

EVALUAREA PREOPERATORIE A GROSIMII MELANOMULUI

LOREDANA UNGUREANU¹, RODICA COSGAREA¹

¹Spitalul Clinic Județean de Urgență, Clinica Dermatologie, Cluj-Napoca

Rezumat

Melanomul cutanat (MC) este cancerul de piele cu prognosticul cel mai prost. Grosimea melanomului, calculată prin metoda Breslow, reprezintă principalul parametru utilizat pentru a stabili extensia marginilor chirurgicale și a selectării pacienților pentru efectuarea biopsiei ganglionului sentinelă. Au fost propuse în timp mai multe metode de evaluare preoperatorie a grosimii melanomului: palparea tumorii, sonografia de înaltă frecvență și dermatoscopia. În situația identificării preoperatorii cât mai exacte a grosimii Breslow, excizia ganglionului sentinelă ar putea fi realizată în același timp operator cu excizia tumorii primare.

Cuvinte cheie: melanom, evaluare preoperatorie, dermatoscopie, ganglion sentinelă.

PREOPERATIVE EVALUATION OF MELANOMA THICKNESS

Abstract

Cutaneous melanoma (CM) is the skin cancer type with the worst prognosis. Melanoma thickness measured according to the Breslow method represents the main parameter used to establish the width of surgical margins of excision as well as to select patients for sentinel lymphnode biopsy. Several methods were proposed for the preoperative evaluation of melanoma thickness: palpation of the tumor, high-frequency sonography and dermoscopy. In case of the accurate preoperative assessment of melanoma thickness, the sentinel lymphnode biopsy could be performed together with the primary excision of the tumor.

Keywords: melanoma, preoperative evaluation, dermoscopy, sentinel lymphnode.

Melanomul cutanat (MC) este cancerul de piele cu prognosticul cel mai prost. Cu toate că melanomul reprezintă doar aproximativ 2% dintre tumorile maligne cutanate, el determină aproximativ 75% dintre decesele cauzate de acestea. Măsurarea grosimii melanomului prin metoda Breslow reprezintă un predictor prognostic acurat, reproductibil și obiectiv [1]. Nivelul de invazie oferă informații prognostice suplimentare, de importanță particulară în melanoamele subțiri, dar este mai puțin reproductibil și predictiv pentru supraviețuire decât grosimea tumorală [2,3,4].

Grosimea melanomului, calculată prin metoda Breslow, reprezintă principalul parametru utilizat pentru a stabili extensia marginilor chirurgicale și a selectării

pacienților pentru efectuarea biopsiei ganglionului sentinelă. Aceasta din urmă reprezintă o tehnică relativ nouă, care se bazează pe o limfadenectomie selectivă, recunoscută a identifica acurat metastazele ganglionare în grupele ganglionare regionale, fără a fi necesară o evidare ganglionară totală [5]. În ceea ce privește punctul „graniță” al grosimii tumorale pentru a selecta pacienții în vederea realizării biopsiei ganglionului sentinelă, au fost propuse în literatură atât grosimea de 0,75 mm, cât și cea de 1,00 mm [5,6]. Totuși, grosimea de 0,75 mm pare a fi mai potrivită ca și punct graniță, ca o consecință a faptului că, virtual, nu se identifică ganglioni sentinelă pozitivi pentru leziunile mai subțiri. În contextul celor enunțate mai sus, evaluarea preoperatorie a grosimii melanomului poate juca un rol important în selecția pacienților care vor efectua biopsia ganglionului sentinelă, în vederea identificării celor cu ganglioni sentinelă pozitivi, pacienți care vor fi apoi supuși limfadenectomiei. În situația identificării

preoperatorii cât mai exacte a grosimii Breslow, excizia ganglionului sentinela ar putea fi realizată în același timp operator cu excizia tumorii primare, reducându-se la un singur act chirurgical cele două intervenții care se succed în mod obișnuit: excizia tumorii primare și excizia ganglionului sentinela.

Au fost propuse în timp mai multe metode de evaluare preoperatorie a grosimii melanomului: palparea tumorii, sonografia de înaltă frecvență și dermatoscopia.

