

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DERMATO – VENEROLOGIE**



***PROVOCĂRI ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU
MELANOM CUTANAT***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CĂLIN GIURCĂNEANU

Student - doctorand

DR. CRISTINA POPESCU

(CĂS. BEIU)

CUPRINS

Introducere	1
I. PARTEA GENERALĂ.....	8
1. Epidemiologia melanomului cutanat	8
2. Etiopatogenia melanomului cutanat	10
2.1. Factori genetici	10
2.2. Factori de mediu	14
2.3. Factori fenotipici	16
3. Diagnosticul melanomului	18
3.1. Aspecte clinice	18
3.2. Aspecte dermatoscopice.....	18
3.2.1. Algoritmul în doi pași pentru evaluarea dermatoscopică a leziunilor cutanate	19
3.2.2. Metode analitice de diferențiere dermatoscopică între melanom și nevi melanocitari benigni.....	20
3.3. Histopatologia melanomului	23
3.3.1. Fazele de creștere ale melanomului	23
3.3.2. Clasificarea clinico-patologică a melanomului	24
3.3.3. Raportul histopatologic.....	25
3.4. Imunohistochimia și testarea moleculară în melanom	26
4. Stadializarea melanomului	28
5. Biopsia ganglionului sentinelă.....	34
6. Tratamentul melanomului cutanat	37
6.1. Tratamentul tumorii primare localizate	37
6.2. Tratamentul melanomului diseminat loco-regional.....	37
6.3. Tratamentul melanomului în stadii avansate.....	42
6.3.1. Tratamentul chirurgical al stadiului IV rezecabil.....	43
6.3.2. Tratamentul sistemic al melanomului în stadii avansate.....	43
6.3.2.1. Imunoterapia.....	44
6.3.2.2. Terapia moleculară țintită	45
6.3.3. Toxicitatea asociată tratamentului sistemic	47
6.3.3.1. Toxicitatea asociată imunoterapiei	47

6.3.3.2. Toxicitatea asociată terapiilor moleculare țintite	49
7. Monitorizarea pacienților cu melanom	53
7.1. Principii generale de monitorizare a pacienților cu melanom	53
7.2. Monitorizarea leziunilor melanocitare cu ajutorul fotografierii corporale totale (TBP) și a dermatoscopiei digitale secvențiale (DDS)	54
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	60
8. Corelații clinico-patologice în diagnosticul melanomului cutanat primar	60
8.1. Introducere	60
8.2. Ipoteză de lucru și scopul lucrării	61
8.3. Obiective	61
8.4. Materiale și metode	62
8.5. Rezultate	66
8.5.1. Distribuția generală a pacienților	66
8.5.2. Date privind localizarea cazurilor de melanom	68
8.5.3. Date histopatologice	70
8.5.3.1. Subtipul histologic	70
8.5.3.2. Indicele Breslow	80
8.5.3.3. Nivel de invazie Clark	85
8.5.3.4. Prezența ulcerăției	89
8.5.3.5. Rata mitotică	92
8.5.3.6. Invazia limfo-vasculară	95
8.5.3.7. Melanoame dezvoltate pe nev precursor	96
8.5.4. Biopsia ganglionului sentinelă	97
8.5.5. Apariția metastazelor	101
8.6. Discuții	107
9. Evoluția dermatoscopică a leziunilor melanocitare pre-existente la pacienții aflați sub terapie sistemică pentru melanom	118
9.1. Introducere	118
9.2. Ipoteză de lucru și obiective generale	121
9.3. Materiale și metode	122
9.4. Rezultate	125
9.4.1. Date generale privind distribuția pacienților	125
9.4.2. Date dermatoscopice privind modificarea leziunilor melanocitare pre-existente în grupul de terapie BRAFi	126

9.4.3. Date dermatoscopice privind modificarea leziunilor melanocitare pre-existente în grupul de terapie BRAFi plus MEKi	133
9.4.4. Date dermatoscopice privind modificarea leziunilor melanocitare pre-existente în grupul de terapie anti-PD-1	138
9.4.5. Date dermatoscopice privind modificarea leziunilor melanocitare pre-existente în grupul de terapie anti-PD-1 plus anti-CTLA-4.....	142
9.4.6. Date dermatoscopice privind modificarea leziunilor melanocitare pre-existente în grupul de terapie IFN alfa.....	146
9.4.7. Date comparative între modificările dermatoscopice detectate în funcție de grupa de tratament.....	152
9.4.7.1. Date privind procente de modificare	152
9.4.7.2. Date privind modificările de pigmentare	154
9.4.7.3. Date privind modificările involutive ale leziunilor melanocitare.....	157
9.4.7.4. Alte date comparative	158
9.4.7.5. Date privind leziunile excizate pe parcursul studiului	160
9.5. Discutii	161
10. Concluzii și contribuții personale	172
10.1. Concluzii	172
10.2. Contribuții personale.....	175
Bibliografie.....	179
ANEXE	206

Introducere

Melanomul cutanat (CM), tumoră malignă ce rezultă din proliferarea necontrolată a melanocitelor, reprezintă forma cea mai agresivă de cancer de piele și este responsabil pentru aproximativ 90% din decesele asociate cancerelor cutanate. Această boală extrem de complexă asociază morbiditate și mortalitate substanțiale, generate în principal de potențialul ridicat de metastazare și rezistența la metodele terapeutice antineoplazice clasice (chimioterapie, radioterapie).

În România, din cauza lipsei funcționalității Registrului Național de Melanom, ce ar trebui să colecteze, stocheze, analizeze și să raporteze sistematic datele despre toate cazurile de melanom din România, nu putem realiza o imagine de ansamblu a datelor privind toate cazurile de melanom care apar la nivelul țării. Drept urmare, nu există date sistematice despre epidemiologia și caracteristicile clinice și histologice ale melanomului cutanat primar la pacienții români, cu excepția unor rapoarte izolate. O altă limitare importantă în elaborarea unui registru de melanom de calitate este reprezentată de faptul că registrele de cancer existente utilizează clasificarea TNM (tumoră-afectare nodală-metastaze), nefiind înregistrată și grosimea tumorală, unul din indicii de gravitate esențiali în melanom.

Fără o astfel de fundație nu se pot elabora viitoare strategii pentru crearea unui context juridic, economic și social capabil să susțină reducerea morbidității, mortalității și impactului socio-economic al acestui tip de cancer deosebit de agresiv.

La ora actuală se află în pregătire Registrul Național pentru Melanom, dezvoltat și coordonat de către Societatea Română de Dermatologie, principalul for profesional al medicilor dermatologi din România.

Atunci când melanomul cutanat este diagnosticat într-un stadiu incipient, simpla excizie chirurgicală poate fi curativă. În schimb, în contextul melanomului avansat, este necesar un tratament medical complex bazat pe agenți imunobiologici și terapii moleculare țintite. Aceste terapii inovative au revoluționat peisajul terapeutic al melanomului nerezecabil în stadiile III și IV, dar în ciuda beneficiilor clinice importante, aceste terapii implică costuri deosebit de crescute și se asociază cu un spectru unic de evenimente adverse.

Odată cu creșterea utilizării terapiilor inovatoare pentru melanomul avansat, la acești pacienți au fost observate o serie de reacții adverse cutanate, printre care survenirea unor

modificări pigmentare și morfologice la nivelul nevilor melanocitari pre-existenți, îngreunând considerabil procesul de monitorizare dermatologică. Cu toate acestea, foarte puține rapoarte (studii izolate, monocentrice, raportări izolate de caz) au fost publicate în acest sens.

