

## MELANOMUL MALIGN CUTANAT – PREZENTAREA UNUI CAZ CU O FORMĂ ATIPICĂ ȘI FOARTE AGRESIVĂ

### CUTANEOUS MALIGNANT MELANOMA - PRESENTING A CASE WITH A QUIRKY AND VERY AGGRESSIVE FORM

*Rumi Eugen Anghel-Savciu*<sup>1</sup>, *Maria Vrabete*<sup>2</sup>,  
*Florin Popa*<sup>1</sup>, *Raluca Ciurea*<sup>2</sup>, *Monica Țânțu*<sup>3</sup>, *Magdalena Diaconu*<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> Spitalul Județean Clinic de Urgență Craiova, Clinica de Chirurgie Plastică  
<sup>2</sup> Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova  
<sup>3</sup> Universitatea din Pitești

Autor corespondent: *Rumi Eugen Anghel-Savciu*, email: *rumianghel@hotmail.com*

#### Abstract:

Malignant melanoma (MM) is the most severe and aggressive form of skin cancer, consisting of malignancy cells responsible for melanin synthesis. Its prevalence is low but with clear upward tendency, especially in whites, recognizing as the main risk factor the exposure to ultraviolet radiation type B. The prognosis is unfavourable, being influenced by the degree of depth invasion. Despite the therapeutic multidisciplinary approach, the survival is on average 6-8 months, whereas after 5 years the survival rate is less than 5% for MM stage IV. The presented case, a man aged 76 years with large malignant melanoma situated in the upper back, with multiple cutaneous metastases, falls into the latter category. Diagnosed late, he had an unfavourable surgery, dying 3 weeks after surgery, intraoperatively we found metastasis also at the level of the adipose tissue and partial muscular tissue.

**Key-words:** *malignant melanoma, metastasis, unfavourable prognosis*

#### Introducere

Melanomul malign (MM) reprezintă cea mai severă și agresivă formă de cancer de piele, ce constă în malignizarea celulelor responsabile cu sinteza melaninei.[8] Majoritatea cancerelor de piele apar la persoanele vârstnice, în zonele corpului expuse la soare sau la persoanele cu un sistem imunitar slăbit ori pe leziuni nevice preexistente. [5, 11] Prevalența MM este redusă, dar cu tendințe clare de creștere, mai ales la rasa albă, recunoscând drept principal factor de risc expunerea la radiațiile ultraviolete de tip B. Femeile sunt mai afectate decât bărbații, zonele frecvent implicate fiind extremitățile în cazul acestora. La bărbați se constată tendința de dezvoltare a MM la nivelul trunchiului. În completarea profilului demografic al pacientului cu MM vine și vârsta medie de 50 de ani, statisticile arătând că diagnosticarea în această patologie este cu 10-15 ani mai devreme decât în alte tipuri de cancer.[2]

Tipologia MMC (melanom malign cutanat) recunoaște 4 categorii clinico-histologice:

- MMC superficial (70%) - cu frecvență

crescută la femei; se caracterizează prin macule pigmentate, de culori variate (negru, maro, roșu, alb), cu margini neregulate, localizate în special pe fața posterioară a trunchiului.

- MMC nodular (10-15%) – afectează preponderent bărbații; leziunile cresc rapid, au culoare albastru închis, cu margine distinctă și cu o formă relativ simetrică;
- MMC lentiginos (10%) – nu este influențat de sexul pacientului; se prezintă ca o leziune întinsă (1-5 cm), plană, în special pe tegumentele feței și gâtului și pe zonele frecvent expuse la soare. Leziunile precursorare sunt cunoscute sub denumirile „lentigo malign” sau „pistrui Hutchinson”.
- MMC lentiginos acral - localizare pe tegumentele palmelor, plantelor și subunghial. [3,4]

Principali factori de risc pentru MMC sunt expunerea la radiațiile solare, predispoziția genetică și nevi pigmentari preexistenți.

#### Prezentare caz

În luna aprilie 2016 se adresează Clinicii

de Chirurgie Plastică a Spitalului Județean Clinic de Urgență Craiova un bărbat în vârstă de 76 de ani, din mediul urban, ce prezenta o formațiune tumorală cutanată la nivelul toracelui posterior (interscapulovertebral), cu dimensiuni de 22/15 cm., de culoare maro-închis, polilobată, ulcerată, cu secreții purulente și eritem peritumoral, cu multiple metastaze cutanate. Pacientul acuză dureri difuze, scădere în greutate, inapetență, scăderea forței musculare și impotență funcțională la nivelul membrelor inferioare, edeme gambiere bilaterale. Din relatările sale reiese că încă din tinerețe avea la nivelul regiunii interscapulo-humerale un nev pigmentar, pe care l-a traumatizat frecvent prin natură meseriei (mecanic auto) și prin contactul cu substanțe aromatice benzină, motorină, uleiuri, vaselină etc.. De aproximativ 5 ani, pacientul a observat modificarea culorii și mărirea în dimensiuni a tumorii, însă a neglijat prezentarea la medic.