Evaluarea clinică

Evaluarea preoperatorie a melanomului prin intermediul elevării clinice a fost obiectul a numeroase studii. Funk et al. și Kopf et al. au demonstrat existența unei corelații directe între papabilitatea și grosimea histologică a tumorii [7,8]. Taylor și Hughes au relevat posibilitatea corelației între elevația clinică și grosimea Breslow; conform acestora, melanoamele plane, palpabile și nodulare, corespund unei grosimi histologice mai mici de 0,76 mm, între 0,76 mm și 1,5 mm, respectiv mai mari de 1,5 mm [9]. Totuși, studii ulterioare nu au confirmat fiabilitatea acestei abordări clinice. Pritchard și Hughes au arătat o discrepanță mai mare de 25% în 35% dintre cazuri între estimarea clinică și histologică a grosimii tumorale. În 1996 O'Donnell et al. au confirmat corelația dintre palpabilitatea leziunii și grosimea histologică [10]. Totuși, ei au evidențiat de asemenea o corelație mai slabă între elevația clinică și grosimea Breslow, pentru melanoamele invazive mai subțiri de 1 mm. În acest studiu, prezența unei leziuni plane era predictibilă pentru un melanom sub 1 mm grosime în 100% din cazuri, dar leziunile palpabile continuau să aibă o probabilitate de 67% de a fi „subțiri”. Metoda clinică sugerată de Taylor și Hughes pentru evaluarea grosimii melanomului permite o clasificare corectă în doar 52% din cazuri. Astfel, cu excepția leziunilor plane, care prezic invariabil melanoame mai subțiri de 0,76 mm grosime, leziunile palpabile și mai rar cele nodulare pot să fie în continuare „subțiri”. Explicația ar putea fi reprezentată de prezența unui infiltrat inflamator dens, de desmoplasie sau de asocierea unui nev în contextul melanomului.

Evaluarea prin sonografie de înaltă frecvență

Utilizarea sonografiei de înaltă frecvență reprezintă o metodă non-invazivă de evaluare preoperatorie a grosimii melanomului, prin care aproximativ 75-85% din cazuri sunt corect clasificate în ceea ce privește grosimea Breslow [11]. Totuși, precizia sonometriei tinde să crească odată cu creșterea grosimii tumorii. În plus, s-a observat o corelație scăzută între sonografie și histopatologie la o grosime cuprinsă între 0,76-1,50 mm [12]. Motivele diferențelor între măsurătorile histologice și sonometrice sunt reprezentate de măsurători incorecte, rezoluție insuficientă a aparatului și imposibilitatea discriminării prin sonometrie a infiltratului inflamator subcutan și a remanenței

celulelor nevice în proximitatea tumorii [12]. În plus, aplicarea unei presiuni inadecvate asupra tumorii poate reduce grosimea acesteia. Costul crescut al aparatului și necesitatea unei competențe pentru această metodă o fac impracticabilă pentru majoritatea dermatologilor [13].

Evaluarea dermatoscopică

Dermatoscopia este o tehnică in vivo, non-invazivă care permite clinicianului vizualizarea structurilor morfologice în leziunile pigmentate, structuri care au corespondent histologic bine definit. Numeroase studii au demonstrat că dermatoscopia îmbunătățește capacitatea de a diferenția leziunile benigne de cele maligne, contribuind la diagnosticul precoce al melanomului [14]. Mai mult, studii recente demonstrează capacitatea dermatoscopiei de a evalua preoperator grosimea melanomului [4,5,13,14].

Criterii dermatoscopice de progresie a melanomului

Datorită faptului că diferitele etape evolutive ale melanomului se caracterizează prin pattern-uri histopatologice specifice, Argenziano și colab. au selectat corespondențele lor dermatoscopice, încercând să stabilească acele caracteristici dermatoscopice care permit aprecierea preoperatorie a grosimii melanomului [14]. S-a observat că frecvența de apariție a unor caracteristici dermatoscopice este fie direct proporțională [ariile gri-albastre sau vâlul gri-albăstrui, striurile radiare și pattern-ul vascular neregulat], fie invers proporțională [rețeaua pigmentară] cu grosimea melanomului. Diferența în ceea ce privește frecvența de apariție a acestor caracteristici dermatoscopice a fost semnificativă statistic [5]. Aceste rezultate sunt consecința unei corelații puternice între criteriile dermatoscopice și modificările histopatologice dependente de progresia melanomului.

În melanom, *rețeaua pigmentară*, expresie a creștelor papilare pigmentate, este neregulată, proeminentă și lărgită datorită hiperplaziei melanocitare atipice de-a lungul joncțiunii dermo-epidermice. Studiile arată că acest criteriu dermatoscopic apare mai frecvent în fazele incipiente ale melanomului, fiind prezent cu o frecvență mai redusă în melanoamele groase, probabil datorită pierderii creștelor papilare care apare odată cu progresia tumorii. *Striurile radiare, pseudopodele, extensiile neregulate* sunt morfologic diferite, dar au corespondent histopatologic similar, reprezentat de cuiburile de melanocite confluențe, radiale la nivel joncțional. Procentul de apariție al acestor caracteristici dermatoscopice crește de la 6% în melanoamele in situ la 44% în melanoamele invazive [5].