În mod uzual, leziunile melanocitare evolutive, ce prezintă modificări pe parcursul monitorizării dermatoscopice, au indicație de excizie chirurgicală și examen histopatologic. Totuși, odată cu observarea și raportarea mai multor tipuri de evoluție a leziunilor melanocitare sub terapiile sistemice pentru melanom, monitorizarea acestor pacienți devine extrem de dificilă, iar gestionarea acestor leziuni fără a crește numărul de leziuni benigne excizate inutil, devine o provocare atât pentru clinicieni, cât și pentru sistemul de sănătate.

Teza de față este structurată în două părți principale: o parte generală și o parte de contribuție personală. Partea generală tratează în detaliu, pe baza unei documentări laborioase, stadiul actual al cunoașterii referitor la epidemiologia, etiopatogenia, aspectele clinice, dermatoscopice și histopatologice de diagnostic și prognostic, tratamentul melanomului, precum și monitorizarea pacienților cu melanom cutanat.

Partea de contribuție personală cuprinde două studii desfășurate în colaborare multidisciplinară între Clinica de Dermatologie Oncologică, Alergologie și Imunologie Clinică și Clinica de Oncologie Medicală, ambele din cadrul Spitalului Universitar de Urgență „Elias”, București, România: un studiu retrospectiv, analitic și un al doilea studiu prospectiv, longitudinal.

Pentru studiul retrospectiv, motivația cercetării a fost reprezentată de prevalența crescută și incidența în continuă creștere a melanomului cutanat la nivel național și global, morbiditatea și mortalitatea asociate, importantul impact economic și social al acestui cancer de piele, lipsa relativă a datelor sistematice despre epidemiologia și caracteristicile clinice și histologice ale melanomului cutanat primar la pacienții români, cu excepția unor rapoarte izolate.

Scopul acestui studiu a fost realizarea unei analize detaliate a tabloului epidemiologic, clinico-patologic și evolutiv al melanoamelor cutanate primare diagnosticate și monitorizate, în perioada Ianuarie 2011 – Decembrie 2019, în cadrul Spitalului Universitar de Urgență „Elias”, București, un centru de referință națională în managementul pacienților dermato-oncologici, cu relevanță pentru estimarea situației naționale.

Obiectivul studiului a fost obținerea de date sistematice privind incidența, stadializarea și evoluția cazurilor de melanom cutanat primar confirmate histopatologic pe durata a 9 ani în

clinici universitare de referință pentru oncologie și dermato-oncologie în București, realizarea unei analize detaliate a caracteristicilor patologice relevante (subtip tumoral, indice Breslow, nivel de invazie Clark, rată mitotică, prezența ulcerăției, a invaziei limfo-vasculare) și evaluarea acestora ca și factori de prognostic ale cazurilor de melanom, evaluarea progresiei bolii prin parametri obiectivi (statusul biopsiei ganglionului sentinela, apariția metastazelor), stabilirea proporției de melanoame cutanate primare dezvoltate pe leziuni melanocitare pre-existente și efectuarea unei analize comparative între profilul de severitate al melanoamelor dezvoltate pe nevi pre-existenți versus melanoamele survenite „de novo”.

De asemenea, s-a urmărit și obținerea de date sistematice privind circuitul diagnostic al melanomului cutanat în teritoriul de referință studiat, pentru identificarea factorilor asociați cu diagnosticul tardiv al acestui tip de cancer în România, precum și obținerea de date sistematice despre modul de raportare al melanomului cutanat în contextul particular național.

Cel de al doilea studiu abordează, în premieră națională și internațională, o temă de mare interes, și anume dificultatea monitorizării dermatologice a pacienților aflați sub terapie sistemică pentru melanom, din punct de vedere al modificărilor desmatoscopice induse de aceste terapii la nivelul leziunilor melanocitare pre-existente ale pacienților.

Motivațiile cercetării au fost reprezentate de: **(i)** lipsa studiilor, atât la nivel național cât și internațional, care să documenteze obiectiv evoluția clinică și dermatoscopică a leziunilor melanocitare la pacienții aflați sub terapii sistemice pentru melanom (terapie moleculară țintită, imunoterapie de ultimă generație, sau interferon alfa), **(ii)** lipsa unei scheme de monitorizare dermatologică uniform acceptată în cazul pacienților ce prezintă modificări ale leziunilor melanocitare pre-existente sub influența acestor terapii, **(iii)** lipsa unui consens cu privire la frecvența examinărilor și importanța utilizării tehnicilor de imagistică ne-invazive, precum fotografia corporală totală (TBP) și dermatoscopia digitală secvențială (DDS) în monitorizarea acestor pacienți, **(iv)** necesitatea de a scădea morbiditatea și costurile generate de numărul de leziuni benigne excizate inutil în monitorizarea acestei populații de pacienți.

Au fost incluse în mod consecutiv și prospectiv leziunile melanocitare a 50 de pacienți aflați sub terapie sistemică pentru melanom (monoterapie cu un inhibitor selectiv al BRAF; terapie combinată cu un inhibitor BRAF plus un inhibitor MEK; imunoterapie cu un agent anti-PD-1; imunoterapie cu un agent anti-PD-1 plus un agent anti-CTLA-4; terapie sistemică cu interferon alfa), precum și un grup de control de 10 pacienți cu un istoric personal de melanom,

dar care nu a necesitat terapie sistemică.

Pe parcursul tratamentului, leziunile melanocitare ale pacienților au fost evaluate și monitorizate atât clinic, cât și cu ajutorul fotografierii corporale totale (TBP) și dermatoscopiei digitale secvențiale (DDS), utilizând sistemul de epiluminiscență digitală Fotofinder (Fotofinder, Dermoscope Tech Screen Software GmbH, BadBirnbach). Prima dermatoscopie digitală a leziunilor melanocitare a fost efectuată înainte de tratament, apoi lunar până la a treia lună și apoi la fiecare 3 luni pentru următoarele 21 de luni. Pacienții din grupul de control au fost urmăriți la fiecare 3 sau 6 luni.

Pentru evaluarea evoluției dermatoscopice a leziunilor melanocitare, au fost luate în considerare următoarele criterii dermatoscopice: diametru, modificări de pigmentare generalizate (hipopigmentare sau hiperpigmentare), modificări localizate (focale) de culoare, involuție centrală sau generalizată (cu sau fără granularitate – „peppering”), apariția sau dispariția punctelor / globulelor brune și negre, modificări structurale (apariția de noi structuri în structurile rețelei pigmentare), zone brune astructurate (dispariția unor structuri ale rețelei periferice și înlocuirea cu pigmentare omogenă difuză), keratoză superficială cu debut nou, asimetrie.

În prezent, în baza de date PubMed, există foarte puține publicații despre evoluția clinică și dermatoscopică a leziunilor melanocitare la pacienții cu melanom aflați sub terapie moleculară țintită sau imunoterapie cu inhibitori ai punctelor de control ale sistemului imunitar. Din cunoștințele noastre, până în momentul de față, nu există niciun raport privind efectele terapiei cu interferon alfa (IFN alfa) asupra evoluției leziunilor melanocitare pre-existente ale pacienților. De asemenea, oficial, în data de baza clinicaltrials.gov nu există în prezent niciun stadiu în desfășurare care să urmărească acest aspect.

