

Investește în oameni !

FONDUL SOCIAL EUROPEAN

Programul Operațional Capital Uman

Axa prioritară: **Incluziunea socială și combaterea sărăciei**

Domeniul major de intervenție: **Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical**

Titlul proiectului: **“Sănătatea pe primul plan – pregătirea profesioniștilor din sistemul medical în județul Dâmbovița”**

Beneficiar: **SPITALUL JUDEȚEAN DE URGENȚĂ**

Numărul de identificare al contractului: **POCU/91/4/8/109746**



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

MELANOM

GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

COORDONATORI:

Dr. Alin Nicolescu

Prof. Dr. Călin Giurcăneanu

Prof. Dr. Laura Gheucă Solovăstru

Șef lucrări Dr. Maria Magdalena Constantin



**Spitalul Județean
de Urgență Târgoviște**



**Editura
CURTEA VECHÉ
București
2019**



**SOCIETATEA ROMÂNĂ
DE DERMATOLOGIE**



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

MELANOM

GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

COORDONATORI:

Dr. Alin Nicolescu

Prof. Dr. Călin Giurcăneanu

Prof. Dr. Laura Gheucă Solovăstru

Șef lucrări Dr. Maria Magdalena Constantin

Investește în oameni !

FONDUL SOCIAL EUROPEAN

Programul Operațional Capital Uman

Axa prioritară: **Incluziunea socială și combaterea sărăciei**

Domeniul major de intervenție: **Îmbunătățirea nivelului de competențe**

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: **“Sănătatea pe primul plan – pregătirea profesioniștilor din sistemul medical în județul Dâmbovița”**

Beneficiar: **SPITALUL JUDEȚEAN DE URGENȚĂ**

Numărul de identificare al contractului: *POCU/91/4/8/109746*



**Spitalul Judetean
de Urgenta Targoviste**



Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Melanom : ghid de diagnostic și tratament / coord.: dr. Alin Nicolescu, prof. dr. Laura Gheucă Solovăstru, prof. dr. Călin Giurcăneanu, șef lucrari dr. Maria Magdalena Constantin. - București : Curtea Veche

Conține bibliografie

ISBN 978-606-792-033-8

I. Nicolescu, Alin (coord.)

II. Gheucă Solovăstru, Laura (coord.)

III. Giurcăneanu, Călin (coord.)

IV. Constantin, Maria Magdalena (coord.)

MELANOM

GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

București

2019

AUTORI

Prof. Univ. Dr. Laura Gheucă Solovăstru

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa"

Spitalul Universitar "Sf. Spiridon"

Iași

Prof. Univ. Dr. Alexandru Oanță

Universitatea de Medicină și Farmacie "Transilvania"

Clinica Dermamed, Brașov

Prof. Dr. Mihail Alecu

Medic primar dermatologie/alergologie și imunologie clinică

Universitatea de Medicină "Titu Maiorescu"

Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale "Dr. Victor Babeș"

București

Dr. Rodica Olteanu

Medic primar dermatovenerolog

Doctor în Medicină

Clinica II Dermatologie

Spitalul Clinic Colentina

București

Dr. Andra Maria Orosan

Medic primar dermatovenerolog

Centrul Medical al Serviciului de Telecomunicații Speciale,

București

Dr. Cătălina Stoian

Medic specialist dermatovenerolog

Centrul Medical ALAS

Roman

Dr. Alexandra Zota

Medic specialist dermatolog

Clinica Dr. Leventer Centre

București

CUPRINS

Introducere	7
<i>Prof. Univ. Dr. Laura Gheucă Solovăstru</i>	
Diagnostic clinic	11
<i>Dr. Rodica Olteanu</i>	
Diagnostic dermatoscopic	15
<i>Dr. Rodica Olteanu</i>	
Diagnostic histopatologic	19
<i>Dr. Rodica Olteanu</i>	
Diagnostic imunohistochimic	23
<i>Prof. Dr. Mihail Alecu</i>	
Stadializare și prognostic	30
<i>Dr. Andra Maria Orosan</i>	
Tratamentul în melanom	40
<i>Dr. Cătălina Stoian</i>	
Tratamentul sistemic al metastazelor	52
<i>Dr. Alexandra Zota</i>	
Efectele secundare terapiei melanomului	68
<i>Prof. Univ. Dr. Alexandru Oanță</i>	

1. INTRODUCERE

Melanomul este o formă agresivă de cancer cutanat, cu punct de plecare în melanocite (celulele pielii care sunt răspunzătoare de producerea pigmentului melanic) sau o leziune de tip nevic (nevi displazici).

Scopul acestui ghid este acela de a stabili un set de reguli clare și cuprinzătoare în ceea ce privește managementul acestei afecțiuni astfel încât specialiștii din domeniul dermatologiei să aibă aceeași conduită în fața unui caz de melanom. În final, ne dorim ca beneficiarul principal să fie pacientul din România.

În țara noastră, melanomul cutanat reprezintă la momentul actual o problemă de sănătate publică, din cauza faptului că, peste 25% din pacienții cu acest diagnostic sunt deja în stadii avansate de boală, stadiile III, IV AJCC (American Joint Committee Cancer), stadii care asociază un prognostic nefavorabil. Deși melanomul reprezintă cea mai puțin frecventă formă de neoplazie cutanată (aproximativ 2-4%), această afecțiune este responsabilă de cele mai multe decese cauzate de un cancer cutanat [1].

Numai în anul 2008, aproximativ 46 000 persoane au decedat din cauza melanomului malign. În Europa, în anul 2012, au fost diagnosticate 100000 melanoame cutanate, fiind raportată și o creștere a incidenței în România ultimilor 25 ani de la 1,2 la 4,5/100000 persoane, conform celor mai recente date publicate de Organizația Mondială a Sănătății [2].

Pe teritoriul Europei incidența variază foarte mult de la o țară la alta: de la 25,8/100000 în Suedia până la 1,3/100000 în Albania. Incidența medie în țările europene este de 3-7% față de 2,6 în SUA. Cele mai multe date se bazează, în majoritatea cazurilor, pe informațiile din registrele naționale de cancer, registre care nu sunt implementate încă în toate țările membre UE (EUCAN 2012). Chiar și în țările care au astfel de registre, funcționalitatea acestora depinde foarte mult încă de modul de implementare a programului, modul de centralizare a informației, de multe ori datele fiind incomplete.

În datele prezentate de EUCAN, România este reprezentată ca fiind una dintre țările cu incidența cea mai scăzută a melanomului. Din păcate, datele referitoare la țara noastră sunt estimative, obligativitatea introducerii

cazurilor oncologice într-o bază de date națională fiind implementată de puțin timp [3].

Mortalitatea determinată de melanom atinge și ea cote alarmante, anual înregistrându-se aproximativ 22000 decese doar în Europa (Globocan 2012).

Melanomul, cunoscut și sub denumirea incorectă de melanom malign este cea mai agresivă formă de neoplazie cutanată, care poate să apară atât pe leziuni preexistente de tip nevic cât și pe tegument de aspect normal. Incidența sa se estimează a fi cuprinsă între 3-7% pentru rasa albă, cu tendință spre creștere la nivel global. Peste 90% din cazurile de melanom sunt forme sporadice, legate direct de expunerea la razele UV. Restul de 10% sunt forme dobândite, care sunt în legătură directă cu modificări genice localizate pe cromozomul 9p21 [4].

Drept urmare, o incidență crescută este înregistrată în țările cu o expunere crescută la UV, la latitudini joase, ca Australia sau Scoția. Europa poate fi considerată din acest punct de vedere o excepție întrucât prezintă incidențe crescute ale melanomului în țări ca Danemarca, Suedia, Norvegia și o incidență scăzută în Grecia sau Bulgaria. La momentul actual, în Danemarca melanomul este considerat a fi cea mai frecventă neoplazie la sexul feminin și a doua neoplazie ca frecvență la sexul masculin, printre subiecții cu vârste cuprinse între 15-34 ani, iar incidența acestuia s-a dublat în ultimii 20 ani. Din punctul de vedere al formelor morfologice de melanom, melanomul superficial cu extindere în suprafață este entitatea care a cunoscut o creștere marcantă în ultimii ani la nivel global [4-11].

Deși cea mai frecventă localizare a melanomului este la nivel cutanat, acest tip de neoplazie mai poate să implice și alte organe: ochi, mucoasă anogenitală, mucoasă orală sau sistemul nervos central. În ceea ce privește incidența melanomului extra-cutanat sunt două localizări principale: cea a mucoaselor extremității cefalice (bucală, nazală) și mucoasa genitală. În funcție de diverși autori, fie una fie cealaltă sunt declarate ca primă localizare a melanomului de la nivelul mucoaselor. Se consideră că această formă de melanom ar fi mai frecventă printre femei decât bărbați [12-13].

La modul general, vârsta, fototipul cutanat, sexul, istoricul de expunere îndelungată la razele ultraviolete (UV), fumatul, consumul cronic de alcool,

stările de imunosupresie (infecția cu HPV, o altă neoplazie în antecedente sau transplantul de organ) sunt componente cheie în etiopatogenia NMSC. Se estimează că aproximativ 65% dintre melanoame și 95% dintre NMSC sunt asociate unui proces de foto-carcinogeneză [14-16].

În ceea ce privește melanomul, factorii de risc unanim recunoscuți sunt: numărul mare de leziuni nevice la nivelul pielii (risc crescut, dacă nevii sunt de tip displazic), istoric familial de melanom, stările de imunosupresie, fototipul I sau II, melanoza Dubreuillh, antecedente de NMSC [17].

Alți factori de risc citați sunt reprezentați de: stările de imunosupresie (infecția HIV, diferite forme de leucemii, medicație imunosupresoare) sau transplantul de organe. Printre pacienții ce au suferit un transplant de organ solid, NMSC este cea mai frecventă formă de neoplazie. Post-transplant riscul de a dezvolta un neoplasm cutanat este mai mare pentru zonele foto-expuse [18-20].

Utilizarea solarelor este un alt factor asociat cu apariția melanomului cutanat. Se consideră că riscul este cu atât mai mare cu cât numărul ședințelor de bronz artificial este crescut și cu cât utilizarea acestor dispozitive se începe la o vârstă mai mică [21].

Cu referire strictă la melanomul mucoaselor, se citează următorii factori de risc: tabagismul cronic sau reacțiile anormale post-medicamentoase (mucoasa bucală), expunerea la formaldehidă, iritanți cronici sau infecția cu HPV [22,23].

Bibliografie

1. Olszanski, AJ. Current and future roles of targeted therapy and immunotherapy in advanced melanoma. *J Manag Care Spec Pharm*, 2014; 20(4): 346-356.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10–29.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide*: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: , accessed on 7/2/2016.
4. Hemminki K, Lonnstedt I, Vaittinen P. A population-based study of familial cutaneous melanoma. *Melanoma Res*, 2001; 11: 133–140.
5. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009; 27: 3–9.
6. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe în 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46:765–781.

7. Montella A, Gavin G, Middleton R, Autier P et al. Cutaneous melanoma mortality starting to change: a study of trends in Northern Ireland. *Eur J Cancer* 2009; 45:2360–2366.
8. Downing A, Newton-Bishop JA, Forman D. Recent trends in cutaneous malignant melanoma in the Yorkshire region of England; incidence, mortality and survival in relation to stage of disease, 1993-2003. *Br J Cancer* 2006; 95:91–95.
9. MacKie RM, Bray CA, Hole DJ et al. Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiological study. *Lancet* 2002; 360:587–591.
10. de Vries E, Coebergh JW. Cutaneous malignant melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2004; 40:2355–2366.
11. Holterhues C, Vries E, Louwman MW et al. Incidence and trends of cutaneous malignancies in the Netherlands, 1989-2005. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1807–1812.
12. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The national cancer data base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998; 83: 1664–1678.
13. Mallone S, De Vries E, Guzzo M, Midena E et al. Descriptive epidemiology of malignant mucosal and uveal melanomas and adnexal skin carcinomas in Europe. *Eur J Cancer* 2012; 48(8): 1167-1175.
14. Maruyama H, Yasui T, Ishikawa-Fujiwara T et al. Human papillomavirus and p53 mutations in head and neck squamous cell carcinoma among Japanese population. *Cancer Sci* 2014; 105 (4): 409-417.
15. Freddi L, Staffan EN, Hemming J et al: Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1998; 82:1367-75.
16. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG et al. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol* 2009; 129 (7): 1666–1674.
17. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005, 41, 2040–2059.
18. Gerlini G, Romagnoli P, Pimpinelli N. Skin cancer and immunosuppression. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56(1): 127-136.
19. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000; 143:513-519.
20. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: Advances in therapy and management. Part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 253–261.
21. Boniol M, Autier P, Boyle P et al. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: 4757.
22. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol* 2000; 36(2): 152–169.
23. Dahlgren L, Schedvins K, Kanter-Lewensohn LR, Dalianis T, Ragnarsson-Olding BK. Human papilloma virus (HPV) is rarely detected in malignant melanomas of sun sheltered mucosal membranes. *Acta Oncol* 2005; 44:694-44699.

2. DIAGNOSTICUL MELANOMULUI

Melanomul este descoperit, de cele mai multe ori, întâmplător sau în cursul unei examinări de rutină. Mai rar, și mai ales tumorile de tip nodular sau cele simptomatice sunt sesizate de către pacient sau de către partenerii de viață. Melanoamele care în majoritatea lor sunt asimptomatice sunt ca atare târziu diagnosticate.

În momentul în care există suspiciunea de melanom trebuie avute în vedere și posibilele metastaze ganglionare sau în tranzit. Prezența metastazelor poate fi suspectată atunci când există manifestări specifice de organ: cefalee, modificări de vedere, tuse, hemoptizii, dispnee, modificări de tranzit intestinal, dureri lombare nou instalate sau orice alt simptom (febră, frison, transpirații, scădere în greutate etc).

Anamneza atentă, istoricul familial de melanom, evaluarea expunerii solare cumulative (naturale sau artificiale), existența altor carcinoame cutanate sau a carcinomului pancreatic, biopsiile anterioare sau antecedente de excizii de nevi, diverse sindroame cu componentă genetică, tratamentul cu imunosupresoare, toate acestea trebuie luate în considerare pentru o evaluare pertinentă [1,2].

A. DIAGNOSTICUL CLINIC AL MELANOMULUI

Diagnosticul clinic al melanomului cutanat necesită o examinare atentă și experimentată având în vedere că poate îmbrăca, pe lângă aspectul clasic multe forme atipice. Evoluția și prognosticul melanomului depinde, în primul rând, de diagnosticarea rapidă și intervenția chirurgicală corectă și eficientă.

Subtipuri de melanom

1. *Melanomul extensiv în suprafață (Superficial Spreading Melanoma - SSM)* - este cea mai frecventă formă de melanom diagnosticată reprezentând 70% din melanoamele cutanate. Este dispus în general la nivelul zonelor fotoexpuse, la femei pe membrele inferioare iar la bărbați pe spate.

Clinic se poate prezenta ca o leziune pigmentară cu caracteristicile ABCD (vezi tabel ABCD) cu margini neregulate și pigmentare, neuniformă dar de multe ori aceste modificări sunt discrete și se constată doar câteva zone colorate în negru pe un nev preexistent. Modificările de culoare pot varia de la maro închis la negru, gri-albăstrui, roz, roșu, alb-cenușiu (ca și semn de regresie).

Diagnosticul diferențial se face cu: nevii displazici, nevii pigmentari, keratozele seboreice, carcinoamele bazocelulare superficiale [3].

Tabel ABCD

Regulile ABCD*
A = Asimetrie (de formă sau culoare)
B = Borduri (marginii) neregulate
C = Culoare neomogenă (variații de culoare)
D = Diametru/Diferențe (diametru >5 mm)
E = Elevare/Evoluție orice modificare, inclusiv prurit, sângerare etc.)
* nu se aplică pentru melanomul nodular

Mai multe criterii cresc suspiciunea unui melanom.

De asemenea, apariția unor modificări la nivelul unor leziuni preexistente (semnul „rățușcii celei urâte”), leziuni pigmentare debutate după 40 de ani sau noduli cu creștere rapidă [4].

2. **Melanomul nodular** - este al doilea ca frecvență după melanomul extensiv în suprafață și apare cel mai frecvent la nivelul trunchiului. Se caracterizează prin viteză rapidă de evoluție (este responsabil de 40% din decesele prin melanom) și prin faptul că nu are faza de creștere orizontală (radială). De asemenea, apare cel mai frecvent de novo și mai rar pe leziuni preexistente.

Clinic se caracterizează printr-un nodul cu distribuție uniformă a culorii albastru închis-negru sau roșu-violaceu. Există un procent de 5% dintre melanoamele nodulare care sunt amelanotice iar diagnosticul clinic este dificil. Inițial, nodulul este bine delimitat, nu prezintă asimetrie, are margini regulate și o culoare uniformă ca mai apoi să evolueze spre forma caracterizată de dezorganizarea caracteristică.

Diagnosticul diferențial al Melanomului Nodular	
Pigmentar	Amelanotic
Nev pigmentar	Carcinom bazocelular
Nev albastru	Hemangiom
Nev Spitz	Granulom piogenic
Carcinom bazocelular pigmentar	Carcinom celule Merkel

3. Melanom dezvoltat pe Lentigo Malign

Lentigo malign (*in situ*) este caracterizat printr-o fază de creștere orizontală lentă și prognostic mai bun comparativ cu celelalte forme. Vârsta de debut este în general după 40 de ani iar localizarea cea mai frecventă este la nivelul zonelor fotoexpușe.

Clinic se prezintă ca o pată maro (efelidă-like) dar cu variații de culoare (de la maro deschis la maro închis), formă și margini neregulate, extindere radială lentă.

Melanomul dezvoltat pe lentigo malign este de obicei mai mare ca dimensiuni decât lentigo malign și are o fază de creștere verticală, respectiv un nodul pe suprafață. Creșterea pe verticală apare tardiv.

Ambele variante coexistă cu modificări determinate de expunerea solară, keratoze actinice sau lentigine. Au cea mai mare rată de asociere cu melanomul desmoplastic.

Diagnosticul Diferențial al Melanomului dezvoltat pe Lentigo Malign
Lentigo solar
Keratoze actinice pigmentate
Keratoze seboreice plane pigmentate
Carcinoame bazocelulare superficiale pigmentate

4. Melanomul acral lentiginos (și melanomul subunghial)

Frecvența variază în funcție de etnie, cu cea mai mare frecvență la afro-americieni urmați de asiatici (fototipuri IV-VI). Vârsta mediană este de 65 ani iar localizarea este de obicei la nivelul plantelor urmată de palme și localizarea subunghială.

