

Referate generale

Chirurgia (2011) 106: 301-308
Nr. 3, Mai - Iunie
Copyright© Celsius

Actualități în tratamentul chirurgical al melanomului malign cutanat

A. Sandru¹, C.I. Bordea¹, S.C. Voinea¹, M. Gherghe², P. Albert², I. Condrea³, A. Blidaru¹

¹Clinica de Chirurgie Oncologică II, Institutul Oncologic, București, România

²Departamentul de Medicină Nucleară, Institutul Oncologic, București, România

³Departamentul de Anatomie Patologică, Institutul Oncologic, București, România

Rezumat

Melanomul malign este o boală cu o evoluție greu de prevăzut. Depistat în stadiul I și II are șanse mari de vindecare, dacă este corect tratat: biopsie excizională cu margini de siguranță armonizate cu grosimea tumorii. Limfoscintigrafia cu identificarea și biopsierea ganglionului sentinelă a devenit obligatorie pentru stadializarea melanomului malign, rolul limfadenectomiei de completare urmând a fi tranșat de publicarea datelor MSLTII (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II). Ganglionul sentinelă este analizat prin tehnici din ce în ce mai sofisticate (RT-PCR) pentru a depista inclusiv celule tumorale izolate, a căror semnificație clinică însă nu se cunoaște deocamdată. Apariția metastazelor este un fenomen dramatic pentru că atât chimioterapia cât și radioterapia sau terapia biologică au rezultate modeste. Singura modalitate terapeutică care poate crește supraviețuirea în această situație este chirurgia adresată unor pacienți atent selectați.

Cuvinte cheie: melanom malign, tratament chirurgical, ganglion sentinelă

Abstract

Latest approaches in the surgical treatment of cutaneous malignant melanoma

Malignant melanoma is a disease with an unpredictable evolution. Detected in stage I and II has a great chance to cure, if it is correctly treated: excisional biopsy with safety margins in accordance with tumor thickness. Lymphoscintigraphy with sentinel node identification and biopsy became compulsory for staging malignant melanoma, the role of complete lymphadenectomy would be established by publishing the MSLTII data. The sentinel node is analysed using more and more sophisticated techniques (RT-PCR) in order to detect isolated tumoral cells, although their clinical significance is not known yet. Metastases occurrence is a dramatic phenomenon because chemotherapy, radiotherapy or biologic therapy have insignificant results. The only therapeutic modality which may increase survival in this situation is surgery for some carefully selected patients.

Key words: malignant melanoma, surgical treatment, sentinel lymph node biopsy

Correspondență: Dr. Angela Sandru
Clinica de Chirurgie Oncologică II,
Institutul Oncologic București
Șos Fundeni 252, București, Sector 2, România
E-mail: cr.sandru@gmail.com

Introducere

Cancerul de piele este cel mai răspândit cancer în întreaga lume, cu o incidență care se dublează la fiecare 15-20 ani (1). În SUA tumorile maligne ale pielii reprezintă în jur de 40% din totalul neoplaziilor diagnosticate (2), 1 din 5 americani

dezvoltând cel puțin un cancer de piele în cursul vieții (3).

Din multiplele forme anatomopatologice de cancer de piele, melanomul malign (MM) nu reprezintă decât 5%. Cu toate acestea, este răspunzător de 79% din decesele cauzate de neoplaziile cutanate (3). MM constituie în multe țări o problemă de sănătate publică, pentru că incidența sa a crescut în mod constant în ultimii 30 de ani, cu o rată anuală de 3-7% pentru populația europeană de ambele sexe (6,7). Incidența cea mai mare a MM este în Australia unde frecvența de apariție este de 1 la 34 de femei și 1 la 25 de bărbați (7).

Am prezentat aceste date epidemiologice în încercarea de a explica interesul pe care lumea medicală îl acordă acestei neoplazii. S-au proiectat trialuri multicentrice pentru a stabili tratamentul optim în diverse stadii ale bolii. Cu toate acestea există multiple controverse care așteaptă să fie rezolvate.

Tratamentul chirurgical al tumorii primare

În ciuda divergențelor dintre dermatologi, chirurghi și oncologi privind tratamentul MM, există un aspect asupra căruia toți sunt de acord: ablația chirurgicală a tumorii primare poate avea caracter curativ dacă este aplicată precoce și corect. La ce se referă precoce? Intervenția chirurgicală să fie efectuată în stadiul I (T1N0M0, T2aN0M0) și II (T2bN0M0, T3N0M0, T4N0M0), cand boala este localizată. Dacă MM nu a metastazat probabilitatea ca îndepărtarea leziunii primare să fie curativă e foarte mare (19), asigurând supraviețuiri la 10 ani de 92% în stadiul I și respectiv 50% în stadiul IIC (18). Termenul corect presupune respectarea marginilor de rezecție laterală și profundă sugerate de trialurile internaționale efectuate până în prezent.

Extirparea tumorii primare se realizează prin biopsie excizională urmată în majoritatea cazurilor de închiderea per primam a defectului cutanat rezultat. Biopsia excizională are un dublu rol: atât stabilirea diagnosticului de certitudine cât și stadializarea elementului T.