Examenul clinic obiectiv relevă tegumente palide, țesut adipos slab reprezentat, sistem ganglionar superficial nepalpabil, diminuarea maselor musculare, cu multiple metastaze cutanate.



Fig. 1. Aspecte preoperatorii

Se inițiază explorarea clinică și paraclinică.

Examenul de laborator indică anemie, leucocitoză, trombocitopenie, sindrom de citoliză hepatică. Proteine Totale= 4,1 g%, Albumina = 48,5%, Alpha1=4,0%, Alpha2 = 17,1%, Beta1 = 9,0%, Beta2=6,0%, Gama= 15,4%, Hb = 10,7g/dl, Hct=31,9%, hematii=3.530.000/mm<sup>3</sup>, Leucocite = 6570/mm<sup>3</sup>, Trombocite= 81.000/mm<sup>3</sup>, INR=1,23 (international randomized ratio), T.Q=85%, APTT=34sec. (activare timp de tromboplastină parțial activată), Na=124mEq/l, K=3,6mEq/l, Uree=18mg/dl, Creatinina = 0,56mg/dl, GOT=57UI (transaminază glutamică oxaloacetică), GPT=29UI (transaminază glutamică piruvică). Examen citologic relevă frecvențe celule mezoteliale izolate și grupate, frecvenți nuclei denudați, relativ rare limfocite și leucocite polimorfonucleare, rare hematii.

Pacientul este explorat radiologic și ecografic pentru evidențierea eventualelor diseminări secundare ale tumorii cutanate. Ecografia abdominală arată ficat mărit, cu lobul stâng de 9,5 cm, iar lobul drept de 17,5 cm, cu structură granulară, fără procese localizate. Se efectuează computer tomograf (CT) torace și abdomen care indică absența adenopatiilor mediastinale, prezența unui revărsat pleural bilateral în cantitate moderată și adenopatie axilară dreaptă de 15mm. La nivel abdominal, nu se semnalează ascită și adenopatie. În urma consultului interclinic de oncologie se hotărăște inițierea polichimioterapiei cu Vinplastin, Dacarbazină și Cisplatin. Momentul operator se stabilește la 8 zile de la internare, odată cu încheierea investigațiilor. În alegerea tipului de

intervenție chirurgicală s-a ținut cont de extensia și profunzimea tumorii.

S-a practicat tumorectomia formațiunii tumorale de la nivel interscapulohumeral cu lateralitate de aproximativ 5 cm și până la nivelul musculaturii paravertebrale. În hipoderm și în musculatură striată s-au observat multiple impregnări de aspect melanic. Piesa biopsică prelevată intraoperator, examinată extemporaneu anatomo-patologic, a indicat prezența unor fragmente de tegument, proliferarea celulelor dermice, de tip melanocitar, cu bogat conținut de pigment melanic cu atipii nucleare moderate, invazive în dermul profund.

Deficitul de substanță creat post-excizie s-a acoperit cu piele liberă despăcată recoltată cu electrodermatomul de la nivelul coapselor. Pierderile de sânge au fost echivalent acoperite și s-a asigurat reechilibrarea hidroelectrolitică și nutritivă adecvată.



Fig. 2. Piesa prelevată



Fig. 3. Aspect local la 7 zile postoperator

Postoperator, evoluția generală a fost favorabilă, precum și cea locală, grefele de piele având o priză inițială bună.

Ulterior, la 3 săptămâni au apărut secreții patologice la nivelul plăgii chirurgicale, care au impus reintervenția. Încercarea de reversare a hipoproteinemiei (scăderea presiunii oncotice a determinat filtrarea apei la nivelul spațiului extracelular, cu apariția edemului, hipovolemie, scăderea capacității de apărare de organismului), cu soluții cu aminoacizi și Alburnorm, nu a reușit stabilitatea evolutivă a grefelor de piele, care s-au deteriorat aproximativ 10%, prin liza lor. Sub tratament local și general susținut (reechilibrare hidro-electrolitică, terapie antibiotică, pansamente cu creme epitelizante) și după cea de a doua intervenție, epitelizarea spontană a fost trenantă și insuficientă. Starea pacientului se degradează, acesta decedând (prin bradicardie severă, urmată de stop cardiac, care nu a răspuns la manevrele de resuscitare).