Clinic se prezintă ca o pată cu marginile neregulate, cu variații de maro cel mai adesea dar și negru sau roșu. Rapid se dezvoltă un nodul de creștere verticală, friabil și sângerând. Formele amelanotice verucoase sunt de multe ori confundate cu un hemangiom sau verucă plantară, în timp ajungând la ulcerare cu un prognostic prost.

Melanomul subunghial se dezvoltă de la nivelul matricei unghiale și apare cel mai frecvent la haluce sau police.

Clinic se caracterizează prin apariția unei leziuni longitudinale largi, cu margini neregulate, maro-neagră (melanonichia striata) cu sau fără distrofie unghială.

Uneori se poate constata o ridicare a unghiei de pe patul unghial cu distrofie în zona acumulării de pigment.

Semnul Hutchinson reprezintă pigmentarea repliului unghial și indică prezența unui melanom.

Diagnosticul Diferențial al Melanomului Acral Lentiginos (și Melanomului Subunghial)
Verucă plantară Hematom Nev palmo-plantar Melanonichia longitudinală Onicomicoza Granulom piogenic

5. Alte forme de melanom

Există și alte forme de melanom rare sau atipice ca:

- **Melanomul Spitzoid**

Atât clinic cât și histopatologic, această tumoră seamănă cu un nev Spitz dar se deosebește prin tendința de a crește în dimensiuni (peste 1cm în diametru), prezența unor margini neregulate, asimetrie și colorație neuniformă iar histopatologic se remarcă invazie în profunzime peste 2 mm, numeroase mitoze, multe atipice. Evoluția este rapidă.

Câteodată există un overlap între nevul și melanomul Spitzoid și diagnosticul histopatologic este neconcludent. Aceste leziuni intră în categoria tumorilor cu comportament biologic incert respectiv tumori Spitz atipice (AST).

- **Melanomul desmoplastic**

Cel mai frecvent apare în decada a șasea sau a șaptea la nivelul zonelor fotoexpuse (cap și gât) prin efect cumulativ. Leziunile se prezintă ca ferme, indurate sau sclerotice iar jumătate dintre ele sunt amelanotice. Se asociază cu lentigo malign într-o proporție de 50% și se caracterizează printr-o rată crescută de recidive locale datorită faptului că au capacitatea de invazie profundă, perineurală. Totuși, rata de metastazare este mică comparativ cu celelalte tipuri de melanom. Diagnosticul diferențial pentru formele amelanotice se face cu dermatofibromul, cicatricile sau cu alte carcinoame cutanate.

- **Melanomul mucoaselor**

Apare la nivelul mucoaselor conjunctivale, nazale, sinusale sau orale dar și vulvare, anorectale sau chiar uretrale.

Datorită localizării sunt diagnosticate târziu, când apar ca formațiuni tumorale pigmentare, sângerânde. De aceea, orice leziune cu suspiciunea de melanom situat la acest nivel trebuie biopsiată. Melanomul ocular se asociază cu prezența de nevi atipici.

- **Melanomul amelanotic**

- care se poate regăsi la toate celelalte forme descrise dar în care lipsește pigmentul melanic
- melanomul „tip-animal”, melanomul ocular sau alte forme rare [3]

B. DIAGNOSTICUL DERMATOSCOPIC

Dermatoscopia poate aduce informații importante capabile să contribuie la acuratețea diagnosticului, alegerea metodei de biopsie în funcție de localizare (zone funcționale, rezultatele cosmetice sau leziunile de dimensiuni mari care presupun manevre operative extensive).

Este un instrument de diagnostic non-invaziv care permite o mai bună vizualizare a morfologiei, detaliilor leziunilor pigmentare, reducând în același timp procentul de excizii care nu validează diagnosticul de melanom.

Printre criteriile dermatoscopice se numără: vâlul alb-albastru, rețeaua pigmentară dezorganizată, patternul vascular atipic, liniile neregulate,

puncte/globule neregulate, depigmentări cu aspect cicatricial, pseudopode ca și structuri în regresie.

Există mai multe algoritme dermatoscopice ce pot fi înalt sugestive pentru melanom:

Lista de 7 - Puncte

Criterii diagnostic*
Criterii majore (2 puncte fiecare) Rețea pigmentară dezorganizată Văl alb-albastru Pattern vascular atipic
Criterii minore (1 punct fiecare) Linii neregulate Pigmentare anormală Puncte/globule neregulate Structuri în regresie
* ≥ 3 indică posibil melanom

Metoda Menzies

Criterii Diagnostic
Înalt sugestiv pentru melanom în absența simetriei și a colorației uniforme și cel puțin unul dintre criteriile de diagnostic Văl alb-albastru Puncte maro multiple Pseudopode Extensii radiale Depigmentări cicatrice-like Puncte/globule negre periferice 5-6 culori Puncte albastre-gri multiple Rețea lărgită

Regula ABCD

Criterii Diagnostic	Scor	Factor importanță
Asimetrie	0-2	X1.3
Margini (Borders)	0-8	X0.1
Culoare neuniformă	1-6	X0.5
Diferențe de structură	1-5	X0.5

CASH

Criterii Diagnostic*
Culoare (1 punct fiecare) Maro deschis Maro închis Negru Roșu Alb Albastru
Arhitectură dezordonată (0-2 puncte)
Simetrie (0-2 puncte) (H)
Omogenitate (1 punct fiecare) Rețea atipică Puncte/globule Dungi/pseudopode Văl alb-albastru Structuri în regresie Puncte Vase sânge polimorfe

* ≥ 8 puncte se consideră înalt sugestive pentru melanom

Chiar și în mâinile unui dermatolog instruit, dermatoscopia are limitări. Este vorba despre „Melanomul fără caracteristici dermatoscopice”, un termen aplicat leziunilor de melanom care nu îndeplinesc criteriile clinice atât la examinarea cu ochiul liber cât și la dermatoscopie.

Astfel, dermatoscopia nu poate înlocui dermatologii instruiți în domeniul evaluării vizuale mai ales dacă diagnosticul clinic este concludent. Dermatoscopia este mai degrabă un instrument pentru a îmbunătăți evaluarea leziunilor suspecte din punct de vedere clinic și pentru a ajuta la discriminarea diagnosticării leziunilor pigmentate incerte.

Conform părerii unor autori confirmată prin studii clinice, între criteriile dermatoscopice și cele histopatologice există o înaltă corelație. Astfel, patternul vascular atipic și zonele gri-albastre sunt asociate melanomului cu grosime mai mare de 0.75 mm. Dungile alb-argintii („shiny-white streaks”), ariile roșii-albicioase („milky-red areas”) și vălul alb-albastru („blue-whitish veil”) se asociază în general cu metastazele la distanță.

Nu există o corelație clară între aspectele dermatoscopice și modificările histopatologice de tip ulceratie, indicele mitotic 1/mmp sau prognosticul bolii [4].

Distribuția tiparelor dermatoscopice „milky-red areas”, „shiny-white streaks” și „blue-whitish veil” în melanomul primar cu metastaze în funcție de stadiu

Stage (according to the AJCC 2009 classification)	n	milky-red areas	shiny-white streaks	blue-withish veil
IA	1	0	0	1
IB	2	1	2	2
IIA	2	0	1	2
IIB	1	1	0	1
IIC	5	3	2	5
IIIA	3	2	3	3
IIIB	7	5	3	3
IIIC	0	0	0	0
IV	8	2	5	4

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174871.t002>

Pe lângă dermatoscopie mai pot fi utilizate și alte instrumente de diagnostic complementare: dermatoscopia asistată digital, imagistica multispectrală, microscopia confocală cu laser, tomografia de coerență optică (OCT), rezonanța magnetică nucleară (RMI), ecografia cutanată, tomografia cu emisie pozitroni (PET-CT).

C. DIAGNOSTICUL HISTOPATOLOGIC:

Înainte de a biopsia sau exciza leziunea suspectă se recomandă fotografierea și chiar efectuarea unei “hărți lezionale” care să poată fi comparată ulterior.

Orice leziune suspectă de a fi melanom trebuie confirmată prin examen bioptic care rămâne principala metodă de diagnostic. Pentru acest diagnostic este nevoie de un histopatolog cu experiență care să urmărească criteriile de diagnostic și modificările subtile histopatologice. Biopsia cutanată poate fi:

- **Incizională (incompletă):** prin recoltarea unui fragment tumoral-atunci când condițiile anatomice sau dimensiunile nu permit biopsia excizională (completă); nu este recomandată datorită faptului că nu permite diagnosticul histopatologic corect pentru stabilirea indicilor melanocitari și deci a stadiului tumoral.
- **Excizională (completă)** cu margini de siguranță oncologică (margini neimplicate tumoral) și extensie în profunzime până în hipoderm; în general acest lucru presupune o margine între 1 și 3 mm; excizia poate fi făcută: eliptic (oval), punch-biopsy (dacă leziunea este foarte mică) sau “rasă” (deep shaving) urmată de electrocauterizare în țesut sănătos; la nivelul membrelor inferioare se poate practica excizia eliptică în axul longitudinal.
- Biopsiile subunghiale trebuie efectuate în colaborare cu chirurgii; unghia trebuie să fie scoasă astfel încât să permită o biopsie corectă, inclusiv a matricei unghiale [2,5]

Indicele Breslow reprezintă grosimea maximă a tumorii, măsurată pe cupa histopatologică de la stratul granulos al epidermului și până la cota cea mai adâncă (profundă) a tumorii. Se măsoară în milimetri. Reprezintă un factor de prognostic important fiind direct proporțional cu rata de supraviețuire.

Rata mitotocă reprezintă numărul de mitoze/mmp.

Satelitoza este considerată prezența de microtumori adiacente cu diametru peste 0.05 mm și care se află la peste 0.3 mm de tumora de origine.

Lista de criterii histopatologice Melanom

Localizare
Forma histopatologică
Indice Breslow
Nivel Clark
Rata mitozelor
Faza de creștere orizontală vs verticală
Ulcerare
Regresie
Satelitoză
Extensie limfatică și sanguină
Neotropism
Infiltrare tumorală cu limfocite
Coexistența cu un nev
Margini

Nivelul Clark reprezintă extinderea în profunzime a tumorii raportată la structura anatomică a pielii (nivel 0 = tumora *in situ*, epidermală, până la nivel V = prinderea hipodermului). Este mai puțin fidel ca informație decât indicele Breslow [3].

Din punct de vedere histopatologic, caracteristicile arhitecturale majore constau în: prezența asimetriei, margini neregulate, dimensiuni mari tumoral (peste 5-6 mm). Cuiburile de melanocite prezente în epidermul profund și derm variază în dimensiuni și formă și tind să devină confluențe. Există o lipsă de maturare la nivelul celulelor din cuiburile melanocitare care coboară spre derm. Extensia pagetoidă a unor melanocite mari, solitare este considerată de asemenea sugestivă pentru melanom dar trebuie diferențiată de extinderile benigne din nevi Spitz, nevi vulvari, nevi cu celule fuziforme sau nevi acrali.

Melanomul extensiv în suprafață este caracterizat de existența unei populații melanocitare atipice uniforme.

Lentigo maligne este caracterizat de prezența unor melanocite atipice izolate sau în cuiburi predominant la nivelul stratului bazal care devin confluențe dar fără invazie pagetoidă. Melanocitele coboară în jurul

foliculilor și anexelor. Epidermul este subțire, atrofic, cu pierderea rețelei „rete ridge”. Există grade variabile de atipii celulare.

În melanomul acral lentiginos melanocitele sunt grupate în jurul joncțiunii dermo-epidermice. Melanomul acral lentiginos diferă de lentigo malign prin prezența acantozei neregulate [3].

Melanomul nodular se caracterizează prin depozite melanocitare situate în derm și mai puțin în epiderm.

Dacă diagnosticul de melanom se confirmă histopatologic trebuie evaluată oportunitatea efectuării ganglionului santinelă cât și a investigațiilor care să cuprindă: hemoleucograma completă, biochimia completă (enzime hepatice, uree, creatinina, lactat dehidrogenaza), proteinemia cu albuminemia, proteina S-100, ecografii, CT, RMN, PET-CT [5].

Ganglionul santinelă se recomandă în cazul adenopatiei simptomatice cu suspiciune mare de afectare malignă ca și în cazul tumorilor primare cu Indice Breslow între 1 și 4 mm. Trebuie să adăugăm că biopsia ganglionului santinelă este utilă doar pentru stadializare și deci pentru o adecvare a terapiei cu biologice.

În concluzie, diagnosticul clinic al melanomului trebuie făcut de către un medic cu experiență care va evalua atât tumora primară cât și posibilele metastaze, completat prin dermatoscopie și confirmat prin examen histopatologic. Complementar, se apreciază oportunitatea investigațiilor comprehensive pentru afectările altor organe sau a terenului în vederea inițierii tratamentului specific.

Bibliografie

1. Ward WH, Lambreton F, Goel N, Yu JQ, M. Farma MJ. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy [Internet]. Chapter 6: Clinical Presentation and Staging of Melanoma Ward WH, Farma JM, editors. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Dec 21.
2. GA, JM, Limone BA, M, J, SE. Using Dermoscopy to Identify Melanoma and Improve Diagnostic Discrimination.. 2018 May; 35(Suppl 4): S39–S45.
3. Evans C Bailey M, Arthur J Sober M, Hesin Tsao, Martin C Mihm Jr M, et al. Cutaneous Melanoma în Fitzpatrick’s Dermatology în General Medicine (LA, SI, BA, A, DJ, K). 8edn, vol I. McGraw Hill Professional. 2012. Chapter 124:1216-1444.

4. Deninlein T, Arzberger E, Zaludek I, Massone C, Ladaria JG, Oliveira A, Schuler G, Hofmann-Wellenhof R. Dermoscopic characteristics of melanoma according to the criteria „ulceration” and „mitotic rate” of the AJCC 2009 staging system for melanoma. *PloS ONE* 12(4):e0174871.2017
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: melanoma (version 1.2018). October 11, 2017. 3. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, et al. Revised U.K

3. DIAGNOSTIC IMUNOHISTOCHEMIC

Imunohistochimia reprezintă un complex de metode de indentificare selectivă a unei proteine sau structuri subcelulare folosind reacția de mare specificitate de tip antigen anticorp. Un anticorp, de cele mai multe ori monoclonal, asociat cu un sistem de vizualizare (peroxidaze, fluoresceina) se cuplează specific cu o structură subcelulară care are rol de antigen. Structurile subcelulare identificate pot aduce date despre un anumit proces fiziologic sau patologic al celulei respective sau să identifice o celulă sau apartenența unei celule la un anume țesut. Această structură, denumită biomarker, prezintă o serie de caracteristici, cele mai importante fiind sensibilitatea, specificitatea și reproductibilitatea. Identificarea acestor biomarkeri are o valoare relativă, mai rar patognomonică, fiind necesară o interpretare în contextul clinic și histologic clasic.

În cazul melanomului malign s-a constatat că examenul histopatologic clasic prezintă o serie de limite neputând diferenția cu certitudine o tumoră melanică de carcinoamele slab diferențiate, limfoame, tumori neuroendocrine. Mai mult, celulele melanice au forme diferite, cu aspecte morfologice diferite, fiind dispuse în structuri diferite (cuiburi, travee, noduli). Mai mult, prezența de pigment abundent sau lipsa pigmentului ridică mari probleme de diagnostic.

Imunohistochimia trebuie să precizeze trei aspecte: dacă celula investigată este o celulă melanică (vizualizarea și confirmarea descendenței), stabilirea caracterului benign sau malign al celulei investigate la care se adaugă o serie de markeri moleculari (genetici). Pentru primele două aspecte s-au impus o serie de structuri subcelulare care au caracter de biomarker și care exprimă caracteristicile celulei melanice sau caracteristicile procesului de tip tumoral. Nu există o indicație strictă pentru utilizarea unui anumit biomarker dar există un consens de utilizare a acestora. Trebuie considerate sensibilitatea și specificitatea biomarkerului utilizat ca și exprimare procentuală a acestuia pe grupuri de celule investigate (câmpuri de microscop, exprimarea procentuală la 1000 de celule investigate - exemplu ki-67 70%). [1,2,3,4].

HMB45. Este o glicoproteină GP100, fiind unul dintre primii biomarkeri utilizați în diagnosticul de melanom. Are o specificitate foarte bună, dar o sensibilitate mai scăzută. În medie, se consideră că sensibilitatea în melanomul primar este de 69%-93%, fiind mai mare în melanomul primar decât în metastaze (medie 58-83%). HMB45 are o exprimare scăzută pe melanoamele amelanotice. Se evidențiază și pe alte tipuri de celule sau țesuturi, dar structura histologică a acestora este mult diferită de melanomul malign [5].

Proteina S100. Este o proteină acidă de 21kDa, solubilă 100% în soluția saturată de sulfat de amoniu. Se găsește exprimată și pe melanocite, dar și pe celule nervoase, celule mioepiteliale, adipocite, celule Langerhans și pe derivatele tumorale din aceste celule. Specificitatea este apreciată la 75-87% din cazuri [5, 7].

Mart-1- MELAN A (melanoma antigen recognized by T-Cell-1), este o proteină citoplasmatică implicată în diferențierea melanocitelor, recunoscută de limfocitele T. Are o sensibilitate de 75-92% și specificitate de 95-100%, mai scăzută în metastaze decât în melanomul primar.

Tirozinaza - este o enzimă citoplasmatică care hidrolizează tirozina la începutul procesului de sinteză a melaninei. Are o sensibilitate de 84-94% și o specificitate de 97-100%. Sensibilitatea este mai scăzută în leziuni metastatice. A fost pusă în evidență în angiogliome și unele sarcoame. În unele cazuri de melanoame desmoplastice, tirozinaza a fost negativă [7,8,9].

MITF (factor de transcripție asociat microoftalmiei). Este o proteină cu rol în activitatea de transcripție a ADN, miADN (micro ADN), în controlul genelor antiapoptotice BCL2. De asemenea, activitatea MITF este legată de melanogeneză. Se consideră că ar avea o sensibilitate de 88-100% și o specificitate pentru metastazele de melanoame. În unele cazuri de metastaze de melanoame, în care ceilalți markeri au fost negativi (HMB45, S100, -MELAN A, tirozinaza), MITF poate fi pozitiv. MITF a fost evidențiat atât pe celule melanice, cât și pe mastocite, histiocite, limfocite și fibroblaste [4,6,7].

