

Melanomul malign cutanat

Recomandările clinice ESMO pentru diagnostic, tratament și urmărire

R. Dummer¹, A. Hauschild¹ & G. Pentheroudakis²

¹Departmentul de dermatologie, Universitatea Kiel, Germania; ²Departamentul de oncologie medicală, Universitatea Ioannina, Grecia

Annals of Oncology *clinical recommendations*

Volume 20 | Supplement 4 | May 2009 doi:10.1093/annonc/mdp152 | iv131

Incidența

Incidența melanomului malign variază de la 3-5/100000/an în țările Mediteraneene la 12-20/100000 în țările Nordice. Rata mortalității este de 2/100000/an pentru femei și 3/100000/an pentru bărbați cu o mică variație geografică. Mortalitatea prin melanom la bărbați s-a dublat în ultimii 25 de ani, timp în care a apărut o tendință de declin al incidenței și mortalității în țările nordice cu risc crescut combinată cu o creștere continuă în Europa de Sud [1]. Expunerea crescută la radiații ultraviolete-B a unei populații cu predispoziție genetică pare responsabilă de creșterea continuă a incidenței în ultimele decade [2].

Diagnostic

Leziunile suspecte sunt caracterizate de asimetrie, margini neregulate, culoare heterogenă, dinamică (dinamică a coloritului, elevației sau mărimii) (regula "ABCD", Assymetry, Border, Color, Dynamics) [3]. Astăzi, multe melanoame primare au un diametru <5 mm [4] [B].

Diagnosticul va fi bazat pe o biopsie excizională pe toată grosimea, cu o mică margine în jurul leziunii. Dermoscopia efectuată de un examinator cu experiență poate îmbunătăți acuratețea diagnostică.

E obligatoriu ca procesarea să fie făcută într-un serviciu anatomopatologic cu experiență.

Raportul histologic trebuie să urmeze clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (WHO) și include grosimea maximă în milimetri (Breslow), nivelul de invazie (Clark, nivel I-V), prezența ulcerăției, prezența și extinderea regresiei și aspectul marginilor chirurgicale (dacă sunt libere de tumoră).

Stadializare

Este obligatoriu examenul obiectiv cu atenție specială asupra altor leziuni cutanate pigmentate suspecte, tumorilor satelite, metastazelor în-tranzit și semnelor și simptomelor sugestive pentru metastazele în ganglionii limfatici regionali și sistemice.

În melanoamele cu risc redus (grosimea tumorii <1 mm) nu sunt necesare alte investigații. În stadiile mai mari, pentru o stadializare corectă sunt recomandate

metode de diagnostic imagistic ale bazinului ganglionar, și pentru torace/abdomen/ pelvis.

Sistemul de clasificare de elecție este versiunea revăzută a American Joint Committee on Cancer (AJCC) de stadializare și clasificare, care include stadializarea ganglionilor limfatici pozitivi microscopic [5].

Tratamentul bolii localizate

Este recomandată excizia largă a tumorii primare cu o margine de tegument normal de 0.5 cm pentru melanoamele *in situ*, de 1 cm pentru tumorile cu grosimea Breslow până la 2 mm și 2 cm pentru tumorile mai groase [6,7] [IIB]. Pot fi necesare modificări pentru păstrarea funcției în melanoamele degetelor și călcâielor, sau ale urechii.

Limfadenectomia electivă de rutină sau iradierea electivă a ganglionilor limfatici regionali nu este recomandată [II, B].

Biopsia ganglionului santinelă în melanomul cu o grosime >1mm oferă o informație de stadializare de mai mare acuratețe, în special pentru leziunile de grosime intermediară (1-4 mm) dar nu are valoare terapeutică întrucât nu a adus și un beneficiu de supraviețuire globală. Poate fi urmată de îndepărtarea completă a ganglionilor limfatici regionali, dacă ganglionul santinelă a fost găsit pozitiv pentru micro-metastaze [C]. Totuși, această procedură nu are un efect dovedit asupra supraviețuirii globale [8,9]. Biopsia ganglionului santinelă va fi efectuată doar de echipe antrenate în centre cu experiență, luând în considerare morbiditatea potențială versus beneficiu.

Nu există în prezent o terapie adjuvantă general acceptată pentru pacienții cu melanom malign cu risc crescut sau metastaze ganglionare complet rezecate (stadiul III). Datorită absenței unui beneficiu consistent, semnificativ de supraviețuire globală al oricărei forme de terapie, înrolarea pacienților în studii clinice va fi încurajată. Imunoterapia adjuvantă cu interferon alfa (IFN-alfa) duce la o prelungire semnificativă a supraviețuirii fără semne de boală în unele, dar nu în toate studiile randomizate. Câteva studii independente pe scară largă utilizând doze intermediare (sau interferon pegilat) au demonstrat un efect pozitiv asupra supraviețuirii fără semne de boală și fără metastaze la distanță la pacienți cu micrometastaze (N1a) [10]. Tratamentul adjuvant la pacienții cu ganglioni excizați cu interesare macroscopică (N1b) este de preferință aplicat în contextul studiilor clinice randomizate în centre specializate.

