

DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎNTR-UN CAZ DE MELANOM MALIGN

Difficulties of diagnosis and treatment in a case of malignant melanoma

Asist. Univ. Dr. Marieta Petrescu^{1,2}, Asist. Univ. Dr. Adrian Alexandru^{1,2}, Dr. Andreea Benga³,
Prof. Dr. Doina Dumitrescu¹

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Spitalul Universitar de Urgență București

³Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila”, București

REZUMAT

Melanomul malign este o formă rară de cancer cutanat, care reprezintă doar un procent de 3-4% din totalitatea cancerelor cutanate, dar determină o mortalitate de până la 65-70%. Marea majoritate a melanoamelor sunt diagnosticate în stadiul 0, I sau II, însă au existat cazuri când diagnosticul primar de melanom malign a fost pus la pacienți, direct în stadiul IV, cu metastaze diseminate ganglionare, pulmonare, hepatice, splenice, osoase, cerebrale. În situația unui pacient cu melanom metastazat, starea biologică precară limitează posibilitățile diagnostice și terapeutice.

Cuvinte cheie: melanom malign, melanom metastazat, prognostic, metastaze, melanom acromic

ABSTRACT

Malignant melanoma is a rare form of skin cancer, which is only about 3-4% of all skin cancers, but results in a mortality rate up to 65-70%. The vast majority of melanomas are diagnosed in stage 0, I and II, but there were cases when the primary diagnosis of malignant melanoma patients was put directly in stage IV metastatic disseminated lymph nodes, lung, liver, spleen, bone, brain. In the case of a patient with metastatic melanoma, poor biological condition limits the diagnostic and therapeutic possibilities.

Keywords: malignant melanoma, metastatic melanoma, prognosis, metastasis, amelanotic melanoma

CONSIDERAȚII GENERALE

Melanomul malign este o formă de cancer cutanat, care se dezvoltă din melanocitele situate în stratul bazal al epidermului. Incidența în ultimii ani a cazurilor de melanom a crescut peste tot în lume, inclusiv în România. Deși melanomul reprezintă doar un procent de 3-4% din totalitatea cancerelor cutanate, mortalitatea determinată de acesta ajunge până la 65-70%. (1) Marea majoritate a melanoamelor sunt diagnosticate în stadiul 0, I sau II, însă au existat cazuri când diagnosticul primar de melanom malign a fost pus la pacienți direct în stadiul

IV, cu metastaze diseminate ganglionare, pulmonare, hepatice, splenice, osoase, cerebrale. (2-5)

În cele ce urmează vă prezentăm cazul unui pacient care a fost diagnosticat primar cu melanom în stadiul IV, care a avut o evoluție rapidă, fulminantă și a sfârșit cu decesul pacientului la aproximativ 2 luni de la diagnostic. (6-9)

ISTORIC

Pacientul M.G. de sex masculin, în vârstă de 70 de ani, se prezintă la Camera de Gardă Neurologie

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Marieta Petrescu, Spitalul Universitar de Urgență București, Splaiul Independenței nr. 169, sector 5, București

E-mail: dr.marietapetrescu@gmail.com

a Spitalului Universitar acuzând cefalee, vertij și tulburare de mers, cu căderi repetate. Pacientul afirmă scădere ponderală de aproximativ 10 kg în ultimele 2 luni.

La examenul obiectiv neurologic se observă mers cu bază largă de susținere, proba Romberg cu căderi și laterodeviere în cadrul sindromului astazoabazic. La examinarea pacientului se observă o formațiune tumorală gigantă localizată în axilă și prelungită pe peretele latero-toracic stâng. Se internează în Clinica Neurologie cu diagnosticul sindrom cerebro-metastatic în observație.

Examenetele paraclinice evidențiază:

- testele de laborator efectuate au evidențiat: proteine totale, cu o valoare normală de 7,4 mg/dl, dar anomalii ale electroforezei proteinelor, cu: hipoalbuminemie 49,5% – ↓, cu hiper alfa 1 = 4,6% – ↑, alfa 2 13,1% – ↑, și gamaglobulinemie 19,9% – ↑ (beta 12,4% – normal); dislipidemie mixtă cu hipercolesterolemie, cu un colesterol total de 216 mg/dl, cu valoarea fracției HDL colesterol ↓ 22 mg/dl și LDL colesterol ↑ 39,4mg/dl; cu hipertrigliceridemie – trigliceridele ↑ 197 mg/dl.
- Computerul tomograf cerebral nativ a evidențiat boală de vase mici cerebrale (leucoaraioză și lacunarism), fără a evidenția leziuni sugestive pentru determinări secundare cerebrale.