SOX10. Este un factor de transcripție nucleară implicat în diferențierea celulelor melanocitare. Are o sensibilitate și specificitate asemănătoare proteinei S100. Nu este exprimat de celule epidermice sau Langerhans și are o expresie scăzută în nevul benign. Se găsește exprimat pe melanoamele

desmoplastice și spitzoide. Datorită faptului că este exprimat și în nevil benign nu este folosit pentru diferențierea benign/malign în tumorile pigmentare ale pielii [7,8,9].

Există o serie de biomarkeri cum ar fi: melanocortina-1, SM5-1, PML2, TRP-1, TRP-2, GADD, CD40, HDM2 precum și MUM, care nu au intrat în practica curentă; utilizarea lor este opțională fiind asociați obligatoriu cu alți markeri.

În afară de biomarkerii pentru stabilirea originii melanocitare a unei tumori, s-au stabilit și o serie de biomarkeri care evidențiază diferențierea tumorală a melanocitelor. Practic se încearcă să se facă o diferențiere între proliferarea melanocitară benignă și malignă.

Principalii biomarkeri utilizați pentru diferențierea benign/malign sunt:

- **ki-67**. Reprezintă un antigen nuclear prezent în fazele active ale ciclului celular (G1, S, G2) și absent în G0. În tumorile benigne de orice natură, ki67 are o valoare de sub 5%. În nevi displazici, ki-67 are valori care pot depăși 15%. În melanomul malign, ki-67 este pozitiv în 13-30% din cazuri, ajungând frecvent la valori de 70-80% și chiar 100%. Valorile crescute ale ki-67 sunt corelate cu o rată de mortalitate crescută [7,8,9].
- **PCNA** (proliferating cell nuclear antigen). Este o proteină cu funcție de cofactor al ADN polimerazei, fiind exprimat în toate fazele ciclului celular. Are valori crescute în melanom și valori scăzute în nevi benigni, fiind corelat cu ki-67 [7,8,9].
- **ciclonele**. Sunt proteine care se prind și activează o serie de kinaze care determină celulele să parcurgă etapele ciclului celular. Ciclina A are o expresie scăzută în nevi, dar este crescută între 40-90% în melanom. Ciclina B, ca și ciclonele D1 și D2 sunt puțin exprimate în nevi benigni, dar au o exprimare crescută în melanom [2].
- **p16** (cycline dependent kinase inhibitor). Proteina p16 este un inhibitor al ciclonei inhibând implicit progresia ciclului celular. Este prezentă în cei mai mulți nevi, dar scăzută în 50-98% din melanoame. Ca biomarker, se utilizează întotdeauna în asociere cu alți biomarkeri. Alți biomarkeri utilizați opțional în stabilirea caracterului malign/benign, sunt proteina p53, HDM2, GAAD.

În stabilirea apartenenței la linia melanocitară a unor grupe de celule, s-au stabilit prin consens, următorii biomarkeri care constituie prima linie de investigare imunohistochimică : HMB45, proteina S100, MART1 (melan-A), tirozinaza, MITF, SOX10, SMA, CD68. Ulterior se pot utiliza și alți biomarkeri care nu au intrat decât parțial în utilizarea clinică curentă: MUM, PML2, TRP1, TRP2, GADD, CD40, HDM2 [2,5,8].

Nu este obligatoriu să se utilizeze toți biomarkerii într-un panel pentru aceeași piesă. Există și recomandări minimale în care sunt cuprinși un număr de 4-5 biomarkeri, care însă este obligatoriu să cuprindă: S100, melan-A, HMB45, tirozinaza, MIF sau SOX10. Se apreciază nu doar prezența biomarkerilor, dar și dispunerea acestora la nivelul celulelor sau țesuturilor (dispunerea omogenă, difuză etc.) [8,9].

În cadrul investigației proliferării maligne, se folosesc tot prin consens, următorii biomarkeri: ki67, p16, PCNA, p53. În prima linie de investigație, la care ulterior se adaugă HDM2 și GADD. În prezent ki67 este biomarkerul cel mai utilizat pentru investigarea proliferării tumorale. În general o investigație trebuie să cuprindă 4-5 biomarkeri de apartenență la linia melanocitară și 2-3 biomarkeri pentru proliferare tumorală. Un panel minim poate cuprinde HMB45, melan-A, S100, ki67 și p16. Dacă continuă să existe incertitudini, investigațiile imunohistochimice se pot extinde utilizând și ceilalți biomarkeri [5].

În cazul subtipurilor de melanom, melanom acromic și melanom desmoplastic, se folosesc în principal aceeași biomarkeri, dar se ține seama de specificitatea acestora, un panel recomandat cuprinde: S100, melan-A, HMB45, MITF, SOX10. În cadrul melanomului desmoplastic se recomandă S100, HMB45, melan-A, SOX10, SMA, CD68, la care se poate adăuga MIDF. Biomarkerii MUM și PNL2, se utilizează, dar nu au devenit uzuali [6,8].

Pentru diferențierea unui nev Spitz de un melanom cu celule fusiforme, se recomandă utilizarea S100A6, HMB45, p16, la care se adaugă ki67 [8].

În leziunile metastatice de melanom se recomandă utilizarea HMB45, melan-A, tirozinaza, MITF, S100, SM5-1. Toate aceste panouri reco-

mandate, au o valoare orientativă. Alegerea unui panel depinde în primul rând de rezultatul obținut la histologia clinică, ca și de specificitatea și sensibilitatea biomarkerului pentru o anumită structură a celulei metastatice [8].

În afară de biomarkerii obținuți pe preparate histologice, există și biomarkeri care se pot aprecia și în ser. Dintre aceștia, cei mai importanți sunt: LDH (lactat dehidrogenaza), proteina S serică, MIA (melanoma inhibitory activity), VEGF (vascular endothelial growth factor), și miRNA. Dintre aceștia, proteina S100 prezintă o corelație bună între creșterea valorilor serice și un stadiu avansat al bolii. Cu toate acestea, până în prezent nu se utilizează în clinică [5].

Există o încercare permanentă de a da o semnificație prognostică evidențierii într-o anumită proporție a prezenței unor biomarkeri. În prezent, deși s-au stabilit corelații mai mult sau mai puțin certe, între prezența unor biomarkeri și evoluția și prognosticul general al melanomului, se consideră că pentru stadiul I și II al bolii, nu se poate acorda o valoare prognostică a biomarkerilor utilizați în melanom.

Diagnosticul molecular. Presupune investigarea anomaliilor genetice aparute în cursul procesului tumoral. Sunt folosite două tipuri de tehnici: hibridarea in situ și profilul expresiei genetice (gene expresion profile/GEP). Sunt investigații care nu se utilizează de rutină în clinică și nu constituie teste diagnostice propriu-zise. Sunt utilizate în cazuri limită și pot da anumite date orientative asupra prognosticului sau selectează pacienți care pot beneficia de un tratament medical sistemic.

Tehnica de hibridizare in situ (FISH): investighează instabilitatea cromozomială caracteristică tuturor proliferărilor maligne, inclusiv melanom. Prin această tehnică se evidențiază numărul de copii cromozomiale aberante la nivel celular. Se utilizează o sondă ARN cu care se identifică secvențele de ADN modificate, la care se adaugă un sistem de vizualizare prin fluoresceină. Tehnica poate ajuta la diferențierea unui nev benign de o proliferare tumorală melanică, caracterizată prin numeroase anomalii cromozomiale și copii cromozomiale aberante [10].

Expresia profilului genetic: reprezintă o tehnică de investigare a activității unei gene sau grup de gene, respectiv de măsurare a nivelului

mRNA (ARN mesager) sau secvenței specifice a acestuia, considerată un indicator al activității genei respective. Se pot evidenția date despre activitatea unei gene (sau celule), reactivitatea celulară a unui anumit țesut, ca și date despre tipul de celulă investigat. Se evidențiază posibilitatea evoluției ulterioare a celulei respective. Există truse comerciale care investighează profilul genetic pentru 31 de gene relevante pentru melanom, care împart pacienții în 2 grupe: una cu risc scăzut și alta cu risc crescut de metastaze. Această tehnică nu a intrat până în prezent în practica clinică. În afară de investigarea mRNA, s-a utilizat și investigarea miARN (micro ARN), dar rezultatele sunt în curs de evaluare [11,12].

Mutații somatice. În practica clinică se utilizează identificarea unor mutații somatice cu importanță deosebită pentru evoluția și terapia pacientului cu melanom. Este investigată prezența mutațiilor: BRAF, NRAS, NF, cKIT. În general aceste mutații sunt identificate prin tehnici de imunohistochimie.

Mutația BRAF, respectiv BRAF 600V, apare la nivelul genelor BRAF, gene MAPK (mitogen activated protein kinase). Mutația are loc prin înlocuirea acidului glutamic la nivelul nucleotidului 1799 la poziția 600 de valina. Mutația se întâlnește în melanomul malign în proporție de peste 50% din cazuri, dar și în alte tipuri de cancere, în jur de 10-15% din cazuri. Pacienții care prezintă acest tip de mutații sunt eligibili pentru tratamentul cu inhibitori BRAF sau inhibitori MEK. Evidențierea acestui tip de mutații nu pare să fie indicată ca test de screening în melanomul primar cu risc mic de recurență. Identificarea acestui tip de mutații este indicată în stadiul IIC. [13].

Mutația NRAS se întâlnește la nivelul genelor NRAS care sunt implicate în calea MAP kinazelor. Se întâlnește în 15-20% din pacienții cu melanom, fiind asociată cu agresivitatea crescută a melanomului. Investigarea NRAS se folosește asociată cu investigarea BRAF sau atunci când BRAF este negativă. Prezența mutației NRAS este asociată cu o rezistență crescută la terapia cu inhibitori BRAF [7,13].

Mutația NF1 este prezentă la 10% din pacienții cu melanom, fără a se cunoaște semnificația.

Mutația cKIT se întâlnește la pacienții cu melanom acral și cu melanomul mucoaselor. Pozitivitatea este în jur de 2-8% din cazuri. Există inhibitori ai mutației cKIT, dar tratamentul nu este standardizat [3,13]. În prezent, ca și în cazul investigațiilor imunohistochimice, investigațiile genetice completează diagnosticul histopatologic clasic și nu pot fi utilizate în afara acestuia. Valoarea prognostică atribuită acestor investigații este relativă și trebuie apreciată tot în contextul clinic și histopatologic.

Bibliografie

1. Steven J. Ohie, G. Peter Sarsantopoulos, Alistar J. Cochran. Immunohistochemical characteristics of melanoma. *J. Cutan Pathol.* 2008, 35, 433-444
2. Arnaud de la Fouchardiere, The pathology of melanoma: Immunohistochemistry, Centre de Lutte Contre le Cancer Leon Bernard
3. Claus Garbe, Ketti Peris, Axel Hauschild, et al, Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline-Update 2016, *European Journal of Cancer* 63(2016) 201-217
4. Susan M. Swetter, Hensis Tsao, Christopher K. Bichakjian et al., Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma.
5. David Weinstein, Jennifer Leininger, Carl Hamby et al., Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Melanoma, *Clinical Aesthetic*, 2014, 7, 6
6. Jennie Smith, Use of IHC stains on rise in melanoma diagnosis, *MDedge/Hematology&Oncology*, March2, 2017
7. Leigh A. Compton, George F. Murphy, Christine G. Lian, Diagnostic Immunohistochemistry in Cutaneous Neoplasia: An Update, *Dermatopathology (Basel)* 2015, Jan-Mar, 2(1), 15-42
8. Tammie Ferringer, Immunohistochemistry in Dermatopathology, *Arch Pathol Lab Med*-vol. 139, Jan. 2015
9. Dharam Ramnani, Melanoma imunohistochemistry, <https://www.webpathology.com/image.asp?case=1025&n=55>
10. Jonathan J. Lee, Christine G. Lian, Molecular Testing for Cutaneous Melanoma: An Update and Review, *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, vol. 143, July 2019
11. Danielle P. Dubin, Scott M. Dinehart, Aron S. Farberg, Level of Evidence Review for a Gene Expression Profile Test for Cutaneous Melanoma, *Am.J. of Clin Dermatol*, <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00464-4>
12. Jennifer Keller, Laurence P. Diggs, Eddy C. Hsueh, Prognostic molecular testing in melanoma: ready for prime time?, *Melanoma Management*, 2017, 4(4), 171-174
13. Audrey Vallee, Marie Denis-Musquer, Guillaume Herbreteau, et al., Prospectiv evaluation of two creening methods for molecular testing of metastatic melanoma: Diagnostic performance of BRAF V600E immunohistochemistry and a NRAS-BRAF fully automated real-time PCR-based assay, <https://journals.plos.org/plosone/article/file?type=printable&id=10.1371/journal.pone.0221123>

4. STADIALIZARE ȘI PROGNOSTIC

Stadializarea melanomului și-a modificat parametrii în anumite limite de-a lungul timpului, cu scopul de a stabili tratamentul optim și de a determina cu o precizie cât mai mare prognosticul în acord cu evoluția descoperirilor în domeniu. Cel mai recent document privind stadializarea melanomului aparține American Joint Committee on Cancer (AJCC) și a intrat în vigoare în 2018.

Abrevieri folosite:

AJCC American Joint Committee on Cancer

GEP Profil de expresie genică

LDH Lactat dehidrogenaza

SLNB Biopsia ganglionului santinelă

SNC Sistem nervos central

MSS Rata supraviețuirii melanom specifice

Această a 8-a ediție aduce modificări față de precedentă și anume:

1. Definirea tumorii primare:

- stadializarea T1 este subîmpărțită folosind limita de 0,8 mm și nu 1 mm ca până acum [1]
- rata mitotică nu mai este utilizată în stadializarea T1; T1a este definită acum ca tumoră mai mică de 0,8 mm fără ulcerație iar T1b fiind tumoră mai mică de 0,8 mm cu ulcerație sau între 0,8-1 mm, cu sau fără ulcerație [1]
- s-au adus clarificări cu privire la definirea T0: când nu există dovada tumorii primare sau când locul tumorii primare nu este cunoscut (de exemplu un pacient cu metastază axilară în absența tumorii primare) [1]
- aproximarea grosimii tumorale se face cu o precizie de 0,1 mm și nu de 0,01mm ca până acum (tumorile cu grosime între 0,75-0,84 mm vor fi încadrate ca având grosimea de 0,8 mm) [1]

Definiția tumorii primare (T) după clasificarea AJCC 2018

Tumora primară	Grosimea tumorală	Statusul ulcerativ
TX: grosimea tumorii primare nu poate fi stabilită (de ex când tumora a fost îndepărtată prin chiuretare)	Nu poate fi stabilită	Nu poate fi stabilit
T0: tumoră primară ocultă	Neaplicabil	Neaplicabil
Tis: melanom <i>in situ</i>	Neaplicabil	Neaplicabil
T1	≤ 1 mm	Necunoscut sau nespecificat
T1a	< 0,8 mm	Fără ulcerare
T1b	< 0,8 mm	Cu ulcerare
T2	0,8-1 mm	Cu sau fără ulcerare
T2a	>1-2 mm	Necunoscut sau nespecificat
T2b	>1-2 mm	Necunoscut sau nespecificat
T3	>1-2 mm	Fără ulcerare
T3a	ș2-4 mm	Cu ulcerare
T3b	≤ 2-4 mm	Necunoscut sau nespecificat
T4	≤ 2-4 mm	Necunoscut sau nespecificat
T4a	≤ 4 mm	Fără ulcerare
T4a	≤ 4 mm	Cu ulcerare
T4b	≤ 4 mm	Necunoscut sau nespecificat
T4b	≤ 4 mm	Fără ulcerare
T4b	≤ 4 mm	Cu ulcerare

2. Definirea ganglionilor:

- s-a renunțat la criteriul numărului de ganglioni afectați
- termenii de “microscopic” și “macroscopic” au fost înlocuiți cu „clinic ocult” (stadiul I-II cu metastaze ganglionare determinate prin biopsia ganglionului santinelă) respectiv „aparent clinic”(stadiul III) [1]
- prezența metastazelor în tranzit, satelite și/sau microsatele în absența afectării ganglionilor regionali este încadrată ca și N1c; în cazul unui singur ganglion regional afectat-N2c sau N3c în cazul afectării a 2 sau mai mulți ganglioni regionali [2]

3. Definirea metastazelor la distanță:

- introducerea unei noi subcategorii M1d pentru metastazele din sistemul nervos central [1]
- nivelul crescut al LDH-ului nu mai este încadrat ca M1c
- subcategoriile M1 definesc mai bine afectarea organelor la distanță [1]
- în funcție de valoarea LDH-ului, se adaugă la subgrupele M1 indicativul “0” pentru LDH normal și “1” pentru LDH crescut (ex. metastazele de la nivel cutanat/țesut moale/ganglioni cu LDH crescut se notează M1a [1] nu M1c) [1].

4. Modificări ale stadializării AJCC:

- redefinirea stadiilor I A și I B
- stadiul III are acum 4 subcategorii în loc de 3 – IIIA-IIID

**Definiția ganglionilor loco-regionali afectați (N) după clasificarea
AJCC 2018**

Ganglioni (N)	Numărul de ganglioni loco-regionali afectați	Prezența metastazelor în tranzit, satelite și/sau microsatele
NX	Ganglionii nu au fost evaluați (ex. biopsia ganglionului santinelă nu s-a realizat, ganglionii au fost îndepărtați anterior pentru un alt motiv)	Nu
N0	Fără metastaze ganglionare	Nu
N1	Un ganglion regional afectat sau oricâte metastaze în tranzit, satelite și/sau microsatele fără afectarea vreunui ganglion regional	
N1a	Un ganglion clinic ocult (detectat prin SLNB)	Da
N1b	Un ganglion detectabil clinic	Nu
N1c	Fără afectare ganglionară	Nu
N2	Doi sau trei ganglioni regionali afectați sau oricâte metastaze în tranzit, satelite și/sau microsatele cu un ganglion regional afectat	
N2a	Doi sau trei ganglioni clinic oculte (detectați prin SLNB)	Nu
N2b	Doi sau trei ganglioni, cel puțin unul detectabil clinic	Nu
N2c	Un ganglion clinic ocult sau detectabil clinic	Da
N3	Patru sau mai mulți ganglioni afectați sau oricâte metastaze în tranzit, satelite și/sau microsatele cu doi sau mai mulți ganglioni regionali afectați sau oricâte conglomerate ganglionare („matted nodes”) cu sau fără metastaze în tranzit, satelite și/sau microsatele	
N3a	Patru sau mai mulți ganglioni clinic oculte (detectați prin SLNB)	Nu
N3b	Patru sau mai mulți ganglioni, cel puțin unul detectabil clinic sau prezența oricăror conglomerate ganglionare	Nu
N3c	Doi sau mai mulți ganglioni clinic oculte sau detectabili clinic și/sau prezența oricăror conglomerate ganglionare	Da

Definiția metastazelor la distanță (M) după clasificarea AJCC 2018

Metastaze (M)	Localizare metastaze	Nivel LDH seric
M0	Fără dovada existenței metastazelor	Neaplicabil
M1	Prezența metastazelor	
M1a	Piele, țesut subcutanat inclusiv mușchi și/sau ganglioni limfatici extraregionali	Fără sau nespecificat
M1a(0)		Normal
M1a(1)		Crescut
M1b	Pulmonar cu sau fără localizările M1a	Fără sau nespecificat
M1b(0)		Normal
M1b(1)		Crescut
M1c	Alte localizări viscerale extra SNC cu sau fără localizările M1a sau M1b	Fără sau nespecificat
M1c(0)		Normal
M1c(1)		Crescut
M1d	SNC cu sau fără localizările M1a sau M1b sau M1c	Fără sau nespecificat
M1d(0)		Normal
M1d(1)		Crescut

Stadializarea (conform AJCC 2018) poate fi realizată la momente diferite ale îngrijirii pacientului și are la bază evaluarea continuă: clinic (cTNM), patologic (pTNM), posttratament (ycTNM sau ypTNM), după recurență (rTNM) sau după autopsie (aTNM).

