorafenib, infliximab)

Factorii genetici joacă probabil un rol major în keratoacantomul familial, acționând alături de alți factori etiologici.

Tablou clinic

Keratoacantoamele apar, cel mai frecvent, pe pielea expusă la soare a feței, antebrățelor, dosul mâinilor, dar se descriu și localizări particulare la nivel subunghial, cavitatea bucală, mucoasa genitală și conjunctivală. În marea majoritate a cazurilor leziunea este solitară, rareori este multiplă.

Keratoacantomul solitar debutează, în general, în jurul vârstei de 45 ani, peste 50% din leziuni întâlnindu-se între 60-70 de ani. În mod extraordinar, tumora a fost raportată și la copii și sugari.

Clinic, keratoacantomul tipic parcurge spontan 4 perioade evolutive distincte: perioada inițială (proliferativă), perioada de maturare, perioada de regresie și perioada cicatricială. În perioada de maturare și regresivă keratoacantomul are un aspect morfologic mai caracteristic: tumoră emisferică, dură, cu diametru de 1-2 cm, care a debutat printr-un mic nodul ușor turtit în centru.

Debutul, este rar surprins, în câteva săptămâni atingând diametrul maxim.

În faza de stare, keratoacantomul comportă două zone distincte: o zonă centrală crateriformă ce conține un dop keratozic și o porțiune periferică, constituind masa tumorală propriu-zisă, de culoare alb-roz, de obicei neomogenă și pe suprafața căreia se remarcă uneori telangiectazii.

Forme clinice de keratoacantom:

Keratoacantomul solitar:

Keratoacantomul solitar tipic, leziunea cel mai frecvent întâlnită descrisă mai sus;

Keratoacantomul gigant este o formă clinică particulară de keratoacantom care depășește 2- 3 cm diametru, are durată lungă de evoluție și, deseori, nu regresează spontan. Uneori, este greu de deosebit de keratoacantomul centrifug, unii autoriconsiderându-l ca varietate al acestei forme, dar cu unele particularități: fază de debut prin noduli grupați mai voluminoși și obișnuit confluenți într-o masă lobulată.

Keratoacantomul centrifug marginat este o varietate rară, estimată la 2% din totalul keratoacantoamelor. Debutul se face prin unul sau mai mulți noduli grupați, care dobândesc dopuri cornoase cu necroză subiacentă. Relativ repede în evoluția către periferie, realizează un burelet proeminent de 1-2 cm, iar central prezintă o depresiune plană sau neregulată, cicatricială. Evoluția este lentă și progresivă prin extensie periferică. Are tendință redusă sau absentă la regresie spontană, poate atinge sau depăși 20 de cm în diametru și se localizează frecvent pe dosul mâinilor și picioarelor, gambe;

Keratoacantomul crateriform;

Keratoacantomul plan are tendință spontan involutivă;

Keratoacantomul diskeratotoc și segregant se prezintă ca o placă pe care sunt răspândiți noduli multipli.

Keratoacantoame succesive apar pe locuri diferite pe corp, dar pot fi și concomitent surprinse.

Keratoacantomul „spinaliom”, descris de Lapierre, se caracterizează clinic prin infiltrare în profunzime și necrozare a masei cornoase centrale cu posibilitate de evoluție în carcinom invaziv.

Forme particulare prin sediul topografic: keratoacantomul subunghial și al mucoaselor și semimucoaselor, keratoacantomul suprapus altor dermatoze.

Keratoacantomul subunghial este rar întâlnit și afectează, în special, policele și halucele. Se dezvoltă începând de la șanțul periunghial și subunghial și progresează atât spre fața internă a lamei unghiale, cât și la tegumentul vecin. Este dureros, iar în evoluție are loc distrugerea unghiei.

Keratoacantoamele mucoaselor și semimucoaselor sunt rare, debutează pe mucoasa orală (în vecinătatea comisurilor labiale, de obicei), conjunctivală, genitală, perianală și au origine în glandele sebacee

ectopice sau la nivelul suprafeței epiteliale. Regresează rar, iar examenul histopatologic este obligatoriu pentru a exclude un carcinom spinocelular.

Keratoacantoamele multiple au ca trăsături comune diseminarea pe teritorii întinse, caracterul adesea eruptiv și dimensiunile mai mici ale leziunilor, de obicei nedepășind 3-4 mm cu posibilitatea regresiei unor elemente, în timp ce altele noi reapar.

Keratoacantoame familiale multiple tip Ferguson-Smith reprezintă cea mai comună formă de keratoacantoame multiple. Este o afecțiune cu transmitere autozomal dominantă care debutează în copilărie sau adolescență pe ariile fotoexpuse. Leziunile apar brusc și involuează lent lăsând cicatrici deprimare, apoi reapar după mai mulți ani.

Keratoacantoame eruptive generalizate tip Grzybowski se prezintă sub forma unei erupții generalizate de sute, uneori mii de papule foliculare pruriginoase, de 1-3 mm, diseminate pe față, trunchi, caracteristic fiind ectropionul. Poate afecta și mucoasele. Clinic, leziunile au centrul keratozic iar microscopic prezintă trăsăturile keratoacantoamelor. Evoluția bolii este cronică, răspunsul la tratament fiind slab.

Keratoacantoamele tip Witten – Zak reprezintă un sindrom familial rar, care combină caracteristicile tipurilor Ferguson Smith și Grzybowski;

Keratoacantomul cu leziuni multiple și persistente tip Poth este o formă particulară care apare sporadic, cauza fiind necunoscută. Clinic, se observă 10-20 de leziuni cu evoluție îndelungată (luni-ani) care afectează o singură zonă anatomică sau este bilaterală și simetrică.

Sindromul Muir-Torre (syndrome – related keratoacanthoma) este o afecțiune cutanată genetică cu transmitere de tip autozomal dominant care asociază keratoacantoame multiple cu adenocarcinoame multiple viscerale și cu alte tumori cutanate multiple: adenoame sebacee, steatocistoame, carcinoame bazocelulare, carcinoame spinocelulare, carcinom sebaceu.

Au mai fost descrise și alte forme clinice de keratoacantoame multiple: fie în context profesional, fie apărute după PUVA – terapie repetată sau asociate unor tumori sau keratoze circumscrise.

Diagnosticul pozitiv

Se bazează pe aspectul clinic, dermatoscopic și apoi confirmat de examenul histopatologic. La examenul dermatoscopic se evidențiază o leziune cu centrul hiperkeratozic înconjurat de un halou alb ce conține capilare în ac de păr, orientate radial (corespund telangectaziilor observate pe suprafața tumorii).

Evoluție și prognostic

Există controverse referitoare la potențialul malign al keratoacantoamelor, răspândirea metastatică a leziunii fiind descrisă în unele keratoacantoame. Keratoacantomul se poate transforma în CSC fie spontan, în special dacă e situat pe piele senilă sau pe o zonă de tegument cu degenerescență actinică, fie ca rezultat al imunodepresiei. Actual, se descriu pentru keratoacantoame trei modalități evolutive: vindecarea spontană, persistența sau progresia spre cancer invaziv (carcinom spinocelular). Această tendință de regresie spontană, pe o perioadă de mai multe luni, a keratoacantomului trebuie luată în considerație doar ca titlu informativ iar atitudinea terapeutică trebuie să fie una activă și nu de expectativă datorită riscului de malignizare. În general, prognosticul keratoacantomului tipic este bun, depinzând de forma clinică, localizarea keratoacantomului și tratamentul aplicat.

