

Melanomul malign

Introducere

Melanomul malign este un neoplasm al melanocitelor sau un neoplasm al celulelor care se dezvoltă din melanocite.

Melanomul apare din transformarea malignă a melanocitului, celula responsabilă de producerea pigmentului melanină. Melanocitele precursoră apar în creasta neurală și pe măsură ce fătul se dezvoltă, migrează către mai multe zone ale corpului, inclusiv pielea, meningele, membranele mucoase, esofagul superior și ochii.

Melanoamele pot apărea în oricare dintre aceste locații prin transformarea malignă a melanocitelor. De departe, cea mai comună locație este pielea purtătoare a foliculilor de păr care provine din melanocite la nivelul joncțiunea dermală/epidermică. În U.S. National Cancer Database din 1985 până în 1994, 91,2% dintre melanoame au fost cutanate, 5,3% oculare, 1,3% mucoase și 2,2% metastaze de la sediul primar necunoscut. Fiecare dintre aceste tipuri are diferențe semnificative în etiologie și structura genetică, în special legate de mutațiile induse de gradul de expunere la radiații ultraviolete (UV) și de frecvența mutațiilor oncogenice driver.

Epidemiologie

Melanomul malign este al cincilea cel mai frecvent diagnostic de cancer din SUA.

Societatea Americană de Cancer estimează că 100.350 de cazuri de melanom cutanat vor fi diagnosticate în Statele Unite în 2020 (60.190 la bărbați și 40.160 la femei). Aceasta înseamnă 5,2% din cazurile noi de cancer diagnostice și 1,6% din decesele cauzate de cancer. Ratele generale de melanom au crescut rapid în ultimele 3 decenii.

Deși melanomul reprezintă doar aproximativ 1% din cancerele de piele, este responsabil pentru marea majoritate a deceselor cauzate de cancerele de piele.

Incidența melanomului malign a crescut rapid la nivel mondial, iar această creștere are loc într-un ritm mai rapid decât a oricărui alt tip de cancer, cu excepția cancerului pulmonar la femei. Incidența anuală în lume a melanomului malign este de 10 la 100.000 de locuitori. Queensland, Australia, are cea mai mare incidență de melanom din lume, aproximativ 57 de cazuri la 100.000 de persoane pe an. Israelul are, de asemenea, una dintre cele mai înalte incidente, aproximativ 40 de cazuri la 100.000 de persoane anual.

În România incidența estimată standardizată pe grupe de vârstă pentru anul 2020 a fost de 4,7 la 100.000 locuitori, iar mortalitatea estimată standardizată pe grupe de vârstă de 1 la 100.000 de locuitori.

Rasa

Melanomul este mai frecvent la albi decât la negri și asiatici. Oamenii albi cu pielea închisă la culoare au un risc mult mai mic de a dezvolta melanom decât cei cu pielea deschisă la culoare. Pacientul tipic cu melanom are piele albă și o tendință de arsuri solare, mai degrabă decât de a se bronză. Oamenii albi cu păr blond sau roșu și părul multiple păr a fi cei mai predispuși la melanoame. În Hawaii și sud-vestul Statelor Unite, albi au cea mai mare incidență, aproximativ 20-30 de cazuri la 100.000 de persoane pe an.

Sex

În general, melanomul este a cincea boală malignă ca frecvență la bărbați și a șaptea tumoră malignă ca frecvență la femei, reprezentând 5% și respectiv 4% din toate cazurile noi de cancer. Cu toate acestea, incidența relativă a melanomului la bărbați și femei variază semnificativ în funcție de vârstă: la persoanele mai tinere de 50 de ani, incidența este mai mare la femei decât la bărbați, iar de la 65 de ani incidența este de două ori mai mare la bărbați ca la femei și de la 80 de ani incidența este de trei ori mai mare la bărbați. Aceste diferențe reflectă în primul rând diferențele de expunere la soare la locul de muncă și de agrement, care s-au modificat în timp. Femeile tind să aibă leziuni care sunt nonulcerate și mai subțiri decât la bărbați.

Vârsta

Melanomul poate sa apara la orice varsta, desi copiii mai mici de 10 de ani, rar dezvoltă un melanom de novo.

Varsta medie la diagnostic este de 57 de ani și până la 75% dintre pacienți sunt mai tineri de 70 de ani. Melanomul este cea mai frecventă tumoră malignă la femeile cu vârsta cuprinsă între 25-29 ani și reprezintă mai mult de 7.000 de decese anual.

Melanomul este notoriu pentru ca afectează tinerii și persoanele de vârstă mijlocie, spre deosebire de alte tumori solide, care afectează în principal adulții mai în vârstă. Este frecvent întâlnit la pacienții cu vârsta mai mică de 55 de ani.

Etiologia

Melanoamele provin din melanocite, care apar din creșta neurală și migrează la epiderm, uvee, meninge și mucoasa ectodermala. Melanocitele care locuiesc în piele și produc o melanină protectoare, sunt conținute în stratul bazal al epidermei, la joncțiunea dintre derm și epiderm.

Melanoamele se pot dezvolta în sau în apropierea unei leziuni precursoră existente anterior sau în piele cu aspect sănătos. Un melanom malign care apare într-o piele sănătoasă se spune că apare de novo, fără dovezi ale unei leziuni precursoră. Multe dintre aceste melanoame sunt induse prin iradiere solară. Melanomul poate să apară în zonele neexpuse ale pielii, incluzând palmele, tălpile și perineul.

Anumite leziuni sunt considerate a fi leziuni precursoră de melanom. Printre acestea se numără următorii nevi:

- nev dobândit obișnuit
- nev displazic
- nev congenital
- nev albastru celular

Genetică

Înțelegerea actuală a biologiei melanomului provine din studiile analizelor genetice ale melanomului corelat cu prezentările clinicopatologice, care au elucidat două caracteristici cheie ale acestui cancer: (1) Melanomul cutanat, spre deosebire de melanomul mucoasei sau mucoasei uveale, este de obicei un cancer indus de carcinogen, cu o încărcătură mutațională mare și (2) majoritatea melanoamelor sunt dependente de o anumită cale de semnalizare oncogenă, calea protein kinazei activate de mitogen (MAPK), prin mutații ale driverului care se exclud reciproc, de obicei, în cKit, NRAS, BRAF, GNAQ sau GNA11 sau prin dezactivarea mutațiilor sau delețiilor genei neurofibrominei 1 (NF1), un regulator negativ al căii MAPK.

Melanoamele cutanate care apar pe trunchi și extremități, care sunt asociate cu expunere intermitentă la radiații UV, au rate ridicate de mutații BRAF (40% până la 50%), mutații NRAS (20%) sau mutații NF1 (15%).

Melanoamele mucoasei și acrolentiginoase, cu rate scăzute de expunere la radiații UV, au rate ale mutațiilor BRAF (5% până la 20%) și o rată relativ mai mare a mutațiilor KIT (5% până la 10%). Majoritatea melanoamelor uveale au mutații care se exclud reciproc în subunitățile α ale proteinei G cuplate cu receptorii GNAQ și GNA11

Radiații ultraviolete

Expunerea la radiații ultraviolete (UVR) este un factor critic în dezvoltarea majorității melanoamelor. Ultravioletele A (UVA) cu lungimea de undă de 320-400 nm și ultravioletele B (UVB) cu lungimea de undă 290-320 nm, sunt potențial cancerigene și de fapt pot lucra în mod concertat pentru a induce un melanom.

UVR pare a fi un inductor eficient al melanomului prin mai multe mecanisme, incluzând supresia sistemului imunitar al pielii, inducerea diviziunii celulare de melanocite, producerea de radicali liberi și deteriorarea ADN-ului melanocitelor.

Interesant, melanomul nu are o relație directă cu cantitatea de expunere la soare, deoarece este mai frecvent la lucrătorii cu gulere albe decât la cei care lucrează în aer liber.

Insolație

Arsurile solare cu vezicule, acute, intense și intermitente în special pe zonele corpului care primesc doar ocazional, expunere la soare, sunt cel mai mare factor de risc pentru dezvoltarea melanomului indus de expunere la soare. Acest factor de risc asociat expunerii la soare este diferit de cel pentru cazurile de cancer de piele cu celule scuamoase și bazale, care sunt asociate cu expunerea la soare prelungită, pe termen lung.

M.M. Lentiginos este o excepție de la această regulă, deoarece apare frecvent pe capul și gâtul persoanelor în vârstă care au un istoric de expunere la soare pe termen lung.

Factori de risc suplimentari

Exista si alti factori care pot predispuce un individ la melanom; produsele chimice și virusurile sunt 2 agenți etiologici care, de asemenea, au fost implicați în dezvoltarea melanomului.

Factori de risc crescut pentru melanomul cutanat includ următoarele:

- Modificarea alunitelor
- Nevii displazici in melanomul familial
- Mai mult de 50 de nevi, cu diametru ≥ 2 mm

Factori de risc moderat pentru melanom cutanat includ următoarele:

- Un membru al familiei cu melanom
- antecedente de melanom
- nevi displazici sporadici
- nev congenital

Factori de risc minor pentru melanom cutanat includ următoarele:

- Imunosupresia
- Sensibilitate la soare
- Istoric de arsuri solare acute, severe, cu vezicule

Factori de risc(rezumat)

1. Melanom malign anterior
2. Istoric familial de melanom
3. Sindromul nevului displazic (sindromul B-K mole)
4. Număr crescut de nevi benigni > 5 nevi cu diametrul > de 5mm sau > 50 nevi cu diametrul > 2 mm
5. Fenotipul cutanat: pielea albă, păr blond sau roșcat, ochi albaștri, pistruiați
6. Tendința de a se arde în loc de a se bronză
7. Istoric de arsuri solare cu flicte în copilărie
8. Expunerea excesivă la soare
9. Nevi congenitali mari (> 20 mm în diametru)
10. Nevi congenitali multipli (> 5% din suprafața corpului)
11. Pacienții imunosupresați

Clasificarea clinico-patologica a melanomului malign extraocular

Exista cinci forme diferite sau tipuri histologice, de melanom:

1. Melanom malign cu diseminare superficială 70%
2. Melanom malign nodular 10-15% (melanom malign amelanocitic)
3. Melanom malign pigmentat (lentigo malign) 10-15%
4. Melanom malign pigmentat acral 2-8%
 - melanom malign periunghiular
5. Melanom lentiginos al mucoaselor
6. Melanom desmoplastic

Melanomul are două faze de creștere, radială și verticală. În timpul fazei de creștere radială, celulele maligne cresc într-o manieră radială în epiderm. Cu timpul, cele mai multe melanoame trec la faza de creștere pe verticală, în care celulele maligne invadează dermul și dezvoltă capacitatea de a metastaza. Din punct de vedere clinic, leziunile sunt clasificate în funcție de adâncimea lor, după cum urmează:

- subțire : ≤ 1 mm
- Moderat: 1-4 mm
- gros: > 4 mm

1. Melanom cu diseminare superficiala(MDS) 70%

Aproximativ 70% din melanoamele maligne cutanate sunt melanoame cu extindere superficiala (MDS). Multe MDS provin dintr-un nev displazic pigmentat, de multe ori unul care a fost mult timp stabil. Modificări tipice includ ulceratii, extinderea sau modificări de culoare. Un MDS poate fi găsit pe orice suprafață a corpului, în special a capului, gâtului și trunchiului la barbati si extremitățile inferioare la femei.

2. Melanom nodular(MN) (10-15%)

Melanomul nodular (MN) reprezintă aproximativ 10-15% din melanoame și se găsește în mod obișnuit pe toate suprafețele corpului, în special pe trunchi la barbati. Aceste leziuni sunt cele mai simetrice și uniforme melanoame și sunt de culoare maro sau negru. Faza de creștere radială poate să nu fie evidentă în MN; cu toate acestea, în cazul în care această etapă este evidentă, este de scurtă durată, deoarece tumora avansează rapid la faza de creștere pe verticală, făcând astfel MN o leziune cu risc ridicat. Aproximativ 5% din totalul MN sunt melanoame amelanocitare.

3. Melanom lentigo malign(10-15%)

Melanomul lentigo malign (MLM), de asemenea, reprezintă 10-15% din melanoame. De obicei, acestea se găsesc pe zonele expuse la soare (mână, gât). MLM poate avea zone de hipopigmentare și de multe ori sunt destul de mari. MLM provine dintr-o leziune precursoră lentigo malign.

4. Melanom lentiginos acral(2-8%)

Melanomul lentiginos acral (MLA) este singurul melanom care are o frecvență egală de negru și alb. Ele apar pe palme, tălpi și zonele subunghiale. Melanomul subunghial adesea este confundat cu hematomul subunghial (hemoragii "in aschie"). La fel ca MN, MLA este extrem de agresiv, cu progresie rapidă de la faza radială la faza de creștere pe verticală.

5. Melanom lentiginos al mucoasei(3%)

Melanomul lentiginos al mucoasei(MLM) se dezvoltă din epitelul mucoasei care căptușește tractul respirator, gastrointestinal și genitourinar. Aceste leziuni reprezintă aproximativ 3% din melanoamele diagnosticate anual și pot apărea pe orice suprafață la nivelul mucoaselor, incluzând conjunctiva, cavitatea bucală, esofag, vagin, uretră feminină, penis și anus.

Melanoamele noncutanate frecvent sunt diagnosticate la pacienții cu vârsta înaintată. MLM pare a avea un curs mai agresiv decât melanomul cutanat, cu toate că acest lucru se poate datora diagnosticării într-un stadiu mai avansat al bolii decât melanoamele cutanate rapid evidente.

6. Melanomul desmoplastic

Melanomul desmoplastic este o formă mai puțin frecventă de melanom, histologic manifestă prin melanocite dermice într-un răspuns stromal dens.

Aceste leziuni sunt, de obicei, de obicei, nonpigmentate și de obicei și-au pierdut calea producției de melanină. Lipsa de pigmentare și răspunsul stromal dens de multe ori interferează cu diagnosticul clinic și histologic. Apar cel mai frecvent la nivelul capului și gâtului, dar poate să apară și în alte sedii. Melanomul desmoplastic poate avea caracteristici neurotrope și au fost asociate cu o rată ridicată de recurențe locale. Multiple studii susțin afirmația conform căreia melanomul desmoplastic pur are un risc semnificativ mai mic de metastazare ganglionară, cu doar 1,4% pozitivitate a ganglionului sentinela, comparativ cu 18,5% la cei cu melanom desmoplastic mixt. A existat o dezbatere cu privire la posibilitatea de a abandona stadializarea histologică a ganglionilor limfatici regionali la pacienții cu melanom desmoplastic. Poate fi necesar să se ia în considerare un prag mai mare pentru efectuarea biopsiei ganglionului limfatic sentinela (SNB), la pacienții cu melanom pur desmoplastic, dar nu există nici un consens cu privire la această chestiune.

7 Alte sedii decât pielea

Majoritatea melanoamelor sunt în piele, dar alte sedii includ ochii, mucoasele, tractul gastrointestinal, tractul urogenital și leptomeningele. Melanomul metastatic cu sediul primar necunoscut poate fi găsit doar în ganglionii limfatici.

Semne și simptome

Istoric familial

Un istoric familial de alunită (mole) neregulate, proeminente este important. Aproximativ 10% dintre toți pacienții cu melanom au un istoric familial de melanom. Acești pacienți de obicei dezvoltă melanom la o vârstă mai timpurie și tind să aibă mai mulți nevi displazici. De asemenea, acești pacienți sunt mai susceptibili de a avea mai multe tumori primare.

Prezența unui sindrom de melanom familial ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu istoric familial de cancer pancreatic sau astrocitom. Mutatii ale genei supresoare tumorale CDKN2A (cunoscută sub numele de p16) sunt cele mai frecvente anomalii genetice găsite la aceste familii.

Istoric personal

Orice antecedente de melanom sunt importante, deoarece pacienții au un risc crescut de a dezvolta un al doilea melanom. Sunt pacienți care au raportat mai mult de 8 melanoame primare. Melanoamele primare multiple predomină în special la pacienții cu nevi displazici multipli. Termenul mole atipic familial sau sindromul melanom(FAMM) este folosit pentru a descrie această tendință ereditară de a dezvolta mai mulți nevi displazici și melanoame. Melanomul primar multiplu apare la 4-5%.

Expunerea la soare

Pacientul trebuie întrebat cu privire la expunerea anterioară la soare, incluzând arsurile solare severe în copilărie. Capacitatea de a se bronză este de asemenea importantă, pentru că persoanele care se bronză ușor sunt mai puțin susceptibile de a dezvolta un melanom decât cei care se ard cu ușurință.

Alunițele

Pacientul trebuie întrebat cu privire la orice modificări observate la nivelul alunițelor, orice modificare în mărime, culoare, sau simetrie, precum și sângerare sau ulcerarea leziunii. Modificări ale unei leziuni

preexistente în ceea ce privește culoarea, mărirea în lățime sau grosime, prurit, ulcerare, sângerare poate indica prezenta unui melanom. De asemenea pacientul trebuie interogată despre antecedente personale sau familiale de sindromul nevilor multipli.

Examinare fizică

O examinare a pielii în totalitate este esențială atunci când se evaluează un pacient cu un nev atipic sau un melanom. Examenul pielii trebuie efectuat la evaluarea inițială a pacientului și în timpul tuturor vizitelor ulterioare. Un studiu a constatat că cele mai multe melanoame diagnosticate în timpul unei perioade de 3 ani, nu au fost simptomele pacientului, dar au fost descoperite doar pentru că dermatologul a efectuat o examinare a pielii în totalitate; Mai mult decât atât, aceste melanoame descoperite întâmplător au mai multe șanse de a fi leziuni mai subțiri sau in situ.