Chimioterapia adjuvantă, extractele de vâsc, viscum album, și terapiile hormonale nu sunt benefice [11,12]. Imunoterapia adjuvantă cu alte citokine inclusiv interleukina-2, vaccinarea tumorală și imunochimioterapia sunt experimentale și nu sunt recomandate în afara unor studii clinice controlate.

Radioterapia pentru control tumoral local va fi luată în considerare în caz de margini de rezecție inadecvate ale melanomului tip lentigo malign[13] sau rezecții R1 ale metastazelor de melanom când re-excizia nu este fezabilă [B].

Tratamentul bolii metastatice locoregionale

În cazul metastazelor ganglionare locoregionale izolate, este indicată îndepărtarea chirurgicală, care să includă și regiunea ganglionară înconjurătoare;

excizia limitată la ganglionii invadați nu este suficientă [14]. Intervenția chirurgicală este de asemenea recomandată în cazul unei metastaze izolate într-un organ parenchimos, inclusiv în sistemul nervos central. Totuși, înainte de inițierea unor tratamente adiționale chirurgicale locale agresive, sunt necesare investigații detaliate de stadializare, incluzând tehnici ca tomografia computerizată (CT) sau tomografia cu emisie de pozitroni (PET) care sunt necesare pentru a exclude prezența altor metastaze [3] [B].

Metastazele “în transit” nerezecabile sau tumorile primare inoperabile ale membrilor fără alte metastaze pot fi tratate cu perfuzia izolată a membrului, folosind de exemplu melfalan și factorul de necroză tumorală [II-III, C]. Totuși, un asemenea tratament implică chirurgie majoră și trebuie restricționat la câteva centre experimentate. Radioterapia poate fi utilizată în loc [V,D], deși nu există date care să arate efectul pozitiv asupra nici unui parametru de eficacitate clinică.

Terapia adjuvantă sistemică după rezecția completă așa cum a fost menționată mai sus.

Tabel 1.

AJCC	TNM	Supraviețuirea la 10 ani (%)	Criteriile pentru stadializare
IA	T1a N0 M0	87.9	T1a = Breslow ≤1 mm, fără ulcerare (U-) și nivel Clark ≤III
IB	T1b N0 M0	83.1	T1b = Breslow ≤1 mm cu ulcerare (U+) sau nivel Clark ≥IV
IIA	T2a N0 M0	79.2	T2a = Breslow 1.01-2.0 mm U-
	T2b/T3a N0 M0	64.4/63.8	T2b = Breslow 1.01-2.0 mm, U+/ T3a = 2.01-4.0mm U-
IIB	T3b/T4a N0 M0	53.9/50.8	T3b = Breslow 2.01-4.0 mm, U+/ T4a >4.0mm U-
IIC	T4b N0 M0	32.3	T4b = Breslow >4.0 mm U+
IIIA	Orice Ta N1a/N2a M0	63.0/56.9	U- , N1a = 1 ganglion limfatic microscopic +/- N2 = 2-3 ganglioni
	Orice Tb N1a/N2a M0	47.7/35.9	U+ , N1a = 1 ganglion limfatic microscopic +/- N2 = 2-3 ganglioni
IIIC	Orice Tb N1b/N2b M0	24.4/15.0	U+ , N1b = 1 ganglion limfatic macroscopic +/- N2 = 2-3 ganglioni
	Orice T N3 M0	18.4	U- or U+ , N3 ≥4 ganglioni, sateliți sau metastaze în tranzit
IV	Orice T orice N M1a	15.7	M1a = metastaze ganglionare cu LDH normal, cutanate la distanță, metastaze subcutanate cu LDH normal
	Orice T orice N M1b	2.5	M1b = metastaze pulmonare cu LDH normal
	Orice T orice N	6.0	

	M1c		M1c = LDH crescut și/sau orice metastaze viscerale nonpulmonare
--	-----	--	--

Tratamentul bolii metastatice sistemice (stadiul IV AJCC)

Terapia paliativă pentru boala avansată cu câteva metastaze în diferite regiuni anatomice va utiliza inițial citostatice bine tolerate în monoterapie, ca dacarbazină, temozolomidă, întrucât nici o terapie sistemică nu a dus la prelungirea supraviețuirii ci doar la palierea simptomelor [15, 16] [C]. Pacienții cu status de performanță bun cu boală metastatică viscerală cu volum mare care necesită o paliere rapidă a simptomelor pot fi tratați cu regimuri de polichimioterapie sau combinații ale chimioterapiei cu citokine având în vedere rata de răspuns superioară raportată în unele trialuri. Totuși, această activitate vine cu prețul unei toxicități crescute și nu este asociată cu prelungirea supraviețuirii [17]. Întrucât nu există un impact global al terapiei sistemice asupra supraviețuirii pacienților cu melanom avansat, aceștia vor fi tratați preferențial în studii clinice controlate care să evalueze terapii novatoare combinații de chimioterapie cu agenți noi, citokine, terapie țintită, imunoterapie). Chirurgia metastazelor viscerale poate fi potrivită pentru cazuri selecționate cu status de performanță bun și manifestări tumorale izolate. La toți pacienții tratați prin chirurgie, scopul trebuie să fie rezecțiile R0.