Tratament

Datorită existenței riscului de evoluție a leziunii spre un carcinom invaziv, se recomandă tratamentul adaptat localizării, formei clinice, vârstei pacientului.

Tratamentul chirurgical:

- excizia chirurgicală cu margini de siguranță de 3-5 mm și evaluarea histopatologică pentru excluderea CSC invaziv;
 - tehnica chirurgicală Mohs indicată leziunilor mari sau recidivante, localizate în zone anatomice cu implicații cosmetice sau funcționale.
 - leziunile mici pot fi tratate prin biopsie excizională adâncă și chiuretare sau alte tehnici distructive;
- Chiuretarea leziunii urmată sau nu de electrocauterizarea bazei;*

Metodele fizice de tipul electrocauterizare, crioterapie, laser-terapie sunt utile pentru leziunile mici;

Radioterapia este recomandată tumorilor mari și pentru cele recidivate; keratoacantoamele sunt radiosensibile și răspund la doze mici de radiații (sub 10Gy).

Tratamente medicamentoase sistemice sau locale:

- retinoizi aromatici per os (Isotretinoin, 20-80mg/zi);
- 5-Fluorouracil topic, intralezional sau sistemic;
- metotrexat intralezional sau sistemic;
- bleomicină și corticoizi intralezionali;
- terapia sistemică cu Ciclofosfamidă (cu multe reacții adverse);
- Interferon-2 alfa sau 2 beta intralezional;
- terapia fotodinamică cu acid delta amino-levulinic;
- Imiquimod 5% topic.

Cheilitele

Cheilitele sunt afecțiuni inflamatorii ale semimucoasei buzelor, cu interesarea în special a buzei inferioare. Cheilitele cronice degenerative și keratozice au potențial de transformare malignă în carcinom scuamos.

Etiopatogenie

Sunt implicați mai mulți factori, dintre care se detașează ca importanță radiațiile actinice.

Tablou clinic

Cheilite glandulare sunt rezultatul hiperplaziei și ulterior și a inflamației glandelor salivare heterotopice existând trei forme clinice:

- *cheilita glandulară simplă (Puente– Acevedo)* apare prin hiperplazia glandelor salivare heterotopice din grosimea buzei inferioare. Pe mucoasă, se observă multiple orificii mici prin care se scurg picături de salivă;
- *cheilita glandulară inflamatorie superficială Baelz-Unna* caracterizată de hiperplazia glandelor heterotopice la care se asociază infecția secundară superficială. Apar cruste groase, aderente, ce se refac continuu;
- *cheilita glandulară supurată profundă (cheilita apostematoasă Volkmann)* în care buza este edemațiată, cu suprafața acoperită de cruste galben-hematice, aderente sub care se observă mucoasa roșie, erodată, presărată cu mici depresiuni crateriforme, înconjurate de inele discrete leucoplazice. Bolnavul prezintă durere, iar la palpare se remarcă noduli inflamatori, uneori microabcese în grosimea buzei. Această formă are potențial crescut de transformare malignă.

Cheilitele keratozice sunt mai frecvente la persoanele din mediul rural, care lucrează în aer liber și se instalează insidios, de regulă după 50 ani. Aspectele lezionale se prezintă diferit, în raport cu stadiul evolutiv:

- *cheilita cronică descuamativă (exfoliativă)* este stadiul recent și se poate prelungi ani de zile. Semimucoasa devine mai puțin lucioasă, își pierde în parte elasticitatea, acoperindu-se de scuame fine, lamelare, care se refac continuu. În leziunile mai vechi se produc fisuri tranzitorii, urmate de cicatrici atrofice.
- *cheilita în stadiul intermediar* se caracterizează prin accentuarea hiperkeratozei, zone scuamoase alternând cu zone cu scuamo-cruste groase. Apar fisuri trenante, care se epitelizează încet, datorită reducerii elasticității și mobilității buzei
- *cheilita abrazivă descrisă de Anzilotti- Manganotti* reprezintă forma clinică majoră a cheilitelor keratozice cronice: zonele de hiperkeratoză devin cornoase, alternând cu fisuri adânci, dureroase, coexistând cu exulcerații sângerânde, însoțite de tulburări funcționale, adesea aspectul sugerând un CSC.

Cheilita actinică cronică

- Cheilita actinică cronică este o cheilită keratozică.
- Are o incidență mare în țări geografic supuse radiațiilor solare multe ore din zi. Bărbații din mediul rural sunt mai frecvent afectați, în special cei care lucrează în aer liber multe ore pe zi. Este întâlnită și la pescari, marinari, alpiniști.
- Cheilita actinică cronică este consecința unor *expuneri solare repetate* și se instalează insidios și progresiv.
- În etiopatogenia cheilitei mai intervin și alți factori: fumatul, igiena buco-dentară defectuoasă, heterotopia glandelor salivare.
- Patogenia cheilitelor actinice este similară cu a keratozelor actinice, anomalii moleculare evidențiate facilitând evoluția spre CSC.
- Aspectul clinic specific pentru această cheilită este cel descris la cheilita exfoliativă simplă, cu sau fără asocierea heterotopiei glandulare, mai rar acela de cheilită abrazivă. Buza prezintă o atrofie generalizată cu descuamare, uscăciune și eroziuni. Are culoarea alb palid până la roz sau brună. Striații lineare, keratoze groase și crustificarea pot să apară, buza pierzându-și plasticitatea. Sub epiteliul subțiat, mai mult sau mai puțin keratozic transpare o zonă albicioasă datorită degenerescenței fibrelor elastice din corionul semimucoasei. La nivelul epiteliului, mai devreme sau mai târziu, se instalează alterații displazice evidente numai histopatologic. Se descriu episoade recurente de crustificare și vindecare. Ulcerația prelungită reprezintă un semnal de alarmă pentru CSC.

A fost descrisă și o *formă acută de cheilită actinică*, mai puțin obișnuită la vârstnici. Aceasta apare predominant în lunile de vară, după expunerea la soare, buza devenind roșie și edematiată cu congestie severă, fisurare și ulcerare, uneori apar vezicule, eroziuni și cruste, punând problema diagnosticului diferențial cu un herpes labial declanșat după o fotoexpunere.

Tratamentul cheilitelor

Este foarte important să se prevină apariția CSC prin tratarea promptă a cheilitelor actinice. Există numeroase opțiuni terapeutice, alegerea făcându-se în funcție de stadiul cheilitei și de factori care țin de vârsta pacientului, tare asociate, costul terapiei. Actual, se utilizează:

- pentru *formele focale*, se folosesc: crioterapia, electrocauterizarea, aplicarea de acid tricloracetic, gelul cu Diclofenac 3%.
- pentru *formele extensive*, aplicații de: 5-fluoro-uracil, Imiquimod, laser CO₂, laser Er:YAG (rezultate cosmetice și funcționale, risc scăzut de cicatrice), vermillionectomie;
- în *cheilita keratozică abrazivă*, anterior intervenției chirurgicale, se recomandă topice cu antibiotice și corticoizi.
- în *cheilitele keratozice simple exfoliative* sunt utile topicele grase și keratolitice în concentrații slabe (acid salicilic 0,75-1% și uree 3-5%), vitamina A acidă, plus corectarea tulburărilor metabolice carentiale.

Melanoza Dubreuilh

Termenul de melanoză Dubreuilh a fost înlocuit cu lentigo malign sau melanomul Dubreuilh, care este considerat formă clinică de melanom (melanom *in situ*).

Lentigo malign (LM) este un melanom *in situ* cu o fază de creștere radială prelungită care atunci când devine invaziv este denumit **melanom pe lentigo malign** (lentigo malign melanoma-LMM).