Tema abordată face din această lucrare de doctorat o premieră națională. Caracterul interdisciplinar (dermatologie, oncologie, epidemiologie, anatomo-patologie, statistică medicală, sănătate publică) a condus la elaborarea a două studii de anvergură, ale căror rezultate vor reprezenta o bază de cunoștințe indispensabilă atât pentru viitoare cercetări științifice avansate cât și pentru practica medicală în domeniul dermatologiei oncologice.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

8. Corelații clinico-patologice în diagnosticul melanomului cutanat primar

8.5. Rezultate

8.5.1. Distribuția generală a pacienților

Lotul studiat a fost alcătuit din 176 de CM primare: 55% bărbați și 45% femei, fără diferențe semnificative statistic între procentul de femei vs. bărbați ($p\text{-value}=0.2582$).

Vârsta medie la diagnostic, la ambele sexe, a fost de 55.11 ani (vârste cuprinse între 17-90 ani). Un procent de 33% dintre pacienți au dezvoltat melanom până la vârsta de 50 de ani, iar 67% dintre pacienți după vârsta de 50 de ani, diferența fiind semnificativă statistic ($p\text{-value} < 0.0001$). Deși femeile au avut în medie vârste ușor mai scăzute decât bărbații la momentul diagnosticului, din punct de vedere statistic, diferența a fost totuși nesemnificativă ($p\text{-value} = 0.1$). Cel mai tânăr pacient diagnosticat cu CM a fost o femeie 17 ani.

8.5.2. Date privind localizarea cazurilor de melanom

Cea mai frecventă localizare a fost reprezentată de trunchiul posterior (38%), urmată de membrele inferioare (21%), trunchiul anterior (15%), membrele superioare (14%), cap și gât (7%). Cea mai rară localizare în lotul studiat a fost reprezentată de regiunea acrală (9 cazuri – 5%). La bărbați, melanomul s-a dezvoltat predominant la nivelul trunchiului posterior (44%), în timp ce la femei localizările cele mai frecvente au fost trunchiul posterior (31%) și membrele inferioare (29%). În medie, nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între distribuția topografică a CM și vârstă ($p\text{-value}$ de 0.275).

8.5.3. Date histopatologice

8.5.3.1. Subtipul histologic

Distribuția subtipurilor histopatologice ale CM incluse în studiu a fost următoarea, în ordinea descrescătoare a frecvenței: CM extensiv în suprafață (116 de cazuri – 66%), CM nodular (43 de cazuri – 24%), CM acral lentiginos (9 cazuri – 5%) și CM dezvoltat pe lentigo malign (8 cazuri – 5%). În ceea ce privește distribuția subtipurilor histologice în funcție de sex, diferențele

observate între grupuri au fost foarte relevante statistic ($p\text{-value} = 0.001$). Majoritatea femeilor au dezvoltat melanom extensiv în suprafață (MES), cu un raport de 62F:54M, în timp ce cele mai multe melanoame nodulare (MN) s-au dezvoltat în rândul bărbaților (13F:30M). Localizarea la nivelul trunchiului posterior a fost cea mai frecventă localizare pentru subtipul MES (43.10%) și subtipul MN (34.88%). Printre melanoamele dezvoltate la nivelul membrelor inferioare, cel mai frecvent întâlnit a fost MN (25,58%), urmat de MES (20.69%). La nivelul regiunii cefalice au predominat cazurile de CM dezvoltat pe lentigo malign (50%). Pacienții cu melanom dezvoltat pe lentigo malign (LMM) au fost cei mai în vârstă, în timp ce pacienții cu melanom acral lentiginos (ALM) au fost cei mai tineri.

Analizând distribuția cazurilor în funcție de subtipul histologic al melanomului și indicele Breslow, am obținut rezultate semnificative din punct de vedere statistic ($p\text{-value} = 0.01$). Mai mult de jumătate din MES au fost melanoame subțiri (au avut la momentul diagnosticului o grosime mai mică de 1 mm), în timp ce majoritatea MN au fost mai groase de 3,5 mm în momentul diagnosticului.

8.5.3.2. Indicele Breslow

Analiza indicelui Breslow (IB) a arătat în 69 (39%) cazuri o grosime $\leq 1,0$ mm, în timp ce grosimea $> 1,0$ mm a fost găsită în 107 (61%) cazuri. Grosimea > 2 mm a fost detectată în 73 de cazuri (41.5% din totalul CM). Nu mai puțin de 37 cazuri (21% din CM) au prezentat o grosime > 4 mm. Astfel, cele mai multe cazuri au fost identificate în categoria „CM grosime medie” (IB 1-3,5 mm- 58 de cazuri – 33%), urmată de „CM groase” (IB $\geq 3,5$ mm- 49 de cazuri-28%) și „CM subțiri” (IB ≤ 1 mm- 48 de cazuri- 27%), ultimele două cu valori foarte apropiate. Cele mai puține cazuri au fost înregistrate în categoria „in situ” (21 cazuri-12%).

Valoarea medie a indicelui Breslow (IB) pentru ambele sexe a fost de 2.72 mm (2.55 mm la femei versus 2.86 mm la bărbați). Bărbații au avut un IB mediu ușor mai mare comparativ cu femeile (2,86 mm față de 2,55 mm), însă această diferență nu a fost statistic semnificativă ($p\text{-value} = 0.5$). De asemenea, nu a fost identificată o asociere între grosimea tumorală și vârstă ($p=0,65$).

În ceea ce privește stratificarea IB pe ani, s-a observat că valoarea IB a scăzut considerabil între 2011-2017 (exceptând anii 2013 și 2016, în care s-au înregistrat creșteri ale grosimii tumorale la diagnostic față de anii precedenți). Totuși, foarte important, grosimea tumorală la

diagnostic cunoaște o importantă creștere în ultimii ani, înregistrându-se chiar și grosimi tumorale de 22mm și 23mm în anii 2018, respectiv 2019.

8.5.3.3. Nivel de invazie Clark

Cele mai multe cazuri de melanom (41%) au fost diagnosticate în stadiul Clark IV (un nivel histologic avansat al invaziei, când tumora invadează dermul reticular), urmat de nivelul Clark III (19%) și Clark II (16%). Doar 26 (15%) cazuri de CM au fost depistate în stadiul incipient al invaziei tumorale Clark I. Așa cum era de așteptat, gradul de invazie Clark a crescut odată cu creșterea grosimii tumorale ($p\text{-value} = 0.0004$).

8.5.3.4. Prezența ulcerăției

Ulcerăția în cazurile de CM studiate a fost prezentă în 78 cazuri (44.32%) și absentă în 98 cazuri (55.68%). Numărul tumorilor ulcerate a crescut odată cu creșterea grosimii tumorale și a nivelului de invazie Clark, corelație semnificativă statistic ($p\text{-value} = 0.0004$). În rândul melanoamelor subțiri, tumora a evoluat cel mai frecvent fără ulcerăție: s-au înregistrat doar 9 cazuri ulcerate, din 48 de cazuri totale. În categoria melanoamelor de grosime medie, proporția tumorilor ulcerate s-a apropiat de cele neulcerate (30:28). În schimb, în categoria melanoamelor groase, formele ulcerate au depășit cu mult formele neulcerate (raport tumori ulcerate: tumori neulcerate de 3,9). Nu s-au înregistrat cazuri ulcerate în rândul melanoamelor „in situ”.

8.5.3.5. Rata mitotică

Au fost prezente mitoze în 71.6% din cazuri (126 cazuri din 176), fără diferențe semnificative între sexe ($p\text{-value} = 0.4$). S-a observat o asociere puternică între creșterea ratei mitotice odată cu creșterea grosimii tumorale ($p\text{-value}=0.0004$). Categoriile cu peste 10 mitoze/mm² și 5->9 mitoze/mm² au reprezentat 55%, respectiv 26,5% din CM groase. În rândul melanoamelor subțiri, 45% nu au prezentat mitoze, 52% au prezentat un număr redus de mitoze (între 1-4 mitoze/mm²) și un singur caz a înregistrat un număr între 5->9 mitoze/mm².