Pentru tratamentul MM localizat "gold standard"-ul autorilor anglo-americani îl reprezintă excizia largă a tumorii primare. Numai că aprofundarea cunoștințelor privind modalitatea de metastazare a MM a dus la modificarea sensului acestei noțiuni. De unde inițial excizia largă presupunea extirparea circumferențială a cel puțin 5 cm de țesut macroscopic sănătos peritumoral, acum aceeași expresie implică excizia a max. 2-3 cm de țesut perilezional, în funcție de

grosimea tumorii primare. Această schimbare de atitudine s-a produs după anii 70 prin inițierea unor studii clinice comparative. Cele 6 studii prospective randomizate, ale căror rezultate au fost publicate, au permis stabilirea distanței optime la care se practică incizia față de limita macroscopică a tumorii primare (Tabel 1). Rolul acestei margini de siguranță este de a îndepărta complet atât tumora primară cât și eventualele celule melanice care ar fi putut migra în țesutul peritumoral (17).

Cel mai important factor de prognostic pentru MM localizat este indicele Breslow (8), respectiv grosimea (înălțimea) tumorii primare măsurată în mm de la stratul granular al epidermului supraiacent până la cea mai profundă celulă din derm considerată a fi malignă (9). Indicele Breslow stă la baza stadializării TNM a tumorii primare conform AJCC. Și tot indicele Breslow este cel care orientează chirurul în legatură cu amploarea exciziei – Tabel 1 (10, 11):

Niciunul din trialurile efectuate până în prezent nu a demonstrat vreun beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea globală și supraviețuirea fără semne de boală pentru o rezecție mai largă decât cele deja prezentate. Totuși într-o metaanaliză a datelor publicate până în prezent, efectuată de Balch și colab. (Cochrane Database System Review 2009), s-a constatat că rezecția largă (> 3 cm) favorizează supraviețuirea fără recidivă comparativ cu rezecția cu margini mai înguste (< 2 cm), însă rezultatele nu au atins semnificație statistică. Există 2 studii anatomopatologice mari care au demonstrat că prezența de țesut tumoral rezidual semnificativ este puțin probabilă în absența identificării macroscopice a acestuia în specimenul de ansamblu (20, 21).

Excizia largă a tumorii primare presupune și ridicarea țesutului gras subcutanat până la fascia mușchiului subiacent, fără a o include însă (12). Nu s-a demonstrat că o rezecție în profunzime mai extinsă, incluzând fascia sau fibre musculare, ar aduce vreun beneficiu privind riscul de recidivă locală (12,13).

La nivelul extremităților axul lung al inciziei e indicat să fie paralel cu axul lung al corpului în direcția drenajului limfatic, pentru a scădea riscul de limfedem (12). Pentru a obține o sutură plană, fără inesteticele "urechi de câine" la capetele plăgii, e necesar că axul lung al inciziei să fie de cel puțin 3 ori mai mare decât axul scurt.

Biopsia incizională și biopsia prin ciupire (punch biopsy) nu sunt admise decât pentru leziuni ce nu pot fi îndepărtate complet prin biopsie excizională, fie datorită localizării particulare (scalp, față), fie datorită dimensiunilor mari (3, 12). Deși există opinii conform cărora biopsia incizională nu influențează negativ nici riscul de recidivă locală și nici

Tabelul 1. Margini de rezecție

Indicele Breslow	Trialul Marea Britanie	Trialul WHO	Trialul Australian	Trialul Suedez
In situ	2-5 mm	5 mm	5 mm	2 cm
< 1 mm (T1)	1 cm	1 cm	1 cm	1 cm
1-2 mm (T2)	1-2 cm	1 cm	1 cm	1 cm
2.1-4 mm (T3)	2-3 cm (de preferat 2 cm)	2 cm	1 cm	2 cm
> 4 mm (T4)	2-3 cm (3 cm dacă e posibil)	2 cm	2 cm	2 cm

supraviețuirea (11,14,16), ea nu este totuși recomandată decât în cazuri excepționale (11,15).

Tratamentul chirurgical al ganglionilor limfatici regionali

Tratamentul chirurgical al ganglionilor limfatici regionali în MM localizat este un subiect dezbătut de peste 100 de ani. În 1892 Herbert Snow susținea că tratamentul de ales în această boală este excizia largă a tumorii primare însoțită de limfadenectomia electivă a ganglionilor regionali.

La distanță de 100 de ani, în 1992, Morton și colab. prezintă o alternativă la limfadenectomia electivă și anume cartografierea limfatică intraoperatorie și biopsia ganglionului santinelă (GS). Superioritatea acestei tehnici constă în faptul că permite chirurgului vizualizarea directă a drenajului limfatic al tumorii primare până la bazinul ganglionar regional, cu identificarea primului ganglion la care ajunge limfa de la acest nivel, urmată de excizia și analiza sa.

În tehnica inițială, Morton a folosit injectarea intra-dermică peritumorală de isosulfan blu (24), ceea ce a permis identificarea GS la 82% dintre pacienți. Ulterior metoda s-a îmbunătățit prin introducerea limfoscintigrafiei cu tehniciu radioactiv în diverse combinații și localizarea GS cu ajutorul unei γ probe (25). Astăzi rata de identificare a GS în instituțiile cu tradiție în folosirea tehnicii ajunge la 98% când se utilizează doar radiotrasorul și 99% când se adaugă și colorantul vital (57).

În 1994 a fost inițiat un trial internațional multicentric prospectiv MSLT1 (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial 1) care își propunea să determine acuratețea tehnicii și eventualele beneficii terapeutice ale identificării și biopsierii GS. Până în 2002 au fost înrolați 1347 pacienți cu MM de grosime intermediară care au fost aleator împărțiți în 2 grupuri ce au avut parte de tratamente diferite:

- excizia largă a tumorii primare cu identificarea GS \pm limfadenectomie imediată în funcție de starea GS;
- excizia largă a tumorii primare urmată de supravegherea clinică și paraclinică a bazinului de drenaj și limfadenectomie terapeutică doar în momentul apariției semnelor clinice de invazie ganglionară.