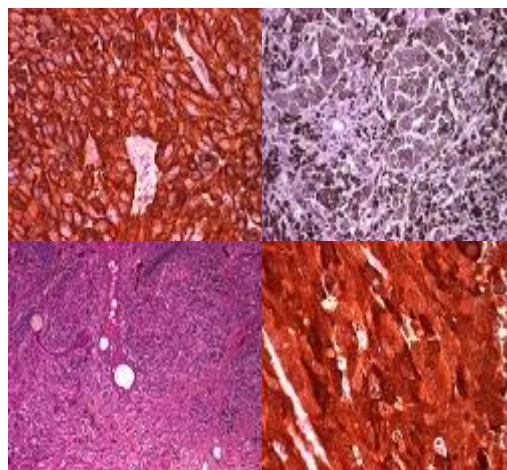


Fig. 4. Aspecte histopatologice ale formațiunii tumorale. HMB45 pozitiv membranar în celulele tumorale, x200. Melanom malign, col HE, x100. Melanom malign, invazie în dermul profund, col HE, x40. S100 pozitiv în celulele tumorale, x200

### Discuții

Prognosticul MMC este nefavorabil, el fiind influențat de gradul de invazie în profunzime. Dacă MMC este diagnosticat precoce, când invazia este redusă, există șansa ca 85% dintre tumorile în stadiile I și II să fie curabile. Pentru MMC stadiul III supraviețuirea la 5 ani de la diagnosticare este de 40-50%. [1] În ciuda abordării terapeutice multidisciplinare, perioada de supraviețuire este în medie de 6-8 luni, iar la 5 ani rata de supraviețuire se situează



sub 5% pentru MMC stadiul IV [2].

Metastazarea presupune migrarea celulelor canceroase de la nivelul tumorii primare. Într-o primă etapă are loc alterarea interacțiunilor celulare și invazia prin penetrarea vaselor de sânge și a vaselor limfatice. Urmează migrarea, odată cu creșterea tumorii (cu cât este mai mare în dimensiuni, cu atât riscul să fi determinat deja metastaze este mai mare). Metastazarea poate implica orice organ, preponderent ficatul, plămânul, sistemul nervos central și glandele suprarenale.

Am constatat în cazul studiat predilecția de metastazare în anumite țesuturi. Se pare că această specificitate este dată de anumite citokine și de TGF- $\beta$ , factorul transformant beta. În cazul nostru am fost surprinși de prezența metastazelor în hipoderm și în celulele musculare striate din vecinătatea tumorii. Celulele tumorale maligne au abilitatea de a se adapta la hipoxie, de a trece la metabolismul anaerobiotic prin glicoliză, de a rezista apoptozei, de a induce angiogeneza, ceea ce favorizează procesul de metastazare. Pacientul nostru a prezentat un grad de anemie (și din cauza tratamentului adjuvant) și hipoxie, fapt ce a condus la formarea de emboli tumorali ce reușesc să trăiască în circulația sangvină.

Ulterior, angiogeneza (formarea de vase de sânge) este esențială pentru ca metastazele să supraviețuiască în noul micromediu. Invazia dermului, hipodermului și stratului muscular reflectă riscul crescut de metastazare al tumorilor cu dimensiunea de 15/15 cm.

Deficiențele sistemului imun favorizează celulele tumorale maligne, ajutându-le să scape nealterate și să prolifereze. Apoptoza acestor celule neoplazice nu se mai produce pentru că sunt mai intense semnalele liberate de activarea oncogenelor și inactivarea genelor tumorale supresoare. În cazul nostru, pacientul cu deficit al proteinelor și cu insuficiență hepatică (alcoolică) a evoluat nefavorabil și rapid în acest sens datorită incapacității de a lupta cu celulele tumorale.

Riscul de metastazare este de asemenea corelat cu anumiți markeri histopatologici de agresivitate (gradingul tumoral). O tumoră slab diferențiată este considerată cu risc crescut.

Evaluarea riscului de metastazare și a variantei de terapie se va face în funcție de nivelul Clark și Breslow, sistemul de stadializare TNM AJCC/UICC 2002, prezența ulcerăției, a adenopatiilor regionale sau a metastazelor.