Ariile gri-albastre sau vâlul gri-albăstrui sunt expresia melanocitelor pigmentate sau a melanofagelor din dermul reticular mijlociu. Aceste structuri dermatoscopice apar cu frecvență mai mare în melanoamele groase, fiind prezente în 100% din melanoamele peste 1,50 mm grosime, probabil datorită infiltrării melanocitare neoplazice a dermului reticular mijlociu. În contrast, ariile gri-albastre

pot fi observate în 18% din melanoamele in situ și se presupune că se datorează prezenței unui număr crescut de melanofage în derm. Cu toate că ariile gri-albastre sau vâlul gri-albăstrui pot prezenta variații morfologice și cromatice, aceste structuri dermatoscopice s-au dovedit a avea cea mai bună performanță diagnostică în detectarea melanoamelor mai groase de 0,75 mm, cu o sensibilitate de 89% și o specificitate de 74%. Valoarea predictivă negativă de 90% demonstrează probabilitatea scăzută de rezultate fals-negative ale acestei metode [14].

Pattern-ul vascular este observat în interiorul zonelor de regresie, precum și în melanoamele mai puțin pigmentate. Se poate prezenta sub diferite aspecte: 15-19% dintre melanoame prezintă vase liniare, neregulate, localizate în dermul reticular superior; 45% dintre melanoamele groase prezintă vase regulate, punctiforme localizate în dermul reticular mijlociu [5].

Ca urmare, rețeaua pigmentară și striurile radiare caracterizează faza de creștere radială a melanomului, în timp ce ariile gri-albastre sau vâlul alb-albăstrui și un pattern vascular punctiform indică implicarea dermului mijlociu și profund, caracterizând astfel faza de creștere verticală a tumorii [14].

Combinarea criteriilor clinice și dermatoscopice pentru evaluarea preoperatorie a grosimii melanomului

Combinarea criteriilor clinice și dermatoscopice poate crește acuratețea evaluării preoperatorii a grosimii melanomului, în comparație cu evaluarea clinică și dermatoscopică luate separat.

Argeziano și colab. au demonstrat că palpabilitatea melanomului, diametrul leziunii, ariile gri-albăstrui și rețeaua vasculară atipică pot sta la baza construirii unui algoritm de criterii care permite o predicție corectă a grosimii melanomului în 68% din cazuri în situația în care melanoamele au fost divizate în trei grupe de grosime (subțiri $\leq 0,75$ mm, intermediare 0,76-1,5 mm și groase $> 1,5$ mm) și în 89% din cazuri când melanoamele au fost subdivizate în două grupuri (sub sau peste 0,75 mm) [4].

Evaluarea preoperatorie a grosimii melanomului prin regula ABCD a dermatoscopiei

Regula ABCD a dermatoscopiei poate juca un rol nu numai în diferențierea leziunilor pigmentare benigne de cele maligne, dar și în evaluarea preoperatorie a grosimii melanomului [15]. Carli și colab. arată că scorul dermatoscopic total [TDS] al melanomului crește o dată cu grosimea leziunii și un scor de peste 6,80 permite detectarea melanoamelor mai groase de 0,75 mm cu o sensibilitate de 74%, o specificitate de 86%, o valoare predictivă pozitivă de 79%, o valoare predictivă negativă de 82% și o acuratețe diagnostică de 62% [13].

Posibilul mecanism al relației dintre TDS și grosimea melanomului se bazează pe corelația dintre dermatoscopie și structurile morfologice histopatologice [16]. În timpul progresiei melanomului, apariția diferitelor pattern-uri histopatologice specifice modifică profilul dermatoscopic

al leziunii. De exemplu, prezența melanofagelor pigmentate și/sau a melanocitelor în dermul reticular mijlociu, precum și apariția de arii de regresie în melanom cu fibroplazie, melanofage și telangiectazii, determină aspectul dermatoscopic de arii gri-albastre și arii albe, cicatriciale cu „peppering”. Creșterea TDS, observată odată cu invazia dermului cu celule melanomatoase, pare a fi legată de creșterea scorului marginilor [B], un număr mai mare de culori [C] și structuri dermatoscopice diferite [D].

Un TDS $< 5,50$ a fost observat exclusiv în melanoamele in situ și în cele incipient invazive cu o grosime Breslow sub 0,75 mm. Un TDS $< 6,80$ caracterizează cel mai frecvent melanoamele subțiri ($\leq 0,75$ mm), în timp ce un TDS $> 6,8$ a fost observat în majoritatea melanoamelor mai groase de 0,75 mm. Diferențele observate au fost semnificative statistic [13].