Epidemiologie

LMM reprezintă 10-15% din melanoamele cutanate, afectează persoanele peste vârsta de 60 de ani, cea mai frecventă localizare este pe zonele feței expuse cronic la soare (obraji, nas), gât, scalp și urechi la bărbați. Se corelează cu expunerea cumulativă la soare, mai mult decât cu expunerile intermitente intense. Doar în 3 % din cazurile asociază cu nevii, dar se asociază frecvent cu melanomul desmoplastic.

Tablou clinic

Clinic, se prezintă ca o pată pigmentară plană, bine delimitată, contur neregulat, localizată în general la nivelul extremităților, nedureroasă și nepruriginoasă, cu evoluție lentă în cursul căreia nuanța trece de la brun deschis spre brun închis - negru mai ales în periferie prin care evoluează. Marginile leziunii se pierd în tegumentul din jur agrosat actinic, pe care se pot observa lentigine, efelide, keratoze actinice pigmentate. După o perioadă de 10-15 ani pe suprafața unei astfel de pete pot apărea formațiuni nodulare, eroziuni sau ulceratii, leziunea devine infiltrată, se închide la culoare. O caracteristică a LM și LMM este tendința leziunilor să se dezvolte lateral, subclinic explicând numărul mare de recidive. Astfel, excizia leziunii cu margini de siguranță standard nu va duce la excizia întregii leziuni.

Tratament

Tratamentul LM și LMM este chirurgical, se recomandă excizia largă cu controlul histopatologic al marginilor și apoi reconstrucția. În caz de recurență sau pentru controlul marginilor, studiile recente confirmă eficiența imiquimod crema.

TUMORI MALIGNE

Tumorile maligne de la nivelul tegumentului constituie proliferări neoplazice des întâlnite și se clasifică în raport cu țesuturile lor de origine în tumori maligne epidermice (carcinoame și melanoame) și neoplazii mezenchimale (care derivă din țesutul conjunctiv).

Anual, în țara noastră sunt raportate în medie 50.000 de noi pacienți cu cancer (cu diferite localizări) dintre care până la 20% sunt cele care interesează organul cutanat. Incidența cancerelor cutanate variază între 8,6 - 9,3 la 100.000 de locuitori, acestea înregistrând în ultimele 2 decenii o creștere de peste 20%, pe când numărul melanoamelor s-a triplat în aceeași perioadă de timp.

Corelat cu diferite regiuni geografice în zonele sudice ale țării numărul carcinoamelor este mai mare, ele reprezentând până la 6% din totalul afecțiunilor cutanate.

Carcinoamele cutanate reprezintă majoritatea tumorilor maligne ale pielii (până la 95% din total), prezintă un polimorfism clinic și histopatologic deosebit, se localizează în general pe zonele fotoexpuse și sunt consecința evoluției unor leziuni precanceroase cu desfășurare trenantă, în dezvoltarea lor fiind întotdeauna implicați factori carcinogeni externi.

Proliferarea tumorală pornește din celulele epidermului, motiv pentru care au și apelativul de epitelioame.

Carcinomul bazocelular (CBC)

Carcinomul bazocelular (epiteliom bazocelular, bazaliom) este cea mai puțin invazivă tumoră cutanată, dezvoltând strict o malignitate locală, cu evoluție lentă și având originea în celulele stratului bazal alepidermului sau în corespondentele acestora de la nivelul anexelor pielii.

Epidemiologie

Este tumora malignă epidermică cea mai frecvent întâlnită, localizându-se pe zonele expuse la lumină. Afectează persoanele vârstnice (după decada a V-a de viață) dar incidența ei este în creștere și la persoanele sub această vârstă. Interesează preferențial sexul masculin.

Etiotogenie

În etiopatogeneza bolii sunt implicați factori foarte diferiți :

- *Factorii genetici*, confirmați de frecvența crescută a bolii la persoanele cu fototipurile I și II care se expun o perioadă îndelungată la soare, precum și de apariția foarte rar la rasa neagră.
- *Expunerea repetată și prelungită la lumină, radiațiile ultraviolete sau radiațiile ionizante* produc modificări care favorizează apariția carcinoamelor bazocelulare. 80% din epitelioamele bazocelulare sunt situate la nivelul feței.
- *Factorii chimici* care vin în contact repetat cu tegumentul, în cadrul unor profesii (gudroanele), în scop terapeutic (arsenicul) sau chiar accidental pot induce dezvoltarea tumorilor chiar și după perioade de latență de ordinul anilor sau zecilor de ani.
- *Traumatismele repetate* sau existența unor *cicatrici* (post-arsuri, post-lupus eritematos, radiodermite sau ulcere de gambă) sunt sigur implicate în declanșarea dezvoltării carcinoamelor bazocelulare.
- *Imunodepresia* duce la apariția precoce a carcinoamelor la cei cu diminuarea apărării imune. Starea imunitară este un parametru fundamental în apariția și dezvoltarea tumorilor epiteliale cutanate fotoinduse.

Apariția carcinomului bazocelular este consecința incapacității celulelor tumorale de a parcurge un proces de keratogeneză normală (de a se matura) în urma acțiunii factorilor enumerați anterior. În cinetica normală a organismului, keratoblastele, celulele germinative ce evoluează spre stratul spinos și mai sus, își pierd capacitatea de diviziune și se keratinizează. În carcinomul bazocelular, keratinocitele își păstrează capacitatea de mitoză încă din stadiul de keratoblast și se divid indiferent de stratul în care ajung rezultând, astfel, structura anarhică a epidermului.

Tablou clinic

Aspectele clinice îmbrăcate de carcinomul bazocelular sunt foarte variate. Debutul tumorii se poate face ca un mic nodul de nuanță roșiatică, ferm și nedureros, ca o mică “perlă epiteliomatoasă” (cât o gămlie de ac), fie ca o mică placă eritemato-scuamoasă sau ca o mică ulceratie cu margini drepte, fundul curat, acoperit de o crustă care se reface mereu și are evoluție trenantă.

Localizarea se face în 80% din cazuri pe cap și gât, (30% pe nas, 20% pe obraz, 16% pe frunte, 6% periorbital, 4% pe scalp și gât). Mult mai rar, se localizează și pe teritorii cutanate acoperite. Leziunile pot fi unice sau multiple (10 - 15% din cazuri) și la aproape jumătate din bolnavi reprezintă transformarea carcinomatoasă a unei leziuni preneoplazice preexistente.

Forme clinice

În perioada de stare se individualizează următoarele forme clinice:

Carcinomul bazocelular nodular este cel mai frecvent tip clinic și se prezintă sub forma unui nodul solitar sau mai mulți noduli asociați într-un placard cu centrul deprimat, scuamos, ulcerat sau acoperit de cruste hemactice. Nodulii sunt emisferici, mici, cu tegumentul de deasupra rozat sau brăzdat de telangiectazii. Consistența este crescută iar subiectiv tumora este asimptomatică. Se localizează mai des pe nas, obraz, ureche, gât și toracele superior.

Carcinomul bazocelular chistic se localizează mai des la nivelul pleoapelor și sub acestea constând din prezența unor noduli emisferici, elastici, uneori cu centrul ușor hiperpigmentat. Diagnosticul diferențial se face cu molluscum contagiosum și hidrocistoamele ecrine.