Stadializarea clinico-patologică a melanomului (AJCC 2018)

T	N	M	Stadiu
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b sau N3c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a sau N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c sau N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c sau N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Orice N > N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Orice T, Tis	Orice N	M1	IV

FACTORII DE PROGNOSTIC ÎN MELANOM

Factori histologici

Grosimea tumorii (indicele Breslow) care se măsoară de la partea superioară a stratului granulos până la cel mai profund nivel al tumorii, reprezintă cel mai important factor de prognostic pentru supraviețuire în stadiile I și II [3].

Ulcerația tumorii este un factor de prognostic independent pentru melanoamele localizate dar și pentru cele cu afectare ganglionară [2,3]. Ulcerația se corelează cu grosimea tumorii, fiind rară la melanoamele sub 1 mm (6%) și mult mai frecvent întâlnită la cele peste 4 mm (63%)[3].

Ulcerarea este definită ca dispariția totală a epidermului indusă de tumoră, însoțită de prezența subiacentă a tumorii și modificări reactive la nivelul dermului (fibrină și resturi nucleare). Aceste semne o diferențiază de modificările histologice date de o eventuală biopsie anterioară sau de o trauma locală [2,3]. Prezența ulcerării tumorii primare se asociază în general cu o rată a supraviețuirii melanom-spezifice (MSS) asemănătoare cu a unui pacient cu tumoră fără ulcerare, din categoria imediat superioară de stadializare (ex. rata de supraviețuire la 5 respectiv 10 ani este 93%, respectiv 88% pentru pacienții T2b pN0 și 94% respectiv 88% pentru cei cu T3a pN0) [1].

Rata mitotică care măsoară numărul de mitoze de la nivelul dermului pe mm², rămâne un factor de prognostic important pentru supraviețuire și chiar dacă nu a mai fost introdusă în criteriile de stadializare ale AJCC din 2018, ea trebuie menționată în cadrul examenului histopatologic. O analiză în funcție de rata mitotică a pacienților în stadiul I și II din baza de date a AJCC arată că o creștere a ratei mitotice este asociată cu scăderea supraviețuirii melanom specifice (MSS). Astfel, supraviețuirea la 5, respectiv 10 ani a fost cuprinsă între 99% respectiv 97% la pacienții la care tumora primară a avut 1-3 mitoze/ mm² și 84% respectiv 77% când tumora primară a avut mai mult de 11 mitoze/ mm² [1].

Infiltrarea limfocitară tumorală prezentă masiv la nivelul tumorii este un factor predictiv independent atât pentru negativitatea ganglionului santinelă cât și pentru supraviețuirea fără recurențe la pacienții cu melanom localizat $\geq 0,75$ mm [4].

Invazia angiolimfatică (numită și invazie limfovaculară) crește riscul recăderii, afectării ganglionare și al metastazelor la distanță [3].

Alți factori histopatologici cum ar fi prezența regresiei, prezența sau absența fazei de creștere verticale, nu s-a demonstrat a avea valoare de predicție importantă asupra evoluției melanomului [3].

Factori de prognostic clinici

Sexul - femeile par să aibă un prognostic mai bun ca bărbații, cu o rată de supraviețuire mai bună și cu un risc de metastazare limfatică mai mic ca bărbații. Aceasta rată de supraviețuire mai bună pare să fie independentă de

indicele Breslow, de ulcerare, de forma histopatologică precum și de localizare [4].

Vârsta pare să fie un factor de risc independent pentru mortalitate. Persoanele vârstnice au tumori primare mai groase și o mai mare proporție de leziuni ulcerate. Bărbații peste 60 de ani au cea mai mare rată de mortalitate [3].

Factori de prognostic în metastazele regionale

Metastazele satelite, microsatele și în tranzit reprezintă metastaze apărute pe cale limfatică sau posibil prin diseminare angiotropică și se corelează cu un prognostic mai rezervat. Metastazele satelite sunt definite oarecum arbitrar ca metastaze cutanate sau subcutanate evidențiabile clinic, apărute la distanță de până la 2 cm de tumora primară. Microsateliții reprezintă orice depozit tumoral discontinuu, adiacent sau situat în profunzimea melanomului primar, indiferent de mărime sau distanța față de tumoră.

Metastazele în tranzit reprezintă metastaze cutanate sau subcutanate, evidente clinic, situate la o distanță mai mare de 2 cm de tumora primară, localizate până în prima stație ganglionară. Nu pare să existe o diferență notabilă de supraviețuire între aceste entități definite anatomic. Astfel, rata de supraviețuire a pacienților cu micrometastaze la 5, respectiv 10 ani este de 70%, respectiv 61%, iar la pacienții cu metastaze în tranzit este 75%, respectiv 61% [1].

Biopsia ganglionului santinelă (SLNB) are un rol extrem de mare în stabilirea cu acuratețe a stadiului de boală. Statusul ganglionului santinelă (pozitiv sau negativ) este privit ca fiind cel mai important factor de prognostic pentru apariția recurențelor și cel mai important predictor de supraviețuire la pacienții cu melanom [2].

În timp ce prognosticul pacienților aflați într-o fază incipientă de boală este foarte bun, $\geq 5\%$ din pacienții în stadiul I cu tumoră minim invazivă ($<0,8$ mm), dezvoltă metastaze la distanță, iar aceste cazuri sunt responsabile pentru marea majoritate a deceselor prin melanom. Biopsia ganglionului santinelă identifică pacienții cu tumori minim invazive care au cel mai mare risc de deces, dar nu este predictiv pentru cei la care diseminarea este hematogenă [5].

Ganglionii limfatici regionali reprezintă cel mai frecvent prim loc de metastazare la pacienții cu melanom. Afectarea ganglionilor regionali incontrollabilă chirurgical are un impact major asupra calității vieții.

Limfadenectomia metastazelor clinic oculte/micrometastazelor duce la rate mai scăzute de recurență în afectarea ganglionilor regionali și îmbunătățește supraviețuirea liberă de boală, comparativ cu limfadenectomia întârziată a ganglionilor palpabili clinic- depinzând de numărul ganglionilor afectați, încărcătura tumorală și prezența extensiei extracapsulare [2].

Factori de prognostic în metastazele la distanță

Metastazele viscerale au un prognostic mai rezervat ca cele nonviscerale (piele, țesut subcutanat, ganglioni limfatici extraregionali). Semnificative pentru prognostic sunt și numărul metastazelor precum și posibilitatea de rezecție chirurgicală [3].

Nivelul seric al LDH-ului rămâne un factor important asociat cu răspunsul și supraviețuirea [1].

Factori genici

Profilul de expresie genică (GEP)

Există studii care au identificat un anumit pattern de expresie genică asociat cu progresia tumorală și cu apariția metastazelor de melanom. S-a dezvoltat astfel un panel de 31 de gene - profilul de expresie genică (GEP) - care au expresie diferită pe melanomul primar, fiind împărțite ca fiind de clasa 1 (risc scăzut) sau clasa 2 (risc crescut), cu scopul de a identifica pacienții cu melanom în stadiu incipient care au risc crescut de metastazare. Studiile făcute până în prezent au arătat că răspunsul la acest panel genic (GEP) reprezintă un factor de risc independent pentru apariția metastazelor.

De asemenea, combinarea GEP cu biopsia ganglionului santinelă îmbunătățește valoarea predictivă a riscului de metastaze la distanță.

Testul GEP are o probabilitate mai mare de predicție pentru metastazele la distanță pe cale hematogenă, independent de afectarea ganglionară.[5]

Evoluția clinică

Stadiul I și II

Supraviețuirea melanom specifică la 5, respectiv 10 ani, variază între 99% respectiv 98% în stadiul IA și 82% respectiv 75% în stadiul IIC.[1]

Melanomul reapare relativ tipic, inițial local și regional apoi la distanță, dar există și posibilitatea ca diseminarea să se facă direct pe cale hematogenă. incidență de recurență tardivă (după 10 sau mai mulți ani de la diagnosticul inițial) este de 1-5%. Pot exista și recurențe ultratardive (după 15 ani) dar sunt foarte rare. [3]

Stadiul III

În cadrul acestui stadiu există o mare variabilitate a prognosticului, supraviețuirea melanom specifică la 5 ani variind între 93% la pacienții în stadiul IIIA, la 32% pentru stadiul IIID.[1]

Stadiul IV

Metastazele la distanță scad supraviețuirea la 6-8 luni. [3] Odată cu apariția unor noi tratamente pentru melanomul cu metastaze, rata supraviețuirii se va îmbunătăți. Există încă, în ciuda eforturilor susținute de a îmbunătăți stadializarea pacienților cu melanom, o mare variabilitate a prognosticului în cadrul aceluiași stadiu – de aici și eforturile susținute pentru a găsi noi parametrii cu valoare predictivă dar care să îmbunătățească și supraviețuirea.

Bibliografie

1. Gershenwald et al. Melanoma staging: Evidence-based changes în the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. 2017; 67:472-492.
2. Swetter et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol. January 2019
3. Evans C. Bailey, Arthur J. Sober, Hensin Tsao, Martin C. Mihm Jr, Timothy M. Johnson. Cutaneous melanoma. Fitzpatrick's Dermatology în General Medicine 8th Edition. 2012; cap124:1416-1444
4. Casey J Rowe, Kiarash Khosrotehrani. Clinical and biological determinants of melanoma progression: Should all be considered for clinical management? Australasian Journal of Dermatol. 2016; 57:175-181
5. Marki E. Klapperich, Glen M. Bowen, Douglas Grossman. Current controversies în early-stage melanoma. Questions on management and surveillance. J Am Acad Dermatol. 2019; 80:15-22.

5. TRATAMENTUL ÎN MELANOM

Tratamentul chirurgical

Biopsia

Este prima etapă în stabilirea diagnosticului de melanom. În general se recomandă îndepărtarea tumorii, efectuată prin excizia leziunii cu o margine de siguranță chirurgicală de 1-3 mm, cu o profunzime care să asigure înlăturarea completă a leziunii [1,2]. Aceasta se poate face prin punch-biopsie sau prin excizie eliptică/fusiformă. Excizia trebuie orientată astfel încât închiderea plăgii să se poată realiza ușor. De exemplu la nivelul membrului se poate face paralel cu axul membrului [3].

O alternativă la excizia fusiformă este reprezentată de excizia cu margini înguste efectuată prin shavingul profund sau superficial al leziunii. Shavingul profund trebuie să cuprindă toată suprafața leziunii și să fie suficient de profund astfel încât să nu lase resturi tumorale în profunzime. Acest obiectiv poate fi atins prin shavingul până la nivelul dermului profund. Shavingul superficial este bine să se facă doar în cazuri selectate și anume în cazul suspiciunii de lentigo malign în situ, întrucât în cazul leziunilor mai profunde poate să subestimeze invazia tumorală în profunzime. În cazul shavingului, hemostaza se poate face prin intermediul electrocauterizării, care poate distruge de asemenea eventualele resturi tumorale profunde. În cazul folosirii soluției de subsulfat feric, este bine ca acest lucru să se precizeze în buletinul histopatologic, întrucât depozitele rezultate pot să fie interpretate ca și depozite de melanină [4-7].

O altă alternativă la excizia cu margini largi este biopsia incizională. Aceasta poate fi efectuată în cazul leziunilor faciale și acrale sau în cazul leziunilor de la nivelul mucoaselor, precum și în cazul leziunilor de dimensiuni mari sau al leziunilor care au o probabilitate mică de a fi melanom. Biopsia incizională se poate face prin excizie eliptică sau prin punch, în zona suprafeței leziunii cu aspectul cel mai atipic. Este bine de știut însă că există posibilitatea ca zona respectivă să nu coincidă cu profunzimea cea mai mare a tumorii.

Biopsia incizională este de evitat în cazul în care se poate efectua biopsia excizională, deoarece prin această metodă poate fi afectată calcularea corectă a indicelui Breslow [8-9].

După efectuarea biopsiei incizionale, dacă stadializarea indică efectuarea biopsiei de ganglion sentinelă, nu este nevoie să se efectueze excizia cu margini largi, întrucât s-a demonstrat că această întârziere nu afectează prognosticul.

În cazul unei leziuni melanocitare suspecte la nivelul unghiei, este bine să se preleveze și matricea unghială corespunzătoare. De asemenea, dacă există o leziune unghială melanocitară suspectă este bine ca lama unghială să fie îndepărtată și să se efectueze biopsia leziunii respective. Este de recomandat ca leziunile unghiale să fie abordate de către un medic specializat în biopsia unghială [10].

Forma de însoțire a materialului prelevat pentru histopatologie trebuie să cuprindă următoarele elemente: vârsta pacientului, sexul pacientului, localizarea leziunii, tipul de biopsie (incizională, excizională, shaving), diagnosticele luate în considerare, elemente dermoscopice [7].

Dimensiunile marginilor și profunzimea exciziei

Tratamentul chirurgical în melanom este excizia locală cu margini de siguranță, efectuată în profunzime până la fascia musculară. Excizia se efectuează cu marginile indicate de valoarea indicelui Breslow [7, 11, 12].

Terapia chirurgicală a tumorii primare

Excizia definitivă a tumorii trebuie efectuată la 4-6 săptămâni de la confirmarea histopatologică. Marginile exciziei vor fi în funcție de indicele Breslow iar în profunzime excizia trebuie să se facă până la fascie.

Pentru melanomul în situ, marginile trebuie să fie de 0,5 cm până la 1cm [7, 13-16].

Pentru o tumoră cu un indice Breslow de sub 1 mm, marginea trebuie să fie de 1 cm, iar pentru o tumoră cu un indice Breslow între 1 și 2 mm, marginea trebuie să fie între 1 și 2 cm. Pentru un indice Breslow de peste 2 mm, mărimea marginii trebuie să fie de 2 cm [7, 12, 17, 18-19].

Ghidul britanic recomandă o margine de 3 cm pentru tumori cu un indice Breslow mai mare de 4 mm, întrucât sunt studii care au observat scăderea riscului de metastaze loco-regionale prin intermediul acestei abordări.

În general excizia este bine să fie elipsoidă, iar axul scurt al elipsei să fie la dimensiunea marginilor recomandate mai sus, în funcție de localizarea anatomica a tumorii [20].

Terapia chirurgicală a lentigoului malign

Marginea de siguranță chirurgicală în cazul lentigoului malign este variabilă și este în funcție de particularitățile anatomice ale zonei afectate. De obicei marginile sunt de dimensiuni mai mici astfel încât să se obțină un prognostic estetic și funcțional bun.

Efectuarea chirurgiei Mohs este de multe ori indicată. [21,22] Poate fi luat în calcul tratamentul topic cu Imiquimod. [23,24]

Terapia chirurgicală a melanomului acral și mucos

Dacă este posibil, este recomandat ca excizia să se facă cu o margine de siguranță de cel puțin 1 cm. Și în acest caz chirurgia Mohs este o opțiune viabilă, putându-se astfel conserva mai mult țesut [12,25].

Terapia chirurgicală a melanomului de la nivelul capului și gâtului

Data fiind probabilitatea mare de recurență a tumorii după excizie în aceste localizări, este recomandat să fie respectate aceleași dimensiuni ale marginilor de siguranță ca și pentru zonele uzuale. Poate fi folosită chirurgia Mohs, cu mențiunea că rezultatele examinării pieselor înghețate pot fi fals negative. Ca și alternativă la chirurgia Mohs, pentru siguranță, se poate apela la închiderea întârziată a defectului rezultat până la sosirea rezultatului histopatologic.

Terapia chirurgicală a melanomului desmoplazic

Melanomul desmoplazic trebuie tratat cu excizie largă. Trebuie avută în vedere posibila extindere la nivel perineural. Radioterapia adjuvantă se asociază cu scăderea riscului de recidivă.

Biopsia ganglionului santinelă

Biopsia ganglionului santinelă este efectuată pentru scopuri de stadializare și de apreciere a supraviețuirii la pacienții cu ganglioni nepalpabili și la care grosimea tumorii este de cel puțin 0,8 mm. La pacienții cu un indice Breslow sub 0,8 mm dar cu alte caracteristici prezente (tumora ulcerată, invazie limfovasculară, rata mitotică mare, vârstă tânără a pacientului) se poate lua în discuție biopsia ganglionului santinelă, după analizarea atentă a raportului beneficiu/risc [7, 26-28].

Excizia ganglionară în cazul prezenței micrometastazelor ganglionare

Atunci când se identifică micrometastaze, în general se recomandă excizia completă a ganglionilor. Această procedură în acest moment, se face mai mult pentru clarificarea prognosticului tumorii, nefiind dovedită o îmbunătățire a supraviețuirii după această procedură.

Excizia ganglionară în cazul metastazelor ganglionare

În cazul pozitivității ganglionilor limfatici clinic sau imagistic, se recomandă excizia radicală a ganglionilor limfatici.

Radioterapia

Radioterapia este o opțiune terapeutică pentru pacienții cu melanom. Foarte rar se folosește radioterapia pentru a trata tumora primară, în cazurile inoperabile, din cauza comorbidităților sau din cauza proximității melanomului cu unele structuri vitale (nas, ochi), ea fiind folosită mai des ca terapie adjuvantă după excizia completă a tumorii primare sau după limfadenectomie pentru a reduce rata de recidivă în anumite tipuri de melanom [12,29-30].