Radioterapia paliativă trebuie considerată în special pentru metastazele cerebrale simptomatice sau metastazele osoase localizate.

Informarea pacientului și urmărire

Pacientul va fi instruit să evite arsurile solare, expunerile extinse neprotejate la soare sau expunerea la radiații ultraviolete artificiale și va fi sfătuit pentru autoexaminarea periodică a tegumentului și a ganglionilor limfatici periferici pe toată perioada vieții. Pacientul trebuie să fie făcut conștient că membrii familiei au un risc crescut de melanom [B].

În cursul perioadei de urmărire pentru melanom, pacienții sunt monitorizați clinic pentru a detecta cât mai precoce posibil o recidivă și a recunoaște tumori cutanate adiționale, în special un al doilea melanom [3] [B]. Un al doilea melanom se dezvoltă la 8% din pacienții cu melanom, în 2 ani de la diagnosticul inițial [18]. Pacienții cu melanom au de asemenea un risc crescut pentru alte tumori cutanate. La pacienții cu melanom de tip lentigo malign, 35% din pacienți au dezvoltat un alt cancer cutanat în decurs de 5 ani [14].

Totuși, în acest moment nu există un consens în ceea ce privește frecvența vizitelor de urmărire și utilizarea tehnicilor de imagistică. Tipic pacienții vor fi văzuți la fiecare 3-6 luni în timpul primilor 3 ani și la fiecare 6-12 luni ulterior. Această recomandare se bazează pe profilul riscului de reșută în funcție de timp, cu vizite mai puțin frecvente la pacienții cu melanoame localizate mai subțiri.

Urmărirea va fi orientată de prognostic și va include îngrijirea psihologică a pacienților. Întrucât pacienții cu un melanom primar subțire au doar un risc redus de recădere, tehnicile de imagistică nu sunt necesare la această populație de

pacienți. Ultrasonografia ganglionilor limfatici, CT sau PET/PET-CT pot fi utilizate pentru urmărirea pacienților cu tumori primare groase sau după tratamentul metastazelor. Totuși, întrucât în prezent nu este disponibilă o terapie de salvare eficientă, aceste investigații doar arareori duc la diagnosticul precoce și chirurgia de salvare a pacienților ocazionali cu metastaze solitare, cu excepția participării la studii clinice cu terapii experimentale.

Notă

Nivelurile de evidență [I-V] și gradele de recomandare [A, D] utilizate de Societatea Americană de Oncologie Clinică sunt date în paranteze pătrate. Enunțurile fără gradare au fost considerate practică clinică standard de către autori și experții ESMO.

Bibliografie

1. MacKie RM, Bray C, Vestey J et al. Melanoma incidence and mortality in Scotland 1979–2003. *Br J Cancer* 2007; 96: 1772–1777.
2. de Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953–1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 2003; 107: 119–126.
3. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al. Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. *Melanoma Res* 2008; 18: 152–160.
4. Bono A, Tolomio E, Trincone S et al. Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter \leq 3 mm. *Br J Dermatol* 2006; 155: 570–573.
5. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635–3648.
6. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al. Brief guidelines: malignant melanoma of the skin. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 344–349.
7. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005; 365: 687–701.
8. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307–1317.
9. Rosenberg SA. Why perform sentinel-lymph-node biopsy in patients with melanoma? *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 1.
10. Eggermont AM, M. SS, Santinami M, Kruit W et al. EORTC Melanoma Group. Adjuvant therapy with pegylated interferon α -2b versus observation in resected

stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2008; 372: 117–126.

11. Kleeberg UR, Suci S, Broecker EB et al. Final results of the EORTC 18871/DKG

80–1 randomised phase III trial: rIFN-alpha 2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer* 2004; 40: 390–402.

12. Eigentler TK, Radny P, Hauschild A et al. German Dermatologic Cooperative Oncology Group. Adjuvant treatment with vindesine in comparison to observation alone in patients with metastasized melanoma after complete metastasectomy: a randomized multicenter trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group. *Melanoma Res* 2008; 18: 353–358.

13. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients

with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1042–1046.

14. AustralianCancerNetwork. Guidelines for the management of cutaneous melanoma. Sydney: Stone Press 1997.

15. Huncharek M, Caubet JF, McGarry R. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a metaanalysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res* 2001; 11: 75–81.

16. Kaufmann R, Spieth K, Leiter U et al. Temozolomide in combination with interferon-alfa versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9001–9007.

17. Verma S, Petrella T, Hamm C et al. the members of the Melanoma Disease Site

Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care.

Biochemotherapy for the treatment of metastatic malignant melanoma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2008; 15: 85–89.

18. Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK et al. Multiple primary melanoma: twoyear

results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2006; 142: 433–438.

Annals of Oncology [clinical recommendations](#)

Volume 20 | Supplement 4 | May 2009 doi:10.1093/annonc/mdp152 | iv131