Carcinomul bazocelular perlat și perlat-ulcerat sunt forme endofitice care, la debut, îmbracă aspectul unui mic nodul translucid asemănător unei perle care se grupează inelar, cu tegumentul supraiacent subțire. Ulterior, în evoluție, centrul leziunii se ulcerează, realizând aspectul de carcinom perlat-ulcerat, se acoperă cu o crustă, cu evoluție lentă, uneori devenind terebrant

Carcinomul bazocelular ulcerat (ulcus rodens) reprezintă o ulceratie de obicei cu margini perlate discrete, tăiate drept, cu fundul curat sau acoperit cu detritus necrotic, cu infiltrare discretă. O forma particulară de carcinom ulcerat este *carcinomul terebrant* care se caracterizează prin distrugerea masivă în profunzime a ţesuturilor moi, ajungând până la os şi cartilaj, evoluând mutilant. Poate avea prognostic vital grav prin complicaţiile pe care le antrenează, de obicei hemoragice, mai rar meningeale. Dimensiunile ulceratiei pot fi gigantice iar localizarea este aproape întotdeauna mediofacial sau pe scalp

Carcinomul superficial (pagetoid, intraepidermic) are aspectul unei leziuni mici eritemato-perlate sau scuamoase cu aspect psoriaziform, uneori cu suprafaţa acoperită de eroziuni sau chiar cruste. Se localizează mai ales pe trunchi. Într-un procent mare de cazuri este hiperpigmentat. Se poate extinde centrifug, în suprafaţă ajungând până la 10 - 15 cm. Diagnosticul diferenţial include psoriazisul, boala Bowen sau eczelemele, melanomul extensiv în suprafaţă, boala Paget mamară şi extramamară.

Carcinomul pigmentat are aspect brun, negricios şi necesită diferenţierea de melanomul nodular, melanomul extensiv în suprafaţă, lentigo malign, angiokeratoame, alte tumori anexiale, nevul compus şi nevul albastru.

Carcinomul plan cicatricial are aspectul unei plăci cicatriciale care are pe suprafaţă zone cu activitate neoplazică, ulcerate sau acoperite de cruste hematice. Marginea este delimitată de un burelet reliefat sau perlat. Are localizare exclusivă pe obraji şi tâmpile.

Carcinomul sclerodermiform este o placă dură, scleroasă, de culoare galben cerosă, cu limite imprecis conturate care capătă acest aspect datorită unei hiperplazii fibrilare stromale. Reprezintă o formă agresivă de carcinom bazocelular cu trăsături clinice şi histologice distincte. Diagnosticul diferenţial se face cu sclerodermia localizată, cicatricile şi trichoepteliomul.

Fibroepiteliomul lui Pinkus se prezintă ca un nodul roz, de obicei localizat la nivelul toracelui inferior. Încadrarea acestei entitati în tipurile de carcinom bazocelular se face pe baza prezinţei receptorilor pentru hormonii androgeni. Diagnosticul diferenţial include acrocordonul.

În practică, cel mai frecvent întâlnit este carcinomul bazocelular nodular, apoi cel superficial şi sclerodermiform. Formele sclerodermiforme şi nodulare sunt cel mai des localizate pe cap şi gât în timp ce forma superficială pe trunchi.

Diagnosticul CBC se face pe baza aspectelor clinice, histopatologice şi uneori dermatoscopice.

Aspecte dermatoscopice

Criteriile dermatoscopice clasice pentru diagnosticul carcinomului bazocelular includ unul sau mai multe dintre următoarele patternuri:

- ulceratii de mici dimensiuni în absenţa unui istoric de traumatisme,
- multipli globuli gri-albăstrui (structuri ovoide sau rotunde, cu diametrul mai mare de 0,1 mm, de culoare gri-albăstruie),
- structuri foliacee (structuri brune sau gri-albăstrui ce seamănă cu frunzele de arţar),
- cuiburi ovoide mari gri-albăstrui (structuri ovalare bine circumscrise, uneori confluate, mai mari decât globulii, a căror culoare variază de la albastru deschis la gri),
- structuri în „spiţă de roată” (proiecţii brun-gri, bine circumscrise, ce iradiază dintr-un punct central de obicei mai închis la culoare),
- telangiectazii arborizante (vase sangvine bine definite, roşii, cu un vas central cu grosime mai mare de 0,2 mm, din care se desprind multiple ramificaţii vasculare de dimensiuni mai mici), vase sangvine trunchiate (vase de sânge cu traiect liniar scurt şi întrerupt brusc, cu diametrul între 0,01 şi 0,02 mm),
- zone hipopigmentate.

Evoluţie

Evoluţia carcinomului bazocelular este îndelungată şi prognosticul vital bun. Riscul de a dezvolta un al doilea CBC variază între 36-50%. Teoretic, nu metastazează, în literatură fiind raportate rarisim apariţia metastazelor, situaţie când acestea au fost interpretate mai degrabă ca recidive loco-regionale.

Invazia locală apare mai degrabă decât metastazarea. Carcinomul bazocelular este o tumoră cu creștere lentă, timpul de dublare fiind între 6 luni și 1 an. Netratat, determină invadarea țesutului subcutanat, mușchii și chiar osului. Invazia perineurală este rară și apare mai ales în tipurile histologic agresive sau recurente. Prezența invaziei perineurale este corelată cu leziunile recurente, vechimea și dimensiunea tumorii și invazia orbitală. Se poate manifesta cu durere locală, parestezii, slăbiciune sau paralizie.

Metastazele sunt rare și se crede că se corelează cu dimensiunea și profunzimea invaziei și mai puțin cu tipul histologic. Afectarea ganglionară și pulmonară sunt cele mai frecvente teritorii de metastazare. Au fost raportate și metastaze osoase sau ale măduvei osoase. Factorii de risc pentru metastazare sunt: trăsături histologice agresive de tip sclerodermiform, metaplazia scuamoasă și invazia perineurală.

Tratament

Metodele terapeutice trebuie adaptate formei clinice, dimensiunii, localizării, momentului evolutiv, vârstei și sexului pacientului sau terapilor aplicate anterior. Sunt indicate:

- Excizia chirurgicală. Carcinomul bazocelular, indiferent de patternul de creștere histologic, este caracterizat de extindere asimetrică subclinică dincolo de tumora vizibilă.
- Chirurgia Mohs (chemochirurgia) este o tehnică scumpă, practică numai în centre specializate, care are avantajul eliminării riscurilor recidivei și se practică în terapia carcinoamelor recidivante sau cu risc crescut de recidivă, carcinoamelor sclerodermiforme, în cele cu localizări centrofaciales și tumorilor imprecis delimitate.
- Electroexcizia se folosește în tumori mari, multiple.
- Chiuretarea este utilizată mai ales la pacienții vârstnici cu leziuni nodulare de mici dimensiuni sau superficiale. Se asociază cu electrocauterizarea sau chimioterapia locală.
- Fotocauterizarea cu laser CO₂, electrocauterizarea și criochirurgia sunt metode “oarbe”, nepermițând evaluarea exactă a profunzimii distrucției structurii tumorale.
- Topicele locale cu citostatice (cele mai folosite sunt: 5-Fluorouracilul, Metotrexatul în pomezi) se folosesc, de obicei, asociat cu electrocauterizarea sau chiuretarea maselor tumorale.
- Imiquimod cremă 5% este un modulator al sistemului imunitar, un agonist Toll- Like receptor 7 care se crede că induce interferon- α , TNF- α și alte citokine care stimulează imunitatea T helper 1.
- Radioterapia se folosește la persoanele vârstnice, la pacienții cu restricții medicale sau în situația unor tumori gigante.
- Terapia fotodinamică implică activarea unui medicament fotosensibilizant la lumina vizibilă pentru a produce specii active de oxigen care distrug celulele canceroase.
- Interferonul se administrează intralezional la subiecții vârstnici cu leziuni multiple.
- Retinoizii (Tigasonul) sunt din ce în ce mai puțin utilizați, eficiența lor fiind relatată numai în tumorile multiple superficiale.
- Inhibitori ai căii Hedgehog sunt folosiți pentru tratamentul carcinoamelor bazocelulare metastatice sau agresive locale.