S-au publicat o parte din concluziile acestui trial (22, 26,47):

- rata de identificare globală a GS a fost de 95,3%: 99% pentru inghină, 95% pentru axilă și 84% pentru cap și gât;
- supraviețuirea la 5 ani fără semne de boală a fost de 78% pentru pacienții cărora li s-a practicat excizia largă a tumorii primare urmată de limfoscintigrafie și biopsia GS, și de 73% pentru pacienții la care intervenția s-a rezumat doar la excizia largă.
- nu s-a înregistrat nici o diferență între cele 2 brațe ale trialului în ceea ce privește supraviețuirea globală.
- s-a constatat însă o diferență semnificativă în ceea ce privește supraviețuirea globală la 5 ani în grupul pacienților cu metastaze ganglionare în raport cu momentul aplicării limfadenectomiei regionale.

Pacienții cărora li s-a identificat un GS pozitiv și au fost supuși unei limfadenectomii complete imediate au avut o supraviețuire la 5 ani de 72,3% comparativ cu doar 52,4% pentru pacienții cărora li s-a efectuat o limfa-denectomie întârziată, de-abia când ganglionii regionali au devenit clinic metastatici.

De ce se acordă atâta importanță GS? Pentru ca studiile prospective și retrospective efectuate până în prezent au demonstrat că statusul GS este cel mai important determinant al supraviețuirii pacienților cu MM localizat (28). Biopsierea GS este considerată o metodă de stadializare a ganglionilor din bazinul limfatic regional și se practică în mod curent în cel puțin 2 tumori solide: melanomul malign și cancerul mamar. Tendința este de extindere a indicațiilor tehnicii și în alte tumori maligne (29):

- patologia neoplazică a tractului gastrointestinal: colon, stomac, esofag, pancreas, intestin subțire - tumori carcinoide;
- patologia neoplazică a sferei genitale feminine: col, endometru, vulvă;
- patologia neoplazică a sferei genitale masculine: prostată, penis (prima identificare a GS de către Cabanas în 1977);
- carcinoame spinocelulare noncutanate ale capului și gâtului: cavitate bucală, orofaringe.

În Institutul Oncologic București identificarea GS a început în anul 2003, până în prezent realizându-se peste 500 de astfel de intervenții. Se aplică în mod constant în melanomul malign și cancerul mamar, cu rezultate superpozabile peste cele din literatura internațională dar și în anumite cazuri de cancer vulvar, col uterin, colon și neoplazii ale sferei ORL.

În ciuda acceptării largi a acestei metode există încă unele aspecte care necesită clarificări:

- A. Cărora pacienți cu MM în stadiul I și II le este utilă identificarea GS?
- B. Care este relația temporală între ablația tumorii primare și identificarea GS?
- C. Cât de minuțioasă trebuie să fie examinarea anatomo-patologică a GS? La ce procedee ne limităm?
- D. Limfadenectomia de completare se practică tuturor pacienților cu GS pozitiv?

A. Indicele Breslow a permis stratificarea MM în 3 categorii cu potențial de metastazare diferit (Tabel 2) și în consecință cu prognostic și tratament diferit:

- MM subțiri, cu grosime sub 1 mm (T1);
- MM cu grosime intermediară, măsurând între 1-4 mm (T2, T3);

Tabelul 2. Corelația între statusul GS și grosimea T

Indice Breslow	% GS pozitiv (valoare medie)
<0,75 mm	0-2%
0,75 - 1 mm	5%
1 - 4 mm	20%
>4 mm	>40%

- MM groase având peste 4 mm (T4).

MM subțiri (T1), deși au un prognostic favorabil cu o supraviețuire la 5 ani de 95%, prezintă totuși un risc de recidivă locală și metastazare ce variază între 5% (30,31) și 15% (32), în funcție de durata intervalului de urmărire. La acești pacienți cu tumori având o grosime sub 1 mm s-au identificat celule maligne în GS doar într-un procent de 5-6% (29,41). Și atunci s-a ridicat întrebarea dacă merită aplicat acest procedeu cu toate implicațiile materiale și morbiditatea asociată, pentru selectarea a aproximativ 5% din pacienții cu T1 care au un prognostic nefavorabil? Răspunsul majorității autorilor a fost "NU", asociat însă cu un "DAR". Cu alte cuvinte nu trebuie aplicată tehnica GS pentru toate MM subțiri, ci trebuie descoperită acea sub-categorie cu risc crescut de metastazare. Într-un studiu efectuat de Jacobs și colab. (33), pe 65 de pacienți cu MM subțiri, nu s-au evidențiat celule maligne în GS în niciunul din cazurile cu o grosime a tumorii primare < 0,75 mm. Alți autori (34,35,36,40) au identificat metastaze oculte în GS în cazul MM cu indice Breslow sub 0,75 mm, însă extrem de rar $\approx 2,7\%$. Ținând cont de datele din literatură se considera ca aplicarea tehnicii în acesta situație nu este justificată. Agnese și colab. (37) au calculat ca identificarea și biopsierea GS la toți pacienții cu MM subțiri ar implica costuri enorme, ajungându-se la 900.000 USD pentru fiecare ganglion pozitiv descoperit.