Datorită dezvoltării imunoterapiei și a altor tipuri de terapii în melanom, radioterapia este folosită mai des în scop paliativ, pentru metastaze osoase dureroase, metastaze cerebrale sau metastaze cutanate dureroase sau sângerânde. Se poate folosi radioterapia și în asociere cu terapia sistemică, la pacienții care nu răspund doar la terapie sistemică.

Lentigo maligna

Unele studii arată reușite terapeutice, în cazurile în care cura chirurgicală nu este posibilă, cu doze de 50 până la 54 Gy în 2 fracții Gy cu

energie superficială, ce merge până la 5 mm în profunzime. Radioterapia poate fi folosită și în asociere cu tratamentul chirurgical (excizia parțială sau excizia cu margini de siguranță).

Melanomul invaziv

Radioterapia are rol limitat, dar poate fi folosită ca tratament adjuvant în cazuri selecționate.

Melanomul desmoplastic

Nu există date definitive privind rolul adjuvant al radioterapiei în melanomul desmoplastic, cu sau fără neurotropism. Totuși radioterapia poate fi folosită în melanomul desmoplastic neurotrop care nu a fost rezecat cu marginea de siguranță potrivită (>8 mm) sau pentru melanomul desmoplastic >4 mm [12,33].

Melanomul pe mucoase

Radioterapia se folosește în controlul local al tumorii în asociere cu terapia adjuvantă sistemică în cazurile în care rezecția chirurgicală a tumorii nu este posibilă.

Ganglionii limfatici regionali

Radioterapia poate fi folosită ca terapie adjuvantă după excizia grupului ganglionar în cazul bolii ganglionare macroscopice (stadiul III) sau în stadiul IV ca tratament paliativ.

În urma unor studii s-a stabilit că următorii factori de risc ar putea fi luați în considerare pentru efectuarea radioterapiei adjuvante, după cura chirurgicală a grupului ganglionar [31,32].

- Prezența bolii în mai mulți ganglioni (boala a cuprins glanda parotidă, ≥ 2 ganglioni în regiunea gâtului sau a axilei, ≥ 3 ganglioni afectați în regiunea inghinală);
- Invazia extraganglionară;
- Creșterea în dimensiuni a ganglionilor afectați (≥ 3 cm – gât, ≥ 4 cm – regiune axilară, regiune inghinală);
- Margini pozitive la examenul histopatologic;
- Recidivă după cura chirurgicală.

Metastazele cutanate

În cazul metastazelor în tranzit, care nu pot fi supuse curei chirurgicale, radioterapia poate fi considerată o opțiune terapeutică, ajutând la controlul local al bolii, mai ales când aceasta cauzează sângerări, dureri sau comprimă structuri adiacente neinvadate de boală.

Metastazele osoase

Radioterapia este folosită ca tratament paliativ în metastazele osoase pentru ameliorarea durerii, având o rată bună de răspuns. Printre indicațiile de radioterapie se numără:

- Durerea;
- Pierderea stabilității structurale a segmentului osos afectat (risc de fractură);
- Compresia canalului medular cu sau fără simptome neurologice.

Metastazele viscerale

Metastazele viscerale (plămân, ficat, mediastin) în melanom răspund la radioterapie în doze mai mari pe sesiune (> 4 Gy). Alegerea dozelor mai mari trebuie făcută individualizat în funcție de starea clinică și structurile ce urmează să fie iradiate.

Metastazele cerebrale

Pacienții cu melanom au o predispoziție marcantă pentru a dezvolta metastaze cerebrale. Cu ajutorul radioterapiei deficitul neurologic rezultate în urma metastazelor și cefalea pot fi ameliorate semnificativ. Pentru tratamentul metastazelor solitare sau în număr mic (< 3) poate fi folosită atât radioterapia stereotaxică în doză unică (gamma knife), cât și tratamentul chirurgical, ambele fiind utile în prelungirea supraviețuirii [34].

Terapia adjuvantă în melanom

Terapia adjuvantă în melanom este destinată pacienților cu risc de a dezvolta metastaze, fără evidențierea acestora din urmă la momentul investigației. Pacienții considerați la risc și eligibili pentru această terapie sunt cei care au o grosime a tumorii de 1,5 mm sau se află în stadiile IIB, IIC

sau III. De asemenea, această terapie este destinată și pacienților aflați în stadiul IV, a căror tumoră a fost excizată complet [7,35].

Terapia cu inhibitori imuni

Nivolumabul este o moleculă care acționează ca și blocant al PD-1 (*programmed cell death*). Pembrolizumabul are același mecanism de acțiune ca și Nivolumabul. Ipilimumabul este un anticorp anti CTLA-4. În prezent se recomandă tratamentul cu blocanți ai PD-1 întrucât Ipilimumabul poate determina reacții autoimune severe (tiroidită, hipofizită, colită).

Doza pentru Ipilimumab este între 3 și 10 mg/kg corp. Reacțiile adverse sunt dependente de doză [36]. Doza folosită pentru Nivolumab este de 240 mg intravenos la două săptămâni sau de 480 mg intravenos la o lună. Doza folosită pentru Pembrolizumab este de 200 mg intravenos la 3 săptămâni, timp de 12 luni sau până la apariția reacțiilor adverse severe. Reacția adversă cea mai întâlnită a acestei clase este în principal apariția rashului morbiliform. Mai sunt citate apariția de leziuni vitiligo-like, reacții lichenoide cutaneo-mucoase, agravarea bolilor autoimune preexistente și sindroamele Stevens-Johnson și Lyell. În cazul rashului morbiliform se apelează la tratament cortizonic local. Tratamentul cortizonic sistemic se administrează în cazurile mai grave și pare că nu afectează prognosticul general [7, 37, 38].

Terapia țintită

Terapia țintită este destinată pacienților cu melanom excizat ale cărui celule prezintă mutația V600. Reprezentanții acestei clase terapeutice sunt Vemurafenibul, Dabrafenibul și Trametinibul. Primii doi aparțin clasei inhibitorilor căii MAPK (mitogen activated protein kinase). Cel de al treilea aparține clasei inhibitorilor MEK (mitogen activated extracellular signal regulated kinase) [39].

Se recomandă ca la pacienții care prezintă mutațiile BRAF V600E și V600K să se administreze o combinație de Dabrafenib (150 mg la 12 ore) și Trametinib (2 mg o dată pe zi), rezultatele trialurilor de fază III fiind încurajatoare.

Reacțiile adverse ale Vemurafenibului și Dabrafenibului sunt reprezentate de fotosensibilitate, xeroză cutanată, hipercheratoză palmo-

plantară fisurată, dureroasă, apariția de carcinoame spino-celulare, keratoze actinice și keratoacantoame. Aceste reacții sunt diminuate în asociere cu Trametinibul. Înainte de începerea tratamentului, dacă există deja anumite leziuni din cele citate mai sus, este recomandabil ca ele să fie tratate. Dacă apar după începerea tratamentului acestea vor fi tratate după cum urmează. Keratoacantoamele și carcinoamele spino-celulare pot fi tratate cu azot lichid, hipercheratozele pot fi tratate cu preparate pe bază de acid salicilic.

Reacțiile adverse principale apărute la Trametinib sunt erupțiile pustuloase. În general ele pot fi tratate cu preparate pe bază de cortizonice și antibiotic, dar în cazuri mai grave se poate apela la Isotretinoin [7,40].

Interferonul- α

Interferonul- α în doză mare a fost folosit o lungă perioadă de timp însă din cauza toxicității, la acest moment se recomandă înlocuirea sa cu molecule utilizate în diferite trialuri.

În cazuri selectate, fără invazie ganglionară poate fi folosită administrarea de doze mari de Interferon- α [41, 42].

Se poate folosi Interferonul- α , într-o doză de 3 milioane de unități de trei ori pe săptămână, subcutanat, pentru 18 luni. Se poate folosi de asemenea Interferonul Pegylat în doză de 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ corp, subcutanat, o dată pe săptămână, 8 săptămâni, ca și doză de inițiere, apoi 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ corp, o zi pe săptămână, timp de 5 ani.

Pentru pacienții cu boală metastatică apărută după terapia adjuvantă se recomandă terapie sistemică activă sau includerea în trialuri clinice. Pentru toți pacienții, atunci când este indicat, se recomandă includerea în trialuri clinice.

Terapia adjuvantă locală cu Imiquimod în lentigoul malign in situ [7]

Terapia cu Imiquimod a lentigoului malign *in situ* este considerată tratament de a doua linie, atunci când nu se poate efectua excizia largă a leziunii sau ca tratament adjuvant după efectuarea exciziei. Înainte de a se apela la acest tratament trebuie cântărite riscurile și beneficiile împreună cu pacientul. Trebuie reținut faptul că tratamentul cu Imiquimod poate să nu

aibă efect pe celulele tumorale de la nivelul anexelor pielii. S-a observat că tratamentul cu Imiquimod poate să inducă remisia clinică și histopatologică și s-a avansat ideea că tratarea unei zone mai largi, clinic neafectată de tumoră poate să distrugă eventualele celule tumorale in situ. Tratamentul se recomandă a fi făcut până la remisia clinică a leziunii și trebuie urmat de excizia chirurgicală.

Terapia oncolitică virală adjuvantă

Terapia oncolitică virală se adresează pacienților cu metastaze la distanță sau în tranzit și constă în injectarea intratumorală a virusului Herpes simplex 1 (Talimogene Laherparepvec). Acesta determină liza tumorală și stimulează răspunsul imun antitumoral. Trebuie avut în vedere că virusul se poate transmite la alte persoane [7,43].

Recomandări finale

La ora actuală se recomandă tratamentul cu Nivolumab sau Pembrolizumab la pacienții fără mutație BRAF V600 sau la cei la care nu se cunoaște statutul BRAF, date fiind siguranța și eficacitatea mai mari comparativ cu Ipilimumabul. Ipilimumabul rămâne pe un plan secund având în vedere toxicitatea crescută, mai ales la dozele de 10 mg/kg corp.

La pacienții cu mutație BRAF V600 se indică de primă intenție tot tratamentul cu inhibitori ai PD-1 în defavoarea combinației Dabrafenib-Trametinib, pentru că profilul de siguranță este mai bun în cazul terapiei anti PD-1.

La pacienții aflați în stadiul II cu risc crescut de recurență (tumoră primară cu indice Breslow mai mare de 4 mm, sau mai mare de 2 mm cu ulceratie) se poate lua în considerare introducerea în trialuri cu Nivolumab sau Pembrolizumab.

Este recomandat ca supravegherea pentru reacții adverse cutanate în cazul terapiei sistemice cu Vemurafenib și Dabrafenib să se facă la 2-4 săptămâni pentru pacienți care au tumori scuamoase.

Pentru pacienții aflați în evidență pentru psorazis sau alte boli autoimune este recomandat ca înaintea inițierii tratamentului să existe o evaluare dermatologică.

Supravegherea pentru efecte adverse ale pacienților aflați în acest tratament trebuie făcută în prima lună și apoi în funcție de evoluția clinică [7].

Bibliografie

1. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:1032-1047.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines în oncology: melanoma (version 1.2018). October 11, 2017.
3. Guidelines for management of cutaneous melanoma 2010, J.R. Marsden et al.
4. Zager JS, Hochwald SN, Marzban SS, et al. Shave biopsy is a safe and accurate method for the initial evaluation of melanoma. *J Am Coll Surg.* 2011;212:454-460; discussion 60-2.
5. Mills JK, White I, Diggs B, Fortino J, Vetto JT. Effect of biopsy type on outcomes în the treatment of primary cutaneous melanoma. *Am J Surg.* 2013;205:585-590; discussion 90.
6. Kaiser S, Vassell R, Pinckney RG, Holmes TE, James TA. Clinical impact of biopsy method on the quality of surgical management în melanoma. *J Surg Oncol.* 2014;109:775-779.
7. Swetter et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2018. Vol 80, number 1, 208-250
8. Martin RC, Scoggins CR, Ross MI, et al. Is incisional biopsy of melanoma harmful? *Am J Surg* 2005;190(6), 913-917.
9. Pflugfelder A, Weide B, Eigentler TK, et al. Incisional biopsy and melanoma prognosis: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28(3), 316-318.
10. Tran KT, Wright NA, Cockerell CJ. Biopsy of the pigmented lesion--when and how. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:852-871.
11. Ross MI, Gershenwald JE. Evidence-based treatment of earlystage melanoma. *J Surg Oncol.* 2011;104:341-353.
12. Diagnosis and Treatment of Melanoma. European Consensus-based Interdisciplinary Guideline - Update 2012
13. Tzellos T, Kyrgidis A, Mocellin S, Chan AW, Pilati P, Apalla Z. Interventions for melanoma în situ, including lentigo maligna. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12: CD010308.
14. Akhtar S, Bhat W, Magdum A, Stanley PR. Surgical excision margins for melanoma în situ. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014;67:320-323.
15. Duffy KL, Truong A, Bowen GM, et al. Adequacy of 5-mm surgical excision margins for non-lentiginous melanoma în situ. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:835-838.

16. Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:438-444. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med.* 2004;350:757-766.
17. Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:184-192.
18. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2011;378:1635-1642.
19. National Institutes of Health consensus development conference statement on diagnosis and treatment of early melanoma, January 27-29, 1992. *Am J Dermatopathol.* 1993;15:34-43; discussion 6-51.
20. Guidelines for management of cutaneous melanoma 2010, J.R. Marsden et al., *British Journal of Dermatology* 2010 163, pp238-256
21. de Vries K, Greveling K, Prens LM, et al. Recurrence rate of lentigo maligna after micrographically controlled staged surgical excision. *Br J Dermatol.* 2016;174:588-593.
22. Shumaker PR, Kelley B, Swann MH, Greenway HT Jr. Modified Mohs micrographic surgery for periocular melanoma and melanoma in situ: long-term experience at Scripps Clinic *Dermatol Surg* 2009;35:1263-1270.
23. Cotter MA, McKenna JK, Bowen GM. Treatment of lentigo maligna with imiquimod before staged excision. *Dermatol Surg* 2008 Feb,34(2), 147-151
24. Buettiker UV, Yawalkar NY, Braathen LR, Hunger RE. Imiquimod treatment of lentigo maligna: an open-label study of 34 primary lesions in 32 patients. *Arch Dermatol* 2008 Jul,144(7), 943-945.
25. Phan A, Touzet S, Dalle S, et al. Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. *Br J Dermatol* 2006; 155:561.
26. Gannon CJ, Rousseau DL Jr, Ross MI, et al. Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma. *Cancer.* 2006;107:2647-2652.
27. van der Ploeg AP, Haydu LE, Spillane AJ, et al. Outcome following sentinel node biopsy plus wide local excision versus wide local excision only for primary cutaneous melanoma: analysis of 5840 patients treated at a single institution. *Ann Surg.* 2014;260:149-157.
28. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;370:599-609.
29. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012 May 8.
30. Olivier KR, Schild SE, Morris CG, Brown PD, Markovic SN. A higher radiotherapy dose is associated with more durable palliation and longer survival in patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2007,110(8), 1791-1795

31. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:589.
32. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:1049.
33. Vongtama R, Safa A, Gallardo D, Calcaterra T, Juillard G. Efficacy of radiation therapy in the local control of desmoplastic malignant melanoma. *Head Neck*. 2003;25:423-428.
34. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004 May 22,363(9422), 1665-1672.
35. Melanoma of the Skin. In: American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.325.
36. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1824.
37. Weber JS, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant therapy with nivolumab versus ipilimumab after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238). *J Clin Oncol* 2018; 36S: ASCO #9502.
38. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi S, et al. United States Intergroup E1609: A phase III randomized study of adjuvant ipilimumab (3 or 10 mg/kg) versus high-dose interferon- α 2b for resected high-risk melanoma. *J Clin Oncol* 2019; 37S.
39. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol* 2018; :JCO1801219.
40. Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19:510.
41. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:493.
42. Najjar YG, Puligandla M, Lee SJ, Kirkwood JM. An updated analysis of 4 randomized ECOG trials of high-dose interferon in the adjuvant treatment of melanoma. *Cancer* 2019; 125:3013.
43. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33:2780-2788.

6. TRATAMENTUL SISTEMIC AL METASTAZELOR

Armamentariul terapeutic al melanomului metastatic este în continua și rapidă dezvoltare, odată cu descoperirea noilor agenți terapeutici a căror eficacitate s-a demonstrat net superioară terapiilor citostatice tradiționale. Dacă acestea din urmă și-au demonstrat capacitatea de a scădea încărcătura tumorală, dar fără a îmbunătăți rata de supraviețuire, ultimele cercetări ce au dus la dezvoltarea noilor agenți terapeutici au dovedit ca aceștia pot îmbunătăți semnificativ rata de supraviețuire a pacienților cu melanom avansat.

Principalele terapii sistemice ale melanomului metastatic pot fi clasificate în 3 categorii: agenții citotoxici clasici (chimioterapia), terapia moleculară target cu inhibitori BRAF și inhibitori MEK, imunoterapia cu IL 2 în doze mari și cu anticorpi anti PD-1 și/sau anticorpi anti CTLA-4. Cele 2 din urma categorii cuprind agenți ce țintesc celulele canceroase, interferând cu procesele celulare relevante pentru proliferarea celulelor tumorale.

Principalele indicații pentru terapia sistemică sunt metastazele regionale inoperabile sau metastazele la distanță. Cele 2 scopuri principale ale terapiei sistemice sunt:

- prelungirea ratei de supraviețuire
- reducerea dimensiunii sau încărcăturii tumorale și consecutiv creșterea intervalului asimptomatic sau reducerea simptomelor.

Evaluarea inițială a pacientului cu melanom metastatic

Pacienții cu melanom metastatic vor fi supuși unei evaluări amănunțite înainte de instituirea tratamentului sistemic, ce cuprinde confirmarea histopatologică a bolii metastatice, imagistica *whole body* (CT pelvis, abdomen, torace, RMN craniu), dozarea LDH, ce are implicații prognostice importante. De asemenea, trebuie testată mutația tumorală BRAF, iar în cazul melanomului primar acral sau mucosal BRAF negativ, trebuie testată mutația KIT. Prezența acestor mutații reprezintă un factor de prognostic pentru răspunsul la terapiile moleculare target, reprezentând un factor important în alegerea terapiei și secvențialitatea ei.

Statusul mutagen al tumorii

În melanom au fost descrise diferite mutații activatoare ce conduc în principal la activarea căilor de semnalizare ale kinazei MAP sau AKT.