Pacientului i se efectuează consult dermatologic care pune diagnosticul de melanom extensiv în suprafață pe regiunea abdominală laterală stângă, formațiune tumorală regiune axilară stângă (adenopatie?) și recomandă: investigații pentru diseminările secundare, ecografie în zona axilară stângă, melanurie pe 24 h, consult oncologic, consult chirurgie plastică și excizie chirurgicală largă, cu examen histopatologic.

DIAGNOSTIC

În urma consultului de chirurgie plastică, pacientul este transferat în Secția Clinică Chirurgie Plastică Microchirurgie Reconstructivă a Spitalului Universitar de Urgență București în data de 17.04.2013. Pacientul urmează Protocolul Internațional de Investigații pentru Melanom. (10-13)

La examenul obiectiv, pe aparate și sisteme, se constată tulburări trofice tegumentare, simetrice, la nivelul membrelor inferioare, a 1/3 distale gambe bilateral, cicatrici postoperatorii în regiunea inghinală pentru cura chirurgicală a herniei inghinale și a herniei inghinale strangulate (2010-2012).

La examenul local se observă o formațiune tumorală pigmentară, cu diametrul de 3 cm, situată la

joncțiunea toraco-abdominală pe linia axilară anterioară stângă, cu un contur neregulat, neomogenă, colorație neuniformă, brună, plană, cu doi noduli de aproximativ 3 mm, hiperpigmentari. În regiunea axilară stângă o formațiune tumorală care deformează zona, cu un diametru de 9 cm, imprecis delimitată, nedureroasă, aderentă de tegumentele supraiacente. Inferior de aceasta, la nivelul cadranelui supero-extern al regiunii mamare stângi, se observă o altă formațiune tumorală cu un diametru de 5 cm, cu aceleași caractere de aderență și limite imprecise, ca cea din axilă.



FIGURA 1. Aspect preoperator al formațiunilor tumorale

Pacientul acuză dureri la nivelul hemitoracelui stâng, la schimbarea de poziție. Consultul cardiologic efectuat consemnează: durere toracică posterioară în punct fix, accentuată dramatic de mișcare, calmată complet în repaus. Fără caracter de durere anginoasă; AV = 70 b/min, ritmic, fără raluri pulmonare. Electrocardiograma prezintă un traseu neevolutiv față de traseele din foaia de observație Neurologie. Nu necesită medicație suplimentară din punct de vedere cardiologic.

Computer tomograf toraco-abdominal nativ – mase tisulare axilare și laterotoracice stângi lobulate, trei cu dimensiuni mai mari: de 6/5,5 cm

transaxial în contact cu peretele anterior al axilei, de 5,3/4,5 cm transaxial în contact cu peretele posterior al axilei și 4/3 cm lateo-toracică stângă; aspect densificat al grăsimii adiacente acestor formațiuni, dar fără o interesare evidentă a planurilor musculare adiacente – fără adenomegalii mediastinale – fără revărsate pleurale, fără lichid în cavitatea pericardică – fără modificări evolutive pleuro-pulmonare; discretă pahipleurită posterobazală, bilateral – zone de osteoliză la nivelul vertebrelor surprinse cu aspect de determinări secundare – ficat cu densitate ușor sub limita inferioară a normalului (steatoză), dimensiuni crescute pe seama lobulului drept 18,5 cm diametru craniocaudal, structură neomogenă prin prezența unui chist la nivelul segmentului III (2/1,6 cm) – splină 13/3/7,5 cm structură omogenă – pancreas difuz și sever încărcat lipomatos – rinichi: glande suprarenale fără modificări – nodul mezenteric (1,7 cm transaxial), fără lichid liber intra- sau retroperitoneal.