Esențială pentru o examinare bună a pielii este o sală de examinare bine luminată și un pacient complet dezbrăcat.

Fotografierea și noile tehnici seriale și analiza computerizată a imaginii pot fi folositoare.

În timpul unei examinări a pielii, se evaluează numărul total al nevilor prezenți pe pielea pacientului. Trebuie încercată diferențierea între leziunile tipice și atipice.

ABCD-ul pentru diferențierea melanoamelor incipiente de nevi benigni includ următoarele:

- A – Asimetria (melanomul este o leziune mai probabil să fie asimetrică)
- B – nereguli la margini (melanomul are mai multe șanse de a avea margini neregulate)
- C – Culoare (melanomul mai probabil să fie negru foarte închis sau albastru și să aibă variații de culoare spre deosebire de o aluniță benignă, care cel mai adesea are culoare uniformă și culoarea este cafeniu sau maro)
- D – Diametru (o aluniță < 6 mm în diametru, este de obicei benignă)

Modificări ale unei leziuni preexistente (nev) în ceea ce privește culoarea, mărirea în lățime sau grosime, prurit, ulcerare, sângerare poate indica prezenta unui melanom.

Examinarea ganglionilor limfatici și a sediilor metastatice regionale

În cazul în care un pacient este diagnosticat cu melanom, trebuie să se examineze toate grupele de ganglioni limfatici. Melanomul poate difuza prin vasele limfatice, ceea ce duce la invazia ganglionilor limfatici regionali și hematogen ceea ce duce la implicarea oricărui bazin ganglionar din organism.

Melanomul are o tendință mare de a metastaza regional probabil prin difuzarea intralimfatică.

Acestea sunt cele mai frecvente din primele metastaze. Prezența metastazelor regionale este o constatare de prognostic negativ; cu toate acestea, există șansă de vindecare și supraviețuire fără semne de boală pe termen lung pentru pacienții cu metastaze regionale, iar aceștia trebuie să fie tratați cu intenție curativă ori de câte ori este posibil.

Metastazele regionale sunt definite după cum urmează:

1- Recidiva locală este cel mai bine definită ca reapariția melanomului în cicatrice de la excizia inițială sau la marginea grefei de piele în cazul în care a fost utilizată pentru închidere.

2- Metastaze Satellite pot să apară fie simultan cu diagnosticul original sau apara după excizia inițială. De obicei, recurențele care sunt separate de cicatrice, dar în 2 – 5 cm de ea sunt considerate metastaze satelitare.

3- Metastaze în tranzit sunt recidive regionale la distanță mai mare de 5 cm de cicatrice, dar proximal de ganglionii limfatici regionali.

4- Metastaze ganglionare regionale sunt, de obicei în bazinul ganglionar limfatic de drenaj, care se află în apropierea leziunii.

Melanoamele antebrațului drenează de obicei la un ganglion axilar. Cu toate acestea, ganglion limfatic regional mai proximal poate fi un ganglion epitrochlear sau pur și simplu un nodul subcutanat într-o locație atipică. Odată cu utilizarea limfoscintigrafiei și biopsia ganglionului limfatic sentinela (SNB) de rutină în melanom, astfel de noduli cu locații atipice sunt din ce în ce mai frecvent definiți. Este uneori dificil să se facă distincția dacă o metastază în tranzit este o metastază regională a pielii sau o metastază ganglionară adevărată.

Diagnostic diferențial

- Carcinom bazocelular
- Carcinom cu celule scuamoase
- Carcinom sebaceu
- Tumori metastatice ale pielii
- Tumori cu celule fuziforme pigmentate
- Mycosis Fungoides
- Tumora epitelioidă (Spitz)

- Leziuni melanocitare benigne
- Nev displazic
- Nev albastru
- Fibroxanthom atipic
- Keratoza actinica pigmentata
- hemangiom histiocitoid

Considerații de abordare

Diagnosticul de melanom este confirmat prin biopsie excizionala. Pacientii cu ganglionii limfatici mariti clinic si nici o dovada de boala la distanta ar trebui sa fie supusi unei disecții regionale complete a ganglionilor limfatici. Biopsia ganglionului limfatic santinela este adecvat la pacienți selectați cu T >1mm.

Studiile de laborator care sunt indicate includ următoarele:

- hemograma (CBC)
- teste de biochimie serice
- Lactat dehidrogenaza (LDH)

Studiile imagistice sunt adesea obținute la pacienții cu melanom nou diagnosticați, pentru a exclude boala la distanta clinic oculta. Cu toate acestea, dovezile disponibile sugereaza ca studiile de imagistica preoperatorii au costuri semnificative și ofera beneficii minime la majoritatea pacienților cu melanom. O meta-analiza a testelor de diagnostic utilizate in stadializarea melanomului a aratat ca ultrasonografia este cel mai bun studiu de imagistica pentru a diagnostica implicarea ganglionilor limfatici și că PET/CT este cel mai bun studiu de imagistica pentru a cauta alte sedii de metastaze.

Date histologice

Cu toate că nici o caracteristică histologică unică nu este patognomonică pentru melanom, există multe trăsături caracteristice. Atipii citologice sunt notate practic întotdeauna, cu celule marite care conțin nucleu mare pleomorf, hiperrom cu nucleoli proeminenți. Numeroase figuri mitotice de multe ori sunt notate.

Un model de creștere pagetoid cu o creștere ascendentă a melanocitelor, astfel încât acestea nu mai sunt limitate la stratul bazal, este considerat patognomonic pentru melanom de unii patologi.

Desi coloratiile imunohistochimice, de obicei, nu sunt necesare pentru diagnostic, ele sunt realizate în general pentru completare. Atat S-100 cat și homotropine metilbromide(HMB45) sunt pozitive in melanom. S-100 este extrem de sensibilă, cu toate că nu este specifică, pentru melanom, in timp ce HMB45 este foarte specifică și moderat sensibilă pentru melanom. Cele 2 coloratii, pot fi utile, în diagnosticarea melanoamelor slab diferențiate.

Teste de biochimie

Testele de biochimie pot da un indiciu pentru posibila boala metastatică. De exemplu, un nivel ridicat de fosfatază alcalină poate semnala metastaze la nivelul osului sau ficatului, in timp ce nivelurile crescute al testelor funcționale hepatice (aspartat aminotransferazei [AST], alanin aminotransferază [ALT]) poate indica prezenta metastazelor in ficat.

Proteina totală și albumină furnizează informații privind starea generala de sănătate și starea de nutriție a pacientului și pot obține informații de prognostic.

Mai multe regimuri de chimioterapie pot fi toxice pentru rinichi; prin urmare, determinarea creatininei si ureei este necesară înainte de inițierea oricărui tratament.

Lactatul dehidrogenaza

Nivelul LDH este crescut în multe afecțiuni, inclusiv multe boli maligne. Desi cresterea LDH nu este specifică pentru melanom, aceasta poate fi utila la diagnostic si in urmarirea pacientilor cu melanom. Un LDH semnificativ crescut la diagnostic sau la o vizită de urmărire poate indica metastaze la distanta, in special in plamani si ficat.

Cu toate că specificitatea și sensibilitatea acestui test sunt scăzute, mai multe studii arata ca un nivel de LDH crescut este un factor predictiv independent pentru prognostic nefavorabil. Nivelul LDH acum este considerat ca făcând parte din sistemul de stadializare pentru melanom.

Radiografie toracică

Pentru pacienții cu stadiul I sau II de boala, o radiografie toracică este adesea efectuată, cu toate că rezultatul său va fi probabil negativ. Pana in prezent, niciun studiu nu susține efectuarea unei Radiografii la acești pacienți, dar o radiografie toracică normala la diagnostic furnizeaza o baza pentru comparație viitoare.

Pacienții cu boală în stadiul III, boala in tranzit sau recurenta locala trebuie să efectueze o radiografie toracică sau CT toracic, deoarece plamanii sunt de multe ori primul sediu al bolii metastatice.

RMN cerebral

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) a creierului trebuie să fie efectuată unui pacient cu metastaze la distanță cunoscute pentru a detecta boala metastatică cerebrală asimptomatică. Acest lucru este valabil mai ales pentru pacienții luați în considerare pentru tratament cu doze mari de interleukina-2.

RMN cerebral la pacienții fără boala metastatică cunoscută trebuie să fie rezervat pentru acei pacienți care sunt simptomatici.

Computer tomograf

CT toracic

O scanare CT toracică trebuie să fie inclusă în stadializarea unui pacient cu stadiul IV de boală (de exemplu, pacient cu metastaze la distanță cunoscute) pentru a detecta leziunile metastatice asimptomatice.

La pacienții cu stadiul I, II sau III de boală, CT toracic trebuie efectuat numai în cazul în care este indicat clinic.

CT abdominal

O scanare CT a abdomenului de multe ori se efectuează atunci când se evaluează un pacient cu stadiul III, cu recurență locală sau boala în tranzit. Cu toate că randamentul este scăzut, o scanare CT negativă furnizează o bază pentru comparație viitoare.

CT la nivelul bazinului

Acest studiu este indicat doar în cazul în care un pacient are recurență regională locală sub talie, este simptomatic sau are boala metastatică cunoscută cu antecedente de tumoră primară sub talie.

Tomografie cu emisie de pozitroni (PET-CT)

PET nu este indicată în stadiul incipient al bolii (stadiul I sau II), dar o scanare PET poate ajuta la stadializarea pacienților cu implicare ganglionară cunoscută sau boala în tranzit sau leziuni satelite. Multe studii raportează că PET are o sensibilitate mai mare decât studiile radiografice convenționale pentru detectarea bolii metastatice.

O meta-analiză a constatat că PET-CT este cel mai bun studiu de imagistică pentru a găsi alte sedii de metastaze. În particular, fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT este un instrument valoros pentru detectarea metastazelor suplimentare, ca parte a evaluării preoperatorii a pacienților cu melanom avansat sau metastazat. În cele din urmă, PET-CT adesea este util în evaluarea răspunsului bolii metastatice la tratament.

Biopsia tumorală Pentru leziunile mai mici de 2 cm se recomandă biopsia excizională care include înlăturarea leziunii în totalitate, cu o mică margine de tegument normal (1-3 mm).

Pentru leziunile mai mari de 2 cm se recomandă biopsie incizională care trebuie să conțină centrul leziunii, grosimea subcutanată și tegument normal.

Principii de anatomie patologică:

- biopsia trebuie citită de un anatomopatolog experimentat în leziuni dermatologice
- elementele minime pe care trebuie să le includă un buletin histopatologic sunt: grosimea tumorală în mm Breslow, ulceratia histologică (prezentă sau absentă), ritmul mitotic dermal /mm, nivelul Clark pentru leziunile > 1 mm, marginile periferice și profunde ale biopsiei (negative sau pozitive)
- **microsatelitoză:** este definită ca prezentă unei aglomerări tumorale mai mari de 0,05 mm diametru în dermul reticular, paniculul adipos sau vasele sanguine de sub tumoră invazivă principală dar separată de aceasta de cel puțin 0,3 mm țesut normal. Satelitoză microscopică se asociază mai frecvent cu metastazele ganglionare regionale decât grosimea tumorală.
- Locația tumorii
- Regresia tumorii
- Faza de creștere verticală
- Invazia angiolimfatică
- Neurotropismul
- Subtipul histologic
- Desmoplazia pură sau mixtă (asociată cu celule fuziforme sau celule epiteloid).

Evoluție

Probabilitatea de recidivă specifică stadiului

Probabilitatea recurenței depinde de stadiul bolii primare la prezentare. Odată cu creșterea stadiului la prima prezentare, riscul de recurență crește și distribuția recidivelor se modifică. Ratele de recidivă pentru *melanomul in situ* complet excizat, sunt suficient de mici încât pacienții sunt considerați

vindecati în urma exciziei, cu excepția faptului că anumite subtipurii pot să recidiveze local (de exemplu, lentigo malign).

Pentru pacienții care se prezintă cu *melanoma stadiul I-II* și care sunt liberi de boala după tratamentul inițial, recurențele sunt distribuite după cum urmează: aproximativ 15% – 20% sunt locale sau in/transit, aproximativ 50% apar în ganglionii limfatici regionali, iar 29% sunt metastaze în sedii la distanță.

La pacienții care se prezintă cu *melanom stadiul III*, recidivele sunt mai probabil de a fi la distanță (~50%), iar restul împărțit între sedii locale și ganglionare. Creșterea substadializării stadiului III la prezentarea inițială este asociată cu o mai mare proporție a recidivelor la distanță.

Momentul apariției Recurenței

În general, melanomul în stadiu incipient recidivează mai rar, dar într-o perioadă de timp mai lungă, în timp ce melanomul în stadiu tardiv recidivează mai des și într-o perioadă de timp mai scurtă. Pentru toate stadiile de melanom, riscul de recurență în general, scade cu timpul (de la diagnostic), deși nu ajunge la zero niciodată. Studiile indică faptul că riscul de recidivă se plafonează între 2% până la 5%. Recurența tardivă (mai mult de 10 ani de la diagnosticare), este bine documentată, în special pentru pacienții care se prezintă inițial cu melanom stadiu incipient. Datele din mai multe studii sugerează că timpul necesar pentru ca riscul de recurență să ajungă la platoul cel mai scăzut depinde de stadiul bolii la prezentare. Într-un studiu retrospectiv al pacienților care s-au prezentat inițial cu melanomul stadiul I (N = 1568), 80% din cele 293 recurențe s-au dezvoltat în primii 3 ani, dar unele recurențe (<8%) au fost detectate la 5 până la 10 ani de la data inițială a tratamentului. Un studiu prospectiv a constatat că pentru pacienții cu stadiul I sau II, la prezentarea inițială, riscul recurenței a atins un nivel scăzut la 4,4 ani de la diagnostic. Pentru pacienții care se prezintă inițial cu boală în stadiul III, riscul de recurență a atins nivelul scăzut după numai 2.7 ani. Recidiva la sedii la distanță apar într-un interval de timp mai lung decât recurențele locale sau regionale și toate tipurile de recurență (locale, regionale și la distanță) se dezvoltă mai rapid la pacienții care au avut boală mai avansată la prezentarea inițială. Cu toate acestea, peste 95% din recurențele ganglionare și la distanță observate au fost detectate în termen de 3 ani pentru melanomul stadiu IIIA și IIIB, și în termen de 2 ani pentru melanomul stadiul IIIC. Pe scurt, pacienții care au boală mai avansată la prezentare sunt mai susceptibili de recurență și vor recidiva mai repede. Pacienții care au boală mai puțin avansată la prezentare recidivează mai puțin probabil și va recidiva mai lent, cu întâzieri lungi asociate cu dezvoltarea recidivelor în sedii la distanță. La pacienții care au avut deja o recurență, recidivele ulterioare tind să se producă la interval progresiv mai scurte.

Metastazele regionale

Melanomul are o tendință mare de a metastaza regional probabil prin difuzarea intralimfatică.

Orice pacient cu metastaze regionale este considerat stadiul III.

Acestea sunt cele mai frecvente din primele metastaze. Prezența metastazelor regionale este o constatare de prognostic negativ; cu toate acestea, există șansă de vindecare și supraviețuire fără semne de boală pe termen lung pentru pacienții cu metastaze regionale, iar aceștia trebuie să fie tratați cu intenție curativă ori de câte ori este posibil.

Metastazele regionale sunt definite după cum urmează:

1- Recidiva locală este cel mai bine definită ca reapariția melanomului în cicatrice de la excizia inițială sau la marginea greșii de piele în cazul în care a fost utilizată pentru închidere.

2- Metastaze Satelite pot să apară fie simultan cu diagnosticul original sau apara după excizia inițială. De obicei, recurențele care sunt separate de cicatrice, dar în 2 – 5 cm de ea, sunt considerate metastaze satelite.

3- Metastaze in transit sunt recidive regionale la distanță mai mare de 5 cm de cicatrice, dar proximal de ganglionii limfatici regionali.

4- Metastaze ganglionare regionale sunt, de obicei în bazinul ganglionar limfatic de drenaj, care se află în apropierea leziunii.

Astfel, de exemplu, melanoamele antebrațului drenează de obicei la un ganglion axilar. Cu toate acestea, ganglionul limfatic regional mai proximal poate fi un ganglion epitrochlear sau pur și simplu un nodul subcutanat într-o locație atipică. Odată cu utilizarea limfoscintigrafiei și biopsiei ganglionului limfatic santinela (SNB) de rutină în melanom, astfel de noduli cu locații atipice sunt din ce în ce mai frecvent definiți. Este uneori dificil să se facă distincția dacă o metastază în transit este o metastază regională a pielii sau o metastază ganglionară adevărată.

Metastaze la distanță

Orice pacient cu metastaze la distanță este considerat stadiul IV. Metastazele la distanță pot afecta pielea sau țesuturile moi la distanță de un sediu primar cunoscut sau viscerele, oasele sau creierul. Prognosticul este mai bun pentru metastazele cutanate și ale țesutului subcutanat, care sunt considerate M1a, decât pentru metastazele pulmonare (M1B) sau alte metastaze la distanță (M1c). În

plus, un LDH seric crescut în caz de metastaze la distanță este asociat cu un prognostic prost și este considerat boala M1c.

Momentul apariției metastazelor la distanță

Este mai puțin frecvent la pacienții cu melanom de se prezenta inițial cu boala stadiul IV. Cei mai mulți pacienți care dezvoltă metastaze la distanță fac acest lucru după un interval de la tratamentul inițial pentru boala localizată sau pentru boala metastatică regională.