Toți pacienții cu melanom metastatic trebuie supuși testării prezenței sau absenței mutației BRAF. Mutațiile activatoare BRAF sunt prezente în aproximativ 40-60% din melanoamele metastice. În 80-90% din cazuri, această mutație are loc în locusul V600E, iar în restul cazurilor în V600E-K. Prezența mutațiilor V600E și V600K sunt un factor predictiv de răspuns la inhibitorii BRAF și MEK.

Un studiu recent a demonstrat că prezența mutației BRAF se asociază cu un comportament clinic mai agresiv.

La pacienții cu melanom BRAF wild -type trebuie luată în considerare testarea NRAS. Pacienții cu melanom primar acral sau mucosal sau melanom situat în zone fotoexpuse cronic ce nu prezintă mutația BRAF trebuie testați pentru mutația KIT. Aceasta este prezentă în aproximativ 15-20% din melanoamele acrale sau mucosale și într-un procent mai mic în melanoamele situate în zone fotoexpuse.

Terapia imunologică

Imunoterapia este o opțiune de tratament importantă a melanomului metastatic. Sistemul imun este capabil de a identifica și de a distruge anumite celule maligne, proces numit imunovigilență. Condiții sau evenimente care compromit sistemul imun pot face ca celulele canceroase să scape acestui proces. Odată ce acestea au scăpat procesului de imunovigilență și au început să prolifereze, plasticitatea genetică și fenotipică a lor le permite să dezvolte mecanisme adiționale prin care tumora în dezvoltare poate evada, contracara sau chiar exploata sistemul imun. Terapiile imunologice au ca scop stimularea răspunsului imun al organismului pentru a depăși sau împiedica mecanismele de evadare imunologică adoptate de celulele canceroase. Unele dintre cele mai eficiente imunoterapii targetează punctele de control imunologice exploatare de celulele canceroase pentru a scădea activitatea imună. Spre exemplu activarea celulelor T helper după legarea antigenului de celula prezentatoare de antigen poate fi modulată de o serie de interacțiuni

receptor-ligand între cele 2 celule. Antigenul limfocitelor T citotoxice CTLA-4 și proteina programatoare a morții celulare PD-1 sunt două exemple de receptori de pe celulele T care după legarea de ligand declanșează o cascadă de semnalizare care inhibă activarea limfocitelor T, limitând răspunsul imun. Anticorprii împotriva acestor receptori împiedică interacțiunea receptor-ligand contracarând astfel inhibarea activării celulelor T și inhibând down-regularea răspunsului imun, conducând la continua activare a limfocitelor ce vor distruge celulele canceroase. Aceasta imunostimulare este însă nespecifică și se poate asocia cu o importantă toxicitate mediată imunologic.

Agenții imunologici aprobați pentru tratamentul melanomului metastatic sunt anticorprii anti -PD-1 și anticorprii anti- CTLA-4.

Ac ant-CTAL-4

CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) este antigenul responsabil pentru inhibiția imunității citotoxice mediate de celulele T împotriva antigenelor străine prezentate de celulele prezentatoare de antigen.

Ipilimumab este un Ac monoclonal ce blochează molecula CTLA-4 și facilitează activitatea antitumorală mediată de celulele T.

Ipilimumab a fost primul agent imunologic care a demonstrat o îmbunătățire a ratei de supraviețuire la pacienții cu melanom metastatic.

Două studii de fază 3 efectuate pe pacienți cu stadiul 3 nerezecabil și stadiul 4 metastatic au documentat eficiența acestuia în ceea ce privește rata de răspuns, rata de supraviețuire globală și rata de supraviețuire fără progresie la acești pacienți.

Rata de răspuns la ipilimumab este de doar 15%, dar remisii de durată remarcabile au fost observate la pacienții cu melanom metastatic tratați anterior cu alți agenți.

Ac monoclonali anti -PD-1

PD-1 (programmed cell death receptor 1) este un receptor exprimat pe celulele T care după legarea de liganzii sai PD-L1 și PD-L2 exprimați pe celulele tumorale determină o imunosupresie selectivă ce previne respingerea

celulelor tumorale de sistemul imun. Nivolumab și pembrolizumab sunt Ac monoclonali ce împiedică legarea PD-1 de liganzii săi.

Studii randomizate pe pacienți cu stadiul 3 nerezecabil sau stadiul 4 metastatic au demonstrat că pembrolizumab, ca și nivolumab, au rate de răspuns și supraviețuire superioare chimioterapiei și chiar ipilimumab.

Aceștia sunt agenții imunoterapeutici de preferat, având o eficacitate crescută și o toxicitate redusă. (toxicitatea asociată anti PD-1 este mai puțin frecventă și severă decât cea asociată ipilimumab, conducând la mai puține discontinuări ale tratamentului).

Terapia combinată anti PD-1 /anti CTLA-4 are eficacitate superioară în termeni de rată de răspuns și supraviețuire comparativ cu monoterapia anti-PD-1 la pacienții cu melanom metastatic candidați la terapia sistemică, dar se asociază cu o toxicitate crescută. Într-un studiu randomizat, combinația nivolumab plus ipilimumab a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a ratei de răspuns și a micșorării volumului tumoral comparativ cu nivolumab sau ipilimumab. Datele de supraviețuire dintr-un studiu de faza 3 sugerează ca 40-50% din pacienții tratați cu nivolumab sau pembrolizumab și 50-60% din pacienții tratați cu terapie combinată nivolumab plus ipilimumab vor avea o rată de supraviețuire de cel puțin 3 ani.

Tratamentul cu ipilimumab și într-o mai mică măsură cu anti PD-1 se asociază cu o varietate de efecte adverse autoimune semnificative.

Răspunsul la imunoterapie se poate instala lent și se poate chiar înregistra o agravare tranzitorie înaintea stabilizării bolii și regresiei tumorale. Aceste răspunsuri întârziate sunt mai ales întâlnite la regimurile ce conțin ipilimumab. Pacienții cu răspuns susținut la imunoterapie trebuie reevaluați chirurgical în vederea rezecției metastazelor reziduale.

Pattern-uri de răspuns la terapia imunologică

Evaluarea eficienței tratamentului cu agenți imunoterapeutici necesită cunoașterea patternurilor diferite de răspuns la această clasă de medicamente și anume:

- agravarea tranzitorie a bolii, manifestată fie prin progresia leziunilor preexistente, fie prin apariția unor leziuni noi, înainte ca boala să se stabilizeze sau tumora să regreseze
- răspunsul se instalează lent și devine evident după perioade mai lungi decât în cazul terapiei citotoxice
- unii pacienți care nu întrunesc criteriile de răspuns la tratament pot avea însă perioade prelungite de boală staționară ce pot fi semnificative clinic.

Au fost propuse și criterii de răspuns terapeutic la tratamentul cu agenți imunoterapeutici, dat fiind patternul non-tradițional de răspuns al acestora și anume:

1. răspuns complet - rezoluția completă a tuturor leziunilor măsurabile și nemăsurabile, fără apariția altora noi. Un răspuns complet trebuie confirmat printr-o reevaluare secundară la cel puțin 4 săptămâni distanță.
2. răspuns parțial - o scădere cu cel puțin 50% a încărcăturii tumorale comparativ cu momentul inițial, care trebuie confirmată printr-o reevaluare secundară la cel puțin 4 săptămâni.
3. boala stabilă - nu se întrunesc criteriile pentru răspuns parțial, total sau pentru boala progresivă.
4. boala progresivă - o creștere cu cel puțin 25% a încărcăturii tumorale față de minimul documentat. Aceasta trebuie confirmată printr-o reevaluare secundară la cel puțin 4 săptămâni de la documentarea inițială a creșterii tumorale.

Utilizarea acestor criterii de răspuns terapeutic este importantă deoarece aplicarea criteriilor tradiționale RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) la pacienții tratați cu imunoterapie poate conduce la discontinuarea prematură a tratamentului.

În practica clinică însă, pacienții tratați cu agenți imunoterapeutici care prezintă o progresie tumorală inițială trebuie evaluați atent în vederea stabilirii beneficiului sau eșecului terapeutic; majoritatea pacienților pot avea totuși o adevărată progresie tumorală. Cu toate acestea, în absența unor

semne clare de progresie, o continuare sau repetare a tratamentului pe termen scurt înainte de a-l considera un eșec este o opțiune rezonabilă.

Terapia moleculară target

Înțelegerea rolului căii de semnalizare MAPK a dus la identificarea unor agenți terapeutici importanți precum inhibitorii BRAF, MEK, KIT, NRAS.

La majoritatea pacienților cu mutația BRAF V600, inhibarea BRAF conduce la regresia tumorală rapidă.

Inhibarea simultană a BRAF și MEK îmbunătățește rata de răspuns și supraviețuire și reduce rezistența și scade toxicitatea în comparație cu monoterapia cu inhibitor BRAF. Prin urmare, terapia combinată inhibitor BRAF/inhibitor MEK a înlocuit monoterapia cu inhibitor BRAF.

Inhibitorii BRAF

În prezent sunt 2 inhibitori BRAF aprobați pentru tratamentul melanomului metastatic: vemurafenib și dabrafenib.

Vemurafenib este un inhibitor potent al domeniului kinzic în gena mutantă BRAF.

Acesta s-a dovedit a prelungi atât rata de supraviețuire fără progresie, cât și rata de supraviețuire globală la pacienții cu melanom metastatic și mutația BRAF prezentă. Este utilizat în special cu un inhibitor MEK.

Inhibitorii MEK

Primul inhibitor selectiv MEK a fost CI-1040, urmat de selumetinib agent de generația a doua și mai târziu de trametinib și cobimetinib. Actualmente există terapii care au ca scop inhibarea MEK într-o serie de cancere precum cel colorectal, de pancreas, pulmonar, hepatocelular și melanom.

Trametinib, cobimetinib, binimetinib sunt inhibitori ai MEK1 și MEK2, molecule semnalizatoare în aval de BRAF din cadrul căii de semnalizare MAPK.

Cu toate că monoterapia cu inhibitori MEK are utilitate limitată în melanomul metastatic, câteva studii faza 3 au demonstrat că terapia combinată inhibitor BRAF și inhibitor MEK are eficacitate superioară monoterapiei BRAF în termeni de rată de răspuns, durată de răspuns, rată de supraviețuire globală și fără progresie la acești pacienți.

Așadar, inhibitorii MEK prezintă activitate clinică semnificativă la pacienții cu mutația BRAF prezentă și sunt utilizați în combinație cu inhibitorii BRAF. Aceștia pot avea un rol ca monoterapie în cazul tumorilor cu mutații RAS sau alte variații ale mutației BRAF. De asemenea, sunt studiați în combinație cu imunoterapia.

Trametinib este un inhibitor înalt specific MEK1/MEK2. A fost inițial aprobat ca agent monoterapeutic pt pacienții cu mutația BRAF V600E sau V600K, bazându-se pe prelungirea ratei de supraviețuire a pacienților care nu au primit tratament anterior cu un inhibitor BRAF.

Cobimetinib este un inhibitor înalt selectiv MEK care a fost aprobat pentru utilizare în combinație cu vemurafenib.

Binimetinib este un inhibitor specific MEK care a demonstrat activitate la pacienții cu mutația NRAS. Este în prezent studiat în combinație cu inhibitorul 4/6 CDK (cyclin-dependent kinase) la pacienții cu mutația NRAS.

Nu există studii care să compare acești agenți între ei, dar datele actuale sugerează că vemurafenib și dabrafenib ar fi mai eficienți decât trametinib. Dabrafenib și vemurafenib par să aibă eficiență similară, dar profiluri diferite de toxicitate.

Cu toate ca dabrafenib și vemurafenib sunt aprobați pentru melanomul metastatic cu mutația BRAF și în monoterapie, aceștia se folosesc aproape întotdeauna în combinație cu un inhibitor MEK.

Terapia combinată inhibitori BRAF plus inhibitori MEK

Asocierea terapiilor cu inhibitori MEK și BRAF poate scădea efectele secundare ale ambelor terapii. Paradoxal activarea căii MAPK de către inhibitorii BRAF este abrogată de inhibitorii MEK, astfel apărând mult mai puține efecte secundare cutanate.

Trei combinații diferite ale acestor inhibitori au demonstrat o rată de răspuns și supraviețuire superioară monoterapiei BRAF. De asemenea, adăugarea inhibitorului MEK reduce rezistența și scade toxicitatea comparativ cu monoterapia cu inhibitor BRAF.

Prin urmare, terapia combinată inhibitor BRAF plus inhibitor MEK este de preferat monoterapiei. Aceste terapii combinate nu au fost testate între ele în studii clinice randomizate.

Opțiunile de terapie combinată includ dabrafenib plus trametinib, vemurafenib plus cobimetinib, encorafenib plus binimetinib.

Într-o analiză retrospectivă a datelor de supraviețuire sustrate din 2 studii de faza 3, 34% din pacienții cu mutația BRAF V600 tratați cu combinația dabrafenib plus trametinib erau în viață la 5 ani și 20% nu aveau progresie la 5 ani. LDH este un factor de prognostic critic. De exemplu, 43% din pacienții cu LDH normal supraviețuiau la 5 ani distanță.

Aproximativ jumătate din responderii la terapia combinată inhibitor BRAF/inhibitor MEK vor avea recădere la 12 luni de la întreruperea tratamentului. De aceea tratamentul continuu este necesar pentru menținerea răspunsului.

Inhibitori KIT

Imatinib

Alegerea și secvențialitatea terapiei

Managementul pacienților cu boala metastaică este o problemă dificilă. Primul pas în stabilirea acestuia este evaluarea prezenței mutațiilor activatoare, care vor prezice răspunsul la terapia moleculară target.

Opțiunile de tratament de prima intenție ale melanomului metastatic sunt imunoterapia cu inhibitori ai punctelor de control imunologice, terapia moleculară target cu inhibitori ai căii MAPK și înrolarea în studiu clinic.

Alegerea tratamentului optim și a secvențialității schemei terapeutice poate fi o situație dificilă în lipsa datelor prospective și a studiilor randomizate care să compare imunoterapia cu terapia target. În prezent, acesta este în mare parte empirică și se bazează pe factori precum extensia

bolii, caracteristicile moleculare ale tumorii (prezenta mutațiilor BRAF și KIT), starea generala a pacientului, comorbiditățile asociate.

Opțiunile de imunoterapie includ monoterapia anti PD-1 cu pembrolizumab sau nivolumab sau terapia combinată nivolumab plus ipilimumab. Acești agenți și-au demonstrat eficiența indiferent de statusul mutației BRAF, fiind așadar recomandați atât în prezența cât și în absența mutație BRAF.

Selecția între monoterapia anti PD-1 și terapia combinată nivolumab/ipilimumab trebuie să ia în considerare că deși terapia combinată are o eficiență superioară monoterapiei, se asociază cu o rată mai mare de toxicitate severă imuno-mediată. Selecția tratamentului trebuie să țină cont așadar de starea generală de sănătate a pacientului, istoricul medical, terapiile concomitente, comorbiditățile, complianța cu privire la un plan de monitorizare și gestionare al RA.

Indicații relative în favoarea terapiei combinate includ, asadar: disponibilitatea pacientului de a-și asuma riscurile crescute ale terapiei, absența comorbidităților și afecțiunilor autoimune care pot crește riscul RA, complianța pacientului .

Cu toate ca ipilimumab este aprobat pt tratamentul bolii nerezecabile sau metastatice, monoterapia cu ipilimumab nu mai este recomandată ca tratament de prima intenție în lumina rezultatelor unui studiu de faza 3 care a demonstrat rezultate superioare ale monoterapiei anti PD-1 sau ale terapiei combinate nivolumab/ipilimumab comparativ cu monoterapia ipilimumab.

Opțiunile de terapie moleculară țintă de primă linie la pacienții cu mutația BRAF includ terapia combinata cu inhibitori BRAF/inhibitori MEK (dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib, encorafenib/binimetinib) sau monoterapia cu inhibitori BRAF (vemurafenib sau dabrafenib). Monoterapia cu vemurafenib și dabrafenib este aprobată FDA pentru tratamentul melanomului metastatic cu mutația BRAF V600E, iar terapia combinată pentru melanomul metastatic cu mutațiile BRAF V600E și BRAF V600K. NCCN recomandă monoterapia BRAF și terapia combinată BRAF/MEK pentru melanomul metastatic cu orice tip de mutație activatoare BRAF (incluzand V600E, V600K, V600R, V600D și altele).

În cadrul terapiilor target BRAF, terapia combinată BRAF/MEK este preferata monoterapiei BRAF în lumina unui studiu de faza 3 care a demonstrat rezultate superioare cu risc similar de toxicitate.

Pentru pacienții cu mutația BRAF V600 documentată, selecția între imunoterapie și terapie moleculară target ca tratament de prima intenție poate fi dificilă, dată fiind lipsa studiilor comparative de faza 3. Decizia de terapie trebuie să ia în calcul tempo-ul bolii și prezența sau absența simptomelor. Dat fiind că răspunsul la imunoterapie se instalează lent, terapia target BRAF este preferată în caz de simptomatologie asociată, progresie rapidă, stare de sănătate deteriorată. Pe de altă parte, pacienții cu melanom metastatic asimptomatic, de mici dimensiuni, pot fi buni candidați pentru imunoterapie, întrucât răspunsul imun antitumoral se poate dezvolta în timp util. Profilurile de siguranță diferă semnificativ în cazul acestor terapii. Decizia de tratament trebuie să ia așadar în considerare starea generală de sănătate, istoricul medical, terapiile concomitente, comorbiditățile, complianța.

În pofida unei rate de răspuns inițiale foarte bune, jumătate din pacienții tratați cu inhibitori BRAF sub formă de monoterapie recidivează la 6 luni din cauza dezvoltării rezistenței la tratament.

Terapiile de a doua intenție sau ulterioare

Deși nu există studii de faza 3 la pacienții cu melanom metastatic tratați anterior, studiile de faza 2 și 4 susțin folosirea imunoterapiei și terapiei target cu un agent diferit sau chiar din clasa diferită tratamentului anterior ca tratament de a doua intenție sau terapie ulterioară.

Algoritm

În prezent nu există date suficiente care să permită elaborarea unui algoritm de tratament unanim acceptat al pacienților cu melanom metastatic. Testarea mutațiilor activatoare este o premisă obligatorie pentru decizia terapeutică.

Fără mutație

La pacienții cu melanom metastatic ce nu prezintă mutația BRAF, imunoterapia cu un inhibitor PD-1 în monoterapie (pembrolizumab,

nivolumab) sau în combinație cu ipilimumab este prima opțiune de tratament. Date adiționale sunt însă necesare pentru a determina subgrupul de pacienți care ar beneficia mai mult de terapie combinată decât de monoterapie și care sunt dozele și schemele optime ale terapiei combinate, prin urmare înrolarea în studii clinice este încă încurajată.