Limfoscintigrafia (10-16) – s-a efectuat scintigrafie cu radiofarmaceutic ^{99m}Tc -Nanoalbumon în doza 89 microCi, administrat în 7 doze. S-au efectuat achiziții la 30 de minute, 2 ore și 4 ore de la injectare. S-au efectuat incidentele: anterior; lateral stâng.

Se evidențiază o arie de fixare cu intensitate medie situată la nivelul axilei stângi – posibil ganglion metabolic activ.

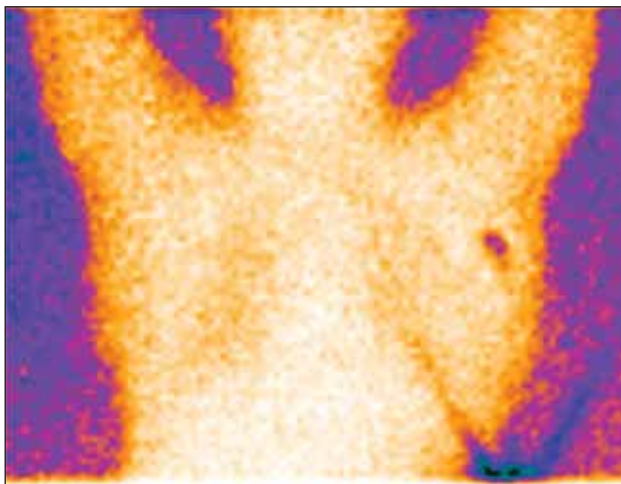


FIGURA 2. Ganglion metabolic activ la axila stângă – imagine limfoscintigrafie

Analizele de laborator efectuate la internarea în Clinica de Chirurgie plastică evidențiază: o hemoglobină de 11,5 g/dl cu 5.510 leucocite, 3,96 milioane hematii, 233.000 trombocite, limfopenie (procent limfocite 12,2%), VSH mărit 91 mm/h, hiperfibrinogen 505,34 mg/dl, hiperglicemie (glucoză 121 mg/dl), transaminaze crescute ALT = 73 U/L, AST = 58 U/L, LDH foarte crescut 1702 U/L (valoare

normală 125-220 U/L) și markerii virali HCV reactiv.

Diagnosticile la internare au fost:

1. Melanom laterotoracic stâng dezvoltat pe nev congenital din februarie 2013
2. Tumori metastatice axilo-toracice stângi, compresie și aderență majoră în plexul brahial și pachetul vascular stâng
3. Determinări secundare osoase
4. Scădere ponderală în ultimele 2 luni = 10 kg
5. Hepatită cronică cu virus C
6. Insuficiență venoasă extremități inferioare, cu tulburări trofice

TRATAMENT

După efectuarea investigațiilor clinice și paraclinice, în data de 25.04.2013 se intervine chirurgical și, sub anestezie generală cu intubație oro-traheală, se practică:

- excizia formațiunii tumorale pigmentare și sutura primară a defectului incizie medio-axilară prelungită la nivelul toracelui pe linia axilară anterioară;
- excizia în bloc a celor două formațiuni tumorale (axilară + laterotoracică); aceasta a fost dificilă, cu delimitarea extrem de anevoioasă din cauza aderențelor de pachetul vasculo-nervos axilar și a hipervascularizației formațiunii tumorale. Pe tot parcursul intervenției chirurgicale s-a constatat că țesuturile, aparent sănătoase, din jurul formațiunilor tumorale prezintă un edem interstițial marcant care s-a evacuat; controlul hemostazei; sutura tegumentelor;
- pansament compresiv.

Piesele excizate au fost trimise la examen histopatologic. (17-18)



FIGURA 3. Aspect intraoperator al leziunii pigmentare și edemului țesuturilor perilezionale



FIGURA 4. Delimitarea dificilă a metastazelor ganglionare axilotoracice – aspect intraoperator



FIGURA 5. Imagine intraoperatorie după excizia metastazelor – axila liberă de tumoră, cu elementele vasculonervoase