Nivel Clark	Extensia tumorii	Profundime Breslow	Supraviețuire la 5 ani %
Clark I	tumora limitată la epiderm (in situ)	0.1 mm	100%
Clark II	tumora invadează dermul papilar	0.1-1 mm	85%
Clark III	tumora extinsă dincolo de dermul papilar, dar nu invadează dermul reticular 1-2 mm	1-2 mm	65%
Clark IV	tumora invadează dermul reticular	2-4 mm	50%
Clark V	tumora invadează hipodermul	>4 mm	< 15 %

Tabel 1. Corelația între nivelele Clark-Breslow și supraviețuire în MMC [12]

Tratamentul melanomului necesită abordare multimodală care implică o intervenție chirurgicală, chimioterapie, radioterapie și imunoterapie. Chirurgia include rezecția optimă a formațiunii primare, disecția ganglionilor limfatici, biopsia ganglionilor santinelă limfatici și rezecția metastazelor în cazuri selectate [7]. Literatura de specialitate arată că extirparea precoce a metastazelor crește semnificativ rata de supraviețuire, mai ales în comparație cu acele cazuri la care intervenția chirurgicală se

întârzie.[9]

Radioterapia este un tratament relativ ușor de suportat. Se recomandă în leziunile cu risc scăzut/mediu, localizate în sedii critice, în care excizia chirurgicală ar determina mutilări și desfigurare. Se utilizează energii variabile, de la ortovoltaj până la fascicule de electroni. Contra-indicațiile radioterapiei sunt genodermatozele care predispun la cancerul pielii (sindromul de carcinom bazocelular nevoid, xeroderma pigmentosum) sau bolile de collagen (lupus

eritematos diseminat, sclerodermia) [6].

Pacienții trebuie instruiți să evite expunerile excesive solare sau radiațiile ultraviolete artificiale, să-și autoexamineze pielea și să o protejeze prin creme-ecran adecvate, să-și autopalpeze grupele ganglionare periferice[10].

### Concluzii

1. Dimensiunea tumorii de peste 5 cm este corelată cu un risc crescut de metastazare.

2. Tumorile mari au un pattern infiltrativ și o creștere rapidă, care creează depozitul metastatic de producere rapidă a metastazelor.

3. Planul de tratament în cazul cancerului metastatic depinde de dimensiunea cancerului primar, de abilitatea de metastazare, starea generală a pacientului și de tratamentele anterioare.

4. Pentru cancerul metastatic, obiectivele principale ale terapiei sunt încetinirea sau stoparea creșterii tumorii primare, blocarea metastazării și ameliorarea simptomelor generale.

### Bibliografie

- [1] Albertini MR, Longley J, Harary PM, et al. Cutaneous melanoma. În: Chang AE, Ganz PA, Hayes DF, eds. *Oncology - an evidence based approach*. New York: Springer, 2006:1073-1092.
- [2] Burmeister BH, Smithers BM, Poulsen MG. Skin and melanoma cancer. În: Pollock RE, ed. *UICC Manual of oncology*. 7th ed. New York: Wiley & Sons, 1999:325-340
- [3] Corona R, Mele A, Amini M, et al. Interobserver variability on the histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma and other pigmented skin lesions. *J Clin Oncol* 1996;14(4):1218-1223.
- [4] Farmer ER, Gonin R, Hanna MP. Discordance in the histopathologic diagnosis of melanoma and melanocytic nevi between expert pathologists. *Hum Pathol* 1996;27(6): 528-531.
- [5] Hegge PU, Gause B. Skin cancers and melanoma. În: AbrahamJ, Allegra CJ, Gulley J, eds. *Bethesda handbook of clinical oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins,2005: 283 -307.
- [6] Jensen EH, Margolin KA, Sondak VK. Melanoma and other skin cancers. în: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, eds. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. 10th ed. New York: CMP Medica Oncology 2007:523-554
- [7] Jost LM, Jelic S, Purkalne G. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous malignant melanoma. *Ann Oncol* 2005; 16 (suppl 1):166-168.
- [8] Liu ZJ, Herlyn M. Melanoma în DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005:1745-1824.
- [9] Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. (2006) Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 355:1307–1317.
- [10] Sabel SM, Sondak VK. Malignant melanoma: current state of primary and adjuvant treatment. *Cancer Future*, 2004;3:76-82
- [11] Silva JH, de Sá BCS, de Ávila ALR, Landman G, Duprat Neto JP. Atypical mole syndrome and dysplastic nevi: identification of populations at risk for developing melanoma – review article. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011, 66(3):493–499.
- [12] UICC/AJCC – Cancerele pielii. În: Robin LH, Wittekind Ch, eds. *TNM - clasificarea tumorilor maligne*. Ed. a 6-a (2002). Editura Ministerului Sănătății, 2005:123-130