De multe ori, metastazele devin evidente în termen de 2 până la 3 ani de la diagnosticare, dar metastaze întârziate sunt comune și pentru melanom, metastaze regionale sau la distanță au apărut după intervale de timp măsurate în decade. În general, intervalul pentru detectarea metastazelor la distanță este mai scurt pentru pacienții care se prezintă inițial cu boala stadiu avansat (de exemplu, stadiul IIB-III) și este cel mai lung pentru pacienții care se prezintă cu melanoame subțiri localizate clinic (de exemplu, stadiul IA).

Modelele de Metastaze

Aproximativ 60% până la 80% din primele metastaze sunt la sedii locale sau regionale, incluzând ganglionii limfatici regionali. Cele mai frecvente sedii de metastaze viscerale sunt plămânul, ficatul (aproximativ 10% fiecare) și metastazele cutanate la distanță. După o metastază inițială, metastazele ulterioare sunt mai frecvent viscerale sau la distanță și apar din ce în ce multe. Sedii comune viscerale ale metastazelor sunt plămânul, ficatul, creierul, tractul gastro-intestinal (în special intestinal subțire), oasele și glanda suprarenală.

Factori de prognostic în metastazele la distanță

Noile terapii sistemice active pentru melanomul avansat a schimbat prognosticul pacienților. Cu toate acestea, nicio urmarire pe termen nu este disponibilă pentru cele mai recente studii. Fără tratament sau cu terapiile de cele mai multe ori ineficiente, pacienții cu melanom stadiul IV au o supraviețuire medie de 12 luni, de 6-9 luni pentru cei care s-au prezentat cu boala metastatică viscerală (M1c), de 15 luni pentru cei care au prezentat numai metastaze cutanate și în ganglionii limfatici (M1a) iar pacienții cu metastaze pulmonare ca unicul sediu de afectare viscerală (M1b) au avut un prognostic intermediar. Factorii de prognostic negativ în melanomul stadiul IV mai include, un număr mare de sedii metastatice, nivel crescut de LDH și status performanță prost.

Riscul de a dezvolta un al doilea melanom primar

Pacienții vindecați de un melanom primar inițial au un risc crescut de dezvoltare a unui al doilea melanom primar. Cu toate că ratele variază, cele mai multe studii au raportat că ~ 2% până la 10% dintre pacienții cu primul melanom primar vor dezvolta al doilea melanom primar secundar. Riscul de dezvoltare a unui al doilea melanom primar (secundar) în general, scade cu timpul de la diagnosticarea primului melanom primar. Aproximativ o treime (33%) din melanoamele primare secundare sunt identificate în același timp sau în primele 3 luni de la diagnosticul primului melanom primar și aproximativ jumătate (50%) sunt diagnosticate în primul an. Pentru pacienții care au dezvoltat deja 2 melanoame primare, riscul de a dezvoltare a unui al treilea melanom este mai mare (16% până la 1 an, 31% până la 5 ani). Melanoamele primare secundare au șansa să apară în aceeași regiune a corpului ca și leziunea inițială și sunt de obicei, mai subțiri decât leziunea inițială, posibil datorită supravegherii clinice crescute. Probabilitatea de a dezvoltare a unui al doilea melanom primar este crescută prin prezența nevilor atipici/displazici și un istoric familial pozitiv de melanoma.

Screening-ul constă în istoric și examinarea întregului corp la lumina zilei. Pentru populația generală peste vârsta de 20 de ani se recomandă un examen al tegumentului la 3 ani, iar la populația cu risc crescut se recomandă examen clinic anual.

Prevenția se face prin evitarea expunerii la soare între orele 10:00 și 16:00, utilizarea de substanțe protectoare, haine protectoare, autoexaminarea, excizia nevilor atipici la pacienții cu istoric personal de melanom.

Examenul Histopatologic

Creștere

Melanoamele au două faze de creștere, radială și verticală. În timpul fazei de creștere radială, celulele maligne cresc într-o manieră radială în epiderm. Cu timpul, cele mai multe melanoame trec la faza de creștere pe verticală, în care celulele maligne invadează dermul și dezvoltă capacitatea de a metastaza.

Microstadializare

Grosimea tumorii primare Breslow constituie un parametru prognostic. Se măsoară grosimea tumorii de la nivelul stratului granular al epidermului până la cele mai profunde celule melanocitare. Probabilitatea de a metastaza este mai mare când grosimea tumorii depășește 2mm.

pT1- tumora ≤ 1 mm în grosime

pT2- tumora > 1 mm dar ≤ 2 mm în grosime

pT3- tumora >2mm dar ≤ 4 mm în grosime

pT4 – tumora > 4 mm în grosime

Pe baza profunzimii invaziei locale se apreciază *riscul de recidivă locală și metastazare la distanță*:

– melanomul malign cu profunzimea invaziei < 1 mm: riscul de recidivă locală și metastazare la distanță este mai mic de 5%

– melanomul malign cu profunzimea invaziei între 1mm – 4mm are un risc crescut de metastaze regionale de până la 40% și de metastazare la distanță de 20%

– melanomul malign cu profunzimea invaziei > 4mm are un risc de metastaze regionale de 60% și de metastazare la distanță de 70%

Nivelul de invazie Clark

Nivelul Clark I: leziunea se află în epiderm, fără a invada membrana bazală.

Nivelul Clark II: leziunea a depășit membrana bazală, invadând dermul papilar.

Nivelul Clark III: leziunea invadează interfața derm papilar/derm reticular.

Nivelul Clark IV: leziunea invadează dermul reticular.

Nivelul Clark V: leziunea invadează grăsimea subcutanată subiacentă.

Nivelul Clark nu adaugă multă valoare prognostică suplimentară grosimii Breslow și a fost eliminat din a șaptea și a opta versiune a sistemului de stadializare AJCC.

Evaluarea indexului mitotic

Pentru evaluarea indexului mitotic, anatomopatologul contorizează numărul de celule care sunt în proces de diviziune într-o anumită cantitate de țesut de melanom. O rată mai mare mitotică înseamnă că procesul canceros este mai probabil să crească și să se răspândească. Rata mitotică este utilizată la stadializarea melanomului subțire.

În consecință, rata mitotică în componenta dermică a fost identificată ca o caracteristică de prognostic negativ, în special cu șase sau mai multe mitoze pe milimetru pătrat.

În mod similar, expresia dermică a Ki-67, un marker molecular de proliferare, este asociat cu un risc mai mare de metastazare.

Pentru melanoamele subțiri, prezența oricărui număr mitotic a fost asociat cu riscul metastatic, în timp ce absența mitozelor dermice este asociată cu un prognostic excelent.

Sistemul de stadializare AJCC ediția a șaptea a încorporat o rată mitotică ≥1 pe milimetru pătrat în diferențierea melanoamelor subțiri cu risc scăzut (T1a) de melanoamele subțiri cu risc mai mare (T1b) și datele utilizate pentru a defini sistemul actual de stadializare identifica creșterea riscului cu creșterea ratei mitotice pentru toate grosimile.

Rata mitotică crescută este asociată cu un prognostic mai prost la toate intervalele de grosime, cu supraviețuire la 10 ani de 97%, 96%, 91%, 86% și 77% pentru 0, 1, 2-3, 4-10 și ≥11 mitoze pe milimetru pătrat.

Ulceratie

Ulceratia leziunii primare a fost identificată ca o caracteristică importantă de prognostic negativ și este încorporată în sistemul actual de stadializare astfel încât melanoamele T1a, T2a, T3a și T4a sunt neulcerate și melanoamele T1b, T2b, T3b și T4b sunt ulcerate. Într-o analiză a caracteristicilor prognostice, prognosticul unei leziuni ulcerate a fost comparabil cu cel al unei leziuni neulcerate cu un nivel T mai mare.

Microsatelitoza

Microsatelitoza este definită ca "prezența cuiburilor tumorale mai mari de 0,05 mm în diametru în dermul reticular, panniculus sau vasele de sub tumora invazivă principală, dar separat de acesta de cel puțin 0,3 mm de țesut normal. "Sateliții microscopici" sunt mai puternic asociați cu metastaze în ganglionii limfatici regionali decât grosimea melanomului primar.

Raportul anatomopatologic trebuie să contină:

-grosimea

-prezența

-Ritmul

sau

mitotic

Breslow

absența ulceratiei

dermal

-*Microsatellitosis*(prezenta sau absenta)
-evaluarea *marginilor periferice sau profunde*
-*desmoplazia* pură prezenta sau absenta

Pentru **raportul de patologie**, NCCN recomandă ca minim, includerea grosimii Breslow, statusul ulceratei, ritmul mitotic (# / mm²), statusul marginilor profunde și periferice (pozitive sau negative), prezența sau absența microsateliților, dacă este prezenta desmoplazia pură și nivelul Clark pentru leziunile nonulcerate ≤ 1,0 mm în cazul în care ritmul mitotic nu este determinat. În mod ideal, indexul mitotic ar trebui să fie raportat pentru toate leziunile, deoarece este un predictor independent al rezultatelor. Atunci când se suspectează melanom pur desmoplastic, consultul multidisciplinar incluzând un dermatopatolog cu experiență este recomandat pentru determinarea opțiunilor de stadializare și de tratament.

CGH sau FISH trebuie luate în considerare pentru a detecta prezența mutațiilor genice în caz leziuni echivoce histologic. Deși există un interes în tehnici moleculare mai noi de prognostic, cum ar fi profilul expresiei genelor pentru a ajuta la diferențierea tumorilor benigne de cele maligne, sau pentru a ajuta diferențierea melanoamelor cu risc scăzut comparat cu risc crescut pentru metastaze, testarea genetică de rutină a melanoamelor cutanate primare (înainte sau după biopsia ganglionului limfatic sentinela [SLN]) nu este recomandată în afara unui studiu clinic.

Pentru pacienții în stadiul III, se recomandă raportarea *numărului de ganglioni pozitivi, numărul total de ganglioni examinați și prezența sau absența extensiei tumorale extraganglionar*.

În plus, se recomandă înregistrarea dimensiunii și localizării tumorii prezente în ganglionul sentinela pozitiv. Pentru pacienții stadiul IV, medicul este responsabil pentru raportarea numărului și sediilor de boala metastatică. Pe lângă confirmarea histologică a bolii metastatice ori de câte ori este posibil, patologii trebuie să testeze și să raporteze prezența sau absența mutațiilor genetice (BRAF, KIT) care pot avea un impact pe opțiunile de tratament la pacienții cu melanom metastatic. Deoarece acești inhibitori ai BRAF sau KIT sunt recomandați numai pentru pacienții cu boală avansată, analize mutaționale BRAF și c-KIT sunt utile clinic numai pentru pacienții cu boală avansată având în vedere aceste terapii moleculare direcționate.

În absența bolii metastatice, testarea melanomului cutanat primar pentru mutații BRAF nu se recomandă.

TESTĂRILE MOLECULARE

Melanoamele cutanate care apar pe trunchi și extremități, care sunt asociate cu expunere intermitentă la radiații UV, au rate ridicate de mutații BRAF (40% până la 50%), mutații NRAS (20%) sau mutații NF1 (15%).

Mutații BRAF (proto-oncogene B-Raf):

BRAF este o serin treonin kinază care activează calea kinazei activate de mitogen. Mutațiile acestei gene duc la creșterea și proliferarea nerestrictionată a celulelor.

Unele caracteristici clinice sunt asociate cu o frecvență mai mare a mutațiilor BRAF (de exemplu, tegument expus intermitent la soare, vârstă mai tânără, localizarea la trunchi).

Mutațiile BRAF se găsesc cel mai frecvent în codonul 600 (V600), cel mai frecvent V600E (80%) dar și în V600K (15%) și V600R/M/D/G (5%).

– Mutațiile BRAF V600 sunt asociate cu sensibilitatea la inhibitorii BRAF. Dovezile disponibile sugerează că inhibitorii BRAF nu trebuie utilizați la pacienții fără mutații BRAF V600.

– Mutațiile BRAF V600 sunt de asemenea asociate cu sensibilitatea la inhibitorii MEK.

– Studiile clinice au arătat că combinația de inhibitori BRAF și MEK este superioară oricărui agent în monoterapie la pacienții cu mutații BRAF V600.

– Datele ample din studiile clinice au arătat că, în comparație cu BRAF V600E, pacienții cu melanom metastatic cu mutație BRAF V600K pot avea un răspuns/beneficiu ușor mai scăzut atunci când sunt tratați cu inhibitori BRAF ± MEK. Mutațiile mai puțin frecvente care afectează codonul 600 (inclusiv V600R/M/D/G) pot beneficia de aceste terapii.

Mutații BRAF în afara codonului 600 (mutații BRAF non-V600) și fuziuni BRAF sunt de asemenea găsite la aproximativ 5% din melanoame.

– Mutațiile codonilor din apropierea V600 din exonul 15 (în special BRAF L597 și BRAF K601) au arătat răspuns la inhibitorii MEK și combinațiile BRAF și inhibitori MEK.

– Fuziunile în BRAF au arătat, de asemenea, răspunsuri la inhibitorii MEK și inhibitorii nespecifici RAF (de exemplu, sorafenib).

Mutații KIT (proto-oncogene c-KIT).

KIT este un receptor tirozin kinază care promovează creșterea și proliferarea celulelor.

Mutațiile KIT sunt prezente în 10%–15% din melanoamele cu origine în mucoase (cel mai frecvent vulvovaginale, dar și ano-rectale și sinonazale) și acrale (adică suprafețele fara par ale palmelor și tălpilor, paturile unghiilor). De asemenea, sunt prezente în 2%-3% din pielea expusă cronic la soare, dar extrem de rar pe pielea cu expunere intermitentă la soare. Astfel, caracteristicile clinice pot ghida decizia de a efectua testarea mutației KIT.

Mutațiile KIT pot apărea în mai multe „puncte fierbinți” de-a lungul genei și diferă în sensibilitatea lor la inhibitorii KIT (de exemplu, imatinib, sunitinib, nilotinib).

- Mutațiile KIT exonul 11 și exonul 13 par să aibă un nivel ridicat de sensibilitate la inhibarea KIT.
- Mutațiile exonului 17 KIT par să aibă sensibilitate minimă sau deloc la inhibitorii KIT.
- Amplificările KIT par să aibă sensibilitate minimă sau deloc la inhibitorii KIT.

Mutații NRAS (proto-oncogene NRAS).

NRAS este o GTPază care activează semnalizarea protein kinazei activate de mitogen și alte căi de semnalizare, ducând la creșterea și proliferarea celulelor.

Mutațiile NRAS par să se coreleze cu supraviețuirea slabă în melanomul localizat și avansat.

Mutațiile NRAS sunt prezente în aproximativ 15% din melanoamele pielii cu expunere cronică și intermitentă la soare, suprafețele acrale și suprafețele mucoasei.

Inhibitorii MEK pot produce răspunsuri la o minoritate de pacienți cu mutații NRAS

Având în vedere probabilitatea scăzută de suprapunere a mutațiilor actionabile (inclusiv mutațiile BRAF și KIT), prezența unei mutații NRAS poate identifica pacienții care nu vor beneficia de teste moleculare suplimentare.

Alte mutații neobișnuite detectate de panelul NGS

Fuziunile în NTRK1, NTRK2 și NTRK3 apar mai puțin frecvent (<1%) la nivelul subtipurilor de melanom. Fuziunile din aceste gene corespund cu o rată mare de răspuns la inhibitorii TRK larotrectinib sau entrectinib.

Fuziunile în ALK și ROS1, mai frecvente în cancerul pulmonar, apar mai puțin frecvent (<1% incidență) în subtipurile de melanom.

Fuziunile în aceste gene pot predispuce la activitatea clinică a inhibitorilor acestor gene (de exemplu, crizotinib, entrectinib).

Metode de testare a mutațiilor

IHC(imunohistochimie) este o tehnică de vizualizare selectivă a antigenelor (proteinelor) în secțiunea de țesut prin utilizarea anticorpilor care se leagă de acele antigene specifice. IHC poate fi folosit pentru screening atât pentru BRAF V600E, cât și pentru c-KIT. Acesta este un test indirect care detectează proteina mutantă.

NGS (next-generation sequencing), cunoscut și sub denumirea de secvențiere cu randament ridicat, descrie o serie de tehnologii de secvențiere diferite care permit secvențierea ADN-ului și ARN-ului mult mai rapid și mai ieftin decât secvențierea Sanger utilizată anterior.

Testarea mutației BRAF este recomandată pacienților cu stadiul III cu risc crescut de recidivă pentru care terapia viitoare BRAF poate fi o opțiune.

Pentru prezentarea inițială cu boală în stadiul IV sau recurență clinică, dacă pacientul este luat în considerare pentru terapie țintită, se obține țesut pentru a constata modificări ale BRAF și în cadrul clinic adecvat, KIT fie din biopsia metastazei (de preferat) fie din material de arhivă.

Dacă testul BRAF cu o singură genă a fost testul inițial efectuat și este negativ, ar trebui să se ia în considerare paneluri NGS mai mari pentru a identifica alte ținte genetice (de exemplu, KIT, BRAF non-V600).