Carcinomul spinocelular (CS)

Carcinomul spinocelular (epiteliom spinocelular, carcinom epitelioid, carcinom scuamos, spinaliom) este o tumoră malignă cu punct de plecare la nivelul keratinocitelor stratului spinos al epidermului și mucoaselor (de unde îi derivă și denumirea), cu evoluție și invazivitate locală rapidă și potențial metastatic mare. Spre deosebire de carcinomul bazocelular care apare frecvent de novo, majoritatea cazurilor de carcinom spinocelular evoluează din leziuni precanceroase sau carcinoame in situ, cum sunt keratoza actinică și boala Bowen.

Etiopatogenie

În patogeneza afecțiunii este recunoscută asocierea mai multor factori care joacă roluri diferite, astfel:

- Factorii genetici predispun tegumentul și mucoasele indivizilor încadrați mai ales în fototipurile I și II la dezvoltarea acestor procese proliferative maligne. Pacienții cu anumite genodermatoze (albinism oculo-cutanat, xeroderma pigmentosum, porokeratoza, leziunile orale din diskeratoza congenitală, epidermoliza buloasă distrofică recesivă, anemia Fanconi, sindromul Muir-Torre, epidermodisplazia veruciformă) au o predispoziție genetică de a dezvolta cancere, inclusiv carcinoame spinocelulare.
- Radiațiile solare, care declanșează degenerescența cronică actinică a tegumentului, duc la apariția acestui tip de carcinoame (predominând radiațiile ultraviolete, mai puțin cele infraroșii).
- Fumatul și alcoolismul sunt puternic asociate cu epiteliomul spinocelular al cavității orale.
- Existența leziunilor precanceroase de la nivelul tegumentului și mucoaselor
- Infecțiile cu unele papilomavirusuri umane (mai des tipurile 16, 18, 30), HIV/ SIDA. HPV tipul 16 este frecvent asociat cu CS al capului, gâtului și periunghial.
- Substanțele chimice cu potențial carcinogen (gudroanele, arsenicul) în contact prelungit sau repetat cu tegumentele
- Dereglările imunologice constituie o condiție prezentă în dezvoltarea tuturor tumorilor maligne.
- Factorii termici - expunerea pe termen lung la surse de căldură (eriteme ab igne) cresc riscul dezvoltării CS.
- Medicamentele imunosupresoare, fotosensibilizantele, terapiile țintite (inhibitorii BRAF, inhibitorii de tirozin-kinază, a căii de semnalizare Hedgehog) cresc riscul dezvoltării CS.

Tablou clinic

Manifestările clinice ale carcinomului spinocelular se localizează la nivelul mucoaselor și tegumentului. Majoritatea formelor clinice apar pe zonele fotoexpuse precum cap, gât și dosul mâinilor. CS localizat pe picioare este mai comun la femei.

La nivelul mucoaselor, debutul se face printr-o leziune fisurară, erozivă sau ulcerativă persistentă, nedureroasă și rezistentă la tratamentele locale obișnuite.

CS al *cavității orale* apare la pacienții cu istoric îndelungat de consum de țigări, alcool și mestecat de tutun. Există o predominanță masculină iar palatul și limba sunt cel mai des afectate. Zonele cu risc sunt considerate planșeul cavității orale, limba zona ventrolaterală și palatul moale. Se poate prezenta ca abces peritonsilar.

Cel mai frecvent este afectată *semimucoasa buzei inferioare* unde apariția carcinomului se face prin transformarea unei cheilite actinice, keratozice, fisurare sau leucoplazice sub care apare, după un interval variabil de evoluție, inițial o zonă infiltrată care, ulterior, se reliefează, devenind nodulară. Tumora labială poate evolua exofitic sau endofitic ducând la distrucții tisulare masive.

Clasificare

În faza de stare *carcinomul spinocelular al buzei inferioare* poate îmbrăca forma de:

- *Carcinomul spinocelular nodular*, se prezintă ca o formațiune emisferică, nodulară, roșiatică cu suprafața uneori erodată și ușor sângerândă, fermă la palpare și nedureroasă. Necesită efectuarea diagnosticului diferențial cu botriomicomul, keratoacantomul de buză și carcinomul bazocelular.
- *Carcinomul spinocelular keratozic* este o tumoră vegetantă cu aspect verucos, galben cenușie, sesilă și nedureroasă, de dimensiuni variate.
- *Carcinomul spinocelular vegetant* evoluează ca o tumoră de dimensiuni mari, reliefată, cu suprafața boselată, umedă, acoperită de cruste cu miros fetid, luând deseori aspect conopidiform.
- *Carcinomul spinocelular ulcero-vegetant*, inițial cu aspect vegetant, are o evoluție rapidă spre ulcerare și prezintă aspectul unei denivelări centrale necrotice și fetide cu margini reliefate, răzbuzate, indurate.
- *Carcinomul spinocelular ulceros* evoluează, de la debut, ca o ulcerăție cu margini și bază infiltrată și nedureroasă, cu extindere endofitică în profunzimea buzei.
- *Carcinomul spinocelular fisurar* ocupă zona mijlocie a buzei inferioare sau șanțul sublingual.

- *Carcinomul spinocelular infiltrativ*, cu extensie radială, afectează și buza inferioară evoluând ca o infiltrație intrategumentară care se extinde lent în suprafață.
- *Carcinomul spinocelular actinomicozic*, formă foarte rară, evoluează ca noduli fermi localizați în profunzimea buzei care în timp se ramolesc și se necrozează deschizându-se în interiorul cavității bucale sau pe tegument prin trasee fistuloase.

La nivelul mucoasei genitale, se întâlnește carcinomul spinocelular fisurar, ulcerat, keratozic, mai rar ulcero-vegetant.

CS vulvar apare cel mai des la nivelul labiei mari anterioare și începe ca un nodul keratozic mic sau ca o placă eritematoasă erozivă. Aceste leziuni pot fi asimptomatice dar, de obicei, se asociază cu prurit și sângerare. Leziunile de lichen scleros reprezintă precursori ai carcinomului spinocelular vulvar.

CS localizat la nivelul cervixului este asociat cu HPV tipul 16.

CS penian apare, de obicei, la persoane necircumscise, un precursor fiind eritroplazia Queyrat; a mai fost asociat cu istoric de condiloame, fimoză și lichen sclero-atrofic.

Forma de CS de la nivelul scrotului debutează printr-o leziune mică, verucoasă, pruriginoasă, care se mărește și devine friabilă.