De asemenea, s-a observat o corelație strânsă între creșterea indicelui mitotic categoric și creșterea nivelului de invazie Clark. Spre exemplu, în nivelele de invazie Clark I și II am întâlnit în principiu tumori cu 0 mitoze, sau cu rată mitotică scăzută, în timp ce la nivele de invazie Clark IV și V am întâlnit preponderent tumori cu o înaltă rată de proliferare tumorală.

Totodată s-a observat o creștere a cazurilor de tumori ulcerate, pe măsură ce a crescut numărul de mitoze, categoria cu peste 10 mitoze/mm² prezentând cele mai multe cazuri ulcerate (23), urmată îndeaproape de categoria între 5-9 mitoze/mm², cu 22 de cazuri ulcerate. În cazul tumorilor fără mitoze, 88% din cazuri au fost neulcerate, în timp ce doar 12% au prezentat ulceratie.

Nu în ultimul rând, s-a detectat o corelație între creșterea ratei mitotice și pozitivitatea SLNB (p-value= 0.02). În rândul pacienților cu număr scăzut de mitoze (0, 1 și 2-4 mitoze/mm²), 38% din aceștia au înregistrat un rezultat pozitiv al SLNB, în timp ce în rândul pacienților cu număr crescut de mitoze (5-9 și ≥ 10 mitoze/mm²), nu mai puțin de 66% dintre acești pacienți au prezentat SLNB pozitiv.

8.5.3.6. Invazia limfo-vasculară

Invazia limfo-vasculară (LVI) a avut loc în 18 cazuri din 176 (10%).

S-a detectat o corelație foarte puternică între prezența LVI și valoarea indicelui Breslow, (p-value < 0.0001). În cazurile melanoamelor „in situ” și a celor subțiri nu s-au înregistrat cazuri de invazie limfo-vasculară, în timp ce, pe măsură ce a crescut grosimea CM, a crescut totodată și procentul cazurilor cu LVI.

În cazul pacienților cu SLNB negativ nu au existat cazuri cu LVI (p-value= 0.04).

8.5.3.7. Melanoame dezvoltate pe nev precursor

Melanoamele dezvoltate pe nev precursor au fost prezente în 34 cazuri (19%) din totalul de 176, iar în 142 de cazuri a fost vorba de melanoame survenite „de novo”, pe pielea aparent sănătoasă.

S-a observat lipsa unei asocieri între melanoamele survenite „de novo” și creșterea grosimii tumorale (p-value = 0.6), statusul SLNB pozitiv (p-value = 0.7), sau apariția metastazelor (p-value = 0.4).

8.5.4. Biopsia ganglionului sentinela

Conform recomandărilor ghidurilor internaționale actuale, nu mai puțin de 117 (66%) pacienți din lotul nostru au prezentat caracteristici ce conferă indicație pentru efectuarea SLNB: tumori localizate, cu grosime tumorală > 0,8mm, sau sub 0,8mm grosime, dar cu ulceratie, strict

la pacienții la care nu s-au identificat metastaze clinic sau imagistic.

Totuși, SLNB a fost efectuată la doar 36% (n = 63) din pacienți. Dintre aceștia, SLNB a fost negativă în 19% din cazuri (n = 33) și pozitivă în restul de 17% din cazuri (n = 30).

S-a identificat o corelație semnificativă statistic între statusul SLNB și localizarea tumorală (p-value = 0.03), în sensul că de 66,66% dintre melanoamele cu SLNB pozitiv au fost depistate la nivelul membrelor inferioare și a trunchiului posterior. De asemenea, în cazul regiunii acrale, toți pacienții la care s-a efectuat SLNB au avut rezultat pozitiv, în timp ce în regiunea cefalică toți pacienții la care s-a efectuat SLNB au avut rezultat negativ.

Rezultatele pozitive ale SLNB au fost identificate preponderent în rândul tumorilor groase (p-value = 0.04) și ulcerate (p-value = 0.04). Ulcerația fost întâlnită în nu mai puțin de 66,6% din cazurile cu rezultat pozitiv la SLNB, în timp ce în rândul pacienților cu rezultat negativ al SLNB, ulcerația a fost întâlnită în doar 39% din cazuri.

De asemenea, s-a detectat o corelație semnificativă între statusul SLNB și apariția metastazelor (p-value = 0.008): 27.27% (n = 9) din pacienții cu SLNB negativ și 63.33% (n = 19) dintre pacienții cu SLNB pozitiv au dezvoltat metastaze.

8.5.5. Apariția metastazelor

Din totalul de 176 pacienți, 40 (22.73%) au dezvoltat metastaze. Dintre aceștia, 9 au prezentat metastaze la momentul diagnosticării (5,11%), iar restul de 31 ulterior (17,62%). La cei ce au dezvoltat metastaze ulterior, media înregistrată a fost de 28 luni.

În rândul pacienților ce au dezvoltat metastaze, vârsta medie a fost de 54.85 de ani (± 2.55 ani) și mediana a fost de 59 de ani. Pentru cei fără metastaze, vârsta medie a fost de 55.19 de ani (± 1.27 ani) și mediana de 57.5 de ani. Nu a existat o diferență semnificativă statistic între grupuri (p-value = 0.9). În ceea ce privește apariția metastazelor raportată la sex, au dezvoltat metastaze 16 femei și 24 bărbați, din totalul de 80, respectiv 96. Diferența nu a fost semnificativă statistic (p-value = 0.5).

În analiza univariată, factorii de prognostic ce s-au asociat cu un risc crescut de apariție a metastazelor, au fost: grosimea crescută a tumorii (p-value = 0.03) și statutul SLNB pozitiv (p-value = 0.008).

Situsurile de metastazare au fost, în ordine descrescătoare a frecvenței, următoarele (cu mențiunea că unii pacienți au dezvoltat mai multe tipuri de metastaze): ganglioni limfatici

(M1LYM - 32 cazuri), țesut cutanat (M1SKI - 14 cazuri), plămâni (M1PUL - 12 cazuri), sistem osos (M1OSS - 8 cazuri), alte situsuri (M1OTH - 7 cazuri), hepatic (M1HEP - 6 cazuri), cerebral (M1BRA - 4 cazuri), pleural (M1PLE - 1 caz), glandă suprarenală (M1ADR - 1 caz).

În ceea ce privește tipurile de metastaze dezvoltate, în funcție de sex, numărul de cazuri a fost prea scăzut pentru a conclud la acest nivel.

8.6. Discuții

În seria noastră de cazuri, vârsta medie la diagnostic a fost de 55 de ani. Majoritatea pacienților au dezvoltat melanom la o vârstă mai mare de 50 de ani (67%) comparativ cu cei cu vârsta <50 (33%) (p-value <0,05). Aceste constatări sunt similare cu datele raportate în literatură [1].

Incidența a fost ușor mai mare la bărbați (55%), comparativ cu femei (45%), deși aceste date nu au fost relevante statistic. De altfel, datele din literatură arată că în majoritatea țărilor din Europa Centrală, de Est și de Sud, melanomul predomină la bărbați, în timp ce în majoritatea țărilor din Europa de Vest și de Nord incidența este mai crescută la femei [2].