În schimb pacienții cu MM subțiri cu o grosime între 0,75-1 mm, Clark IV sau V, cu un index mitotic $> 1/\text{mm}^2$, ulcerate, prezintă metastaze în GS în cel puțin 5% din cazuri (mergând până la 8% în alte studii) și pot beneficia de această tehnică (38,47).

În MM cu grosime intermediară (1-4 mm) probabilitatea de metastazare în GS crește putând ajunge până la 36%, cu o medie de 20% (39). Se consideră că acesta este grupul de pacienți care beneficiază cel mai mult de identificarea GS.

Pacienții cu MM groase (> 4 mm) au un prognostic nefavorabil: prezintă riscul de a dezvolta metastaze sistemice în 3 din 4 cazuri și au o supraviețuire la 10 ani cuprinsă între 50-68%, în cazul în care ganglionii regionali nu sunt invadați (18, 42). Acest grup de pacienți are un beneficiu redus din identificarea GS pentru că riscul existenței micrometastazelor sistemice concomitent cu cele din ganglionii regionali e foarte mare. Totuși și în acest caz se aplică tehnica pentru a permite pacienților cu GS pozitiv intrarea în trialuri clinice.

B. Identificarea GS se face cu cea mai mare precizie dacă se desfășoară în același timp operator cu excizia largă a tumorii primare (55). Există însă suficient de mulți pacienți cărora li se practică biopsia excizională într-o unitate și ulterior după primirea rezultatului anatomopatologic sunt îndrumați către un centru de referință. Există o oarecare reticență privind identificarea GS la un interval variabil după extirparea tumorii primare datorită întreruperii vaselor limfatice aferente cu posibilă distorsionare a drenajului. Există riscul ca traiectul limfatic vizualizat după injectarea pericatricială a radiotrasorului să nu mai corespundă drenajului limfatic al tumorii primare.

Studiul efectuat de Gamon și colab. (52) a demonstrat că identificarea GS după ablația tumorii primare este fezabilă și nu împiedică acuratețea procedurii. Totuși există unele excepții: excizii foarte largi care necesită pentru acoperire grefe cutanate sau lambouri rotative ce modifică drenajul limfatic.

C. Tehnica inițială descrisă de Morton presupunea analiza rapidă a GS la gheață, urmată în funcție de rezultat, de limfadenectomia de completare în același timp operator (24). Din ce în ce mai mulți specialiști (44,54,59) recomandă renunțarea la analiza intraoperatorie a GS la gheață din cel puțin 3 considerente:

- Pentru a limita pierderea de țesut limfatic: obținerea secțiunilor din specimenul congelat se poate însoți de pierderea de material ce ar putea conține micrometastaze.
- Pentru a evita eventualele distorsioni celulare ce pot apare în cursul procesului de topire a materialului congelat.
- Pentru a diminua riscul erorilor de interpretare care e mai mare pe secțiunile înghețate. Sensibilitatea examinării intraoperatorii a secțiunilor congelate din GS e foarte scăzută, în jur de 50% dar cu o specificitate ridicată, rezultate fals pozitive fiind rareori înregistrate (78). În majoritatea centrelor analiza la gheață a GS este folosită doar pentru confirmarea bolii metastatice intens sugerată de modificările macroscopice.

De aceea se recomandă ca GS să fie analizat pe secțiuni permanente, la parafina colorate cu hematoxină și eozină (HE) și prin imunohistochimie (IHC). Capacitatea de depistare a celulelor neoplazice de către cele 2 metode este diferită (29):

- HE permite identificarea unei celule maligne pe fundalul a 10.000 celule normale;
- IHC descoperă o celulă malignă din 100.000 celule normale.

Totți GS cu excepția celor evident invadați neoplazic macroscopic, trebuie să fie analizați și prin IHC. Gershenwald și colab. (45) au urmărit timp de 4 ani un lot de 243 de pacienți cu MM stadiul I și II ai căror GS au fost considerați negativi consecutiv examinării cu HE. Tuturor pacienților ce au dezvoltat recidive în bazinul limfatic deja disecat (4,1% în studiul lor) li s-au reanalizat GS prin IHC. Stupoare! 80% din GS prezentau de fapt micrometastaze în momentul diagnosticului, însă acestea nu au putut fi evidențiate de evaluarea histologică convențională.

Pacienții cu GS negativi prin tehnicile uzuale dezvoltă în proporție de 10-15% metastaze (45,48,49,50). Dintre acestea 6-9% sunt recidive în bazinului ganglionar explorat anterior (45,48) și etichetat drept liber de boală.

În absența analizei IHC a GS, între 12-15% din GS pozitivi vor fi catalogați drept negativi de tehnică cu HE (44,46,59,61). Aceasta ar putea explica într-o anumită măsură, procentul de recidive în bazine limfatice în care GS au fost declarați negativi prin colorarea cu HE.

La pacienții cu MM stadiul I și II, GS a fost considerat pozitiv în 20% din cazuri folosind HE și IHC. Totuși se pare că aceste tehnici subestimează numărul ganglionilor ce conțin

Tabelul 3. Corelații între încărcătura tumorală a GS, supraviețuire și recidivă locală

	HE	IHC	PCR	Supraviețuirea la 5 ani (%)	Rata recidivelor la 2 ani (%)
GS	+	+	+	35%	60-67%
	-	+	+	39%	40-50%
	-	-	+	82%	13-30%
	-	-	-	98%	2-9%

Adaptat după (60,78)

celule melanice maligne datorită acuității lor limitate (58). Folosirea reacției de polimerizare în lanț pentru a detecta ARNm al tirozinazei, o enzimă esențială în sinteza melaninei, a crescut procentul de GS pozitivi depistați. Astfel în 20-52% din GS declarați negativi prin HE și IHC s-au identificat transcripți ai tirozinazei cu ajutorul RT-PCR (58,61). Sensibilitatea crescută a acestei tehnici poate fi explicată prin faptul că:

- Teoretic permite analiza întregului ganglion fără erori de sampling (53).
- Poate identifica o celulă malignă pe un fundal de 1.000.000 celule normale (limfocite).