Evaluarea și stadializare clinica

După ce diagnosticul de melanom cutanat a fost confirmat, trebuie obținut un istoric detaliat al antecedentelor personale și de familie, incluzând orice istoric personal de melanom anterior sau nevi displazici. Examinarea fizică a pacienților cu melanom invaziv, trebuie să puna o atenție deosebită pe zona locoregională și ganglionii limfatici locoregionali ai melanomului stabilit. O examinare dermatologică completă este recomandată pentru toți pacienții cu melanom nou diagnosticați. Pacienții pot fi stadializați clinic după microstadializarea histopatologică a tumorii primare și un istoric și examen fizic complet (H & P), așa cum este descris mai sus. Pacienții cu melanom in situ sunt stadiul 0. Pacienții cu melanom invaziv (non in-situ) și ganglionii negativi clinic sunt stadiul I-II. Ghidurile NCCN stadializează suplimentar stadiul I în trei grupe pe baza riscului de afectare a ganglionilor limfatici. Pacienții cu ganglioni regionali palpabili, precum și cei cu boala în transit sau boala microsatellita sunt

stadiul clinic III. Pacientii cu metastaze la distanta sunt stadiul clinic IV, și ar trebui să fie subclasificati ulterior prin înregistrarea tuturor sediilor metastatice și a LDH seric (în limite normale sau crescute).

Pe baza evaluării preliminare și stadializării clinice, pacientii sunt stratificați într-una dintre cele șase grupuri ulterioare de workup și tratament:

– Stadiul 0 (melanom in situ); sau stadiul IA sau IB, cu o grosime $\leq 0,8$ mm indiferent de alte caracteristici (de exemplu, ulceratie, indice mitotic)

– Stadiul IA cu o grosime in mm de 0.8-1.0, fara ulceratii și index mitotic 0 pe mm²

– Stadiul IB cu o grosime de 0,8 – 1,0 mm, cu ulceratii sau indice mitotic ≥ 1 pe mm²; sau stadiul IB sau stadiul II cu grosime de $>1,0$ mm, cu orice caracteristică (de exemplu, cu sau fără ulceratii, orice index mitotic) și ganglioni clinic prezenti.

– Stadiul III cu cu ganglioni detectati clinic (palpabili) pozitivi, noduli sateliti microscopic (de la evaluarea leziunii primare) și / sau boala în tranzit

– Metastaze Satellite pot să apară fie simultan cu diagnosticul original sau apar după excizia inițială. De obicei, recurente care sunt separate de cicatrice, dar la 2cm – 5 cm de ea sunt considerate metastaze satelite.

– Metastaze in transit sunt recidive regionale la distanta mai mare de 5 cm de cicatrice, dar proximal de ganglionii limfatici regionali.

– Metastaze ganglionare regionale sunt, de obicei în bazinul ganglionar limfatic de drenaj, care se află în apropierea leziunii.

– Stadiul IV (boala metastatica la distanta)

Cele mai frecvente sedii de metastaze viscerale sunt plămânul și ficatul (aproximativ 10% fiecare); și metastazele cutanate la distanta sunt de asemenea frecvente. Sedii comune viscerale ale metastazelor sunt plămânul, ficatul, creierul, tractul gastro-intestinal (în special intestinal subtire), oasele și glanda suprarenală.

Evaluarea și stadializarea Patologică

Stadiul 0, I și II

S-a subliniat importanța unei examinări fizice atente a sediului primar, a căilor limfatice regionale și a bazinului ganglionar limfatic și restului pielii. Cu toate că ultrasonografia bazinului ganglionar nu este un substitut pentru biopsia SLN, ultrasonografia ar trebui să fie luată în considerare la pacientii cu un examen fizic al ganglionilor limfatici regionali echivoc înainte de biopsia ganglionului santinela (SLNB). Anomaliile sau leziunile suspecte la ultrasonografia bazinului ganglionar ar trebui să fie confirmate histologic. Imagistica de rutina în secțiune transversală (CT, PET / CT sau RMN-ul) nu este recomandată pentru acești pacienți.

Teste de sânge de rutină nu sunt recomandate pentru pacienții cu melanom in situ sau în stadiul I și II de boala.

Biopsia ganglionului santinela (SNB)

Nu se recomandă biopsia ganglionului santinela (SLNB) pentru pacienți cu melanom in situ (stadiul 0). Conform datelor, grosimea Breslow este principalul factor asociat cu pozitivitatea SLN. În general, nu se recomandă biopsia ganglionului santinela (SLN) pentru leziunile stadiul IA, care sunt foarte subțiri (≤ 0.8 mm), cu excepția cazului în care există incertitudine cu privire la caracterul adecvat al microstadializării. Factorii de risc convenționali cum ar fi ulceratie, ritm mitotic ridicat și invazia limfovaculară sunt puțin frecvente în melanoame cu grosime $\leq 0,8$ mm. În cazuri rare când există un singur factor de risc crescut, decizia cu privire la biopsia SLN ar trebui lăsată la latitudinea pacientului și a medicului curant. Biopsia SLN ar trebui să fie, în general, discutată și oferită pentru pacienții cu stadiul IB cu risc mai mare (> 1 mm grosime, sau 0.8-1.0 mm grosime, cu ulceratii sau ritm mitotic ≥ 1 pe mm²) sau melanom stadiul II (pT3, pT4).

SNB este recomandat pentru stadializare precisă în melanomul AJCC ediția a opta stadiul pT1b sau mai mare, adică cu o grosime a tumorii $>0,8$ mm sau cu o grosime a tumorii $<0,8$ mm cu ulceratie. SNB nu este recomandat pentru melanoamele pT1a ($<0,8$ mm fara ulceratie).

Biopsia SLN este un instrument important de stadializare, dar nu a fost demonstrat ca imbunatateste supravietuirea specifica bolii in randul tuturor pacientilor.

Pentru stadiile pT1b-pT4b N0, M0 se recomandă biopsia ganglionului sentinela.

Se recomandă Ultrasonografia bazinului ganglionar înainte de biopsia SLN pentru pacientii cu melanom cu un examen fizic al ganglionilor limfatici echivoc. Ultrasonografia bazinului ganglionar nu este un substitut pentru biopsia SLN. Ultrasonografia negativa a bazinului ganglionar nu este un substitut pentru biopsia ganglionilor limfatici suspecti clinic. Anomaliile sau leziunile suspecte la Ultrasonografia bazinului ganglionar ar trebui să fie confirmate histologic.

Examinarea patologică meticuloasă a tuturor ganglionilor santinelă este obligatorie.

La pacienții care altfel ar fi candidați pentru biopsia SLN, decizia de a nu o efectua se poate baza pe comorbidități semnificative sau preferința individuală a pacientului. Există controverse în ceea ce privește criteriile de diagnostic pentru probabilitatea unui ganglion santinelă pozitiv și semnificația prognostică a ganglionului santinelă în melanomul desmoplastic pur. Clinicienii pot lua în considerare renunțarea la biopsia SLN la pacienții cu melanom desmoplastic pur confirmat.

Stadiul III

Stadiul III prin ganglion santinela pozitiv

S-a recunoscut randamentul scăzut al screeningului prin CT sau scanarea PET/CT la pacienții cu un ganglion limfatic santinelă pozitiv. Bazat pe rezultatele studiilor raportate în literatura de specialitate, a existat un consens că imagistica în secțiune transversală ar putea fi luată în considerare la momentul inițial pentru stadializare sau pentru a evalua semne sau simptome specifice.

Stadiul III prin ganglioni regionali clinic pozitivi

Pentru pacienții care se prezintă cu stadiul clinic III de boala, care au ganglioni pozitivi clinic (e) se crede că este necesar să se confirme suspiciunea de boala metastatică regională, de preferință cu FNA sau cu core biopsy, biopsie incizională sau excizională a ganglionilor limfatici marți clinic. În cazul în care FNA este non-diagnostică în situația de mare suspiciune clinică, este adecvată biopsia excisională planificată, având în minte disecția ganglionilor limfatici terapeutică (TLND). O scanare CT pelviană este recomandată în caz de limfadenopatie inghino-femurală pentru a exclude o limfadenopatie pelviană sau retroperitoneală asociată. Stadiul III prin noduli "în transit"

Pentru grupul mic de pacienți care se prezintă cu stadiul III prin microsatelitoză sau boala "în tranzit", evaluarea descrisă mai sus pentru stadiul III prin boala ganglionară clinică, incluzând confirmarea histologică a metastazelor "în transit" și imagistica în secțiune transversală (CT, RMN, PET-CT), este adecvată. Biopsia SLN poate fi luată în considerare pentru pacienții cu boală stadiul III prin nodul solitar "în transit" rezecabil (recomandare categoria 2B)

Stadiul IV

Pentru pacienții care se prezintă cu stadiul IV de boala metastatică la distanță, este necesar să se confirme suspiciunea de boala metastatică fie cu FNA sau core biopsy, biopsie incizională sau excizională a metastazelor.

Analizele genetice (mutații BRAF sau KIT) sunt adecvate pentru pacienții luați în considerare pentru tratamentul cu terapie direcționată sau în cazul în care statusul mutațional este relevant pentru eligibilitatea de participare la un studiu clinic. Pentru a se asigura că material metastatic adecvat este disponibil pentru analiza mutațională, este de preferat biopsia (core biopsy, biopsia excizională sau incizională), în cazul în care terapia inițială este sistemică.

Metastazele cerebrale nu sunt de obicei tratate fără confirmare histologică.

Se recomandă CT abdominală / pelviană și toracic, cu sau fără PET/CT la pacienții cu melanom stadiul IV. Deoarece pacienții cu melanom metastatic, au o incidență mare de metastaze cerebrale, RMN sau CT cerebral cu contrast trebuie efectuate la prezentare la pacienții cu stadiul IV de boala. RMN-ul cerebral este, de asemenea, recomandat în cazul în care pacienții au simptome chiar minime sau constatări fizice sugestive pentru implicarea SNC sau în cazul în care rezultatele de imagistica ar afecta deciziile cu privire la tratament.

Cu toate că LDH nu este un marker sensibil pentru detectarea bolii metastatice, se recunoaște valoarea sa de prognostic. Se recomandă ca LDH seric să fie obținut la diagnosticarea bolii în stadiul IV. Alte teste de sânge se pot face la latitudinea medicului curant.

Pentru stadializare(rezumat) se recomandă:

- istoric, examen clinic,
- hemoleucogramă, teste biochimice renale, hepatice, LDH,
- radiografie pulmonară, scintigrafii osoase, hepatice și cerebrale (numai în caz de suspiciune de metastaze),
- C.T. pulmonar, hepatic, cerebral numai în caz de suspiciune de metastaze sau std. III și IV de boală,
- limfoscintigrafie pentru detectarea ganglionului santinelă
- examenul histologic și imunohistochimic al ganglionului santinela.
- RMN cranian se recomandă la pacienții cu metastaze la distanță pentru a detecta o boală metastatică asimptomatică. La pacienții fără metastaze se recomandă numai în cazul apariției simptomelor.
- Ecografia este cel mai bun test imagistic pentru a diagnostica invazia ganglionară.

PET/CT(FDG) este cel mai bun studiu imagistic pentru a depista alte sedii metastatice. Se recomanda la pacientii cu metastaze ganglionare, metastaze in tranzit sau satelite si la pacientii cu boala metastatica sau avansata pentru a depista alte sedii la distanta de boala.

Biopsia ganglionului limfatic santinela(SLNB)

Biopsia SLN ar trebui să fie, în general, discutata și oferita la pacienții cu stadiul IB cu risc mai mare (> 1 mm grosime, sau 0.8-1.0 mm grosime, cu ulceratii sau ritm mitotic ≥ 1 pe mm²) sau melanom stadiul II(pT3, pT4).

Lactic-dehidrogenaza (LDH) constituie un marker tumoral pentru boala metastatică hepatică sau pulmonara. LDH este crescut in multe afectiuni inclusiv boli maligne. Desi specificitatea si sensibilitatea acestui test este scazuta s-a aratat ca LDH este un factor predictiv pentru prognostic prost. Nivelul LDH este considerat parte a sistemului de stadializare in melanom.

Nivelul polipeptidului S-100 β Pacienții pozitivi pentru acest marker au o supraviețuire mai mică de 2,7 ori decât pacienții negativi.

Stadializare

Stadializare clinică include microstadializarea melanomului primar și evaluarea clinică / radiologica pentru metastaze. Prin convenție, ar trebui să fie utilizata după excizia completă a melanomului primar cu evaluarea clinica pentru metastazele regionale și la distanță.

Stadializare patologica include microstadializarea melanomului primar și informatii patologice despre ganglioni limfatici regionali după limfadenectomia partiala sau completă. Pacientii cu stadiu patologic 0 sau stadiul IA fac excepție; nu necesită evaluarea patologica a ganglionilor limfatici.

Micrometastazele sunt diagnosticate dupa biopsia ganglionului limfatic santinela si limfadenectomia de completare (în cazul în care se efectuează).

Macrometastazele sunt definite ca metastaze ganglionare detectabile clinic confirmate prin limfadenectomie terapeutică sau în cazul in care metastazele ganglionare prezinta extensie extracapsulara macroscopica.

Metastaza în tranzit sunt recidive regionale care implică tegumentul sau țesutul subcutanat la distanta mai mare de 5 cm de tumora primară sau cicatricea operatorie, dar nu depășește(proximal de) bazinul ganglionilor limfatici regionali.

Metastaze Satelite pot să apară fie simultan cu diagnosticul original sau apar după excizia inițială. De obicei, recurențele care sunt separate de cicatrice, dar în 2 – 5 cm de ea sunt considerate metastaze satelite.

Microsatelitoza este definita ca "prezența cuiburilor tumorale mai mari de 0,05 mm în diametru in dermul reticular, paniculul adipos sau vasele de sub tumora invaziva principala, dar separat de acesta de cel puțin 0,3 mm de țesut normal. "Sateliții microscopici " sunt mai puternic asociati cu metastaze in ganglionii limfatici regionali decat grosimea melanomului primar.

Stadializarea AJCC a melanomului malign (2017)

Tumora primară (T)

pTx- tumora primară nu poate fi evaluate(chiuretata, regresie marcata)

pT0- nu există semne de tumoră primară

pTis- melanom in situ, (leziune malignă neinvazivă, hiperplazie melanocitară atipică, displazie melanocitară severă) (nivel Clark I)

pT1 – tumora ≤ 1 mm în grosime și invadează dermul papilar (nivel Clark II)

pT1a- < 0,8mm fara ulceratie pT1b- <0,8 mm cu ulceratie

pT2 – tumora > 1mm dar ≤ 2 mm în grosime și/sau invadează interfața derm papilar/derm reticular (nivel Clark III)

pT2a- tumora 1-2mm grosime fara ulceratie; pT2b. tumora 1-2mm cu ulceratie

pT3 – tumora > 2 mm ≤ 4 mm în grosime și/sau invadează dermul reticular (nivel Clark IV)

pT3a – fara ulceratie

pT3b – cu ulceratie

pT4 – tumora > 4 mm în grosime

pT4a – fara ulceratie

pT4b – cu ulceratie

Ganglionii limfatici regionali (N)

Nx – ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați(anterior eliminati pentru alt motiv)

N0- nu există metastaze în ganglionii limfatici regionali

N1- metastaze într-un singur ganglion limfatic sau prezenta metastazelor satelite/in tranzit/microsatelitozei si ganglioni negativi

N1 a. micrometastaza (clinic ocult)
 N1 b. macrometastaza (clinic aparent)
 N1 c. ganglioni negativi dar prezenta metastazelor satelite/in tranzit/microsatelitozei
 N2 – metastaze in 2-3 ganglioni limfatici si/sau prezenta metastazelor satelite/in tranzit/microsatelitozei cu un singur ganglion invadat
 N2a.- micrometastaze
 N2b.- macrometastaze
 N2c.- un singur ganglion ocult sau clinic cu prezenta metastazelor satelite/in

tranzit/microsatelitozei

Metastaza în tranzit implică tegumentul sau țesutul subcutanat la mai mult de 5 cm de tumora primară, dar nu depășește ganglionii limfatici regionali. Nodulii satelitii sunt situati la o distanță de 2-5 cm de tumora primară

N3 – 4 sau mai multi ganglioni metastatici sau bloc ganglionar si/sau metastaze in tranzit sau satelite cu metastaze ganglionare indiferent de numar

N3a-4 sau mai multi ganglioni invadati ocult (detectati prin SLN)

N3b-4 sau mai multi ganglioni invadati din care cel puțin 1 detectat clinic

N3c-2 sau mai multi ganglioni clinic sau ocult si prezenta metastazelor satelite/in tranzit/microsatelitozei

Metastaze la distanță (M)

M0 – nu există metastaze la distanță

M1a – metastaze cutanate sau în țesutul subcutanat inclusiv muscular si/sau ganglioni limfatici în afara ganglionilor limfatici regionali,

M1a(0)-LDH normal

M1a(1)-LDH crescut

M1b- metastaze pulmonare, cu sau fara M1a

M1b(0)-LDH normal

M1b(1)-LDH crescut

M1c- Toate tipurile de metastaze viscerale cu exceptia SNC cu sau fara M1a sau M1b

M1c(0)-LDH normal

M1c(1)-LDH crescut

M1d- metastaze in SNC cu sau fara M1a, M1b, M1c

M1d(0)-LDH normal

M1d(1)-LDH crescut

AJCC Prognostic Stage Groups Clinical Staging (cTNM) Eighth Edition (2017)

Stadializarea clinică include microstadializarea melanomului primar și evaluarea clinică/radiologică/biopsică pentru metastaze. Prin convenție, stadializarea clinică trebuie utilizată după biopsia melanomului primar, cu evaluare clinică pentru metastaze regionale și la distanță. Evaluarea patologică a melanomului primar este utilizată atât pentru clasificarea clinică, cât și pentru cea patologică. Sunt incluse și biopsiile diagnostice pentru a evalua posibilele metastaze regionale și/sau la distanță. Există un singur grup de stadii pentru melanomul clinic în stadiul III.

AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017)

Stadiul	T(tumora)	N(ganglion)	M(metastaza)	SV la 5 ani
Stadiul 0	Tis	N0	M0	
Stadiul IA	T1a	N0	M0	97%
Stadiul IB	T1b	N0	M0	92%
	T2a	N0	M0	92%
Stadiul II A	T2b	N0	M0	81%
	T3a	N0	M0	81%
Stadiul II B	T3b	N0	M0	70%
	T4a	N0	M0	70%
Stadiul II C	T4b	N0	M0	53%
Stadiul III	Orice T	≥N1	M0	45%

Stadiul IV	Orice T	Orice N	M0	12%
-------------------	----------------	----------------	-----------	------------

Stadializare Patoogica (pTNM)

Stadializarea patologică include microstadializarea melanomului primar, inclusiv orice informație suplimentară privind stadializarea din specimenul cu excizie largă (chirurgicală) care constituie tratamentul chirurgical primar al tumorii și informații patologice despre ganglionii regionali după biopsia SLN sau disecția ganglionilor limfatici terapeutic pentru boala ganglionara regională evidentă clinic.

Stadializare patologica

AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017)

Stadiul	T(tumora)	N(ganglion)	M(metastaza)	SV la 5 ani
Stadiul O	Tis	N0	M0	
Stadiul IA	T1a	N0	M0	97%
	T1b	N0	Mo	92%
Stadiul IB	T2a	N0	M0	92%
Stadiul II A	T2b	N0	M0	81%
	T3a	N0	M0	81%
Stadiul II B	T3b	N0	M0	70%
	T4a	N0	M0	70%
Stadiul II C	T4b	N0	M0	53%
Stadiul IIIA	T1a/b, T2a	N1a, N2a	M0	66%
Stadiul IIIB	T0	N1b, N1c	M0	50%
	T1a/b, T2a	N1b/c, N2b	M0	48%
	T2b, T3a	N1a/b/c, N2a/b	M0	43%
Stadiul IIIC	T0	N2b/c, N3b/c	M0	40%
	T1a/b, T2a/b, T3a	N2c, N3a/b/c	M0	40%
	T3b, T4a	orice N ≥ N1	M0	40%
	T4b	N1a/b/c, N2a/b/c	M0	40%
Stadiul IIID	T4b	N3a/b/c	M0	40%
Stadiul IV	Orice T, Tis	Orice N	M1	12%

Tratament

Indicatie Terapeutica

Stdadiu I și IIA(T2b,T3a), IIB(T3b, T4a), IIC(T4b)

- **Std 0 pTis** (melanom in situ). Se indică excizie chirurgicală largă și urmărire
- **Std. IA pT1a** (< 0,8mm fara ulceratie). Se indica excizie larga si urmarire
- **Std. IB pT1b** (< 0,8mm cu ulceratie sau 0,8-1mm grosime +/- ulceratie). Se recomanda excizie larga sau excizie larga cu biopsia ganglionului santinela.*
- **Std IB(pT2a) sau II (pT2b sau mai mare(> 1mm))**, Se indică excizie chirurgicală largă sau excizie larga cu biopsia ganglionului santinela.*

Pentru stadiile pT1b-PT4b N0, Mo se recomanda biopsia ganglionului santinela.

Se recomandă excizie chirurgicală largă, limfoscintigrafie sau injectare de colorant în jurul tumorii pentru a depista ganglionul limfatic santinelă urmat de biopsia ganglionului limfatic santinelă:

- 1) ganglion limfatic santinelă negativ. Se indică urmărire.
- 2) ganglion limfatic santinelă pozitiv. Se indica terapie sistemica.

* Dacă riscul unui pacient de apariție a unui ganglion santinelă pozitiv (SLN) este <5%, NCCN nu recomandă SLNB. Aceasta ar include stadiul clinic IA, melanomul T1a cu adâncime Breslow <0,8 mm

fără ulceratii sau alte caracteristici adverse, cu excepția cazului în care există o incertitudine semnificativă cu privire la corectitudinea microstadializării (marginii profunde pozitive). Dacă riscul unui pacient de a avea un SLNB pozitiv este de 5%-10%, NCCN recomandă discutarea și luarea în considerare a biopsiei ganglionului sentinela (SLNB). Aceasta ar include stadiul clinic IB, melanomul T1b (adâncimea Breslow <0,8 mm cu ulceratie sau 0,8–1 mm cu sau fără ulceratie) sau leziuni T1a cu adâncime Breslow <0,8 mm și cu alte caracteristici adverse (de exemplu, indice mitotic >2/mm² [în special la vârsta fragedă], invazie limfovasculară, combinație a acestor factori).

Std IIIA(ganglion sentinela pozitiv)

Std IIIB,C,D(ganglion sentinela pozitiv)

Se recomanda testarea BRAF. Se recomanda urmarirea prin ultrasonografia bazinului ganglionar sau disectia ganglionara completa (CLND).

Optiunile terapeutice sunt: terapia sistemica (Nivolumab, Pembrolizumab sau pentru BRAF pozitiv dabrafenib/trametinib) sau observatie

Std III (ganglion clinic pozitiv)

Se recomanda biopsia ganglionara core sau excizionala si testarea BRAF. Dupa stabilirea stadiului se recomanda excizia larga a tumorii plus disectia ganglionara limfatica terapeutica).

Ca terapie adjuvanta se recomanda Nivolumab sau Pembrolizumab iar la pacientii BRAF V600 pozitivi Dabrafenib/Trametinib. Se considera radioterapie la bazinul ganglionar la pacientii cu risc crescut.

Std III (meastaze in tranzit, metastaze satelite)

Se recomanda biopsia ganglionara core sau excizionala si testarea BRAF.

Dupa stabilirea diagnosticului pentru boala rezecabila se recomanda excizia completa cu margini libere urmat de terapie sistemica (Nivolumab, Pembrolizumab sau in caz de BRAF V600 pozitiv Dabrafenib/trametinib).

Pentru boala nerezecabila se recomanda terapia sistemica (Nivolumab, Pembrolizumab sau in caz de BRAF V600 pozitiv Dabrafenib/trametinib).

I. Optiuni terapeutice locale

a) Se indică *rezecție chirurgicală* pentru leziunile mici și în număr limitat. (urmată de terapie adjuvantă sistemica (Nivolumab, Pembrolizumab sau in caz de BRAF V600 pozitiv Dabrafenib/trametinib).)

b). Injecții intralezionale cu:

– Talimogene laherparepvec (T-VEC), (categoria 1). T-VEC a fost asociat cu o rată de răspuns (cu o durată de ≥ 6 luni) de 16% la pacienții selectați cu melanom metastatic, inoperabil. Eficacitatea a fost observată în stadiul IIIB, IIIC și stadiul IV M1a și a fost mai probabilă la pacienții netratați anterior.

– BCG (categoria 2b)

– Interferon (categoria 2 b)

– Interleukina 2 (categoria 2b)

c) Terapie ablativă locală (categoria 2b)

d) Imiquimod topic pentru leziuni dermale superficiale (categoria 2b)

e) Se recomanda RT pentru boala nerezecabila (categoria 2 b)

II. Optiuni terapeutice regionale

pentru pacienții cu metastaze în tranzit *multiple* la membre, opțiunile terapeutice sunt:

– perfuzie/infuzie izolată a membrului (ILI, ILP) în scop terapeutic cu Melfalan

III) Terapie sistemică

Dacă după terminarea tratamentului pacientul nu mai prezintă niciun semn de boală se recomandă :

a).-terapie adjuvantă cu:

–

nivolumab

–

pembrolizumab

-dabrafenib/trametinib la pacienții cu mutații activatoare BRAF V600

b). observatie

STDADIUL IV- METASTATIC

Ca metode de evaluare se recomandă:

– FNA este preferată, în cazul în care se planifică inițial rezecția. Biopsie (core, excizională sau incizională) inițială este preferată dacă terapia sistemică trebuie administrată.

-LDH

– Se recomandă imagistica pentru stadializare și evaluarea semnelor și simptomelor specifice. CT abdominal / pelvin și toracic cu contrast, RMN cerebral cu substanță de contrast și / sau FDG PET/CT. CT zona ORL cu substanță contrast se recomandă în cazul în care se indică din punct de

vedere clinic. Scanările se efectuează cu contrast dacă nu există contraindicații. Contrastul nu este necesar pentru screening-ul CT al toracelui pentru metastaze pulmonare.

I Dacă boala metastatică este limitată, rezecabilă se recomandă:

– *rezecția chirurgicală*. Dacă după intervenție nu mai sunt semne de boală (NED) se recomandă terapia sistemică (Nivolumab, Pembrolizumab (categoria 1) sau pentru BRAF pozitiv dabrafenib/trametinib (categoria 2

B), Vemurafenib/cobimetinib (categoria 2B), Encorafenib/binimetinib (categoria 2B). Dacă s-a folosit anterior agenți antiPD-1 se recomandă Ipilimumab.

Dacă după rezecția chirurgicală există boala reziduală se tratează ca și boala metastatică diseminată.

II Dacă boala metastatică este diseminată cu metastaze cerebrale se recomandă *initial rezecția paliativă și/sau RT urmată de terapia bolii metastatice diseminate*.

III Dacă este boala metastatică diseminată fără metastaze cerebrale se recomandă:

-*terapia sistemică (de preferat) sau*

-*injecție intralezională cu T-VEC pentru leziuni extracraniale*

-*Rezecție paliativă și/sau RT pentru pacienții simptomatici extracranial*.

–*Best supportive care*

1) Metastaze cutanate Se recomandă excizie chirurgicală urmată de terapie sistemică.

2) Metastaze pulmonare

a) La pacienții fără semne de boală extrapulmonară și cu timp de dedublare al tumorii mai mare de 60 zile (se măsoară prin radiografiile pulmonare seriate) se indică rezecție chirurgicală urmată de terapie sistemică.

b) La pacienții nerezecabili se indică terapie sistemică

3) Metastaze gastrointestinale. Se recomandă rezecție chirurgicală de paliativă (în caz de obstrucție, perforație sau sângerare) asociat cu terapie sistemică.

4) Metastaze hepatice. Se indică terapie sistemică.

5) Metastaze suprarenale. Tratamentul recomandat este rezecție chirurgicală asociat cu terapie sistemică.

6) Metastaze osoase. Se indică radioterapie asociată cu terapie sistemică.

7) Metastaze cerebrale. Se recomandă radioterapie craniană 30Gy în 10 fracțiuni asociată cu terapie sistemică.

TERAPIA SISTEMICĂ în linia I a în Boala Metastatică sau Nerezecabilă

-Monoterapie anti PD-1

– Pembrolizumab (categoria 1)

– Nivolumab (categoria 1)

-Nivolumab/Ipilimumab (categoria 1)

Terapie Tintită dacă există BRAF mutant

-Dabrafenib/Trametinib (categoria 1)

-Vemurafenib/Cobimetinib (categoria 1)

-Encorafenib/binimetinib (categoria 1)

Alte regimuri recomandate

-*Pembrolizumab/ipilimumab low dose (categoria 2B)*

Dacă există mutație pozitivă BRAF V600

-Vemurafenib/cobimetinib+atezolizumab (categoria 2A)

-Dabrafenib/trametinib+pembrolizumab (categoria 2B)

Terapie Sistemică în linia a II a în Boala Metastatică sau Nerezecabilă

În caz de boală progresivă sau beneficiu maxim de la terapia tintită BRAF și status de performanță 0-2

-Monoterapie anti PD-1

– Pembrolizumab (categoria 1)

– Nivolumab (categoria 1)

-Nivolumab/Ipilimumab (categoria 1)

-Pembrolizumab/ipilimumab low dose pentru tumori care au progresat după terapie anti-PD-1

Terapie Tintita daca exista BRAF mutant

- Dabrafenib/Trametinib
- Vemurafenib/Cobimetinib
- Encorafenib/binimetinib

Alte regimuri

- Ipilimumab
- IL-2 high dose

Utili in anumite circumstante

- Ipilimumab/T-VEC intralezional(categoria2B)
 - Imatinib pentru tumori cu mutatii activatoare KIT
 - Larotrectinib sau entrectinib oentru NTRK pozitiva
- Binimetinib pentru tumori cu mutatii NRAS care au progresat dupa inhibitori checkpoints (categoria 2B)
In cazul in care statusul de performanta este 3-4 se recomanda Best Supportive Care

Modalități terapeutice

I Tratament chirurgical

Excizia chirurgicală largă este singura terapie eficientă pentru melanomul malign primar. Marginea de rezecție fără tumoră se recomandă să fie de:

- 0,5-1 cm pentru melanom in situ,
- 1 cm pentru invazie în profunzime ≤ 1 mm,
- 1-2 cm pentru invazie în profunzime 1,01-2 mm,
- 2 cm pentru invazie în profunzime de 2-4 mm
- 2 cm pentru invazie în profunzime > 4 mm.

Biopsia ganglionului santinela

Limfadenectomia selectivă este recomandată la pacienții cu tumori primare cu invazie în profunzime > 1 mm.

Pentru localizările pe trunchi, cap și gât unde drenajul limfatic este imprevizibil se recomandă limfoscintigrafie.

Prin injectarea radionuclidului (Tc^{99}) în jurul tumorii primare radionuclidul este captat de macrofagele ganglionare și apoi după 2 ore ganglionul este evidențiat prin scintigrafie. Prin camera gama intraoperator se detectează punctul cel mai radioactiv. Se biopsiază ganglionul santinelă și dacă este pozitiv se face disecție ganglionară.

Ganglionul santinelă se mai poate identifica prin injectarea de albastu blue patent.

Ganglionul biopsiat se secționează în 10 felii de 8-10 mm din care 4 se colorează cu H-E, 2 pentru S-100,1 pentru HMB-45. Antigenele S-100 și HMB-45 sunt antigene de diferențiere asociate melanomului. Sunt utile în diagnosticul melanomului amelanocitic și a tumorilor nediferențiate.

La pacienții la care s-a efectuat biopsia ganglionului santinelă și acesta a fost pozitiv, s-a efectuat disecție ganglionară completa. Dintre aceștia numai 24%-33% au avut ganglionii invadați. Pozitivitatea ganglionului santinelă a fost între 15%-26% și a fost în funcție de profunzimea invaziei tumorii primare. La o profunzime a invaziei > 2 mm, 18% au avut ganglion santinelă pozitiv, iar la o invazie > 3 mm, 17% au avut ganglion santinelă pozitiv.

Biopsia SLN ar trebui să fie, în general, discutată și oferită pentru pacienții cu stadiul IB cu risc mai mare (0.8-1.0 mm grosime, cu ulceratii sau ritm mitotic ≥ 1 pe mm²) sau melanom stadiul II(>1 mm).

În general, biopsia ganglionului limfatic santinela(SLNB) nu este recomandată pentru melanoame primare ≤ 0.8 mm grosime, cu excepția cazului în care există o incertitudine semnificativă cu privire la caracterul adecvat al microstadializării.

Biopsia SLN este un instrument important de stadializare, dar nu a fost demonstrat ca îmbunătățește supraviețuirea specifică bolii în rândul tuturor pacienților.

Disecția ganglionară terapeutică este indicată la pacienții care au adenopatii clinic palpabile sau este pozitiv ganglionul limfatic santinela. Disecția ganglionară limfatică completa contribuie la stadializare. Impactul său asupra controlului bolii regionale și supraviețuirii globale este focusat de studii clinice în curs de desfășurare. Factorii care prezic pozitivitatea ganglionilor limfatici non-santinela includ încărcatura tumorală a ganglionului santinela, numărul de ganglioni pozitivi și grosimea/ulcerația tumorii primare.

În cazul în care ganglionul santinelă este negativ, disecția ganglionilor limfatici regionali nu este indicată. Pentru pacienții cu stadiul III de boala, prin ganglion santinela pozitiv, o disecție completa a bazinului ganglionar implicat ar trebui să fie discutată și oferită.

Pacienții care prezintă ganglioni pozitivi clinic fara dovezi radiologice de metastaze la distanță ar trebui să se supună exciziei largi a sediului primar(dacă este prezent) și disecția completa a bazinului ganglionar implicat. În situația unei limfadenopatii inghinale, o disecție pelvina este recomandată în cazul în care PET/CT sau scanarea CT pelvin evidenziază afectarea ganglionilor limfatici iliaci și/sau obturatori. Disecția pelvină ar trebui să fie luată în considerare pentru ganglioni inghino-femurali clinic pozitivi sau dacă trei sau mai mulți ganglioni inghino-femurali sunt invadati. Pentru leziunile primare la nivelul capului și gâtului cu ganglionii limfatici clinic sau microscopic pozitivi în glanda parotida, o parotidectomie superficială este insuficientă și se recomandă evidare ganglionara a bazinului ganglionar de drenaj.

Perfuzia izolată a membrului este indicată la pacienții cu melanom al extremităților cu metastaze în tranzit sau leziuni satelite inoperabile. S-a dezvoltat ca o modalitate terapeutică de salvare a membrului prin eliberarea de droguri citostatice locoregional în doze foarte mari care sistemic nu ar putea fi tolerate. Pentru membrele inferioare se canulează artera și vena iliacă externă iar pentru membrul superior vasele axilare. Agentul folosit este Melfalanul în regim de hipertermie (temperatura de 38–41 grade C). Durata terapiei a fost între 45' și 120'.

II Terapii locale si regionale

Dacă pacientul are un număr limitat de metastaze în tranzit, în special leziuni dermice, care nu pot fi supuse exciziei chirurgicale, trebuie luat în considerare *injecții locale intralezionale*. Pacienții cu cel puțin o leziune cutanată, subcutanată sau leziune ganglionară sau agregarea leziunilor cu diametru > 10 mm în diametru, pot fi candidați potriviți pentru intralezionala injecție cu T-VEC.