Conform datelor din literatura de specialitate, în rândul populațiilor caucaziene, melanomul cutanat are o predilecție pentru trunchiul posterior la bărbați și membrele inferioare la femei [3]. În studiul nostru, spatele a fost cel mai frecvent afectat în cazul ambelor sexe, nu numai la bărbați, iar membrele inferioare au reprezentat a doua cea mai frecventă regiune afectată în rândul femeilor. Cu toate acestea, ambele regiuni sunt mai puțin expuse la lumina solară, susținând teoria că expunerea intermitentă la soare este deosebit de importantă în etiologia CM [4].

Rezultatele acestui studiu confirmă, de asemenea, că MES și NM sunt cele mai frecvente subtipuri de melanom. MES și NM au fost mai frecvent localizate la nivelul trunchiului, în timp ce LMM au fost localizate în majoritatea cazurilor în regiunea capului și gâtului (zone cronic expuse la soare).

Mai mult de jumătate din MES au fost diagnosticate cu o grosime mai mică de 1 mm, în timp ce majoritatea NM au fost mai groase de 3,5 mm la momentul diagnosticului. Rezultatele noastre sunt în conformitate cu datele disponibile din literatura de specialitate care raportează MES ca fiind cel mai frecvent subtip histologic, frecvent diagnosticat în stadii tumorale subțiri, în timp ce NM, al doilea subtip ca frecvență, are de obicei o grosime mai mare de 2 mm în

momentul diagnosticului [5].

Valoarea medie a indicelui Breslow (grosimea maximă a tumorii) pentru ambele sexe a fost de 2.72 mm. Datele din literatură susțin că femeile tind să dezvolte melanoame mai subțiri decât bărbații [6]. Și în cazul lotului nostru bărbații au avut un IB mediu ușor mai mare comparativ cu femeile (2,86 mm față de 2,55 mm), însă această diferență nu a atins semnificație statistică ($p\text{-value} = 0.518$).

Analiza detaliată a indicelui Breslow, care este un factor de prognostic major al melanomului, a arătat rezultate îngrijorătoare: doar 69 de leziuni (39%) au fost detectate ca tumori „subțiri” ($\leq 1,0$ mm), în timp ce grosimea $> 1,0$ mm a fost găsită în 107 (61%) cazuri. Grosimea > 2 mm a fost găsită în 73 de cazuri (41,5% din totalul CM). Nu mai puțin de 37 de cazuri (21% din CM) au avut o grosime > 4 mm.

În ceea ce privește stratificarea IB pe ani, am putut observa că, de-a lungul celor 9 ani de observație, valoarea IB a scăzut considerabil între anii 2011-2017 (exceptând anii 2013 și 2016, în care s-au înregistrat creșteri ale grosimii tumorale la diagnostic față de anii precedenți). Totuși, foarte important, grosimea tumorală la diagnostic cunoaște o importantă creștere în ultimii ani, diagnosticându-se chiar și melanoame cu grosime tumorală de 22mm și 23mm în anii 2018, respectiv 2019.

În timp ce rata de incidență a melanoamelor cu grosime tumorală crescută a scăzut semnificativ în ultimele decenii în țările nordice și occidentale, în partea de est a Europei imaginea este diferită: un sondaj efectuat de experți în dermato-oncologie din 33 de țări europene a estimat că melanoamele cu o grosime mai mare de 2 mm la momentul diagnosticării se întâlnesc în nu mai puțin din 46% din cazurile din Europa de Est, comparativ cu doar 19% în Europa de Vest [7].

Această proporție persistentă de tumori groase detectată și în studiul nostru indică necesitatea intensificării eforturilor de prevenție primară și secundară.

Detectarea melanoamelor într-un stadiu avansat poate fi explicată prin un nivel scăzut de conștientizare publică pentru prevenirea și detectarea precoce a melanomului, precum și lipsei unor campanii publice de screening a cancerului de piele la nivel național.

Totodată, la această diagnosticare tardivă a melanomului contribuie din păcate și accesul redus la servicii de diagnostic (inclusiv instrumente esențiale de diagnostic precoce, cum ar fi dermatoscopia și dermatoscopia digitală) în anumite zone ale țării, un control epidemiologic

insuficient și, extrem de important, un număr insuficient de inițiative atât guvernamentale cât și non-guvernamentale pentru prevenirea cancerului de piele [8].

Suntem conștienți și de faptul că această proporție persistentă de tumori groase detectată ar putea fi influențată și de profilurile demografice distincte ale pacienților din cohorta noastră. Studiul a fost efectuat într-un centru de referință națională pentru cancerul de piele, cu cazuistică complexă, unde drept urmare sunt îndrumați de obicei pacienți cu tumori mai avansate, în timp ce pacienții cu CM mai subțiri, incipiente, sunt mai susceptibili să fie tratați de medici în regim ambulatoriu. Cu toate acestea, în țara noastră, este clară necesitatea unor campanii de educare a populației asupra riscului, prevenției și detectării precoce a CM.

Revenind la necesitatea crucială a înregistrării melanoamelor în registrele de cancer, este foarte importantă colectarea completă și corectă a tuturor datelor furnizate de raportul histopatologic, acesta fiind și unul din obiective principale ale studiului nostru. Fiecare din elementele ce alcătuiesc raportul histopatologic furnizează informații prognostice ce pot ajuta la evaluarea prognosticului global, la instituirea unui management mai personalizat pentru pacienți.

În ceea ce privește nivelul de invazie Clark, sau nivelul invaziei dermice, ce urmărește profunzimea invaziei tumorale în raport cu straturile pielii, cele mai multe cazuri de melanom au fost diagnosticate în stadiul Clark IV, un nivel histologic avansat al invaziei, când tumora invadează dermul reticular.

Ulcerația, definită ca absența epiteliului intact la suprafața tumorii, reprezintă un alt factor de prognostic bine cunoscut în melanom. În sistemul de stadializare AJCC, ulcerarea este utilizată pentru a defini subseturi de pacienți pentru fiecare grup de grosime tumorală, fiind cunoscut faptul că prognosticul pacienților cu tumori primare ulcerate este mai puțin favorabil [9]. În studiul nostru acest lucru s-a confirmat, tumorile ulcerate s-au asociat semnificativ statistic cu grosimi tumorale crescute, nivel de invazie Clark avansat, subtip histopatologic nodular, precum și cu o rată mitotică crescută.

În ceea ce privește rata mitotică (o măsură cuantificabilă a proliferării tumorale) și asocierile sale clinico-patologice, s-a observat că melanoamele cu activitate mitotică foarte mare (≥ 10 mitoze/mm²) au fost predominant subtipuri tumorale nodulare groase, cu un nivel histologic avansat al invaziei și ulcerate. La polul opus, majoritatea melanoamelor „in situ” nu au asociat mitoze. Așadar, constatările analizei noastre sunt în concordanță cu observațiile studiilor anterioare potrivit cărora CM groase și ulcerate sunt mitotic active [10].

În comparație cu alți factori de prognostic raportați în buletinul de histopatologie, există o relativă lipsă de date pentru semnificația prognostică a prezenței invaziei limfo-vasculare (LVI). LVI se referă la prezența celulelor de melanom în vasele de sânge sau limfatice. Rezultatelor unor studii recente, privind asocierea dintre LVI și apariția recidivelor sau supraviețuire au fost contradictorii [11, 12].