Metoda prezintă însă un procent mare de rezultate fals pozitive pentru că nu poate diferenția celulele maligne de nevi subcapsulari, macrofagele sau celulele dendritice încărcate cu celule melanice.

Shivers și colab (60) au studiat rata recidivelor la pacienții cu GS negativi prin HE și IHC, dar pozitivi prin RT-PCR, comparativ cu GS triplu negativi. Doar 2% din pacienții cu GS triplu negativi au dezvoltat recidive în timp ce 13% din pacienții cu GS pozitivi prin RT-PCR au recidivat. În literatură supraviețuirea globală la 5 ani este sensibil diferită în funcție de încărcătura tumorală a GS, respectiv de tehnica prin care au fost identificate celulele maligne (Tabel 3).

Aceste date sugerează că micrometastazele din GS identificate doar prin RT-PCR sunt relevante din punct de vedere clinic și au semnificație prognostică. Există 2 trialuri în derulare Sunbelt Melanoma Trial și Florida Melanoma Trial care își propun să stabilească rolul PCR în analiza GS.

D. Ghidul Național Comprehensive Cancer Network prevede că identificarea unui GS pozitiv să fie urmată de limfadenectomia completă într-un alt timp operator. Separarea celor 2 intervenții chirurgicale cu renunțarea la examenul anatomopatologic extemporaneu este necesară, din punctul lor de vedere, pentru a permite analiza amănunțită a GS. Limfadenectomia de completare presupune extirparea a cel puțin 15 ganglioni, dacă disecția interesează gâtul și axila, și a minim 10 ganglioni pentru regiunea inghinală (63). Îndepărtarea unui număr suficient de ganglioni este esențială pentru o stadializare corectă și implicit alegerea unui tratament adjuvant adecvat.

Studiile arată că statusul GS reflectă cu mare acuratețe starea întregului bazin limfatic: dacă GS este negativ probabilitatea ca alți ganglioni limfatici non santinelă din același bazin să prezinte focare metastatice este $\leq 1\%$ (24,51), ceea ce conferă tehnicii o valoare predictivă negativă de 99%.

Limfadenectomia completă după identificarea unui GS

pozitiv este justificată de riscul prezenței micrometastazelor în ganglionii nonsantinelă (GNS) care variază între 12- 24% (64,66). Acest risc este direct proporțional cu grosimea tumorii primare, dimensiunea focarului metastatic din GS și de numărul de GS pozitivi identificați (43,79). Ținând cont că la 70-90% din pacienții cu GS metastatici nu se descoperă alți ganglioni regionali invadați după realizarea limfadenectomiei complete (64,67), se ridică problema dacă nu cumva limfadenectomia este o manevră excesivă în cazul unui GS cu micrometastaze? Dacă focarul metastatic din GS are sub 0,1 mm probabilitatea ca ceilalți ganglioni din bazinul respectiv să fie invadați este în jur de 2% (12,68,69). Studiile sugerează că dimensiunea leziunii neoplazice din GS este cel mai important factor prognostic pentru supraviețuire (70).

Pornind de aici Gershenwald și Andtbacka au emis ipoteza că riscul de a avea GNS pozitivi este cu atât mai mare cu cât încărcătura tumorală a GS este mai mare (70). În grupul pacienților cu GS pozitivi se încearcă identificarea unui subgrup cu risc redus de a avea GNS pozitivi, care ar putea fi scutit de morbiditatea unei limfadenectomii complete asociate.

Pentru a clarifica rolul limfadenectomiei regionale în MM, în 2005 s-a inițiat un alt trial, MSLT II (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II), care își propune să determine dacă limfadenectomia completă efectuată după descoperirea unui GS pozitiv aduce vreun beneficiu terapeutic, ținând cont că în majoritatea cazurilor focarele metastatice sunt prezente doar în GS (23,27). Pacienții cu GS pozitivi sunt distribuiți aleator în două grupuri cărora li se aplică un tratament diferit:

- Primul grup este supus unei limfadenectomii complete imediate.
- Al doilea grup va fi urmărit clinic și ecografic pentru a depista eventualele metastaze în bazinul limfatic respectiv.

Rezultatele acestui trial nu sunt publicate încă.

Tratamentul chirurgical al recidivelor locoregionale

Cea mai eficientă terapie pentru recidivele locale și metastazele în tranzit (MIT) este excizia chirurgicală completă. Tratamentul MIT depinde de numărul, dimensiunea și localizarea lor. Cele considerate rezecabile vor fi extirpate chirurgical cu margini înguste, dar în țesut microscopic sănătos. Spre deosebire de tumora primară, pentru MIT nu s-au stabilit margini de rezecție necesare (71).

După rezecția unor MIT reapariția altor leziuni similare în aceeași regiune este regulă. Astfel la 2 ani de la ablația lor

procentul de recidive este de 55%, iar după 5 ani ajunge la 82% (71). Uneori reexcizia poate fi o soluție adecvată.