Injecția intralezională cu T-VEC este un opțiunea recomandată pentru pacienții cu stadiul III inoperabil prin "boala în tranzit". Dacă T-VEC nu este disponibil, injectare intralezională de IL-2 este o altă opțiune, ca și *injecția cu BCG sau IFN*. Toate aceste opțiuni sunt recomandări de categoria 2B.

Pe baza studiilor non-comparative, *ablația cu laser, imiquimod topic, sau RT* sunt opțiuni de categoria 2B care pot ajuta paliativ sau pentru controlul regional la pacienți selectați cu boala în transit nerezecabila. Imiquimod topic poate fi considerat o opțiune în metastazele cutanate de volum scăzut.

Terapia locală

Excizia cu margini clare este pilonul de bază pentru tratament metastazelor în tranzit rezecabile. Deși boala în tranzit are o probabilitate ridicată a implicării ganglionare regionale oculte clinic și un ganglion santinelă pozitiv în prezența metastazelor în tranzit are un prognostic de rău augur, impactul biopsiei SLN asupra rezultatelor este necunoscut.

Pentru pacienții pentru care rezecția nu este fezabilă, rezecțiile anterioare au fost ineficiente sau care refuză o intervenție chirurgicală, abordările non-chirurgicale locale pentru tratarea melanomului stadiul III cu metastaze în tranzit includ *injecții intralezionale, terapia de ablație locală, imiquimod topic și RT*.

Injecțiile intralezionale

O varietate de agenți au fost testați ca injecții intralezionale pentru melanom.

Talimogene Laherparepvec

Talimogene laherparepvec (T-VEC) este un agent care utilizează un virus herpes simplex modificat pentru a induce liza celulelor tumorale și pentru a oferi expresia localizată a GM-CSF la leziunile injectate.

T-VEC a produs rate de răspuns semnificative durabile(DDR) în tumorile injectate și un efect de "spectator" asupra altor tumori non-viscerale și viscerale neinjectate. La o medie de urmărire de 44 luni, pacienții tratați cu T-VEC comparativ cu GM-CSF au arătat un mai mare DDR (16,3% față de 2,1%) și rata de răspuns global (26,4% vs. 5,7%, răspuns complet la 11% față de <1%). Efectul T-VEC asupra răspunsului a fost mai mare la pacienții cu boală mai puțin avansată.

Pentru T-VEC, fenomenele toxice comune au fost oboseala, frisoane, febră, greață, simptome asemănătoare gripei, durere la locul de injectare și varsături. Efecte toxice legate de tratament de gradul 3-4 au avut loc la 11% dintre pacienți și a inclus reacții la locul de injectare (de exemplu, celulită, durere, edem periferic) și efecte toxice sistemice (oboseală, vărsături și alte simptome asemănătoare gripei).

Interleukina-2

Injecțiile intralezionale cu IL-2 sunt susținute de un număr de studii clinice. Rata de răspuns complet pentru leziunile injectate cu IL 2 poate atinge 70%. Cu toate că ratele de răspuns sunt mai mari în leziunile cutanate, rate de răspuns bune au fost observate și în leziunile subcutanate. Injecțiile intralezionale cu IL-2 sunt mult mai puțin toxice decât dozele mari IV de IL-2. IL-2 intralezional este de obicei asociată cu o reacție inflamatorie la locul de injectare cu edem, eritem, durere și uneori necroza. Efectele sistemice comune includ febra și alte simptome asemănătoare gripei (frisoane, oboseală, greață și vomă și uneori, dureri de stomac, diaree și cefalee) care sunt de obicei ușoare și de multe ori răspund la analgezice.

Agenti injectabil intralezional mai puțin utilizați

IFN a fost utilizat ca agent de injecție intralezional pentru tratarea melanomului în tranzit, deși există dovezi publicate foarte puține care susțin această abordare.

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) intralezional ofera răspunsuri complete sau parțiale cel puțin tranzitorii în majoritatea leziunilor injectate, cu rate de răspuns mult mai mari în metastazele cutanate față de cele subcutanate. Deși ratele de răspuns inițial sunt ridicate pentru leziunile injectate, BCG intralezional este asociat cu un număr semnificativ de reacții locale și ocazional sistemice. BCG a fost în mare parte înlocuit de alte opțiuni locale de injecție și este rar utilizat în practica clinică.

Rose Bengal, un colorant fotosensibilizant, este un agent experimental în dezvoltare ca o altă metodă pentru chemoablația metastazelor prin injecție intralezională (Rose Bengal soluție salină 10%). Are o activitate similară cu alți agenți intralezional, dar nu este disponibilă în prezent în afara studiului clinic.

Alte terapii locale

ablație locală

Eficacitatea *ablației cu laser cu dioxid de carbon*, pentru tratamentul metastazelor de melanom, este raportată într-un număr de analize retrospective noncomparative (15-100 pacienți / studiu). Ablația poate fi realizată în mod eficient cu toxicitate minimă, dar această tehnică a fost în mare parte înlocuită de mai multe abordări contemporane.

Terapia topică

La pacienții cu metastaze în tranzit, rapoarte de caz sugerează că imiquimod în monoterapie poate oferi răspunsuri complete și parțiale la pacienți cu metastaze cutanate, dar este mai puțin probabil să fie eficient pe metastazele dermice profunde sau subcutanate. Alte studii au arătat că imiquimod utilizat în combinație cu o altă terapie locală poate oferi rate ridicate de răspuns durabil la pacienții cu melanom.

Imunoterapia topică folosind *diphencyprone (DPCP)*, cunoscută și sub numele de diphenylcyclopropenone, a fost studiată la pacienții cu melanom cu "boala în tranzit" fie singur, fie în combinație cu alte terapii concomitente. Un studiu retrospectiv a inclus 50 pacienți cu melanom în tranzit metastatic, subcutanat, tratat cel puțin o lună cu DPCP. Răspuns complet cutanat a fost observat la 46% dintre pacienți, iar alți 38% au prezentat răspuns parțial. DPCP nu este aprobat de FDA pentru această indicație, dar poate să fie disponibil în cadrul studiilor clinice.

TERAPIA LOCALA PENTRU STADIUL III DE BOALA (NEREZECABIL, REZECTIE INCOMPLETA, PROGRESIA BOLII, RECURENT)

Talimogene laherparepvac (T-VEC) (Categorie 1)

Ziua 1: se injectează până la 4ml din concentrația de 1milion/ml în injecții multiple; se începe cu cea mai mare leziune pentru 1 ciclu la 3 săptămâni urmat de

Ziua 1: se injectează până la 4ml din concentrația de 100milion/ml în injecții multiple, începând cu orice leziune nou apărută

Bacilul Calmette-Guerin(BCC)(categoria2)

Ziua 1: se injectează 0,1 ml intralezional

Repetă 4-6 săptămâni pentru 1 ciclu ; repetă 1-2 cicluri

Interferon alfa-2b(categoria2)

Ziua 1: se injectează 1,36-3,4 milioane unități/m²(6-15mcg) intralezional

Repetă ciclu la 4 săptămâni

Imiquimod topic pentru leziuni dermale superficiale(categoria2B)

Ziua 1-28: Aplica crema 5% x2/zi

Radioterapia pentru boala nerezecabilă(categoria 2b)

Terapia Regională

Infuzia/perfuzia membrului izolat(ILI/ILP) cu melfalan

Radiații

Radioterapia poate fi utilizată pentru pacienții selectați cu recidiva simptomatică regională inoperabilă pentru care nu există opțiuni mai bune. O varietate largă de doze a fost utilizată.

Perfuzia sau infuzia membrului izolat

Pentru pacienții cu melanom regional recurent neadevătați pentru terapie topică sau locală, administrarea regională a chimioterapiei citotoxice prin perfuzia membrilor izolați(ILP) sau infuzia membrilor izolați (ILI) sunt concepute pentru a administra doze mari la o extremitate afectată evitând toxicitatea asociată cu expunerea sistemică la medicament. Aceste abordări permit livrarea de

chimioterapie în condiții de hipertermie, sugerate de unele studii pentru a îmbunătăți eficacitatea medicamentelor agenților citotoxici dar, asociată cu creșterea toxicității. Aceste abordări sunt limitate la pacienții cu metastaze regionale limitate la o extremitate. ILP, prima dintre aceste tehnici care urmează să fie dezvoltată, a fost introdusă în anii 1950 și a fost rafinată și modificată pentru a îmbunătăți rata de răspuns și a minimiza toxicitățile. Deși alți agenți au fost folosiți pentru ILP și multe trebuie să fie încă testate, melfalan (L- fenilalanină muștar) este agentul citotoxic cel mai frecvent utilizat, de multe ori în combinație fie cu actinomicină D sau cu TNF-alfa. Ratele de răspuns după ILP s-au îmbunătățit pe măsura ce metoda a fost rafinată. O trecere în revistă sistematică (între 1990-2008) a pacienților cu melanom metastatic, inoperabil stadiul IIIB-IIIC al membrilor, a raportat o rată generală de răspuns medie de 90% (64% -100%) și o rată a răspunsului complet medie de 58%. Dezavantajele ILP includ complexitatea tehnică și invazivitatea procedurii, care o fac dificilă (sau contraindicată) la vârstnici și pacienții fragili. În anii 1990, ILI (infuzia membrilor izolată) a fost dezvoltată ca o abordare simplă și mai puțin invazivă, disponibilă la aplicații repetate și sigură pentru a fi utilizată la pacienții vârstnici. Melphalan este frecvent utilizat pentru ILI, de multe ori cu actinomicină D. Adăugarea de papaverină pentru vasodilatația cutanată crește rata de răspuns, dar și riscul toxicității regionale. ILI este asociată cu rate mai mici de toxicitate și de morbiditate comparativ cu ILP.

III. Radioterapia

Se ia în considerare RT în următoarele situații:

- *Tratamentul adjuvant* la pacienții selectați cu factori incluzând, melanom desmoplastic profund, neurotropism extins sau boala recurentă la nivel locală.
- *Tratamentul adjuvant* la pacienții selectați după rezecția unor ganglioni apreciabili clinic cu extensie tumorală extraganglionară.
- Ganglioni inoperabili, metastaze în tranzit, noduli sateliti

Radioterapie paliativă

a. Metastazele cerebrale

- Radiochirurgie stereotactică, fie ca adjuvantă fie ca tratament primar
- Radioterapie cerebrală a întregului craniu, fie ca adjuvant (categoria 2B) sau ca tratament primar

b. Alte țesuturi moi și / sau metastaze osoase simptomatice sau potențial simptomatice

Radioterapia se recomandă în scop adjuvant sau paliativ. În scop paliativ se recomandă în tratamentul metastazelor în tranzit, metastazelor cutanate, cerebrale, osoase. Dozele utilizate au fost de 20 Gy în 5 fracțiuni sau 30 Gy în 10 fracțiuni.

IV. TERAPIA SISTEMICĂ

Terapia Sistemică Adjuvantă

Datele disponibile în prezent stabilesc atât blocarea PD-1, cât și dabrafenib/trametinib ca opțiuni de tratament adjuvant recomandate pentru stadiul IIIA (SN >1 mm), IIIB și IIIC pentru BRAF mutant melanom. Unele dintre aprobările actuale includ toate stadiile III, indiferent de depozitul SN.

La pacienții cu BRAF WT, blocarea PD-1 este singura opțiune recomandată.

Pentru melanomul cu mutație BRAF, deoarece nu există o comparație directă a eficacității între dabrafenib/trametinib și blocarea PD-1, deciziile individuale de tratament ar trebui luate cu pacientul, luând în considerare profilurile de toxicitate.

Interferon alfa

Un număr de studii prospective randomizate au investigat tratamentul adjuvant cu doze scăzute, intermediare și mari de interferon alfa (IFNa). Utilizarea sa ar putea fi limitată la anumite situații, cum ar fi pacienții cu un melanom ulcerat în **stadiul IIc și acolo unde noile medicamente aprobate nu sunt accesibile.**

Nivolumab

FDA a aprobat Nivolumab pentru tratamentul adjuvant al melanomului ganglionar sau metastatic rezecat. Deși criteriile de intrare în studiu cereau ca pacienții să fie cu boală în stadiul IIIB/C (AJCC Ediția a 7-a), să aibă ganglioni limfatici detectați clinic și/sau tumori primare ulcerate, indicația aprobată de FDA este mai largă, *incluzând toți pacienții cu „implicarea ganglionilor limfatici”.*

Pembrolizumab.

Pe baza rezultatelor studiului KEYNOTE-054, se recomandă pembrolizumab ca opțiune de terapie adjuvantă pentru pacienții cu boală în stadiul III (la prezentare sau la recidivă).

Panelul NCCN a fost de acord că rezultatele de la KEYNOTE-054 susțin pembrolizumab adjuvant ca opțiune de categoria 1 pentru pacienții cu *metastaze ganglionare detectate clinic.*

Pentru pacienții cu *boală ganglionară ocultă clinic*, recomandarea de categoria 1 este limitată la subgrupul de pacienți incluși în studiu: stadiul IIIA cu cel puțin o metastază ganglionară >1 mm sau

stadiul IIIB/C, conform definițiilor de stadializare AJCC Ediția a 7-a. Pacienții cu metastaze în tranzit au fost excluși din acest studiu, așa că pembrolizumab adjuvant este o opțiune de categoria 2A în acest cadru.

Deși nu toate studiile care susțin terapia anti-PD-1 și terapia țintită BRAF ca opțiuni de tratament adjuvant au comparat acești agenți cu ipilimumab, se consideră că acești agenți sunt mai eficienți și mai bine tolerați decât ipilimumab și, prin urmare, nu mai recomandă ipilimumab pentru tratament adjuvant (după rezecție) la pacienții cu boală în stadiul III la prezentare. Ipilimumab nu mai este listat printre opțiunile pentru terapia sistemică adjuvantă de primă linie pentru boala în stadiul III.

Ipilimumab

Pentru pacienții cu recurență ganglionară după expunerea anterioară la un agent anti-PD-1, expunerea repetată la nivolumab sau pembrolizumab adjuvant poate fi mai puțin eficientă. Acesta este o situație în care ipilimumab rămâne o opțiune de tratament adjuvant

Doza preferată de ipilimumab în situație adjuvantă variază. Deși eficacitatea ipilimumabului pentru tratamentul adjuvant a fost demonstrată în EORTC 18071 utilizând doza mare (10 mg/kg), doza mai mică (3 mg/kg) este mai sigură, iar datele preliminare ECOG 1609 sugerează că doza mai mică poate fi la fel de eficientă în situație adjuvantă.

Terapia țintită BRAF

Dabrafenib/Trametinib

Pe baza rezultatelor studiului COMBI-AD, terapia combinată adjuvantă dabrafenib/trametinib este o opțiune recomandată pentru pacienții cu stadiul III sau boală recurentă rezecate și care prezintă o mutație acționabilă BRAF V600. Dabrafenib/trametinib este o opțiune de tratament adjuvant pentru toți pacienții cu boală în stadiul III, chiar și pentru acele categorii de pacienți care nu au fost incluse în studiu. Dabrafenib/trametinib în situație adjuvantă oferă beneficii clinice la pacienții cu metastaze ganglionare detectate clinic la prezentarea inițială sau la recidivă (după rezecția completă și CLND). Cu toate acestea, printre pacienții a căror boală regională constă exclusiv din metastaze ganglionare oculate clinic, recomandarea NCCN categoria 1 este limitată la stadiul IIIA cu cel puțin o metastază ganglionară > 1 mm sau stadiul IIIB/C, așa cum este definit de stadializarea AJCC Ediția a 7-a. În situație adjuvantă dabrafenib/trametinib este o opțiune de categoria 2A pentru pacienții cu boală satelită/în tranzit (dacă este excizată complet cu marginile libere)

IV. Terapia Sistemică în boala metastatică

Tratament de primă linie.

Actualul standard de tratament de primă linie pentru stadiul III/IV nerezecabil sunt:

- blocarea PD-1 (nivolumab, pembrolizumab),
- blocarea PD-1 (nivolumab) combinată cu blocada CTLA-4 (ipilimumab) și,
- pentru melanomul cu mutație BRAF V600, inhibarea BRAF (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) combinat cu inhibarea MEK (cobimetinib, trametinib, binimetinib).

Superioritatea PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) în comparație cu ipilimumab a fost demonstrată în două studii prospective randomizate, CheckMate 067 și KEYNOTE-006.

Pe baza acestor studii, blocarea PD-1 este acum un standard de îngrijire pentru toți pacienții, indiferent de statutul lor BRAF, în contextul de primă linie.

Inhibarea dublă BRAF/MEK este superioară inhibării BRAF cu un singur agent în ceea ce privește ratele de răspuns, PFS și OS.

Pe lângă îmbunătățirea eficacității, efectele secundare legate de piele sunt reduse cu combinația, deși inhibarea MEK adaugă toxicități specifice (de ex. mușchi, inimă, ochi). Un singur agent BRAF trebuie utilizat numai în cazul unei contraindicații absolute pentru inhibitorii MEK (MEKis).

Decizia de primă linie între terapiile țintite sau imunoterapie este în prezent studiată în studii prospective pentru a defini cea mai bună secvențiere de tratament combinat în ceea ce privește OS.

Nu există o comparație directă randomizată între cele două abordări, dar metaanalizele sugerează că, în ciuda rezultatelor mai bune în primele 12 luni pentru terapiile țintite, pacienții cu imunoterapie pot avea o supraviețuire mai bună după 1 an.

Pacienți pentru care imunoterapia poate fi administrată în siguranță în primele câteva luni, adică pacienții cu tumori care nu progresează foarte repede și nu amenință imediat un important organ sau funcție, ar trebui luați în considerare în primul rând pentru imunoterapie, păstrând terapiile țintite pentru liniile ulterioare.