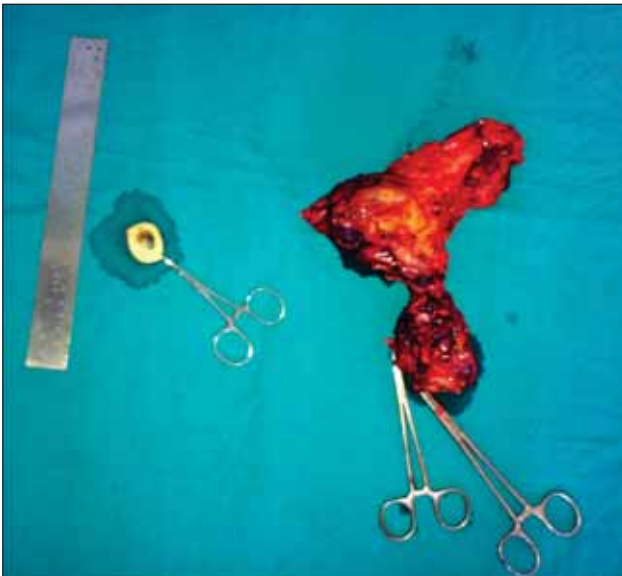


FIGURA 6. Piesele operatorii

Perioperator s-a instituit tratament de substituție cu masă eritocitară (2 unități), plasmă proaspătă congelată (2 unități).

Postoperator, pacientul a primit medicație antibiotică, antialgică, hipolipemiantă, antiagregantă, hepatoprotectoare și antidepresivă.

Evoluția locală nu a fost simplă – în timpul acestei recuperări postoperatorii, pacientul a prezentat local limforee, cu evacuarea zilnică de 200-300 ml lichid serosanghinolent de la nivelul plăgii axilotoracice; a fost echilibrat hemodinamic și respirator două săptămâni postoperator.



FIGURA 7. Aspect postoperator ziua 7



FIGURA 8. Aspect postoperator ziua 17

În ziua 15 postoperator pacientul se transferă în Serviciul de Terapie Intensivă a Spitalului Universitar București; pacientul este somnolent, echilibrat respirator și cu un status hemodinamic de hipovolemie, cu tensiune arterială sistolică 90 mmHg, AV = 100 bătăi/minut, diureză prezentă aproximativ 700 ml/24 h. Pacientul are evoluție progresiv defavorabilă, predictibilă, în final instalează insuficiență multiplă de sisteme și organe (MSOF), în contextul dezvoltării sindromului de coagulare intravasculară diseminată (cu trombocitopenie severă) asociat stasului neoplazic.

Pacientul a decedat după o lună și jumătate de la internarea în spital.

Rezultatul examenului histopatologic din piesele operatorii a fost de metastază cutanată de

melanom malign și metastaze ganglionare de melanom malign, tumora primară nefiind evidențiată clinic sau paraclinic (cel mai probabil este vorba despre o leziune acromică).

DISCUȚII

Melanomul este cauza principală de cancer de piele asociat cu mortalitatea. Marea majoritate a cazurilor noi diagnosticate de melanom sunt cutanate primar. Melanomul este cel mai agresiv cancer de piele și are o incidență crescută treptat în întreaga lume. Pacienții cu melanom metastazat au un prognostic foarte rezervat – rata lor de supraviețuire la 5 ani este mai mică de 16%. Pentru terapia în această fază au fost în ultima vreme aprobate mai multe tipuri de medicamente. Chimioterapia tradițională folosind Dacarbazină, Interleuchin 2 și Baclitaxel singur sau în combinație, având răspuns modest. (19-21) Noile teorii bazate pe modularea răspunsului imun oferă niște premise pentru un potențial trata-

ment. Anticorpilor monoclonali de tip ipilimumab sau inhibitorii enzimatici B-RAf de tip vemurafenib au fost introduși în terapia melanomului metastatic în ultimii ani și sunt încă în studii, dar rezultatele până acum sunt promițătoare. (22-25)

Statusul biologic precar al acestui pacient a împiedicat instituirea unei terapii oncologice adjuvante postchirurgicale.

Din păcate, pentru unii pacienți diagnosticați direct în stadiul IV cu melanom metastazat la ganglioni limfatici și la organele interne, șansa de supraviețuire este foarte mică. Ca și în cazul descris mai sus, post intervenție chirurgicală pacienții dezvoltă sindroame paraneoplazice multiple care conduc la insuficiență multiplă de organe și sisteme, ulterior la deces.