În cazul unor MIT multiple sau recidivate frecvent, situate la nivelul membrului metoda de preferat este perfuzia izolată a membrului cu melphalan (12,71)

Tratamentul chirurgical al metastazelor

MM metastazat are un prognostic sumbru, cu o mortalitate foarte mare. Supraviețuirea la 5 ani este cuprinsă între 9-19% în funcție de localizarea determinărilor secundare și de modificările sistemice asociate (supraviețuirea scade dacă valorile LDH sunt crescute).

Tratamentul chirurgical al metastazelor este paleativ, dar atunci când se poate aplica este cel mai eficient (12,56). Există numeroase studii retrospective care arată creșterea supraviețuirii pacienților cu MM stadiul IV la care s-a reușit excizia completă a metastazelor R0 (62,71). În cazul unor pacienți atent selecționați cu oligometastaze, tratamentul chirurgical a asigurat supraviețuiri mediane de 21 de luni (73-77).

Înainte de a decide oportunitatea intervenției chirurgicale este obligatorie investigarea amanunțită a pacientului prin RMN, CT sau PET-CT pentru a stabili localizarea și numărul metastazelor (72). Prezența unor tumori secundare în mai multe organe sau invazia masivă a unui organ contraindică intervenția chirurgicală (9).

Ținând cont că MM este relativ rezistent la chimio și radioterapie, chirurgia este de ales pentru toate focarele metastatice izolate, situate în organe unde pot fi extirpate: ganglioni limfatici (alții decât cei regionali), piele, plămân, ficat, tract gastrointestinal (55). Extinderea tratamentului chirurgical la pacienții cu MM în stadiul IV este justificată și de faptul că terapia sistemică, chiar dacă determină remisiuni complete în procente variabile (15-30%), nu influențează semnificativ supraviețuirea (9).

Concluzii

În melanomul malign se pot aplica, în funcție de stadiul clinic, mai multe protocoale terapeutice. Tratamentul chirurgical este indispensabil în orice stadiu pentru că permite stabilirea diagnosticului, furnizează informațiile necesare stadializării (atât pentru elementul T, cât și N), asigură o supraviețuire mai lungă și o calitate a vieții superioară chimio sau imunoterapiei.

Identificarea și biopsia ganglionului santinelă reprezintă standardul în stadializarea și tratamentul melanomului malign. Procedul ar trebui aplicat de rutină, ideal, în același timp operator cu rezecția tumorii primare (evident după stabilirea în prealabil a diagnosticului).

Ca orice altă investigație, nici tehnica ganglionului santinelă nu este perfectă. Prin coroborarea rezultatelor mai multor studii, s-a stabilit că rezultate fals negative pot apare în 3-9% din cazuri, iar fals pozitive excepțional de rar.

Analiza intraoperatorie a ganglionilor santinelă este indicată doar în cazul în care invazia neoplazică este evidentă macroscopic (spre deosebire de cancerul mamar unde se

efectuează de rutină). Pentru ganglionii indemni macroscopic, se renunță la examinarea la gheață, cu prelucrarea pieselor direct la parafină, în acest fel evitându-se riscul unei substadializări. Această decizie are și inconveniente, fiindcă pacientul este supus la o a doua intervenție chirurgicală dacă ganglionul santinelă se dovedește a fi pozitiv.

Limfadenectomia completă după identificarea unui ganglion santinelă pozitiv îmbunătățește supraviețuirea.

Un ganglion santinelă triplu negativ asigură un risc neglijabil de recidivă.

Colaborarea între chirurg, anatomo-patolog și specialistul în medicina nucleară este esențială pentru desfășurarea întregului proces la parametri optimi.

Ablația chirurgicală a metastazelor este indicată la pacienții cu stare generală bună, numai dacă este posibilă o rezecție de tip R0, singura care permite prelungirea supraviețuirii și creșterea calității vieții.

Bibliografie

1. Schwartz A. Robert – Skin Cancer Recognition and Management – second edition.
2. Urist M, Soong S. Melanoma and Cutaneous Malignancies in Sabiston Textbook of Surgery, 18th edition.
3. DeVita, Hellman and Rosenberg's – Cancer Principles and Practice of Oncology 8th edition.
4. Patel M, Williford P, Shumack S. Basal Cell Carcinoma in Managing Skin Cancer: Springer; 2010.
5. Stockfleth E. Squamous Cell Carcinoma In Situ. In: Managing Skin Cancer 2010.
6. Osterlind A. Epidemiology on malignant melanoma in Europe. Acta Oncol. 1992;31(8):903-8.
7. Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. Br J Dermatol. 2004;150(2):179-85.
8. Jennings L, Murphy GM. Predicting outcome in melanoma: where are we now? Br J Dermatol. 2009;161(3):496-503. Epub 2009 Jun 4.
9. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH et al. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. Br J Dermatol. 2010; 163(2):238-56. Epub 2010 Jul 1.
10. Lens MB, Nathan P, Bataille V. Excision margins for primary cutaneous melanoma: updated pooled analysis of randomized controlled trials. Arch Surg. 2007;142(9):885-91.
11. Eedy D.J. Surgical treatment of melanoma. Br J Dermatol. 2003;149(1):2-12.
12. Testori A, Rutkowski P, Marsden J, Bastholt L, Chiarion-Sileni V, Hauschild A, Eggermont AM. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. Ann Oncol. 2009;20 Suppl 6:vi22-9.
13. Holmström H. Surgical management of primary melanoma. Semin Surg Oncol. 1992;8(6):366-9.
14. Bong JL, Herd RM, Hunter JA. Incisional biopsy and melanoma prognosis. J Am Acad Dermatol. 2002;46(5):690-4.
15. Swanson NA, Lee KK, Gorman A, Lee HN. Biopsy techniques. Diagnosis of melanoma. Dermatol Clin. 2002; 20(4):677-80.
16. Lees VC, Briggs JC. Effect of initial biopsy procedure on prognosis in Stage I invasive cutaneous malignant melanoma: review of 1086 patients. Br J Surg. 1991;78(9):1108-10.

17. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handiside T, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4): CD004835.
18. Algazi AP, Soon CW, Daud AI. Treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects. *Cancer Manag Res.* 2010;2:197-211.
19. Ackerman AB. A centimeter here, a centimeter there. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(2 Pt 1):279-80. Comment on *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(3):532-4.
20. Martin HM, Birkin AJ, Theaker JM. Malignant melanoma re-excision specimens-how many blocks? *Histopathology.* 1998;32(4):362-7.
21. Kirkham N. What is there to find in malignant melanoma re-excision specimens? *Histopathology.* 1998;32(6):566-7. Comment on *Histopathology.* 1998;32(4):362-7. *Histopathology.* 1998;32(4):379-80.
22. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006;355(13):1307-17. Erratum in *N Engl J Med.* 2006;355(18):1944.
23. Essner R. Sentinel lymph node biopsy and melanoma biology. *Clin Cancer Res.* 2006;12(7 Pt 2):2320s-2325s.
24. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early-stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127(4):392-9.
25. Essner R, Bostick PJ, Glass EC, Foshag LJ, Haigh PI, Wang HJ, et al. Standardized probe-directed sentinel node dissection in melanoma. *Surgery.* 2000;127(1):26-31.
26. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLTI, an international multicenter trial. *Ann Surg.* 2005;242(3):302-11; discussion 311-3.
27. Takeuchi H, Morton DL, Kuo C, Turner RR, Elashoff D, Elashoff R, et al. Prognostic significance of molecular upstaging of paraffin-embedded sentinel lymph nodes in melanoma patients. *J Clin Oncol.* 2004;22(13):2671-80.
28. Scoggins CR, Chagpar AB, Martin RC, McMasters KM. Should sentinel lymph-node biopsy be used routinely for staging melanoma and breast cancers? *Nat Clin Pract Oncol.* 2005;2(9):448-55.
29. Jakub JW, Pendas S, Reintgen DS. Current status of sentinel lymph node mapping and biopsy: facts and controversies. *Oncologist.* 2003;8(1):59-68.
30. Ranieri JM, Wagner JD, Wenck S, Johnson CS, Coleman JJ 3rd. The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(7):927-32. Epub 2006 May 22.
31. Puleo CA, Messina JL, Riker AI, Glass LF, Nelson C, Cruse CW, Johnson TM et al. Sentinel Node Biopsy for Thin Melanomas: Which Patients Should Be Considered? *Cancer Control.* 2005;12(4):230-5
32. Kalady MF, White RR, Johnson JL, Tyler DS, Seigler HF. Thin melanomas: predictive lethal characteristics from a 30-year clinical experience. *Ann Surg.* 2003;238(4):528-35; discussion 535-7.
33. Jacobs IA, Chang CK, DasGupta TK, Salti GI. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin (<1 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(5):558-61.
34. Stitzenberg KB, Groben PA, Stern SL, Thomas NE, Hensing TA, Sansbury LB, et al. Indications for lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in patients with thin melanoma. (Breslow thickness < or =1.0 mm). *Ann Surg Oncol.* 2004;11(10):900-6. Epub 2004 Sep 20.
35. Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, Canter RJ, Lewis RT, Wahl PM, et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(6):449-58. Epub 2005 Apr 19.
36. Bleicher RJ, Essner R, Foshag LJ, Wanek LA, Morton DL. Role of sentinel lymphadenectomy in thin invasive cutaneous melanomas. *J Clin Oncol.* 2003;21(7):1326-31.
37. Agnese DM, Abdessalam SF, Burak WE Jr, Magro CM, Pozderac RV, Walker MJ. Cost-effectiveness of sentinel lymph node biopsy in thin melanomas. *Surgery.* 2003;134(4):542-7; discussion 547-8.
38. Andtbacka RH, Gershenwald JE. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7(3):308-17.
39. Mariani G, Gipponi M, Moresco L, Villa G, Bartolomei M, Mazzarol G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in malignant cutaneous melanoma. *J Nucl Med.* 2002;43(6):811-27.
40. Lens MB, Dawes M, Newton-Bishop JA, Goodacre T. Tumour thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. *Br J Surg.* 2002;89(10):1223-7.
41. Warycha MA, Zakrzewski J, Ni Q, Shapiro RL, Berman RS, Pavlick AC, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma (< or =1 mm). *Cancer.* 2009;115(4):869-79.
42. Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI. Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (> or = 4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(2):160-5.
43. Scolyer RA, Murali R, Satzger I, Thompson JF. The detection and significance of melanoma micrometastases in sentinel nodes. *Surg Oncol.* 2008;17(3):165-74. Epub 2008 Jul 18.
44. Cochran AJ, Balda BR, Starz H, Bachter D, Krag DN, Cruse CW, et al. The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer.* 2000;89(2):236-41.
45. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, Mansfield PF, Tseng C, Lee JJ, et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol.* 1998;16(6):2253-60.
46. Koopal SA, Tiebosch AT, Albertus Piers D, Plukker JT, Schraffordt Koops H, Hoekstra HJ. Frozen section analysis of sentinel lymph nodes in melanoma patients. *Cancer.* 2000;89(8):1720-5.
47. Phan GQ, Messina JL, Sondak VK, Zager JS. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: indications and rationale. *Cancer Control.* 2009;16(3):234-9.
48. Gadd MA, Cosimi AB, Yu J, Duncan LM, Yu L, Flotte TJ, et al. Outcome of patients with melanoma and histologically negative sentinel lymph nodes. *Arch Surg.* 1999;134(4):381-7.
49. Essner R, Conforti A, Kelley MC, Wanek L, Stern S, Glass E, et al. Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and selective complete lymph node dissection as a therapeutic procedure for early-stage melanoma. *Ann Surg Oncol.* 1999;6(5):442-9.
50. Thomas JM. Prognostic false-positivity of the sentinel node in melanoma. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008;5(1):18-23.
51. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases.