La nivelul tegumentului, mai ales pe ariile cu degenerescențe elastice actinice, keratoze, pigmentări sau telangiectazii de pe față și dosul mâinilor, CS debutează ca o placă eritemato-infiltrativă superficială sau o formațiune nodulară care se acoperă cu scuame. În câteva luni, leziunea se extinde, devenind reliefată și ulcerată. *Ca forme clinice pe tegumente se întâlnesc:*

- CS nodular ulcerat.
- CS ulcero-vegetant.
- O formă particulară care evoluează pe cicatricile post arsuri este “ulcerul Marjolin”, de fapt un CS ulcerat.
- CS forma fisurată, cu localizare retroauriculară și mai rar perianal.
- CS infiltrativ, cu extensie radială localizat mai ales pe piramida nazală.
- CS forma actinomicozică, care se poate localiza pe obraji sau bărbie.
- Carcinomul verucos, este o formă de CS care cuprinde mai multe entități, toate fiind caracterizate de tumori exofitice cu aspect conopidiform și creștere lentă, care apar pe zone iritate cronic. Există 4 tipuri în funcție de localizare.
- *Tipul I* constă în prezența tumorilor orale la nivelul mucoasei vârstnicilor care mestecă tutun și se numește papilomatoza orală floridă. Se localizează, în special, pe mucoasa bucală, limbă, gingie și baza planșeului bucal.
- *Tipul II* este anogenital descris de Büschke și Löwenstein. Apare pe glandul tinerilor bărbați necircumscși, pe scrot și regiunea perianală la ambele sexe și mai rar la femei în zona genitală (vulvar, vagin, col uterin).
- *Tipul III*, epithelioma cuniculatum se localizează în zona plantară la bărbați vârstnici. De obicei, afectează pielea de la nivelul primului metatarsian și tinde să formeze sinusuri caniculate asemănătoare cu șanțurile lăsate de iepuri. Forma ulcerată, rar întâlnită, localizată mai ales plantar, evoluează prin mase tumorale moi care se extind în profunzime până la fascie sau afectând chiar osul și se deschid la suprafața pielii lăsând să se exteriorizeze un material purulent și cornos.
- *Tipul IV* apare în alte zone precum scalp, trunchi și extremități. Au fost identificate HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 în epithelioma cuniculatum și tipul 11 în carcinomul verucos oral.
- Carcinomul scuamos metastatic poate avea o varietate de prezentări clinice. Se poate manifesta prin prezența unui ganglion în proximitatea unui CS tratat anterior. Se poate prezenta ca o papulă sau nodul mare, keratozic care se poate asemana cu leziunea primară. Carcinomul metastatic cutanat poate fi primul semn al unei malignități interne și se prezintă ca o grupare de noduli roz sau roșii care pot fi keratozici central.

- Keratoacantomul, considerat de unii autori o formă particulară de carcinom scuamos înalt diferențiat, cu aspecte clinice și histopatologice caracteristice, este încadrat și descris la capitolul de precancere cutanate.

Aspecte dermatoscopice

În ceea ce privește carcinomul spinocelular cutanat, criteriile dermatoscopice clasice cuprind: polimorfism vascular marcat, reprezentat prin vase sangvine punctate și glomerulare (al căror aspect amintește de glomerulii renali) dispuse pe un fundal roșu, acoperit de scuame albicioase. Din nefericire, dermatoscopia nu poate diferenția întotdeauna între displazia keratinocitară prezentă într-o keratoză actinică și un CSC *in situ*, deseori fiind necesare investigații suplimentare.

Evoluția carcinomului spinocelular este destul de rapidă (proporțională cu dimensiunea, profunzimea și gradul de diferențiere al tumorii). Tumora este invazivă local, distrugând țesuturile subiacente și învecinate și metastazează pe cale limfatică și mai rar hematogenă. Asocierea metastazelor întunecă mult prognosticul vital al bolii. Metastazele sunt de obicei cutanate, în tranzit sau localizate la ganglionii locali și sunt diagnosticate la 1-3 ani după diagnosticul și tratamentul inițial. Riscul de metastazare la 5 ani este de 5% (85% fiind ganglionare), iar în cazul imunodeprimaților este de 2-3 ori mai mare. Metastazele tind să apară în cazul tumorilor mari, recurente și care afectează structurile profunde și nervii cutanați.

Tratament

Tratamentul vizează extirparea cât mai precoce a formațiunii tumorale, tehnica folosită fiind corelată cu mărimea, sediul, momentul de evoluție și gradul de diferențiere al tumorii. Se folosesc:

Excizia chirurgicală este considerată tratamentul de elecție pentru CS mici, primare. Datele despre marginile de excizie libere în limitele oncologice recomandate sunt importante pentru managementul corect al CS. Se recomandă excizia cu margine de siguranță de 4-6 mm pentru leziunile cu risc scăzut sau cu profunzime sub 2 mm, iar pentru leziunile cu profunzime mai mare sau egală cu 6 mm sau diametrul peste 1 cm se recomandă chirurgia Mohs.

Chirurgia Mohs este recomandată în următoarele situații:

- carcinoamele cu risc crescut de recidivă și metastazare
- tumorile recurente sau de mari dimensiuni
- leziunile cu margini prost delimitate
- tumorile localizate în zone unde este necesară conservarea tisulară (vârful nasului, buză, pleoape, periocular, ureche, periauricular, regiunea genitală)
- tumorile profund infiltrative
- leziunile dezvoltate pe zone iradiate, pe cicatrici
- carcinomul verucos
- tumori ce afectează țesuturile subiacente
- tumorile la pacienții imunodeprimați

Electrocauterizarea, fotocoagularea laser sau radiocauterizarea asociate sau nu cu *chiuretarea* sunt indicate pentru CS cu risc scăzut localizate în zonele fără peri terminali.

Crioterapia este folosită când metodele chirurgicale nu sunt indicate și doar în cazul leziunilor mici, cu risc scăzut.

Radioterapia poate fi folosită pentru tratarea leziunilor superficial invazive până la cele cu risc moderat și poate fi folosită ca adjuvant pentru tratarea leziunilor reziduale microscopice sau pentru profilaxia metastazelor. Și-a dovedit eficiența în tratarea carcinomului spinocelular al canalului auditiv extern.

Terapia topică nu se recomandă pentru tumorile mari sau cu risc crescut de recidivă, și constă în aplicarea de 5-Fluorouracil (2 aplicații/zi pentru 2 - 4 săptămâni) sau Imiquimod (de 5 ori pe săptămână pentru 2 - 4 luni).

Chimioterapia este indicată în tumorile inoperabile sau în tratamentul metastazelor. Se folosesc Bleomicina, Cisplatinul, 5-Fluorouracil, Methotrexat. Pentru formele metastatice se poate lua în considerare combinația de inhibitori ai factorului de creștere epidermică și Cisplatin.

Monitorizarea pacientului cu carcinom spinocelular constă în:

- reexaminarea la interval de 3 - 12 luni, timp de 2 ani, în funcție de riscul leziunii, statusul leziunilor precursore, existența altor leziuni precanceroase, a imunodepresiei și complianța pacientului;
- apoi la 6-12 luni timp de 3 ani,
- apoi anual

Se recomandă fotoprotecția, autosupravegherea cutanată și eliminarea factorilor de risc.

Melanomul

Este neoplazia malignă de origine melanocitară cu cel mai grav prognostic. Deși reprezintă numai 2% din totalul tumorilor maligne și 5-7% din cancerele cutanate este responsabilă de aproximativ 67% din decesele secundare neoplaziilor maligne cutanate.

Epidemiologie

Incidența melanomului a crescut semnificativ peste tot în lume. Melanomul invaziv cutanat este al cincilea cel mai frecvent loc de apariție al cancerului la bărbați și al șaselea la femei, reprezentând aproximativ 5% din numărul total de cancer nou diagnosticate. Mortalitatea datorată melanomului reprezintă 75% din decesele cauzate de cancer cutanat.

Apare la orice vârstă (chiar înainte de naștere) însă este mai frecvent întâlnit prepubertar sau după 45 de ani, afectând sensibil mai des femeile. Vârsta medie de diagnostic este de 52 de ani, cu 10-15 ani mai devreme comparativ cu cancerul mamar, pulmonar, de colon și prostată. Peste 35% din melanoame apar înainte de 45 de ani. Incidența crește cu vârsta, mai ales la bărbați.