Pentru melanomul cu mutație NRAS, datorită eficacității limitate a inhibitorilor MEK, prima alegere este imunoterapie de primă linie identică cu cea a melanomului WT.

Inhibitori ai punctelor de control imun

Sistemul imunitar poate fi capabil să identifice și să distrugă anumite celule maligne, un proces numit imunosupraveghere. Condițiile sau evenimentele care compromit sistemul imunitar pot duce la scăderea celulelor canceroase de imunosupraveghere. Odată ce celulele canceroase au scăpat de imunosupraveghere și au început să prolifereze, plasticitatea lor genetică și fenotipică le permite să dezvolte mecanisme suplimentare prin care tumora care naște se poate sustrage, contracarează, sau chiar exploatează sistemul imunitar. Imunoterapia are ca scop creșterea răspunsului imun pentru a depăși sau eluda mecanismele de evaziune imună folosite de celulele canceroase și tumori. Unele dintre cele mai eficiente imunoterapii vizează punctele de control imunitar – adesea exploatate de cancer pentru a scădea activitatea imună. De exemplu, activarea celulelor T helper prin legarea la antigenii de pe celula prezentatoare de antigen (APC) poate fi modulată de alte interacțiuni receptor-ligand dintre cele două celule.

Antigenul citotoxic al limfocitelor T (CTLA-4) și proteina 1 a morții celulare programate (PD-1) sunt două exemple de receptori pe celulele T care prin legarea ligandului declanșează o cascadă de semnalizare care inhibă activarea celulelor T, limitând răspunsul imun. Anticorpilor împotriva acestor receptori (de exemplu, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab) previn interacțiunea receptor-ligand, înlăturând inhibarea activării celulelor T și „eliberând frâna” asupra răspunsului imun

Agenți anti-PD-1

În timp ce terapia anti-CTLA-4 pare să interfereze în primul rând cu mecanismul de feedback de la interfața dintre celulele T și celulele dendritice prezentatoare de antigen, se crede că inhibitorii anti-PD-1 interferează în primul rând cu mecanismul de feedback de la interfața celulelor T și celule tumorale.

Pembrolizumab

Studiile randomizate la pacienți cu boală metastatică nerezecabilă în stadiul III sau stadiul IV au arătat că pembrolizumab (monoterapia), ca și nivolumab, îmbunătățește răspunsul și PFS în comparație cu chimioterapia sau ipilimumab (monoterapie).

Rezultatele KEYNOTE-006 susțin recomandarea ca *pembrolizumab să fie considerat ca terapie de primă linie la pacienții cu boală metastatică nerezecabilă sau la distanță.*

În studiile clinice, timpul mediu până la răspuns pentru pembrolizumab de aproximativ 3 luni reflectă timpul de la prima evaluare a răspunsului tumoral (12 săptămâni), similar cu ipilimumab și nivolumab și similar chimioterapiei. Urmărirea pe termen lung din mai multe studii a arătat că răspunsurile tardive la pembrolizumab pot fi observate la mai mult de un an după începerea tratamentului și că răspunsurile parțiale inițiale pot deveni răspunsuri complete în timp.

O analiză a cohortelor de la KEYNOTE-001 cu urmărire pe termen lung (mediană 43 de luni) a arătat că 16% dintre pacienți au obținut răspuns complet, cu un timp median până la răspunsul complet de 12 luni, variind de la 3 la 36 de luni.

Nivolumab

Rezultatele de la Checkmate 067 au arătat că nivolumab (monoterapia) a îmbunătățit rata de răspuns, PFS și OS în comparație cu ipilimumab (monoterapie). Rezultatele Checkmate 066 și 067 au susținut recomandarea ca *nivolumab să fie considerat ca terapie de primă linie la pacienții cu boală nerezecabilă sau metastatică.*

În cadrul studiilor, timpul median aparent până la răspuns pentru nivolumab a fost de 9 - 12 săptămâni, similar cu chimioterapia, ipilimumab și pembrolizumab. Similar cu pembrolizumab, răspunsurile complete tardive la nivolumab pot fi observate la mai mult de un an după începerea tratamentului. În cadrul studiilor, răspunsurile la nivolumab tind să fie foarte lungi, cu durata mediană variind de la 31,9 luni până la mult mai mult.

Terapie combinată Anti-CTLA-4/Anti-PD-1 (Ipilimumab+Nivolumab)

Terapiile combinate cu inhibitori CTLA-4 și PD-1 au fost investigate într-un număr de studii în melanomul în stadiul III sau IV nerezecabil.

Rezultate din două studii randomizate (Checkmate 067 și Checkmate 069) au demonstrat că rata de răspuns cu terapia combinată ipilimumab/nivolumab a fost substanțial mai mare decât cu ipilimumab în monoterapie. Ambele studii au arătat că PFS a fost substanțial mai bună cu terapia combinată comparativ cu monoterapie cu ipilimumab. OS a fost îmbunătățită cu terapia combinată față de ipilimumab, iar aceste efecte au persistat prin urmărire pe termen lung. Ratele de supraviețuire la 4 ani în Checkmate 067 sunt de 53% pentru ipilimumab/nivolumab, 46% pentru nivolumab cu un singur agent și 30% pentru ipilimumab cu un singur agent

Checkmate 067 și 069 au arătat, de asemenea, o toxicitate crescută substanțial cu terapia combinată cu inhibitori ai punctelor de control imun față de monoterapie. În ambele studii, terapia combinată a fost asociată cu o rată mult mai mare de întrerupere din cauza efectelor adverse.

Ipilimumab

Ipilimumab este un anticorp monoclonal îndreptat împotriva receptorului punctului de control imun CTLA-4. Două studii de fază III la pacienți cu melanom în stadiul III sau IV nerezecabil susțin utilizarea ipilimumab pentru boala avansată. Rezultatele acestor studii au arătat că ipilimumab a îmbunătățit ratele de răspuns, durata răspunsului, PFS și OS la pacienții cu boală avansată tratată sau netratată anterior.

Rezultatele privind siguranța din aceste studii au arătat că ipilimumab este asociat cu un risc substanțial de reacții adverse, incluzând evenimente de gradul 3-4 și decese legate de medicament.

Reacțiile adverse s-ar datora posibil din cauza dozei mari utilizate (10 mg/kg), sau din cauza terapiei combinate cu dacarbazină sau ambelor. Terapia combinată cu ipilimumab și dacarbazină, prin urmare, nu este utilizată în practica clinică, iar doza de ipilimumab recomandată de FDA este de 3 mg/kg mai degrabă decât 10 mg/kg.

Expresia PD-L1

Expresia PD-L1 singură este un biomarker insuficient pentru a prezice OS în rândul pacienților tratați cu nivolumab.

Nu s-a reușit identificarea unui prag de expresie PD-L1 pentru selectarea unui agent anti-PD-1 față de alte opțiuni.

Printre pacienții tratați cu terapie combinată nivolumab plus ipilimumab, rata de răspuns, PFS și OS tind să crească odată cu creșterea nivelului de expresie PD-L1.

Combinăția nivolumab/ipilimumab a îmbunătățit rata de răspuns și rezultatele în comparație cu monoterapia cu ipilimumab pentru toate nivelurile de expresie PD-L1 testate, inclusiv pacienții cu expresie foarte scăzută a PD-L1

În prezent, expresia PD-1 nu trebuie utilizată pentru a exclude pacienții de la monoterapia anti-PD-1, dar poate fi utilă atunci când se alege între monoterapie anti-PD-1 și terapia combinată ipilimumab/nivolumab.

Secvența inhibitorilor punctului de control imun

Rezultatele preliminare ale unui studiu randomizat de fază II arată o toxicitate crescută, dar tendințe spre o rată de răspuns și OS îmbunătățite și pentru pacienții tratați cu *nivolumab urmat de ipilimumab*, comparativ cu pacienții care au primit aceste terapii în ordine inversă.

Comparația încrucișată sugerează că pacienții care au progresat cu ipilimumab au rate de răspuns mai scăzute și rezultate mai slabe la agenții anti-PD-1, comparativ cu pacienții care nu au avut anterior terapie sistemică.

Analizele datelor din Keynote-001 și Keynote-006 sugerează că pembrolizumab este mai eficient ca agent de primă linie decât ca agent de linia a doua, chiar și în rândul pacienților fără terapie anterioară cu inhibitori ai punctelor de control imun.

Administrarea inhibitorului punctului de control imun

Regimul de tratament cu **ipilimumab** 3 mg/kg la fiecare trei săptămâni pentru patru doze la pacienții cu melanom metastatic nerezecabil sau la distanță este bine susținut de datele din studiile clinice și aprobat de FDA.

În plus, aceasta este doza care este aprobată pentru utilizare în combinație cu blocaj PD-1 când este indicat clinic.

Pentru **agenții anti-PD-1**, totuși, există mai puține date care să susțină doza optimă și durata tratamentului. Analizele din studiul de fază I KEYNOTE-001 au arătat că nu există nicio diferență semnificativă clinic în rata de răspuns, PFS și OS pentru cele 3 regimuri de pembrolizumab testate (adică, 2 mg/kg la 3 sapt., 10 mg/kg la 3 sapt. 10mg/kg la 2 sapt.).

Deși prospectele pentru nivolumab și pembrolizumab indică faptul că tratamentul ar trebui să continue până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă, studiile publicate au permis un tratament mai scurt sau mai lung în anumite situații. Urmărirea pe termen lung în studiile de testare a agenților anti-PD-1 (ca monoterapie sau în combinație cu ipilimumab) au arătat că răspunsurile sunt foarte durabile și persistă adesea ani de zile după întreruperea tratamentului. Se acumulează dovezi că deși majoritatea răspunsurilor la terapia anti-PD-1 se dezvoltă în decurs de 6 luni, există o fracțiune notabilă a răspunsurilor care durează foarte mult timp pentru a se dezvolta, iar unii pacienți pot prezenta chiar progresie (definită de RECIST) înainte de a răspunde.

Toxicitatea inhibitorilor punctelor de control imune

Dintre toate cele trei opțiuni de inhibitor al punctului de control imunitar (ipilimumab, monoterapie anti-PD-1, terapie combinată ipilimumab/nivolumab), cele mai frecvente reacții adverse au fost toxicitățile cutanate (erupții cutanate, prurit, erupții cutanate maculopapulare și vitiligo), toxicități gastrointestinale (diaree/colită) și oboseală, endocrinopatiile (hipofizita, insuficiența suprarenală, hipo- sau hipertiroidismul), pancreatita (creșterea lipazei și amilazei) și reacții adverse hepatice (ALT/AST, hepatită)

S-a constatat că, pentru pacienții tratați cu anti-CTLA-4, colita a cauzat cele mai multe decese legate de reacțiile adverse (RA), în timp ce decesele legate de RA pentru agenții anti-PD-1/PD-L1 au fost cel mai adesea pneumonită, hepatită și efecte neurotoxice. Decesele asociate cu RA la pacienții tratați cu inhibitori combinați PD-1/CTLA-4 au fost cel mai frecvent colită sau miocardită.

TERAPII TINTITE ANTI BRAF

Aproximativ jumătate dintre pacienții cu melanom cutanat metastatic au o mutație activatoare a genei BRAF, o kinază de semnalizare intracelulară în calea MAPK. Majoritatea mutațiilor care activează BRAF care apar în melanoame sunt la nivelul V600 (de obicei V600E, dar ocazional V600K sau alte substituții). S-a demonstrat că inhibitori BRAF au activitate clinică în melanoamele metastatice nerezecabile cu mutații BRAF V600. Administrarea concomitentă de inhibitori MEK, o moleculă de semnalizare în aval de BRAF, potențează aceste efecte.

Monoterapie cu inhibitor BRAF

Vemurafenib și dabrafenib au fost dezvoltate pentru a inhiba BRAF cu mutații V600. Pentru pacienții cu stadiul IV netratat anterior sau melanom stadiu III nerezecabil cu mutații BRAF V600, studiile de fază III au arătat că monoterapia cu oricare dintre acești agenți îmbunătățește ratele de răspuns, PFS și OS în comparație cu chimioterapia (dacarbazină).

Timpul până la răspuns pentru inhibitorii BRAF (mediana de 1,5 luni) poate fi mai scurt decât în cazul chimioterapiei. Răspunsurile la monoterapie cu inhibitori BRAF sunt de durată relativ scurtă, totuși, cu durata medie de 5 până la 10 luni.

Terapia combinată cu inhibitori BRAF/MEK

În ciuda ratelor mari de răspuns inițial, jumătate dintre pacienții tratați cu monoterapii țintite BRAF recidivează în decurs de 6 luni, din cauza dezvoltării rezistenței la medicamente. Trametinib, cobimetinib și binimetinib sunt inhibitori orali cu molecule mici ai MEK1 și MEK2, care semnalizează molecule în aval de BRAF în calea MAP. Rezultatele unui studiu randomizat de fază III au arătat că, la pacienții cu melanom metastatic cu mutație BRAF netratați anterior cu inhibitori BRAF, trametinib îmbunătățește PFS și OS în comparație cu chimioterapia. S-a demonstrat, de asemenea, că binimetinib oferă rate de răspuns și PFS îmbunătățite în comparație cu DTIC într-un studiu randomizat de fază 3 la pacienți cu stadiul IIIC nerezecabil sau melanom în stadiul IV cu mutații NRAS.

Deși monoterapia cu inhibitori MEK are o utilitate limitată pentru tratarea melanomului metastatic avansat, mai multe studii de fază III au demonstrat că terapia combinată cu un inhibitor BRAF și un inhibitor MEK are o eficacitate mai bună decât monoterapia cu inhibitori BRAF pentru boala metastatică nerezecabilă sau la distanță netratată anterior. În comparație cu dabrafenib sau cu vemurafenib în monoterapie, terapia combinată cu inhibitori BRAF/MEK cu dabrafenib și trametinib sau vemurafenib plus cobimetinib a îmbunătățit rata răspunsului, durata răspunsului, PFS și OS.

Studiul randomizat de fază 3 (COLUBUS) a arătat că encorafenib, un inhibitor BRAF, atunci când este combinat cu inhibitorul MEK binimetinib, îmbunătățește PFS și OS în comparație cu monoterapie cu vemurafenib. Acest studiu a comparat, de asemenea, terapia combinată cu encorafenib/binimetinib versus monoterapie cu encorafenib, dar îmbunătățirile PFS și OS nu au atins semnificație statistică.

La pacienții care au primit anterior tratament cu inhibitor BRAF, terapia ulterioară cu inhibitor BRAF/MEK a fost asociată cu o rată de răspuns, PFS și OS relativ scăzute, în comparație cu pacienții care nu au primit anterior tratament cu inhibitor BRAF.

În cadrul studiilor, timpul aparent până la răspuns pentru toate combinațiile de inhibitori BRAF/MEK reflectă timpul până la prima evaluare a răspunsului tumoral (6 săptămâni - 8 săptămâni).

Rezultatele din mai multe studii randomizate sugerează că terapia combinată cu inhibitorii BRAF/MEK poate îmbunătăți durata răspunsului în comparație cu monoterapia cu inhibitor BRAF, deși amploarea acestui efect variază, cu creșteri ale duratei mediane a răspunsului de la 2 la 6 luni.

Riscul de toxicitate (toate gradele, gradul 3-5) a fost similar pentru terapia combinată cu inhibitori BRAF/MEK în comparație cu terapia cu un singur agent inhibitor BRAF și monoterapiile cu inhibitori BRAF (de exemplu, vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) și combinațiile cu inhibitori BRAF/MEK (adică, dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib, encorafenib/binimetinib), au fost asociate cu rate mari de simptome asemănătoare gripei: febră și frisoane, oboseală și astenie, cefalee, diferite tipuri de dureri și dureri musculo-scheletice (de exemplu, artralgie, mialgie).) și tulburări gastrointestinale (de exemplu, diaree, greață, vărsături). În timp ce terapia combinată cu inhibitori BRAF/MEK a fost asociată cu un risc mai mare de pirexie și diaree, monoterapia cu inhibitori BRAF a fost asociată cu un risc mai mare de tulburări musculo-scheletice. Alopecia, erupția cutanată și alte toxicități ale pielii sunt, de asemenea, comune în toate tipurile de terapie țintită BRAF, dar în studiile de fază III, majoritatea acestor toxicități au fost de fapt mai frecvente cu monoterapia cu inhibitor BRAF față de terapia combinată cu inhibitor BRAF/MEK. Toxicitățile cutanate hiperproliferative au avut o prevalență semnificativ mai mare la pacienții tratați cu monoterapii cu inhibitori BRAF față de combinații cu inhibitori BRAF/MEK, inclusiv hiperkeratoză, tulburări palmoplantare, keratoacantom și carcinom cutanat cu celule scuamoase.

Datorită eficacității mai bune și a unui profil de toxicitate diferit, în special a riscului mai scăzut pentru anumite toxicități proliferative ale pielii, *terapia combinată cu inhibitori BRAF/MEK este în general preferată față de monoterapia cu inhibitori BRAF.*

Există puține date care să informeze selecția dintre opțiunile de terapie combinată cu inhibitori BRAF/MEK (adică dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib, encorafenib/binimetinib), deoarece niciuna dintre opțiuni nu a fost comparată direct.