O propunere pentru decizia de selecție a acestor terapii este următoarea: pentru pacienții cu melanom metastatic și good performance status, este de preferat terapia combinată nivolumab plus ipilimumab, în timp ce pentru pacienții cu melanom metastatic și poor performance status, se preferă monoterapia anti PD-1 tip nivolumab sau pembrolizumab.

Terapia moleculară target nu este indicată la pacienții fără mutația BRAF V600. Înrolarea în studiu clinic sau chimioterapia pot fi opțiuni la pacienții cu boală progresivă în urma imunoterapiei.

Cu mutație

Pentru pacienții cu mutația BRAF sunt date retrospective limitate cu privire la tratamentul de prima intenție și secvența de tratament optimă.

Dacă pacienții cu mutația BRAF V600E/K ar trebui să beneficieze ca tratament inițial de prima intenție de terapia moleculară țintă sau de imunoterapia, este neclar la momentul actual, în lipsa studiilor comparative de faza 3. Studii clinice cu privire la stabilirea secvenței de tratament optime la acești pacienți sunt însă în derulare.

Decizia de tratament inițial de primă intenție trebuie să ia în calcul câțiva factori importanți precum: tempo-ul bolii, simptomatologia asociată tumorii, istoricul personal de boli autoimune sau riscul de a dezvolta astfel de afecțiuni declanșate de imunoterapie.

Dat fiind faptul că răspunsul la agenții imunoterapeutici se instalează lent, terapia moleculară se preferă în cazul simptomatologiei evidente, prezenței progresiei tumorale sau a unei stări generale deteriorate. Pacienții cu melanom asimptomatic pot fi buni candidați pentru imunoterapie, întrucât răspunsul imun anti tumoral se poate dezvolta în timp util.

Profilurile de siguranță ale celor 2 categorii diferă semnificativ, de aceea decizia de tratament trebuie să ia în calcul și starea de sănătate a pacientului, comorbiditățile, complianța.

Pentru pacienții cu metastaze asimptomatice și good performance status se recomandă imunoterapia ca tratament de primă intenție. În cadrul acesteia, terapia combinată nivolumab plus ipilimumab este preferată monoterapiei la pacienții ce pot tolera toxicitatea aferentă acesteia. Se încurajează înrolarea în protocolul EA134 sau într-un studiu similar ce abordează problematica tratamentului de primă intenție la această categorie de pacienți. Terapia moleculară este o alternativă, întrucât aceștia reprezintă categoria de pacienți care vor avea rata de răspuns cea mai bună la terapia target. De asemenea, terapia moleculară combinată inhibitor BRAF/inhibitor MEK se recomandă la pacienții a căror boală nu mai poate fi controlată cu imunoterapia administrată inițial.

Pentru pacienții cu metastaze simptomatice și poor performance status, se recomandă terapia target ca tratament de primă intenție. Imunoterapia este o alternativă la aceasta și de asemenea poate fi folosită la pacienții cu boala progresivă sub terapia moleculară.

Secvența optimă a terapiei moleculare și imunoterapiei este în prezent abordată într-un studiu randomizat de faza 3.

Datele actuale sugerează că rata de răspuns la inhibitorii BRAF este similară atunci când aceștia sunt administrați după imunoterapie comparativ cu administrarea lor la pacienții care nu au primit imunoterapie anterioară. În cazul imunoterapiei bazată pe ipilimumab administrată în urma progresiei bolii cu un inhibitor BRAF, aceasta însă pare să fie mai puțin eficientă decât atunci când este administrată ca terapie inițială, dar datele prospective sunt insuficiente, așa cum sunt și pentru combinația nivolumab plus ipilimumab sau monoterapia anti PD-1.

Pacienții cu mutația KIT sunt candidați pentru tratamentul cu inhibitori KIT de tip imatinib. Rămâne neclar dacă acești pacienți ar trebui să primească de primă intenție imunoterapie, iar valoarea imunoterapiei la acești pacienți nu a fost testată.

Chiar și în cazurile în care terapia adecvată este disponibilă înrolarea în studii clinice reprezintă o prioritate în vederea stabilirii secvenței de tratament optime și a îmbunătățirii prognosticului acestor pacienți.

Follow-up în timpul și după terapie

În afară de efectuarea investigațiilor dictate de prezența simptomelor, o monitorizare atentă în timpul tratamentului și după discontinuarea lui este necesară pentru a modifica regimurile terapeutice în funcție de progresia bolii.

La pacienții tratați cu imunoterapie ce au obținut răspuns complet sau aproape complet, se recomandă efectuarea CT torace abdomen, pelvis la fiecare 3 luni în primii 2 ani și RMN craniu la 6 luni. CT și RMN se repetă la 6 luni în anul 3 și apoi anual până în anul 5. După anul 5 se monitorizează doar cu RX toracic. La pacienții cu inhibitori BRAG scanările se efectuează la fiecare 6 luni.

Scheme de administrare

Ipilimumab 3 mg/kg PIV 4 doze la interval de 3 săpt..

Nivolumab 240 mg la 2 săptămâni; schema alternativă 480 mg la 4 săptămâni.

Pembrolizumab 200 mg la 3 săpt.

Vemurafenib 960 mg de 2 ori pe zi oral.

Nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg 4 doze la interval de 3 săptămâni, urmat de nivolumab 240 mg la 2 săptămâni pentru menținere.

Toxicitate

Ac anti Pd-1 și anti CTLA-4 se asociază cu o gamă largă de RA imuno-mediate. Cele mai frecvente reacții adverse severe includ enterocolita, hepatita, erupțiile cutanate, endocrinopatiile, agravarea bolilor autoimune. Dezvoltarea hipopigmentărilor de tip vitiligo asociate melanomului se corelează cu îmbunătățirea răspunsului imun la pacienții tratați cu anti PD-1.

Toxicitatea asociată nivolumab și pembrolizumab are o incidență și severitate mai mică decât cea asociată ipilimumab, necesitând destul de rar discontinuarea terapiei.

Cele mai frecvente efecte adverse asociate inhibitorilor BRAF includ complicațiile dermatologice (rash, fotosensibilitate, hiperkeratoza, dezvoltarea de tumori secundare), artralgiile, astenie, alopecie, vomă, diaree. Carcinoamele spinocelulare și keratoacantoamele se dezvoltă în general la

pacienții vârstnici cu fotodeterioare preexistentă și istoric de carcinom în primele 8 săptămâni de la începutul terapiei. După 4-6 luni de utilizare continuă a inhibitorilor BRAF incidența dezvoltării carcinoamelor scade. Evaluarea dermatologică și tratarea keratozelor actice la debutul tratamentului este obligatorie.

Discontinuuarea/întreruperea tratamentului

Decizia de discontinuuare a tratamentului se ia în cazul dezvoltării toxicității inacceptabile. Dacă există boala reziduală la momentul discontinuării, se recomandă switch-ul pe o altă clasă de agenți terapeutici.

Decizia de switch se ia în cazul confirmării progresiei bolii în timpul sau după încheierea tratamentului sistemic inițial. De asemenea pentru pacienții tratați cu terapie țintă BRAF care au obținut beneficiul clinic maxim, dar nu remisie completă, un switch pe un agent imunoterapeutic poate fi luat în considerație.

Cu toate că nu există o definiție standard a beneficiului clinic maxim, în general acesta este definit ca absența unei regresii tumorale adiționale la cel puțin 2 scanări consecutive la cel puțin 12 săptămâni interval.

Chimioterapia

Chimioterapia ocupă mai mult un loc istoric în tratamentul melanomului metastatic, aceasta fiind folosită în trecut la pacienții care nu erau candidați la terapia cu IL2 în doze mari.

Întrucât agenții citotoxici nu au demonstrat a îmbunătăți rata de supraviețuire la pacienții cu melanom metastatic, iar rata de răspuns la tratament este sub 20% și cu o durată medie de doar 4-6 luni, utilizarea lor este limitată ca tratament de a doua sau a treia linie, uneori chiar omisă din schemele terapeutice standard.

Își găsește rolul ca tratament de linia 2 sau 3 în cazul pacienților cu melanoame ce nu pot fi controlate cu imunoterapie sau terapie target și nu sunt eligibili pentru înrolarea în studiu clinic.

Cu toate că nu îmbunătățește rata de supraviețuire, poate avea răspunsuri terapeutice la o minoritate de pacienți.

Cei mai utilizați agenți citostatici utilizați în monoterapie sunt dacarbazine și temozolomide.

Dacarbazine se consideră a fi cel mai eficient agent citotoxic utilizat în monoterapie, cu o rată de răspuns de 8-20%. Majoritatea răspunsurilor sunt însă parțiale și durata medie a răspunsului e de 4-6 luni.

Temozolomide este un analog al dacarbazinei ce poate avea oarecare efect asupra metastazelor cerebrale. Datele clinice nu au fost suficient de robuste pentru a primi aprobarea FDA pentru tratamentul melanomului metastatic.

Alți agenți citotoxici utilizați în monoterapie sunt fotemustine, cisplatin, carboplatin, nabpaclitaxel, alcaloizi vinka

Chimioterapie combinată

Nu există studii randomizate care să demonstreze superioritatea polichimioterapiei în comparație cu dacarbazine și temozolomide la pacienții cu melanom metastatic.

Cele mai utilizate combinații sunt: dacarbazine-temozolomide, carboplatin-paclitaxel, carboplatin-paclitaxel-bevacizumab,

Alți agenți imunoterapeutici

IL2 în doze mari a fost primul agent imunoterapeutic capabil de a induce remisii de durată la pacienții cu melanom metastatic. Cu toate acestea, toxicitatea crescută a acesteia a limitat utilizarea ei la pacienți atent selectați din centre cu experiență în managementul efectelor adverse asociate tratamentului. În prezent ea a fost înlocuită cu imunoterapia cu inhibitori ai punctelor de control imunologice sau terapia moleculară target.

Interferonul alfa a fost prima citokină recombinată utilizată în tratamentul melanomului metastatic. Eficiența sa era limitată la pacienții cu volume tumorale mici, iar durata medie a răspunsului era de doar 4-6 luni. În prezent nu mai este utilizată în tratamentul melanomului metastatic, fiind și ea înlocuită de agenții terapeutici noi.

GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) este o citokină care activează macrofagele să devină toxice pentru celulele tumorale și mediază proliferarea, maturarea, migrarea celulelor dendritice care joacă un rol important în inducția răspunsului imun mediat de celulele T. În prezent este studiat în combinație cu nivolumab plus ipilimumab.

Bibliografie

1. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373:23.
2. Eroglu Z, Ribas A. Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8:48.
3. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2019.
4. Claus Garbe¹, Ketty Peris², Axel Hauschild³, Philippe Saiag⁴, Mark Middleton⁵, Alan Spatz⁶ et. Al. Diagnosis and Treatment of Melanoma. European Consensus-based Interdisciplinary Guideline - Update 2012.
5. Daniel G Goit, John A Thompson, Alain Agazi et.al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma Version 3.2016.
6. Susan M. Swetter, Hensin Tsao, Christopher K. Et.al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *JAAD* 2019; 208:250.
7. Jeffrey A Sosman. Overview of the management of advanced cutaneous melanoma. Uptodate.com.
8. Jeffrey A Sosman. Molecularly targeted therapy for metastatic melanoma. www.Uptodate.com.
9. Jeffrey A Sosman. Immunotherapy of advanced melanoma with immune checkpoint inhibition. www.uptodate.com.
10. Jeffrey A Sosman. Cytotoxic chemotherapy for metastatic melanoma. www.uptodate.com
11. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Systematic Review* 2018; 1465-1858.

7. EFECTELE SECUNDARE TERAPIEI MELANOMULUI

Studiile epidemiologice arată că melanomul este o tumoră cu o incidență dintre cele mai crescute. Dacă formele diagnosticate într-un stadiu puțin avansat au prognostic bun și se pot vindeca doar prin excizie chirurgicală, formele avansate și îndeosebi formele metastatice au prognostic nefavorabil.

Astăzi este posibilă definirea unei strategii terapeutice standardizate a melanomului, susceptibilă de a asigura pacienților cele mai bune garanții de îngrijire ținându-se cont de datele științifice actuale. Progresele terapeutice actuale au modificat tratamentul melanomului și posibilitatea unei supraviețuiri prelungite implicând o comunicare interdisciplinară mai ales pentru pacienții care necesită tratament sistemic. Aceștia trebuie informați asupra noilor molecule disponibile și întrebați dacă sunt de acord să urmeze tratamentul cel mai indicat situației lor clinice.

Actualmente arsenalul terapeutic al melanomului nerezecabil sau metastatic constă în:

- terapia țintită pentru pacienții a căror tumoră poartă o mutație activatoare a BRAF în poziția V600. Este vorba de molecule anti-BRAF (vemurafenib și dabrafenib) și de molecule anti-MEK (cobimetinib și trametinib), acestea din urmă putând fi asociate medicației anti-BRAF. Vemurafenibul și dabrafenibul sunt asociate unui răspuns obiectiv de ordinul 50% și cu durata medie de supraviețuire globală semnificativ superioară chimioterapiei. Asocierea medicației anti-BRAF și anti-MEK crește și mai mult numărul celor care răspund la terapie precum și durata de supraviețuire globală.
- imunoterapia se bazează pe anticorpi monoclonali anti-CTLA4 și anti-PD1. Ipilimumabul anticorp anti-CTLA4 permite obținerea de răspunsuri limitate de ordinul 13% dar o supraviețuire medie globală superioară. Anticorpul anti-PD1 (nivolumab și pembrolizumab) conduc la un nivel de răspuns superior la 30% dintre pacienți, iar

durata răspunsului este prelungită. Asocierea imunoterapiei (nivolumab și ipilimumab) are eficiența demonstrată dar cu prețul unei toxicități importante.

- chimioterapia citotoxică face parte încă din arsenalul terapeutic al melanomului nerezecabil sau metastatic. Dacarbazina este molecula cea mai utilizată ca monochimioterapie. Alternativele sunt fotemustin și temozolomid îndeosebi în caz de metastaze cerebrale. Polichimioterapia bazată îndeosebi pe platine și taxoizi nu este recomandată datorită toxicității crescute pe care o prezintă fără a avea o eficiență superioară monochimioterapiei.

De altfel toate moleculele prezentate au un profil de toleranță foarte diferit. Efectele secundare ale acestora trebuie prevenite și gestionate într-o manieră adaptată înainte de optimizarea complianței tratamentului și eficienței sale.

Mutațiile genetice ale căii MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK mitogen activated protein kinase pathway) sunt prezente în mai mult de 80% din melanoamele cutanate. Mutațiile BRAF apar la aproximativ 40% până la 60% din melanoamele cutanate majoritatea privind substituirea acidului glutamic cu valină în codonul 600 (BRAF V600E). Mutația activează BRAF-kinaza rezultând o hiperproliferație melanocitară.[1]

Vemurafenibul și dabrafenibul inhibă selectiv oncoproteina BRAF V600E inhibând astfel o cale foarte importantă în geneza melanomului. Inhibitorii BRAF sunt în general bine tolerați de pacienți fiind eficienți și îmbunătățind rata de supraviețuire a pacienților cu melanom metastatic. Aceștia se pot administra ca monoterapie sau în combinație cu inhibitori MEK.

Reacțiile adverse necutanate ale inhibitorilor RAF include artralgii, oboseală, greață, diaree, febră. Din păcate, reacțiile cutanate sunt însă cele mai frecvente afectând 74% dintre pacienți. Reacțiile sunt similare efectelor adverse cauzate de EGFRIs (epidermal growth factor receptor inhibitor) prin faptul că RAF este un mediator major al „EGFR signaling pathway”. Inhibarea căii MAPK a keratinocitelor poate conduce la moartea acestora, scăderea migrației celulare și inflamației cauzând efecte secundare dermatologice.

Erupții cutanate

Erupțiile cutanate pot să apară la 68% dintre pacienții care urmează tratament cu vemurafenib, 8% dintre acestea fiind de grad 3 ($\geq 50\%$ din suprafața corpului însoțite de prurit sau durere). [2,3]

Clinic se prezintă ca papule ce pot conflua în plăci de tip eritema-like afectând trunchiul și extremitățile cu respectarea capului și gâtului.[4] Cazurile grave se pot însoți de insuficiență renală acută. [5] Leziunile apar în primele luni de tratament, sunt dependente de doza administrată și dispar la reducerea sau întreruperea tratamentului. Aspectul histopatologic este cel al unei erupții eritematoase medicamentoase. [4]

Tratamentul în cazul erupțiilor de grad 1 constă în aplicarea de emoliente. Erupțiile de grad 2 și 3 asociate cu simptome pot fi controlate cu antihistaminice și topice cu steroizi (clasa II – III). Cazurile severe necesită tratament cu steroizi sistemici și/sau oprirea tratamentului. În caz de oprire a tratamentului după dispariția erupției vemurafenibul poate fi reintrodus administrându-se 25% din doza inițială. [6] În rarele cazuri de grad 4 este necesară internarea pacientului cu oprirea imediată a medicației și reechilibrarea hidroelectrolitică a acestuia.

Leziuni keratozice (carcinomul spinocelular, keratoacantomul și keratozele verucoase)

Inhibitorii RAF induc proliferarea keratinocitelor care prezintă un spectru clinic larg de la keratozele verucoase la carcinoamele spinocelulare invazive. Studii efectuate (7,8) au arătat o prevalență crescută a mutațiilor RAS în carcinoamele spinocelulare care apar la pacienții tratați cu inhibitori RAF, îndeosebi în leziunile care apar pe zone descoperite.

Keratozele verucoase se prezintă clinic ca papule keratozice albe răspândite pe zone extinse (zone fotoexpuse, dar și pe zone neexpuse la soare) apărând la 50% până la 86% dintre pacienții care urmează tratament cu vemurafenib [9,10], reprezentând leziunile scuamoproliferative cele mai frecvent întâlnite. Apar la ambele sexe îndeosebi la vârste mai înaintate după 36 de săptămâni de la începerea tratamentului cu incidență cea mai ridicată între săptămânile 6 și 12. [9] Histopatologic apar atipii celulare minime sau ușoare fără a fi prezente modificări citopatologice virale.