- Ann Surg. 1994;220(6):759-67.
52. Gannon CJ, Rousseau DL Jr, Ross MI, Johnson MM, Lee JE, Mansfield PF, et al. Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma. *Cancer*. 2006;107(11):2647-52.
 53. Davids V, Kidson SH, Hanekom GS. Melanoma patient staging: histopathological versus molecular evaluation of the sentinel node. *Melanoma Res*. 2003;13(3):313-24.
 54. Scolyer RA, Murali R, McCarthy SW, Thompson JF. Pathologic examination of sentinel lymph nodes from melanoma patients. *Semin Diagn Pathol*. 2008;25(2):100-11.
 55. www.cancer.gov
 56. Essner R. Surgical treatment of malignant melanoma. *Surg Clin North Am*. 2003;83(1):109-56.
 57. Mariani G, Erba P, Manca G, Villa G, Gipponi M, Boni G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in patients with malignant cutaneous melanoma: the nuclear medicine contribution. *J Surg Oncol*. 2004;85(3):141-51.
 58. Blaheta HJ, Schitteck B, Breuninger H, Garbe C. Detection of micrometastasis in sentinel lymph nodes of patients with primary cutaneous melanoma. *Recent Results Cancer Res*. 2001;158:137-46.
 59. Bilimoria KY, Balch CM, Bentrem DJ, Talamonti MS, Ko CY, Lange JR, et al. Complete lymph node dissection for sentinel node-positive melanoma: assessment of practice patterns in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(6):1566-76. Epub 2008 Apr 15.
 60. Shivers SC, Wang X, Li W, Joseph E, Messina J, Glass LF, et al. Molecular staging of malignant melanoma: correlation with clinical outcome. *JAMA*. 1998;280(16):1410-5.
 61. Denninghoff VC, Falco J, Kahn AG, Troughot V, Curutchet HP, Elsner B. Sentinel node in melanoma patients: triple negativity with routine techniques and PCR as positive prognostic factor for survival. *Mod Pathol*. 2008;21(4):438-44. Epub 2008 Jan 25.
 62. Overett TK, Shiu MH. Surgical treatment of distant metastatic melanoma. Indications and results. *Cancer*. 1985;56(5):1222-30.
 63. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology: melanoma. v.2.2007. Available at: <http://www.nccn.org/>. 2010
 64. Sabel MS, Griffith K, Sondak VK, Lowe L, Schwartz JL, Cimmino VM, et al. Predictors of nonsentinel lymph node positivity in patients with a positive sentinel node for melanoma. *J Am Coll Surg*. 2005;201(1):37-47.
 65. Scheri RP, Essner R, Turner RR, Ye X, Morton DL. Isolated tumor cells in the sentinel node affect long-term prognosis of patients with melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2861-6. Epub 2007 Jul 18.
 66. Lee JH, Essner R, Torisu-Itakura H, Wanek L, Wang H, Morton DL. Factors predictive of tumor-positive nonsentinel lymph nodes after tumor-positive sentinel lymph node dissection for melanoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3677-84.
 67. Cascinelli N, Bombardieri E, Bufalino R, Camerini T, Carbone A, Clemente C, et al. Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: two-step prognostic indicators of survival. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4464-71.
 68. van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, Schmitz PI, van Geel AN, Eggermont AM, et al. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol*. 2006;17(10):1578-85. Epub 2006 Sep 12.
 69. van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, Eggermont AM. Cutaneous melanoma and sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(6):1808-9; author reply 1810-1. Epub 2008 Feb 2. Comment on *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3566-74.
 70. Gershenwald JE, Andtbacka RH, Prieto VG, Johnson MM, Diwan AH, Lee JE, et al. Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(26):4296-303. Epub 2008 Jul 7.
 71. McLoughlin JM, Zager JS, Sondak VK, Berk LB. Treatment options for limited or symptomatic metastatic melanoma. *Cancer Control*. 2008;15(3):239-47.
 72. Blidaru A. *Melanomul Malign Ed Univ Carol Davila 2003*.
 73. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990;322(8):494-500.
 74. Miller JD. Surgical excision for single cerebral metastasis? *Lancet*. 1993;341(8860):1566.
 75. Sondak V, Liu P, Warneke J et al. Surgical resection for stage IV melanoma: a Southwest Oncology Group Trial (S9430). *J Clin Oncol* 2006;24 (Suppl.): 8019.
 76. Meyer T, Merkel S, Goehl J, Hohenberger W. Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. *Cancer*. 2000;89(9):1983-91.
 77. Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg*. 2004;139(9):961-6; discussion 966-7.
 78. Hieken TJ. The Role of Sentinel Node Biopsy in Skin Cancer <http://emedicine.medscape.com/article/1126050-overview>
 79. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, et al. Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 2: Staging, Prognosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(4):490-513.