SCHEME DE TRATAMENT IN MELANOMUL METASTATIC SAU NEREZECABIL

REGIMURI CU IMUNOTERAPIE IN LINIA I A

Pembrolizumab(categoria 1)

– Pembrolizumab 2 mg / kg IV la 21 de zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă; este indicat ca tratament de prima linie pentru melanomul malign inoperabil sau metastatic;

Nivolumab(categoria 1)

– Nivolumab 3 mg / kg IV la 2 saptamani până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă;

Nivolumab+Ipilimumab(categoria 1)

– Nivolumab 1 mg/kg IV timp de 60 de minute, urmat de ipilimumab de 3 mg / kg IV timp de 90 min, in ziua 1, odată la 3 săptămâni pentru 4 doze la pacientii cu melanomul inoperabil sau metastatic; ulterior se administreaza un singur agent nivolumab 3 mg / kg IV la 2 saptamani până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila

MELANOM MALIGN BRAF MUTANT LINIA I A

Dabrafenib +Trametinib(categoria 1)

– Dabrafenib 150 mg PO X 2 /zi (pentru mutatie BRAF V600E);
– Trametinib 2 mg PO /zi (pentru mutatii BRAF V600E sau V600K);

Până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Vemurafenib+Cobimetinib(categoria 1)

-Vemurafenib 960mg PO x 2/zi, în zilele 1-28

-Cobimetinib 60 mg PO /zi, în zilele 1-21 plus,

Repetă la fiecare 28 de zile pentru melanom inoperabil sau metastatic la pacienții cu mutatii BRAF V600E sau V600K până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Encorafenib/binimetinib (categoria 1)

Encorafenib 300-450 mg PO odata/zi

Binimetinib 45 mg X2/zi

Se administreaza până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

TERAPIA IN LINIA A II a SAU TERAPIA ULTERIOARA

Pembrolizumab

– Pembrolizumab 2 mg / kg IV la 21 de zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă;

Nivolumab

– Nivolumab 3 mg / kg IV la 2 saptamani până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă;

Nivolumab+Ipilimumab

– Nivolumab 1 mg/kg IV timp de 60 de minute, urmat de

Ipilimumab 3 mg / kg IV timp de 90 min, in ziua 1, odată la 3 săptămâni pentru 4 doze; ulterior se administreaza nivolumab 3 mg / kg IV la 2 saptamani până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila

Ipilimumab(categoria 1)

ipilimumab 3 mg / kg IV timp de 90 min, in ziua 1, odată la 3 săptămâni pentru 4 doze

Dacarbazină

- Dacarbazină 2-4.5 mg / kg / zi IV timp de 10 zile; poate repeta la 4 săptăm; sau
- Dacarbazină 250 mg/m² IV în zilele 1-5; se poate repeta la 3 săptăm

Temozolomide

- Temozolomide 150-200 mg/m² PO în zilele 1-5; se repeta la 28 zile;

Paclitaxel

Paclitaxel 250 mg/m² in perfuzie continua de 24 de ore

Repeta la 21 de zile

Carboplatin+Paclitaxel

Paclitaxel 100mg/m² IV

Carboplatin AUC 2 IV

Se administreaza in zilele 1,8,15

Repeta la 28 de zile pana la progresia bolii

TERAPIA DE LINIA A IIA IN MELANOMUL BRAF MUTANT

Dabrafenib+trametinib

- Dabrafenib 150 mg PO X 2 /zi

- Trametinib 2 mg PO /zi

Repeta la 28 de zile pana la progresia bolii

Vemurafenib+Cobimetinib

-Vemurafenib 960mg PO x 2/zi, în zilele 1-28

-Cobimetinib 60 mg PO /zi, în zilele 1-21 plus,

Repeta la fiecare 28 de zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Vemurafenib

-Vemurafenib 960mg PO x 2/zi

Se administreaza până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Dabrafenib

- Dabrafenib 150 mg PO X 2 /zi

Se administreaza până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Tratamentul pacienților cu metastaze cerebrale

Pentru pacienții cu metastaze cerebrale, tratamentul bolii SNC de obicei, are prioritate într-un efort de a întârzia sau a preveni hemoragia intratumorală, convulsiile sau disfuncția neurologică. Tratamentul metastazelor cerebrale din melanom se bazează pe simptome, numărul leziunilor prezente și localizarea leziunilor. Radioterapia (SRS și/sau WBRT) poate fi administrată fie ca tratament primar sau ca tratament adjuvant după rezecția chirurgicală. Comparativ cu WBRT, SRS poate avea o mai bună siguranță pe termen lung și permite documentarea timpurie a bolii SNC stabile, permițând astfel accesul mai devreme la agenți sistemici și trialuri clinice care necesită boala stabilă la nivelul SNC. Pentru pacienții cu mutația BRAF care se prezintă cu boala sistemică și boala SNC, terapia sistemică cu inhibitori BRAF sau BRAF/MEK este uneori oferită ca terapie de primă linie, iar radioterapia folosită ca o consolidare în funcție de necesități. După tratamentul creierului, opțiunile pentru managementul sediilor extracraniene sunt aceleași ca și pentru pacienții fără metastaze cerebrale. Terapia cu Ipilimumab este asociată cu potențial pentru controlul bolii pe termen lung în afara de boala SNC.

La pacienții cu metastaze cerebrale și extracraniene, terapia sistemică poate fi administrată în timpul sau după tratamentul bolii SNC, cu excepția dozelor mari de IL-2, care au o eficiență scăzută la pacienții cu metastaze cerebrale netratate anterior și care ar putea agrava edemul din jurul metastazelor netratate. Interacțiunile dintre RT și terapiile sistemice trebuie să fie luate în considerare foarte atent, deoarece există potențial pentru creșterea toxicității, în special cu terapie țintită BRAF concomitentă sau secvențială și radioterapie.

Tratamentul recurențelor

Boala persistentă sau recurența locală cicatricială

S-a recunoscut distincția între adevărata recurență locală cicatricială după excizia inițială inadecvată (care, cel mai probabil reprezintă boala persistentă locală) și recurența locală după excizia inițială

adecvata,(care probabil reprezintă boala limfatica dermală care apare în apropierea cicatricii de excizie). În prima situație, prognosticul după re-excizie este legat de microstadializarea recurenței, în timp ce în ultimul scenariu prognosticul este similar cu prognosticul bolii recurente regionale. Pentru boala persistentă sau recurență cicatricială locală după terapia primară inadecvată, este necesară o biopsie pentru confirmare. Biopsia trebuie să fie aceeași ca și pentru tumorile primare. Evaluarea trebuie să fie similară cu cea al tumorii primare bazate pe caracteristicile microstadializării. Se recomandă re-excizia marginilor adecvat cu sau fără mapare limfatică și biopsia SLN în funcție de caracteristicile tumorii primare. Tratamentul adjuvant trebuie să se bazeze pe stadiul patologic al recurenței și ar trebui să fie similar cu cel al tumorii primare la stadiu echivalent.

Recurente locale, satelite și / sau în tranzit

Recurența clinică inițială trebuie să fie confirmată patologic de fiecare dată când este posibil sau dacă este indicat clinic. Patologia trebuie să fie confirmată prin FNA cu examen citologic, core biopsie, biopsie incizională sau excizională. Recidivele locale sau satelite sunt la nivelul dermului profund sau grăsimii subcutanate în interiorul cicatricii melanomului sau metastazele satelite adiacente cicatricii melanomului. Tesut din recurență (de preferat) sau țesut arhivat ar trebui să fie evaluat pentru statusul mutațional în cazul în care pacientul este luat în considerare pentru terapia specifică sau înscriere într-un studiu clinic, care include statusul mutațional ca un criteriu de eligibilitate. Imagistica inițială (CT și / sau PET / CT sau RMN) este recomandată pentru stadializare și evaluarea semnelor sau simptomelor specifice.

În absența bolii extra-regionale se recomandă excizia chirurgicală completă cu margini libere ori de câte ori este posibil. Cartografierea limfatică cu biopsia SLN poate fi luată în considerare la pacienții cu boală în transit rezecabilă, pe o bază individuală. Semnificația prognostică a unui ganglion sentinela (SLN) pozitiv la pacienții cu recurență regională locală stabilită este neclară.

Ca terapie adjuvantă se recomandă Nivolumab sau Pembrolizumab iar la pacienții BRAF V600 pozitivi Dabrafenib/Trametinib. Se consideră radioterapie la bazinul ganglionar la pacienții cu risc crescut.

Opțiunile pentru tratamentul recurențelor inoperabile, locale, satelite, sau în tranzit includ injecție intralezională cu T-VEC, perfuzie/infuzia membrului izolat cu melfalan sau terapia sistemică (așa cum se recomandă pentru boala metastatică). Următoarele sunt alternative de categoria 2B: injecții intralezionale cu BCG, IFN alfa, sau IL-2, imiquimod (topic pentru leziuni cutanate superficiale), terapia de ablație locală sau RT. După remisiune completă (CR) la oricare dintre aceste modalități, opțiunile includ participarea la studiu clinic sau observare.

Recurența ganglionară

Pentru pacienții care se prezintă cu recurență ganglionară regională, diagnosticul clinic trebuie confirmat prin FNA (de preferat) sau core biopsy, biopsie incizională sau excizională. Țesutul din recurență (preferat) sau țesutul arhivat trebuie evaluat pentru statusul mutațional în cazul în care pacientul este luat în considerare pentru terapie țintită sau înscriere într-un studiu clinic care include statusul mutațional ca un criteriu de eligibilitate. Imagistică inițială (CT și/sau PET/CT sau RMN) este recomandată pentru stadializare și evaluarea semnelor sau simptomelor specifice.

Pentru pacienții care nu au fost supuși disecției complete a ganglionilor limfatici anterior sau au avut o disecție ganglionară limfatică incompletă, se recomandă disecție ganglionară completă (CLND).

Ca terapie adjuvantă se recomandă Nivolumab sau Pembrolizumab iar la pacienții BRAF V600 pozitivi Dabrafenib/Trametinib. Se consideră radioterapie la bazinul ganglionar la pacienții cu risc crescut.

Recidiva la distanță

Pentru pacienții care se prezintă cu recurența la distanță, evaluarea și opțiunile de tratament sunt similare cu cele prezentate anterior pentru pacienții care se prezintă inițial cu boala metastatică, stadiul IV.

Prognostic

Factorii prognostici cei mai importanți sunt microstadializarea tumorii (nivelul și grosimea tumorală) și absența sau prezența metastazelor ganglionare.

Profundimea invaziei Breslow

<u>Profundimea invaziei</u>	<u>Supraviețuirea la 5 ani</u>
Melanom in situ	100%
pT1 ≤ 1 mm	97-98%
pT2 ≥ 1– ≤ 2 mm	90%
pT3 >2 – ≤ 4 mm	75%
pT4 > 4 mm	55%

Invazia ganglionară și numărul ganglionilor invadați au influență nefavorabilă asupra supraviețuirii:

<u>Ganglioni invadați</u>	<u>Supraviețuirea la 3 ani</u>
1 ganglion	40%
2 – 4 ganglioni	26%
≥ 5 ganglioni	15%

Evaluarea indexului mitotic

O rată mai mare mitotică înseamnă că procesul canceros este mai probabil să crească și să se răspândească. Rata mitotică este utilizată la stadializarea melanomului subțire.

Este rezonabil de așteptat ca rata de creștere a melanoamelor să fie legată de rata diviziunii celulelor tumorale.

În consecință, rata mitotică în componenta dermică a fost identificată ca o caracteristică de prognostic negativ, în special cu șase sau mai multe mitoze pe milimetru pătrat.

În mod similar, expresia dermică a Ki-67, un marker molecular de proliferare, este asociat cu un risc mai mare de metastazare.

Pentru melanoamele subțiri, prezența oricărui număr mitotic a fost asociat cu riscul metastatic, în timp ce absența mitozelor dermice este asociată cu un prognostic excelent.

Sistemul de stadializare AJCC ediția a șaptea a încorporat o rată mitotică ≥ 1 pe milimetru pătrat în diferențierea melanoamelor subțiri cu risc scăzut (T1a) de melanoamele subțiri cu risc mai mare (T1b) și datele utilizate pentru a defini sistemul actual de stadializare identifica creșterea riscului cu creșterea ratei mitotice pentru toate grosimile.

Rata mitotică crescută este asociată cu un prognostic mai prost la toate intervalele de grosime, cu supraviețuire la 10 ani de 97%, 96%, 91%, 86% și 77% pentru 0, 1, 2 până la 3, 4 până la 10 și ≥ 11 mitoze pe milimetru pătrat.

Ulcerăție

Ulcerăția leziunii primare a fost identificată ca o caracteristică importantă de prognostic negativ și este încorporată în sistemul actual de stadializare astfel încât melanoamele T1a, T2a, T3a și T4a sunt neulcerate și melanoamele T1b, T2b, T3b și T4b sunt ulcerate. Într-o analiză a caracteristicilor prognostice, prognosticul unei leziuni ulcerate a fost comparabil cu cel al unei leziuni neulcerate cu un nivel T mai mare.

Sexul pacientului și localizarea melanomului primar

Pentru toate subgrupele de pacienți, prognosticul este mai bun pentru femei decât pentru bărbați.

Rezultatul clinic pentru pacienții cu melanoame pe extremități este mai bun decât cel pentru pacienți cu melanoame ale trunchiului sau capului și gâtului;

Melanoamele capului și gâtului au un prognostic mai prost decât melanoamele de trunchi sau extremități, iar melanoamele din zonele acrale au un prognostic mai prost decât alte melanoame ale extremităților.

O locație specială asociată cu prognostic nefavorabil este melanomul mucoasei. Melanoamele anorectale genitale feminine și ale capului și gâtului cu origine în mucoase au un risc de mortalitate de 68% până la 89% la 5 ani.

Supraviețuire

Stadiul IA: Supraviețuire la 5 ani de 95%

Stadiul IB: Supraviețuire la 5 de aproximativ 91%

Stadiul IIA: Supraviețuire la 5 ani de 77-79%

Stadiul IIB: Supraviețuire la 5 ani de 63-67%

Stadiul IIC: Supraviețuire la 5 ani de 45%

Stadiul IIIA: Supraviețuire la 5 ani de 63-70%.

Stadiul IIIB: Supraviețuire la 5 ani de 46-59%

Stadiul IIIC: Supraviețuire la 5 ani de 24-29%

Stadiul IV:

– **Boala MIA:** Supraviețuire la 5 ani de 19%.

– **Boala M1B:** Supraviețuire la 5 ani de 7%.

– **Boala M1c:** Supraviețuire la 5 ani este de 10%

Urmărire

Până în prezent, nu există date care să susțină faptul că detectarea pre-simptomatică a metastazelor viscerale îmbunătățește rezultatele pacientului.

1. **Recomandări comune pentru toți pacienții**

Examinarea pielii și controlul cel puțin o dată pe an, pe viață este recomandată pentru toți pacienții cu melanom, inclusiv a celor care sunt fara semne de boala(NED) după tratamentul fazei 0, melanom in situ. Examenul anual trebuie să fie efectuat cu grijă, deoarece examinarea clinică regulată are cel mai mare beneficiu diagnostic; aceasta este metoda cea mai rentabilă pentru depistarea precoce a bolii tratabile și oferă un beneficiu suplimentar de diagnostic prin imagistica direcționată de simptome sau constatările clinice. Pacienții cu factori de risc asociați cu un risc crescut de melanoame primare ulterioare, cum ar fi melanoame multiple anterioare, antecedente familiale de melanom și prezenta de nevi atipici/displazici, ar trebui să fie înscriși în programe de supraveghere mai intensive și pot beneficia de adjuvante, cum ar fi fotografiile totale ale corpului cu rezoluție înaltă. Clinicienii ar trebui să educe toți pacienții despre autoexaminarea pielii postterapeutic regulată și al ganglionilor limfatici în cazul în care au avut melanom stadiul IA- IV .

Ultrasonografia ganglionilor limfatici poate fi luată în considerare pentru pacienții cu ganglioni limfatici echivoci la examenul fizic, pentru pacienții cărora li s-a oferit, dar nu au făcut biopsia ganglionului sentinela(SLN), pentru pacienții la care biopsia SLN a fost indicată, dar nu a fost posibilă sau nu a fost de succes, sau la pacienții cu un SLN pozitiv, care nu a făcut disecție ganglionară terapeutică completă(CLND). Nu se recomandă de rutină teste de sânge pentru a detecta recurența.

2. **Recomandări specifice**

Stadiul IA-IIA

Pentru pacienții cu melanom stadiul IA-IIA, un examen clinic și istoric cuprinzător, cu accent specific pe ganglionii limfatici regionali și piele, ar trebui să se efectueze la fiecare 6 până la 12 luni, timp de cinci ani și apoi anual. Imagistica pentru screeningul bolii metastatice/recurente asimptomatice nu este utilă pentru pacienți.

Stadiul IIB-IV

Pentru pacienții cu melanoma stadiul IIB-IV, un examen clinic și istoric cuprinzător ar trebui să fie efectuat la fiecare 3 până la 6 luni timp de 2 ani; apoi la fiecare 3 până la 12 luni timp de 3 ani; și apoi anual, în funcție de examenul clinic. Deși nu este recomandat la momentul inițial, radiografia și CT toracic, RMN cerebral și/sau PET/CT la fiecare 3 până la 12 luni ar putea fi luate în considerare pentru screeningul bolii recurente la latitudinea medicului (categoria 2B). Deoarece cele mai multe recurențe se manifestă în primii 3 ani (în funcție de stadiu și alți factori de risc), imagistica de rutină pentru screeningul recurențelor asimptomatice nu este recomandată după 3-5 ani de la terminarea tratamentului definitiv. Metastazele cerebrale anterioare cresc riscul de noi metastaze cerebrale și succesul tratamentului crește odată cu scăderea încărcăturii tumorale cerebrale.

Prin urmare, o supraveghere mai frecventă cu RMN cerebral este recomandată pentru acești pacienți cu metastaze cerebrale anterioare.