Această prezentare își dorește să fie un semnal de alarmă tras pentru a realiza importanța prevenției și profilaxiei acestei boli ucigătoare – melanomul malign.

BIBLIOGRAFIE

1. **Dzwierzynski W.W.** Managing Malignant Melanoma. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 132(3):446e-460e, September 2013
2. **Forman S.B., Ferringer T.C., Peckham S.J., et al.** Is superficial spreading melanoma still the most common form of malignant melanoma? *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58:1013-1020.
3. **Smoller B.R.** Histologic criteria for diagnosing primary cutaneous malignant melanoma. *Mod Pathol*. 2006; 19(Suppl 2):S34-S40.
4. **McGuire L.K., Disa J.J., Lee E.H., Busam K.J., Nehal K.S.** Melanoma of the lentigo maligna subtype: Diagnostic challenges and current treatment paradigms. *Plast Reconstr Surg*. 2012; 129:288e-299e.
5. **Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., et al.** Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009; 27:6199-6206
6. **Balch C.M., Soong S.J., Smith T., et al.** Investigators from the Intergroup Melanoma Surgical Trial. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8:101-108.
7. **Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R., et al.** United Kingdom Melanoma Study Group; British Association of Plastic Surgeons; Scottish Cancer Therapy Network. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med*. 2004; 350:757-766.
8. **Lens M.B., Nathan P., Bataille V.** Excision margins for primary cutaneous melanoma: Updated pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2007; 142:885-891; discussion 891.
9. **Sladden M.J., Balch C., Barzilai D.A., et al.** Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 4:CD004835.
10. **Hochwald S.N., Coit D.G.** Role of elective lymph node dissection in melanoma. *Semin Surg Oncol*. 1998;14:276-282.
11. **Coates A.S., Ingvar C.I., Petersen-Schaefer K., et al.** Elective lymph node dissection in patients with primary melanoma of the trunk and limbs treated at the Sydney Melanoma unit from 1960 to 1991. *J Am Coll Surg*. 1995;180:402-409.
12. **Drepper H., Köhler C.O., Bastian B., et al.** Benefit of elective lymph node dissection in subgroups of melanoma patients: Results of a multicenter study of 3616 patients. *Cancer* 1993;72:741-749.
13. **Elder D.E., Guerry D.I.V., VanHorn M., et al.** The role of lymph node dissection for clinical stage I malignant melanoma of intermediate thickness (1.51-3.99 mm). *Cancer* 1985;56:413-418.
14. **Cigna E., Gradilone A., Ribuffo D., et al.** Morbidity of selective lymph node biopsy for melanoma: Meta-analysis of complications. *Tumori* 2012;98:94-98.
15. **Thompson J.F., Shaw H.M.** Sentinel node mapping for melanoma: Results of trials and current applications. *Surg Oncol Clin North Am*. 2007; 16:35-54.
16. **Wong S.L., Brady M.S., Busam K.J., Coit D.G.** Results of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13:302-309.
17. **Ferrone C.R., Panageas K.S., Busam K., Brady M.S., Coit D.G.** Multivariate prognostic model for patients with thick cutaneous melanoma: Importance of sentinel lymph node status. *Ann Surg Oncol*. 2002; 9:637-645.
18. **Stadelmann W.K.** The role of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in the staging and treatment of melanoma. *Clin Plast Surg*. 2010; 37:79-99.
19. **Cascinelli N., Belli F., MacKie R.M., Santinami M., Bufalino R., Morabito A.** Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: A randomised trial. *Lancet* 2001; 358:866-869.
20. **Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sondak V.K., et al.** High- and lowdose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: First analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol*. 2000; 18:2444-2458.
21. **Verma S., Quirt I., McCreedy D., Bak K., Charette M., Iscoe N.** Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer* 2006; 106:1431-1442.
22. **Eggermont A.M., Suci S., Santinami M., et al.** EORTC Melanoma Group. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: Final results of

- EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372:117-126.
23. **Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., et al.** Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363:711-723.
24. **Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., et al.** BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011; 364:2507-2516.
25. **Ives N.J., Stowe R.L., Lorigan P., Wheatley K.** Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: A meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol.* 2007; 25:5426-5434.