Într-un studiu publicat în 2018 de Namikawa și colab., prezența LVI a fost desemnată ca fiind al doilea cel mai important factor de prognostic independent pentru pozitivitatea SLNB, după indicele Breslow, iar autorii au sugerat că prezența invaziei limfo-vasculare ar trebui luată în considerare ca și indicație pentru efectuarea SLNB la pacienții respectivi [13]. Și în cazul nostru studiul a confirmat o asociere semnificativă între prezența LVI și pozitivitatea SLNB, iar în cazurile pacienților cu SLNB negativ nu s-au înregistrat cazuri de invazie limfatică.

În studiul nostru, melanoamele s-au dezvoltat pe nevi precursori în doar 19% din cazuri, în timp ce în literatura de specialitate se raportează că aproximativ o treime din melanoame apar pe nevi melanocitari pre-existenți. O meta-analiză recentă a evidențiat faptul că din totalul melanoamelor studiate, 29,1% probabil au progresat de la un nev preexistent și 70,9% au apărut „de novo” [14]. Dintre cele 38 studii incluse în această meta-analiză, a existat și un număr redus de studii ce au raportat că doar 20% din melanoame se dezvoltă pe nevi melanocitari pre-existenți, fie nevi tipici, fie atipici.

Totodată, conform datelor din literatură, melanoamele dezvoltate pe nevi precursori par a fi asociate cu un prognostic mai bun decât cele care survin „de novo”. Rezultatele unui studiu de cohortă retrospectiv, publicat în 2016, ce a inclus 547 de melanoame dezvoltate pe nevi precursori și 1602 melanoame “de novo”, au arătat că melanoamele apărute „de novo” au fost mai frecvent asociate cu subtipul nodular, grosime tumorală crescută, stadiu superior al bolii și au avut o supraviețuire globală mai slabă comparativ cu melanoamele dezvoltate pe nevi pre-existenți [15]. Aceste observații nu s-au confirmat în studiul nostru, melanoamele dezvoltate „de novo” nu s-au asociat cu caracteristici clinico-patologice mai agresive decât melanoamele dezvoltate pe nev.

Conform recomandărilor ghidurilor internaționale actuale, nu mai puțin de 117 (66%) pacienți din lotul nostru au prezentat caracteristici ce conferă indicație pentru efectuarea SLNB: tumori localizate, cu grosime tumorală $> 0,8\text{mm}$, sau sub $0,8\text{mm}$ grosime, dar cu ulceratie, strict la pacienții la care nu s-au identificat metastaze clinic sau imagistic. Totuși, SLNB a fost

efectuată la doar 36% (n = 63) din pacienți. Acest lucru se datorează în principal lipsei unor reglementări clare în ceea ce privește efectuarea SLNB și faptului că sistemul public de sănătate din România adesea nu dispune de resurse pentru a efectua testul în toate cazurile indicate.

Dintre pacienții la care s-a efectuat SLNB, majoritatea pacienților cu SLNB pozitiv au avut melanoame de grosime intermediară sau chiar crescută, în timp ce în rândul pacienților cu SLNB negativ, distribuția între cele 4 categorii de grosime tumorală a fost aproape simetrică. Alți factori asociați cu pozitivitatea SLNB au fost: prezența ulcerăției, prezența LVI, precum și a unei rate mitotice mai mari.

Nu mai puțin de 63,33% (n = 19) din pacienții SLNB-pozitiv au dezvoltat metastaze, valoarea SLNB ca și factor de prognostic fiind evidentă. În rândul pacienților cu SLNB-negativ, 27,27% au dezvoltat metastaze. Este foarte important de reținut că dacă rezultatul SLNB este negativ, nu reprezintă o garanție a lipsei metastazelor. O meta-analiză ce a inclus date despre 25.000 de pacienți, din 71 de studii, a detectat că SLNB a fost fals-negativă în 12,5% din cazuri [16]. De asemenea, într-un număr crescut de cazuri, CM nu metastazează limfatic, ci direct la distanță [17].

În ceea ce privește apariția metastazelor, acestea au apărut în 40 (22,73%) de cazuri: 9 pacienți au prezentat metastaze la momentul diagnosticului (5,11%), iar restul de 31 ulterior (17,62%). La cei ce au dezvoltat metastaze ulterior, media înregistrată a fost de 28 luni. Rezultatele sunt conforme cu datele din literatură. Într-un studiu realizat de Brauer și colab., s-a arătat că majoritatea metastazelor apar în intervalul șase luni-trei ani de la tumora primară [18].

În rândul pacienților ce au dezvoltat metastaze, vârsta medie a fost de 54.85 de ani (± 2.55 ani) și mediana a fost de 59 de ani. Pentru cei fără metastaze, vârsta medie a fost de 55.19 de ani (± 1.27 ani) și mediana de 57.5 de ani. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între grupuri ($p = 0.905$).

Situsurile de metastazare au fost următoarele (cu mențiunea că au existat pacienți ce au dezvoltat mai multe tipuri de metastaze): ganglioni limfatici (32 cazuri), țesutul cutanat (14 cazuri), plămâni (12 cazuri), sistem osos (8 cazuri), hepatic (6 cazuri), cerebral (4 cazuri), pleural (1 caz), adrenal (1 caz), alte situsuri metastatice (6 cazuri). Datele obținute în studiul nostru sunt în conformitate cu datele din literatură ce susțin ipoteza că CM diseminează atât limfatic cât și hematogen, cu potențial de metastazare în orice organ, în diferite procente [17].

Un studiu din Germania, care a urmărit 7.338 de pacienți, a arătat că femeile prezintă risc

mai mic de dezvoltare a metastazelor. De asemenea, același studiu a concluzionat că femeile dezvoltă metastaze cu un prognostic mai favorabil decât bărbații, cum ar fi metastaze ganglionare [19]. În analiza noastră, au dezvoltat metastaze 16 femei, comparativ cu 24 bărbați, dar diferența nu a atins semnificație statistică. Totodată, femeile au prezentat o ușoară tendință de a dezvolta metastaze cu un prognostic mai favorabil decât bărbații. Spre exemplu, toate cele 4 cazuri de metastaze cerebrale, ce prezintă cel mai sumbru diagnostic, au fost înregistrate exclusiv în rândul bărbaților. Totuși, diferențele obținute nu au fost semnificative statistic, cu mențiunea că numărul de cazuri a fost prea scăzut pentru a conclud la acest nivel.

Conform analizei datelor din lotul nostru, o grosime tumorală mai mare și statusul SLNB pozitiv au fost principalii factori de risc pentru apariția metastazelor. Faptul că riscul de metastazare a crescut odată cu grosimea tumorală confirmă încă o dată valoarea prognostică esențială a indicelui Breslow și susține teoria că tumorile mai groase prezintă o agresivitate biologică intrinsecă mult crescută față de tumorile mai subțiri, cu extindere pagetoidă [20].

Menționăm că studiul a detectat tendințe ușor diferite în incidența, caracteristicile clinopatologice și evolutive ale CM în funcție de sex, dar aceste diferențe observate între sexe nu au atins semnificație statistică. Multe studii evaluează sexul ca factor de prognostic independent în melanom, pornind de la o serie de constatări ce sugerează că sexul feminin este asociat cu un prognostic mai bun, după ajustarea datelor în funcție de ceilalți factori de prognostic bine cunoscuți [21, 22]. Mecanismul este încă neclar, dar există dovezi care arată că la baza acestor disparități între sexe ar sta rolul protectiv al hormonilor sexuali feminini [23].

Și în studiul nostru, comparativ cu bărbații, în rândul femeilor s-a înregistrat o incidență ușor mai scăzută a cazurilor de CM, femeile au prezentat o tendință de a dezvolta CM mai subțiri, neulcerate și un număr mai redus de metastaze, dar aceste date nu au atins semnificație statistică.