În ceea ce privește criteriile de calculare a TDS, s-a observat că asimetria în ambele axe este prezentă în marea majoritate a leziunilor, indiferent de grosime (84% dintre melanoamele $\leq 0,75$ mm și 100% dintre melanoamele $> 0,75$ mm). În contrast, scorul atribuit marginilor leziunii, numărului de culori și diferitelor structuri dermatoscopice crește odată cu grosimea leziunii [13].

Unul dintre cele mai importante scopuri clinice ale evaluării preoperatorii a melanomului este reprezentat de diferențierea melanoamelor subțiri ($\leq 0,75$ mm) de cele groase ($> 0,75$ mm), în vederea realizării tehnicii ganglionului sentinela. Dacă se alege un punct graniță de 5,50 al TDS virtual, toate melanoamele $> 0,75$ mm sunt detectate (sensibilitate de 100%), fără risc de rezultate fals negative (valoare predictivă negativă de 100%), dar specificitatea mică de 35% face această metodă nepotrivită pentru utilizarea clinică (frecvență mare de melanoame subțiri fals pozitive). Un punct graniță de 6,80 pare a fi mai potrivit pentru a diferenția între melanoamele subțiri și groase cu o sensibilitate de 74%, o specificitate de 86% și o acuratețe diagnostică de 62% [13].

Avantajele utilizării metodei ABCD a dermatoscopiei derivă din faptul că această metodă poate fi ușor învățată și aplicată, oferind o abordare simplificată în comparație cu clasică analiză a pattern-ului.

Dermatoscopia, a cărei utilitate în îmbunătățirea acurateții diagnostice a leziunilor pigmentare a fost confirmată în literatura internațională, poate juca un rol și în evaluarea preoperatorie a grosimii histopatologice, principalul parametru utilizat pentru a stabili extinderea marginii de rezecție și în selectarea pacienților care se pretează la biopsierea ganglionului sentinela. Au fost propuse trei abordări dermatoscopice: analiza pattern-ului, combinarea criteriilor clinice cu cele dermatoscopice și utilizarea TDS. Performanța diagnostică este, totuși, departe de 100%. Ca urmare, sunt necesare studii suplimentare care să verifice aplicabilitatea acestor metode în vederea optimizării abordării chirurgicale [5].

Bibliografie

1. Breslow A. Tumor thickness, level of invasion, and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1975;182:572-5
2. Kelly JW, Sagebiel RW, Clyman S, Blois MS. Thin level IV malignant melanoma: a subset in which level is the major prognostic indicator. *Ann Surg* 1985;202:98-103.
3. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, et al. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Ann Surg* 1978;188:732-42.
4. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P et al. Clinical and dermoscopic criteria for the preoperative evaluation of cutaneous melanoma thickness. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:61-8.
5. De Giorgi V, Carli P. Dermoscopy and preoperative evaluation of melanoma thickness. *Clin Dermatol* 2002;20:305-308.
6. Class LF, Fenske NA, Messina JL, et al. The role of selective lymphadenectomy in the management of patients with malignant melanoma. *Dermatol Surg* 1995;21:979-83.
7. Funk W, Schmoeckel C, Holzel D, Braun-Falco O. Prognostic classification of malignant melanoma by clinical criteria. *Br J Dermatol* 1984;111:129-38
8. Kopf AW, Welkovich B, Frankel RE, et al. Thickness of malignant melanoma: global analysis of related factors. *J Dermatol Surg Oncol* 1987;13:345-90.
9. Taylor BA, Hughes LE. A policy of selective excision for primary cutaneous malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 1985;11:7-13.
10. O'Donnell BF, Marsden JR, O'Donnell CA, et al. Does palpability of primary cutaneous melanoma predict dermal invasion? *J Am Acad Dermatol* 1996;34:632-7.
11. Dummer W, Blaheta HJ, Bastian BC, et al. Preoperative characterization of pigmented skin lesions by epiluminescence microscopy and high-frequency ultrasound. *Arch Dermatol* 1995;131:279-85.
12. Hoffman K, El Gammal S, Matthes U, Altmezer P. Digital 20 MHz ultrasonography of the skin as a tool in preoperative diagnostics. *Z Hautkr* 1989;64:851-8.
13. Carli P, De Giorgi V, Palli D, et al. Preoperative assessment of melanoma thickness by ABCD score of dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:459-466.
14. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P et al. Epiluminescence microscopy: Criteria for cutaneous melanoma progression. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:68-74.
15. Kittler H, Selteneheim M, Dawid M, et al. Morphologic changes of pigmented skin lesions: a useful extension of the ABCD rule of dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:558-62.
16. Yadav S, Vossaert KA, Kopf AW, et al. Histopathologic correlates of structures seen on dermoscopy [epiluminescence microscopy]. *Am J Dermatopathol* 1993;15:297-305.