Carcinoame spinocelulare bine diferențiate apar la 20% până la 30% dintre pacienți [2,3] în primele 6 luni de tratament, îndeosebi între săptămânile 12 și 18, fiind afectați pacienții mai în vârstă. [10] Aspectul histopatologic al tumorilor este bine diferențiat cu absența acantolizei și aspect arhitectural de tip keratoacantom-like, în general cu atipii celulare reduse. [11]

Datorită aspectului clinic înșelător keratozele verucoase pot reprezenta leziuni premaligne necesitând să fie monitorizate cu atenție pentru a putea surprinde apariția de modificări sugestive de carcinom spinocelular (creștere rapidă, durere, eritem). [12] Alte leziuni precum veruci seboreice, veruci vulgare, keratoze actinice hipertrofice pot să apară în cursul tratamentului cu inhibitori RAF. [10]

Tratamentul keratozelor verucoase prin crioterapie este foarte eficient. Se mai pot folosi chiuretarea, electrodisecația, laserul cu CO₂, PDT, topice cu keratolitice, imiquimod, 5-Fluorouracilul, ingenol mebutat și excizia chirurgicală. În cazul carcinoamelor spinocelulare se recomandă excizia chirurgicală fără a fi necesară ajustarea dozei de vemurafenib sau dabrafenib. [2,3,13]. În cazul leziunilor multiple sau eruptive, excizia chirurgicală nu este indicată. Se poate utiliza în stadiile incipiente crioterapia, dar și topicele cu 5-Fluorouracil, asocierea 5-Fluorouracil cu acitretin [14], PDT [15] sau retinoizii aromatici în monoterapie. [16] Retinoizii nu afectează acțiunea inhibitorilor RAF. [17] Monitorizarea atentă a pacienților este necesară la 4-6 săptămâni pentru surprinderea apariției de noi leziuni.

Fotosensibilitate

Erupțiile cauzate de fotosensibilitate pot să apară din primele săptămâni la pacienții care urmează tratament cu vemurafenib. De obicei erupțiile sunt de gradul 2 și 3. În schimb dabrafenibul nu este asociat atât de frecvent cu fotosensibilitate datorită unei structuri chimice distincte. [18] Erupția fotosensibilă de grad 3 se caracterizează prin bule și eritem dureros care pot afecta activitățile zilnice. Pacienții prezintă o senzație de arsură la câteva minute după expunerea la soare cu apariția de arsuri grave în caz de expunere intensă.

Determinarea MED (doza minimă care produce eritem) poate fi indicată la pacienții care urmează tratament cu vemurafenib. [2] Pentru evitarea reacțiilor de fotosensibilitate se recomandă evitarea soarelui, folosirea de îmbrăcăminte, ecrane și creme fotoprotectoare.

Reacții de tip keratozis pilaris-like

Papule foliculare keratozice diseminate asemănătoare keratozei pilare pot să apară la aproximativ 33% dintre pacienții ce urmează tratament cu inhibitori RAF, acestea putând fi însoțite de prurit. [19,20]

Tratamentul constă în topice cu retinoizi, uree, alfa hidroxiacizi sau acid salicilic. În caz de prurit se pot utiliza topice cu steroizi (clasa II) și antistaminice. Erupecia se poate vindeca în decurs de săptămâni nefiind necesară întreruperea tratamentului cu inhibitori RAF.

Erupecii de tip eczema seboreica-like

Este vorba de o erupecie eritematoasă pruriginoasă trecătoare, localizată pe zonele seboreice și care poate să apară la începutul tratamentului cu inhibitori RAF.

Hiperkeratoze ale mâinilor și picioarelor

Dezvoltarea unei hiperkeratoze descuamative pe zone supuse frecării îndeosebi pe plante poate impune scăderea dozei de inhibitori RAF. [1]

Tratamentul constă în creșterea evitării expunerii la frecare și presiune impunându-se purtarea de pantofi largi, ortopedici și mănuși căptușite. În cazul hiperkeratozei de grad 1 este suficientă utilizarea de emoliente și keratolitice. În schimb în hiperkeratozele de grad 2 se administrează topice cu steroizi (clasa VII), anestezice locale și antiinflamatorii nesteroidice pentru că în cazurile de grad 3 să se folosească șosete antiseptice sau se impune întreruperea tratamentului.

Paniculite

Inhibitorii RAF pot induce paniculite lobulare care apar pe membrele superioare și inferioare putând fi asociate cu artralgiile. [21] În caz de durere intensă este necesară reducerea sau chiar întreruperea tratamentului cu inhibitori RAF. [4] De obicei însă la majoritatea pacienților simptomele se

ameliorează în timpul tratamentului nefiind necesară întreruperea acestuia. Tratamentul cu antiinflamatorii nesteroidice ameliorează simptomele.

Leziuni melanocitare

Inhibitorii RAF pot induce modificări ale nevilor nevoceulari preexistenți [22] sau apariția de noi nevi nevoceulari. [21] S-a descris chiar apariția unui al doilea melanoma primar în cursul tratamentului cu inhibitori RAF. [23] Se recomandă monitorizarea regulată a leziunilor melanocitare în cursul tratamentului cu inhibitori RAF.

Alte efecte secundare

Apariția timpurie a alopeciei necicatriciale de grad 2 se poate observa în cursul tratamentului cu inhibitori RAF. [2,21] Alopecia se poate asocia cu ondularea părului. [18] Tratamentul se efectuează cu minoxidil 2-5%.

Alte afecțiuni precum eritemul facial [19,21] dermatoze acantolitice [19], hiperkeratoza gingivală, a sânelui și vulvară [21], hidrosadenită supurativă [24], chiste epitermoide [21], recall dermatitis [25] pot fi observate la pacienții care urmează tratament cu inhibitori RAF.

Erupții morbiliforme

Acestea reprezintă efectul secundar cutanat cel mai frecvent întâlnit la pacienții care urmează tratament cu inhibitori MEK, apărând la 46% până la 70% dintre aceștia [26,27], fiind dependente de doza administrată. Apariția reacțiilor de grad 3 și 4 impun reducerea dozei sau oprirea temporară a tratamentului. [1]

Tratamentul erupțiilor morbiliforme cutanate constă în aplicarea de topice cu corticoizi (clasa III, IV) sau cure scurte cu corticoizi sistemici.

Erupții papulo-pustuloase

Debutul se face prin papule ce se transformă în pustule care pot conflua având localizarea pe cap, gât, porțiunea superioară a trunchiului și brațe. Erupția este însoțită de prurit uneori sever, eritem, zemuire, cruste existând posibilitatea suprainfecției cu stafilococ aureus. [28] Aspectul histopatologic este de foliculită supurativă cronică. Erupția apare în primele săptămâni de tratament creșterea dozelor putând agrava erupția.

Tratamentul preventiv al acestor erupții papulopustuloase se face cu topice cu steroizi, creme fotoprotectoare și administrarea profilactică a tetraciclinei. Erupțiile de grad 1 sunt tratate cu succes prin medicație topică cu antibiotice (clindamicina 1%), în schimb erupțiile de grad 2 și 3 ($\geq 10-30\%$ BSA, dureroase, pruriginoase și/sau suprainfectate) [3] necesită tratament cu antibiotice generale, tetraciclinele reprezentând prima opțiune datorită proprietăților lor antiinflamatorii. Isotretinoinul în doze mici (20-30 mg/zi) s-a dovedit eficient în tratarea acestor erupții. [20,24] Este necesară urmărirea atentă a pacienților datorită posibilității suprainfectării papulopustulelor cu stafilococ, în aceste cazuri fiind necesară efectuarea antibiogramei.

Xeroza

Uscăciunea pielii însoțită de prurit poate să apară din primele săptămâni de tratament cu inhibitori MEK. [31] Xeroza este mai accentuată pe extremitățile distale putând fi și generalizată. Tratamentul constă în aplicarea de emoliente și creme antipruriginoase.

Alopecia

Alopecia poate afecta 17% dintre pacienții ce urmează tratament cu inhibitori MEK. Aceasta este de obicei de grad 1 și rar de grad 2 sau 3 [29], apărând de obicei în luna a doua sau a treia de la începerea tratamentului cu inhibitori MEK. Părul crește mai greu, devine fin, fragil și creț. Genele devin mai lungi și mai groase (trichomegalie) [30] la fel ca și sprâncenele.

Alte reacții secundare

Hiperpigmentarea cutanată, depigmentarea părului, telangiectaziile și paronichia pot să apară în cursul tratamentului cu inhibitori MEK. [28,31] Tratamentul paronichiei constă în băi cu antiseptice, antibiotice locale și sistemice conform antibiogramei.

Ipilimumab

Ipilimumabul este un anticorp monoclonal care se leagă de CTLA4. Adițional activității antitumorale ipilimumabul activează mecanisme imune

ducând la o creștere a răspunsului imun împotriva funcțiilor celulare native dând naștere la efecte secundare autoimune.

Reacții adverse la ipilimumab apar la 64,2% dintre pacienți, iar la 10% până la 15% dintre aceștia reacțiile sunt severe. Dermatitele, pruritul, enterocolitele și hepatitele sunt cele mai frecvente. [32] Mai puțin obișnuite sunt hipofizitele, uveitele, neuropatiile și sindromul Guillain-Barre. [33,34]

Reacțiile adverse cutanate apar la 3-4 săptămâni după începerea tratamentului, urmate la 6 săptămâni de cele gastrointestinale și hepatice, iar la 9 săptămâni de cele endocrine. [35] Aceste reacții depind de doza administrată și sunt corelate cu eficiența ipilimumabului, dispărând la întreruperea acestuia. [36]

Erupțiile morbiliforme pruriginoase reprezintă cele mai frecvente manifestări cutanate afectând partea proximală a membrelor, trunchi și uneori cap fiind asociate uneori cu eozinofilie sanguină. [37] Histopatologic se remarcă un infiltrat dermal predominant limfocitar CD4, cu prezența și de eozinofile și rare celule diskeratozice. Se constată și o ușoară spongioză. [38] Mai rar se pot întâlni prurigo nodular, erupții lichenoide sau papulopustuloase, ulceratii ce pot mima pyoderma gangrenosum, fotosensibilitate și recall dermatitis. [39] Reacții de grad 3 și 4 sunt rar întâlnite incluzând necroliza toxică epidermică și reacții medicamentoase cu eozinofilie și afectare sistemică (DRESS). [38]

Tratamentul depinde de severitatea erupției. De obicei cremele cu corticoizi și antihistaminicile sunt suficiente, nefiind necesară întreruperea tratamentului. În cazurile severe se folosesc corticoizi sistemici precum prednison 1-2 mg/kg, iar în cazul prezenței leziunilor necrotice, buloase sau hemoragice administrarea ipilimumabului trebuie oprită.

Inhibitori PD-1

Inhibitorii sunt reprezentați de nivolumab și pembrolizumab, aceștia ducând la creșterea ratei de supraviețuire $\leq 41\%$ și la un răspuns obiectiv $\leq 28\%$ dintre pacienți [44,41], ducând totodată și la regresia tumorilor la pacienții la care acestea au progresat sub tratament cu ipilimumab. [41]

Efectele adverse sunt similare ipilimumabului. [40] Sechelele cutanate ale tratamentului cu inhibitori PD-1 sunt reprezentate de vitiligo, erupții cutanate variate și prurit.

Interferonul alfa

Interferonul alfa poate fi utilizat ca tratament adjuvant în melanomul de stadiu II și III. Cele mai frecvente efecte secundare ale terapiei cu interferon sunt reprezentate de sindromul pseudogripal (febra, frisoane, cefalee, astenie, dureri musculare și articulare), inflamație la locul injecției, inapetență, greață, vărsături, stare de tristețe sau depresie, scăderea leucocitelor și creșterea enzimelor hepatice.

Dacarbazina

Dacarbazina este utilizată în continuare ca monoterapie în tratamentul melanomului nerezecabil și metastatic. Efectele secundare care apar în cursul tratamentului cu dacarbazină sunt creșterea riscului la infecții, sindrom pseudogripal (febra, frisoane, cefalee, artralgiile, mialgiile), dispnee, tahicardie, inflamație la locul injecției, ulcerării și sângerări ale mucoasei nazale, vaginale, rectale și a gingiilor, oboseală, modificări ale gustului, inapetență, greață, vărsături, diaree, fotosensibilitate, alopecie temporară și subțierea firului de păr, amenoree.

Bibliografie

1. Dhomen N, Marais R. BRAF signaling and targeted therapies în melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23:529-545.
2. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib în melanoma with BRAF V600E mutație. *N Engl J Med.* 2011;364:2507-2516.
3. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibiție de mutație, activată BRAF în metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363:809-819.
4. Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop JA, Gore ME, Latarkin J, Fearfield L. Cutaneous adverse events associated with vemurafenib în patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-related skin toxicities. *Br J Dermatol.* 2012;167:987-994.
5. Regnier-Rosencher E, Lazareth H, Gressier L, Avril MF, Thervet E, Dupin N. Acute kidney injury în patients with severe rash on vemurafenib treatment for metastatic melanomas *Br J Dermatol.* 2013;169:934-938.

6. Datapharm web site. Roche, Zelboraf 240 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics. Available at: http://www.ema.europa.eu/medicines/humans/EP/Zelboraf/zelboraf_240mg_film-coated-tablets_en. Accessed August 24, 2014.
7. Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature*. 2010;464:431-435.
8. Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S, et al. Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell*. 2010;140:209-221.
9. Falchook GS, Rady P, Hymes S, et al. Merkel cell polyomavirus and HPV-17 associated with cutaneous squamous cell carcinoma arising in a patient with melanoma treated with the BRAF inhibitor dabrafenib. *JAMA Dermatol*. 2013; 149:322-326.
10. Anforth RM, Blumetti TC, Kefford RF, et al. Cutaneous manifestations of dabrafenib (GSK2118436): a selective inhibitor of mutant BRAF in patients with metastatic melanoma. *Br J Dermatol*. 2012;167:1153-1160.
11. Harvey NT, Millward M, Wood BA. Squamoproliferative lesions arising in the setting of BRAF inhibition. *Am J Dermatopathol*. 2012;34:822-826.
12. Anforth R, Fernandez-Penas P, Long GV. Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. *Lancet Oncol*. 2013;14:e11-e18.
13. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:358-365.
14. LaPresto L, Cranmer L, Morrison L, Erickson CP, Curiel-Lewandrowski C. A novel therapeutic combination approach for treating multiple vemurafenib-induced keratoacanthomas: systemic acitretin and intralesional fluorouracil. *JAMA Dermatol*. 2013;149:279-281.
15. Alloo A, Garibyan L, LeBoeuf N, et al. Photodynamic therapy for multiple eruptive keratoacanthomas associated with vemurafenib treatment for metastatic melanoma. *Arch Dermatol*. 2012;148:363-366.
16. Anforth R, Blumetti TC, Mohd Affandi A, Fernandez-Penas P. Systemic retinoid therapy for chemoprevention of nonmelanoma skin cancer in a patient treated with vemurafenib. *J Clin Oncol*. 2012;30:e 165-e167.
17. Sachse MM, Wagner G. Clearance of BRAF inhibitor-associated keratoacanthomas by systemic retinoids. *Br J Dermatol*. 2014;170:475-477.
18. Mandala M, Massi D, De Giorgi V. Cutaneous toxicities of BRAF inhibitors: clinical and pathological challenges and call to action. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88:318-337.
19. Huang V, Hepper D, Anadkat M, Cornelius L. Cutaneous toxic effects associated with vemurafenib and inhibition of the BRAF pathway. *Arch Dermatol*. 2012;148:628-633.
20. Wang CM, Fleming KF, Hsu S. A case of vemurafenib-induced keratosis pilaris-like eruption. *Dermatol Online J*. 2012;18:7.

21. Boussemart L, Routier E, Mateus C, et al. Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients. *Ann Oncol*. 2013;24:1691-1697.
22. Haenssle HA, Kraus SL, Brehmer F, et al. Dynamic changes in nevi of a patient with melanoma treated with vemurafenib: importance of sequential dermoscopy. *Arch Dermatol*. 2012; 148:1183-1185.
23. Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, et al. Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in patients with advanced melanoma undergoing selective BRAF inhibition. *J Clin Oncol*. 2012;30:2375-2383.
24. Ma L, Dominguez AR, Collins GR, Kia KF, Cockerell CJ. Hidradenitis suppurativa, eruptive melanocytic nevi, and keratosis pilaris-like eruption in a patient treated with vemurafenib. *Arch Dermatol*. 2012;148:1428-1429.
25. Boussemart L, Boivin C, Claveau J, et al. Vemurafenib and radiosensitization. *JAMA Dermatol*. 2013;149:855-857.
26. Adjei AA, Cohen RB, Franklin W, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral, small-molecule mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor AZD6244 (ARRY-142886) in patients with advanced cancers. *J Clin Oncol*. 2008;26:2139-2146.
27. Banerji U, Camidge DR, Verheul HM, et al. The first-in-human study of the hydrogen sulfate (HYD-sulfate) capsule of the MEK1/2 inhibitor AZD6244 (ARRY-142886): a phase I open-label multicenter trial in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16:1613-1623.
28. Balagula Y, Barth Huston K, Busam KJ, Lacouture ME, Chapman PB, Myskowski PL. Dermatologic side effects associated with the MEK1/2 inhibitor selumetinib (AZD6244, ARRY-142886). *Invest New Drugs*. 2011;29:1114-1121.
29. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012;367:107-114.
30. Zimmer L, Livingstone E, Hillen U, Domkes S, Becker A, Schadendorf D. Panniculitis with arthralgia in patients with melanoma treated with selective BRAF inhibitors and its management. *Arch Dermatol*. 2012;148:357-361.
31. Desar IM, Bovenschen HJ, Timmer-Bonte AJ, et al. Case studies showing clinical signs and management of cutaneous toxicity of the MEK1/2 inhibitor AZD6244 (ARRY-142886) in patients with solid tumours. *Acta Oncol*. 2010;49:110-113.
32. Zimmer L, Vaubel J, Livingstone E, Schadendorf D. Side effects of systemic oncological therapies in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10:475-486.
33. Bakacs T, Mehrishi JN, Szabo M, Moss RW. Interesting possibilities to improve the safety and efficacy of ipilimumab (Yervoy). *Pharmacol Res* 2012;66:192-7.
34. Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2011;17:6958-62.
35. Hodi FSM, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363:711-723.

36. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:2443-2454.
37. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364: 2517-2526.
38. Jaber SH, Cowen EW, Haworth LR, Booher SL, Berman DM; Rosenberg SA, et al. Skin reactions in a subset of patients with stage IV melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 monoclonal antibody as a single agent. *Arch Dermatol* 2006;142:166-72.
39. Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PloS One*. 2013;8:e53745.
40. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366: 2443-2454.
41. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369: 134-144.