Localizarea poate fi oriunde la nivelul tegumentului sau mucoaselor, la bărbați observându-se mai frecvent localizarea pe toracele superior iar la femei pe gambe și apoi pe trunchi. Aceste localizări sunt valabile pentru persoanele tinere. La vârstnici, există o incidență mai mare a melanoamelor pe zonele expuse cronic la soare, cu fotoexpunere cumulativă maximală. În ordinea frecvenței sunt afectate: fața, gâtul, scalpul și urechile.

Etiopatogenie

Etiologia melanoamelor constituie încă subiect de dezbatere în literatura de specialitate.

1) Se admite unanim existența unei *predispoziții genetice*, probată de existența procentului ridicat (10% - 15%) de cazuri familiale, fiind considerată o transmitere prin mecanism poligenic sau autozomal dominant. O rudă de gradul I cu melanom dublează riscul, în timp ce cel puțin 3 rude determină un risc de 35-70 de ori mai mare. Antecedentele personale de melanom, cresc riscul de a dezvolta alte melanoame primare cu 5 - 15%.

2) Prezența melanomului în procent dublu la femei față de bărbați este justificată de acțiunea *hormonilor estrogeni*, melanoame cutanate fiind întâlnite mai ales la femei în perioada reproductivă.

3) Melanomul afectează preferențial rasa albă, numărul cel mai mare de purtători încadrându-se în *fototipul I și II*, la populațiile negroide tumora observându-se excepțional de rar și atunci având localizare acrală.

4) Dintre *factorii de mediu*, razele soarelui joacă un rol sigur de stimulare a transformării maligne a leziunilor premelanomatoase existente (nevi pigmentari, melanoza preblastomatoasă). Expunerea la radiațiile ultraviolete reprezintă un factor major de mediu cauzator al melanomului, mai ales în populațiile cu risc crescut.

5) Câteva tipuri de *lumină artificială* au fost asociate cu melanomul, mai ales PUVA, UVB și cabinele pentru bronzat.

6) Există un risc crescut de melanom asociat cu *nevi*, atât cantitativ cât și calitativ. Adulții cu peste 100 de nevi, copiii cu peste 50 și pacienții cu nevi atipici prezintă risc crescut.

7) Nu sunt de neglijat nici *traumatismele* care pot declanșa o malignizare a leziunilor precanceroase pigmentate deja existente.

8) Astăzi, se discută tot mai mult despre *rolul imundepresiei*, dereglările imunității umorale și celulare creând condiții favorabile pentru apariția acestei tumori. Asocierea unei incidențe crescute a melanomului cu imunosupresia rămâne neclară.

Progresia tumorală și tumorigeneza

Pe baza trăsăturilor clinice, histologice, imunopatologice, citogenetice și in vitro au fost identificate 5 stadii ale transformării maligne și progresiei tumorale:

- nevi melanocitari benigni
- nevi atipici
- melanom primar, faza radială de creștere
- melanom primar faza verticală de creștere
- melanom metastatic

Se consideră că o fază critică în **progresia tumorală** este tranziția din faza de creștere radială în cea verticală.

Prima fază de creștere constă în proliferarea primară intraepidermică a melanocitelor, dar și invazia dermului papilar cu puține celule care au câștigat avantaje de creștere. Aceste celule au capacitatea de a prolifera autonom în această locație, dar nu pentru creștere agregativă. Celulele din faza de creștere radială sunt caracterizate de prezența E-Caderinei, o moleculă de adeziune care interacționează cu keratinocitele și împiedică migrarea celulelor din localizarea lor intradermică. Melanoamele în acest stadiu sunt mai puțin capabile de metastazare.

Faza de creștere verticală este semnalizată de proprietatea de creștere agregativă, determinând formarea de noduli celulari sau cuiburi. Aceste celule pierd E-Caderina și exprimă N-Caderina, moleculă care interacționează cu fibroblastele, macrofagele și celulele endoteliale. Ultima interacțiune poate facilita intravazarea celulelor maligne.

Tablou clinic

Melanomul malign se poate manifesta sub mai multe **forme clinice cutanate**:

Melanomul extensiv în suprafață (pagetoid) reprezintă până la 70% din totalul melanoamelor și afectează de 3 ori mai des femeile. Se localizează preferențial pe toracele superior la bărbați și pe gambe la femei (neavând afinitate pentru tegumentul fotoexpus) și interesează adulții între 40 și 60 de ani. Se localizează cel mai adesea pe zone fotoexpuse intermitent. Aspectul clinic se încadrează cel mai bine în criteriile ABCD cu margini neregulate și pigmentare neomogenă, dar se poate prezenta și ca o zonă hiperpigmentată în cadrul unui nev preexistent. Debutază ca o pată brună, net delimitată, plană sau ușor reliefată și uneori cu un discret halou periferic eritematos. Ulterior, tumora evoluează prin periferie, lent, centrul putându-se depigmenta. Culoarea tumorii poate fi foarte diferită de la un caz la altul, întâlnim diverse nuanțe de maro închis, negru, albastru-gri, roz, roșu sau alb-gri care poate reprezenta regresie, rareori asociindu-se și hiperkeratoza. Atunci când suprafața se ulcerează sau apar noduli prognosticul se agravează. Este subtipul care se asociază cel mai adesea cu nevi preexistenți. Crește lent de-a lungul lunilor sau anilor.

Melanomul nodular este al doilea cel mai comun subtip și reprezintă până la 20% (15 - 30%) dintre melanoame. Afectează preferențial bărbații după 50 - 60 de ani, interesând mai ales capul, gâtul și trunchiul. În marea majoritate a cazurilor, tumora se declanșează în urma expunerii prelungite și repetate la soare. Trunchiul este cea mai comună localizare. Evoluția este rapidă, adesea fiind vorba de săptămâni-luni. Cel mai adesea lipsește aparent faza radială de creștere. Este mai frecventă apariția de novo decât pe nevi preexistenți. Clinic, afecțiunea evoluează ca un nodul de dimensiuni variate, friabil și ușor sângerând la traumatizări minore, de nuanță brun închisă-negricioasă, neagră-albăstruie sau roșu-albăstruie dar în 5% din cazuri este amelanotic. Inițial, leziunile sunt asimetrice, au margini regulate și o culoare uniformă. Unele cazuri prezintă periferic formațiunii tumorale un chenar negricios ("umbra" supranumit și "fuga de pigment"). Tumora se ulcerează precoce

Lentigo malign (Melanomul Dübrequih) este un melanom *in situ* cu o fază de creștere radială prelungită, iar când devine invaziv se numește melanom dezvoltat pe lentigo malign (LMM). LMM reprezintă între 10-15% din totalul melanoamelor și apare la persoane de vârstă a III-a (decadele 7-8), cel mai des la nivelul extremităților. Cea mai frecventă localizare este pe zonele fotoexpuse cronic, față, mai ales pe obraji și nas, gât, scalp și urechi la bărbați. Clinic, lentigo malign (LM) se exprimă sub forma unor pete plane sau discret reliefate de nuanțe brun-negricioase sau albastrii, de forme și dimensiuni variate (4-10 cm) care evoluează asimptomatic foarte lent. Apariția pe suprafața melanozei de noduli reliefați, pigmențați care se ulcerează, are semnificația evoluției pe verticală a tumorii (stadiul invaziv).