În concluzie, pacienții cu melanom cutanat diagnosticați în centre de referință pentru oncologie și dermato-oncologie din România se prezintă adesea cu CM în stadii tumorale avansate, invazive, cu grosimi tumorale crescute, care sunt asociate cu potențial crescut de diseminare a bolii și a căror îngrijire eficientă generează costuri extensive. Acest fapt este cu atât mai important într-o țară cu resurse limitate ca România.

9. Evoluția dermatoscopică a leziunilor melanocitare pre-existente la pacienții aflați sub terapie sistemică pentru melanom

9.4. Rezultate

9.4.1. Date generale privind distribuția pacienților

În acest studiu au fost incluși în total 50 de pacienți aflați sub terapie sistemică pentru melanom (9 pacienți sub terapie cu BRAFi, 11 pacienți sub terapie cu BRAFi+MEKi, 10 pacienți sub terapie cu agenți anti-PD-1, 9 pacienți sub terapie cu agenți anti-PD-1+ Ipilimumab, 11 pacienți sub terapie cu IFN alfa) și 10 pacienți în grupul control: 37 bărbați (61.67%) și 23 femei (38.33%), a căror vârstă medie a fost de 51.32 ani (cuprinsă în intervalul 21-78 ani).

A fost înregistrat și evaluat un număr total de 2284 leziuni melanocitare, cu o medie de 38 leziuni (interval 7 – 140) per pacient.

9.4.2. Date dermatoscopice privind modificarea leziunilor melanocitare pre-existente în grupul de terapie BRAFi

În grupul de tratament cu BRAFi în monoterapie s-a detectat o modificare a 45,04% din leziunile melanocitare pre-existente (127 dintr-un total de 282 leziuni). Majoritatea modificărilor au apărut în primele 3 luni de la inițierea tratamentului.

Cea mai frecventă modificare observată a fost hiperpigmentarea globală (77 de leziuni [27,3%]), urmată de hipopigmentare globală (40 de leziuni [14,18%]). Foarte interesant, la un pacient aflat sub monoterapie cu BRAFi, s-a detectat atât hiperpigmentarea generalizată a unora dintre nevi, cât și hipopigmentarea altora.

S-a detectat de asemenea un procent notabil (9,5%) de leziuni ce au crescut în dimensiune. În ceea ce privește modificările legate de structurile globulare, apariția de noi puncte/globule brune și negre a fost observată la 10,28 % din leziunile melanocitare, în timp ce dispariția a fost observată în doar 4,61 % din cazuri.

În grupul de tratament cu BRAFi, 1,77% din leziuni (5 cazuri) au fost excizate: 2 CM, 2 nevi displazici, 1 nev benign. Cele două CM au fost detectate la 6, respectiv 9 luni de la inițierea terapiei.

9.4.3. Date dermatoscopice privind modificarea leziunilor melanocitare pre-existente în grupul de terapie BRAFi plus MEKi

În grupul terapiei combinate cu BRAFi + MEKi s-a înregistrat o modificare a 36,69% din totalul nevilor urmăriți (102 dintr-un total de 278 leziuni). Majoritatea modificărilor au apărut în primele 6 - 9 luni de la inițierea tratamentului.

Cea mai frecventă modificare observată a fost hipopigmentarea globală (91 de leziuni [32,73%]), în timp ce modificările de hiperpigmentare au înregistrat un procent de doar 4,68%.

În ceea ce privește modificările de tip involutiv, 11,15% din leziuni au prezentat involuție centrală (11,15%) și doar 1,80% involuție generalizată (dintre care 0,36% cu fenomen de „peppering”).

S-a detectat de asemenea un procent de 5,04% leziuni ce au crescut în dimensiune.

Referitor la modificările legate de structurile globulare, apariția de noi puncte/globule a fost înregistrată la 4,68% din leziunile melanocitare, în timp ce dispariția acestora a fost detectată în doar 1,80% din cazuri.

În grupul de tratament cu BRAFi + MEKi, au fost excizate 15 leziuni melanocitare: 11 nevi displazici și 4 nevi benigni. Examinarea histopatologică nu a decelat niciun CM la pacienții tratați cu BRAFi+MEKi.

9.4.4. Date dermatoscopice privind modificarea leziunilor melanocitare pre-existente în grupul de terapie anti-PD-1

În grupul terapiei anti-PD-1 s-a înregistrat o modificare a 36,22% (142 dintr-un total de 392 leziuni) din totalul nevilor urmăriți. Majoritatea modificărilor au apărut în primele 12-15 luni de la inițierea tratamentului. Menționăm că 3 pacienți au dezvoltat concomitent vitiligo.

Cea mai frecventă modificare observată a fost hipopigmentarea generalizată (16,84%). Aceasta a fost urmată îndeaproape de involuția generalizată (14,29%), iar în rândul nevilor cu involuție generalizată, 2,30% au prezentat și granularitate decelabilă dermatoscopic. Au fost de asemenea observate, în proporții apropiate, modificări precum creștere în dimensiune (5,10%), modificări structurale (5,10%) sau asimetrie (4,59%).

În grupul de tratament anti-PD-1, 33 de leziuni au fost excizate: 3 CM la un singur pacient, 22 nevi displazici și 8 nevi benigni. Din cele 3 CM, primul a fost detectat la 12 luni de la inițierea terapiei, cu o grosime tumorală de 0,25 mm. Celelalte două CM au fost detectate „in situ” la 18,

respectiv 24 de luni de la inițierea terapiei.

9.4.5. Date dermatoscopice privind modificarea leziunilor melanocitare pre-existente în grupul de terapie anti-PD-1 plus anti-CTLA-4

În grupul imunoterapiei combinate cu anti-PD-1 plus anti-CTLA-4 s-a înregistrat o modificare a 164 (36,77%) de leziuni, din totalul nevilor urmăriți.

Cele mai frecvente modificări detectate au fost, ca și în cazul monoterapiei cu agenți anti-PD-1, hipopigmentarea generalizată (18,16%), urmată de modificările de tip involuție generalizată (10,31%), dintre care 3,36% au prezentat granularitate. Un pacient a dezvoltat concomitent vitiligo.

În grupul de tratament anti-PD-1+Ipilimumab, 9 leziuni au fost excizate pe durata celor 24 luni de monitorizare: 1 CM, 5 nevi displazici, 3 nevi benigni. CM a fost detectat „in situ”, la 18 luni de la inițierea terapiei.

9.4.6. Date dermatoscopice privind modificarea leziunilor melanocitare pre-existente în grupul de terapie IFN alfa

În grupul de tratament IFN alfa s-au înregistrat cele mai multe modificări dermatoscopice ale leziunilor melanocitare pre-existente: 50,66% (192 dintr-un total de 379 leziuni). Majoritatea modificărilor au fost detectate în primele 15-18 luni.

Cea mai frecventă modificare observată a fost hipopigmentarea globală (28,50%), în timp ce hiperpigmentarea globală a fost întâlnită în 9,50% din cazuri. Extrem de important, pe parcursul monitorizării, în grupul de tratament cu IFN alfa s-au înregistrat cele mai multe modificări de tipul: creștere în dimensiune (9,76%), modificări structurale (7,92%), modificări focale (localizate) de pigmentare (6,07%), evoluție asimetrică a leziunilor (4,75%).

Apariția de noi puncte/globule a fost observată la 7,12 % din leziunile melanocitare, în timp ce dispariția a fost observată în 2,64 % din cazuri.