Melanomul acral (acrolentiginos) constituie aproximativ 10% din totalul melanoamelor și se localizează la nivelul extremităților (cel mai des pe plante, apoi pe palme și subunghial). Vârsta medie de debut este de 65 de ani. Constă din prezența unor macule brun-negricioase (dar și brun deschis sau roșu cu colorație variată și margini neregulate), inițial plane pe care se dezvoltă rapid formațiuni reliefate, infiltrate, nodulare, invazive care se ulcerează frecvent. Nu se asociază cu fotoexpunerea. Se confundă cu veruca plantară și hematomul ceea ce duce la o întârziere a diagnosticului.

O formă particulară de melanom acral o reprezintă *melanomul subunghial* (panarițitul melanomatos) care apare de la nivelul matricei unghiale, cel mai des la nivelul halucelui sau policelui. Debutază ca o pată brună subunghială sau sub forma unei benzi brune periunghiale la nivelul repliului proximal (*semnul Hutchinson*) de la care pleacă o dungă longitudinală brună, median la nivelul patului unghial, fie ca modificări de culoare și fisuri ale lamei unghiale sau excrescență în patul unghial sau ca paronichie asociată cu distrofie unghială. Melanonichia striată (o bandă longitudinală, lată, închisă sau neregulat pigmentată) cu sau fără distrofie unghială și elevarea patului unghial sunt sugestive pentru diagnostic.

Melanomul acromic reprezintă până la 10-12% din aceste tumori și evoluează ca un nodul reliefat roz-roșiatic de dimensiuni variate, care se ulcerează precoce și evoluează rapid în profunzime, nefiind asociat cu nici o simptomatologie subiectivă. Caracteristica acestei forme de melanom este absența pigmentului, fapt ce îi face pe pacienți să neglijeze prezența tumorii.

Melanomul desmoplastice apare cel mai frecvent în decadele 6-7 de viață la nivelul gâtului și capului pe zonele fotoexpuse. Clinic, leziunile sunt ferme, sclerotice sau indurate iar 50% sunt amelanotice. Aproximativ jumătate din leziuni apar în asociere cu LM. Se asociază cu rată de recurență locală crescută din cauza infiltratului perineural cu neurotropism și lipsa recunoașterii clinice. În pofida invaziei profunde, metastazele ganglionare sunt mai mici comparativ cu alte forme la fel de profunde.

Melanomul mucoaselor îmbracă aspectul unor pete negricioase plane cu contur neregulat sau chiar cu sângerare sau ca o tumoră apărută la aproximativ 70% din cazuri în mod primitiv ("de novo"), având o evoluție rapidă cu prognostic vital nefavorabil.

Alte forme de melanom malign:

Melanomul nevoid descrie un grup heterogen de leziuni rare care histologic arată ca nevii benigni prin simetria lor și maturarea aparentă care coboară în derm.

Melanomul spitzoid este un tip de melanom care se aseamănă clinic și histologic cu un nev Spitz dar tinde să fie mai mare, asimetric și cu colorație neregulată..

Melanomul în sarcină este a doua cea mai frecventă tumoră la femeile în perioada de fertilitate.

Melanomul la copii este rar, dar se pare că incidența este în creștere și mai frecvent în lipsa factorilor de risc predispozanți precum melanomul familial, nevii congenitali, displazici sau xeroderma pigmentosum.

Melanomul multiplu se întâlnește foarte rar, riscul de a face al doilea melanom este apreciat în literatură a fi de 15-20% la bolnavii cu istoric familial și de până la 4% pentru cei care nu au și alte cazuri în familie.

Forme rare de melanom sunt: melanom metaplazic, melanom mixoid, melanom rabdoid, nev albastru malign.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv se bazează pe coroborarea datelor clinice, dermatoscopice, histologice și de laborator.

Examenul clinic trebuie făcut folosind o lumină optimă și cuprinde examinarea în totalitate a tegumentului inclusiv scalp, conjunctivă, mucoase, palme, plante și spațiile interdigitale. Anamneza trebuie axată pe descoperirea factorilor de risc predispozanți.

Acronimul ABCDE al unei tumori pigmentate este în continuare util și reprezintă:

- Asimetrie
- Margini neregulate
- Colorație neuniformă
- Diametrul peste 5 mm
- Evoluție – modificări ale leziunii în timp

Dermatoscopia (microscopie de epiluminescență, microscopie cu lumina incidentă, microscopie de suprafață) este o tehnică noninvazivă care folosește un dispozitiv manual pentru a examina o leziune folosind o peliculă de lichid (ulei de imersie) și apoi lumina polarizată. Poate îmbunătăți atât sensibilitatea cât și specificitatea diagnosticului clinic al melanomului și al altor leziuni, atât pigmentate, cât și nepigmentate.

Aspectele dermatoscopice sugestive pentru diagnosticul de melanom sunt:

- rețea pigmentară atipică
- vâl albastru lăptos
- pattern vascular atipic
- pigment dispus periferic sub formă de globuli de mici dimensiuni sau sub formă de grămezi neregulate
- culori multiple (5-6) pe suprafața tumorii, în special, roșu și albastru
- pseudopode neregulate
- rețea pigmentară negativă
- margini tumorale neregulate, întrerupte brusc
- zone de regresie asemănătoare unei cicatrici

Examenul histopatologic se face obligatoriu din toate formațiunile tumorale suspectate a fi melanoame.

Biopsia se poate face pentru a îndepărta parțial leziunea și se numește incizională, parțială sau incompletă sau pentru a excizia în totalitatea leziunea și se numește excizională sau completă.

Tratament

Tratamentul necesită asocierea mai multor cerințe:

Excizia chirurgicală a formațiunii tumorale, prin excizie largă cu margine de siguranță. Evidarea ganglionară simultană sau succesivă rămâne încă o problemă controversată.

Chimioterapia folosește asocieri de citostatice: Dacarbazina (DTIC) + Vinblastina (sau Vincristina, Cisplatin) sau derivați de Nitrozo-uree (BCNU, Fotemustina).

Noile terapii includ inhibitori de RAF (Sorafenib) care inhibă B-Raf și C-Raf kinaza. Melanoamele acrale și mucoase nu prezintă mutații BRAF ci Kit. Medicamentele anti BRAF sunt Vemurafenib și Dabrafenib iar inhibitori de MEK1 sunt Trametinib și Cobimetinib. Acestea combinate reprezintă prima linie de tratament în melanomul metastatic și cu mutație BRAF V 600.

Imunoterapia se face prin administrarea intralezională de *Corynebacterium parvum* sau BCG, fie administrarea sistemică de levamisol, interferon, interleukina 2 sau anticorpi monoclonali.

Monitorizare

Pacienții cu melanom au risc de a face recidive locale, regionale și la distanță. Ei necesită vizite anuale pentru toată viața cu intervale care variază între 3 și 6 luni pentru 1-3 ani și apoi anual în funcție de stadiul bolii.

Pacienții cu factori de risc ca: istoric familial pozitiv de melanom, nevi numeroși, mutație p16 sau BRAF, pot necesita mai multe vizite. Vizita constă în examinarea completă a tegumentului și palparea stațiilor ganglionare cu atenție sporită asupra stației ganglionare aferente localizării melanomului primar.

Prevenția primară constă în limitarea expunerii la radiații ultraviolete, a arsurilor solare mai ales în timpul copilăriei și adolescenței, evitarea expunerii la soare la orele de vârf, fotoprotecție cu creme și vestimentară.

Prevenția secundară include diagnosticul precoce care reduce semnificativ mortalitatea și morbiditatea. Sfatul genetic este recomandat pacienților care au istoric familial de melanom invaziv sau cancer pancreatic deoarece s-a constatat o mutație genetică identică pentru cele două tipuri de neoplazii.