Ca și modificări de tip involutiv, involuția generalizată a leziunilor melanocitare a fost întâlnită în 3,96% din cazuri (dintre care 2,37% au prezentat granularitate-„peppering”). Doar 1,58% dintre leziuni au suferit involuție centrală.

În grupul de tratament cu IFN alfa, 37 de leziuni au fost excizate: 2 CM, 21 nevi displazici, 14 nevi benigni. Ambele CM au fost detectate la 15 luni de la inițierea terapiei, la 2 pacienți

diferiți: unul „in situ”, iar unul cu o grosime tumorală de 0,3 mm.

9.5. Discutii

Studiul arată că terapiile sistemice pentru melanom pot avea efecte diferite asupra caracteristicilor clinice și dermatoscopice ale leziunilor melanocitare pre-existente ale pacienților. În ceea ce privește procentul de modificare al leziunilor, în toate grupele de tratament s-au înregistrat diferențe semnificative statistic față de lotul control.

În cazul grupului de tratament cu BRAFi în monoterapie, descoperirile sunt în concordanță cu rezultatele studiului realizat de Perier-Muzet și colab. ce au descris de asemenea modificări dermatoscopice (în principal de culoare și număr de structuri globulare) dezvoltate timpuriu după inițierea tratamentului cu vemurafenib, la nu mai puțin de 50% din leziunile pigmentare pre-existente ale pacienților și au evidențiat nevoia unei monitorizări dermatologice stricte în rândul acestor pacienți [24].

Evenimentele celulare ce ar induce modificări la nivelul leziunilor pigmentare ale pacienților tratați cu BRAFi au rămas necunoscute până în prezent.

Pe de o parte, la o serie de leziuni melanocitare la care au fost raportate modificări de tip involutiv, cercetătorii au depistat prezența mutațiilor la nivelul genei BRAF și au concluzionat că aceste formațiuni melanocitare au fost de asemenea vizate de tratamentul cu vemurafenib sau dabrafenib [25].

Pe de altă parte, s-au decelat evoluții atipice ale nevilor și chiar apariția de noi melanoame cutanate primare la o serie de nevi la care nu au fost depistate mutații la nivelul genei BRAF (BRAF de tip sălbatic). La acești pacienți, proliferarea paradoxală a melanocitelor BRAF de tip sălbatic atunci când sunt expuse inhibitorului BRAF este mecanismul cel mai suspectat: studiile in vitro efectuate de Hatzivasilliou și colab. au arătat că expunerea celulelor ce exprimă BRAF de tip sălbatic la blocanții BRAF V600E induce o activare paradoxală a MEK și stimulează implicit semnalizarea MEK-ERK, inducând efecte proliferative [26].

Interesant, în studiul nostru putem observa că, deși majoritatea leziunilor melanocitare s-au hiperpigmentat în rândul pacienților aflați sub tratament cu BRAFi, există și un procent semnificativ de leziuni ce s-au hipopigmentat. În cazul unui pacient s-a înregistrat chiar în mod concomitent atât hiperpigmentarea unor nevi, cât și hipopigmentarea altora. Nu este exclus ca leziunile melanocitare hiperpigmentate să prezinte BRAF de tip sălbatic, în timp ce leziunile

hipopigmentate să prezinte mutație BRAF V600E, ce răspunde inhibitorilor BRAF.

Pe baza descoperirilor noastre și a observațiilor raportate anterior în literatură, este indicat ca schemele de monitorizare dermatologică (clinică și dermatoscopică) a pacienților aflați sub terapie cu BRAFi, să țină cont de următoarele recomandări:

- Clinicienii trebuie să fie conștienți de faptul că, în evoluția acestor pacienți, pot apărea un număr considerabil de modificări dermatoscopice la nivelul leziunilor melanocitare pre-existente;
- Este necesară supravegherea dermatologică strictă a acestor pacienți, preferabil într-un centru de Dermato-oncologie, mai ales atunci când sunt prezenți mai mulți nevi;
- Având în vedere că majoritatea modificărilor au fost detectate în primele 3 luni, se recomandă inițial examinarea sistematică lunară a pacienților, asistată de DDS, cel puțin în primele 3 luni, apoi re-evaluare la fiecare 3-6 luni, de la caz la caz. Deși ghidul național de diagnostic și tratament pentru melanom recomandă o frecvență a examinărilor la interval de 3-6 luni în primii 5 ani de la diagnostic, iar ulterior anual, modificările timpurii detectate în studiul nostru sub acțiunea inhibitorilor BRAF nu susțin aceste intervale, ci impun adoptarea unor intervale mai strânse, cel puțin în primele 3 luni. Ulterior, monitorizarea trebuie adaptată de la caz la caz, de către o echipă multidisciplinară de decizie terapeutică și monitorizare, în care dermatologul trebuie să fie activ implicat;
- Principalele modificări dermatoscopice ce pot surveni la nivelul leziunilor melanocitare pre-existente sunt: modificări de hiperpigmentare globală (omogenă, generalizată), precum și apariția de noi structuri globulare brune. Aceste modificări sunt observate în mod frecvent și nu trebuie să conducă sistematic la excizia chirurgicală a leziunilor. Monitorizarea dermatoscopică strânsă, la interval de 3 luni constituie o alternativă rezonabilă, ce poate reduce considerabil numărul de leziuni benigne excizate inutil;
- Se recomandă excizia chirurgicală a unei leziuni melanocitare dacă în orice moment pe parcursul monitorizării dermatoscopice se observă una din următoarele modificări: modificări focale (localizate) de pigmentare, modificări în structura rețelei pigmentare, apariția unor zone periferice astructurate, evoluție asimetrică a leziunii.

În timp ce în rândul pacienților sub monoterapie cu BRAFi s-au înregistrat modificări la nu mai puțin de 45.04% din leziunile melanocitare, în grupul de tratament BRAFi plus MEKi am constatat o scădere semnificativă a numărului mediu de leziuni modificate, și anume 102

(36,69%) leziuni modificate din 278 leziuni urmărite. Această descoperire este în concordanță cu raportări anterioare și poate sugera că, dacă în cazul melanocitelor de tip BRAF sălbatic sau cu mutații RAS, inhibitorul BRAF activează paradoxal calea MAPK, se pare că asocierea unui MEKi (trametinib) poate bloca această activare paradoxală, cu scăderea consecutivă a ratei de modificare a nevilor pre-existenți [27].

După cum am observat, și în acest grup au predominat modificările globale de pigmentare dar au fost în principal de tip hipopigmentare, versus modificările de tip hiperpigmentare generalizată observate în cazul monoterapiei cu BRAFi. Unii autori au sugerat că această hipopigmentare frecvent întâlnită poate fi cauzată de unele modificări la nivelul fenotipului melanocitelor, la nivelul expresiei și/sau funcțiilor proteinelor de pigmentare, sau din cauza unei scăderi globale a densității melanocitelor proliferante, toate aceste modificări fiind induse de terapia BRAFi + MEKi [28]. Patogeneza exactă din spatele acestui fenomen necesită studii celulare suplimentare.

În cazul pacienților tratați cu imunoterapie cu inhibitori ai punctelor de control ale sistemului imunitar, mecanismele prin care acești anticorpi monoclonali induc modificări asupra pigmentării leziunilor melanocitare este de asemenea neelucidat.

Cea mai probabilă ipoteză ar fi că în urma activării imune induse de anti-PD-1 și anti-CTLA-4, se produce o reacție autoimună împotriva melanocitelor native. Prin urmare, această patogenie este asemănătoare vitiligo-ului raportat frecvent ca reacție cutanată sub anti-PD-1 [29-31]. Se crede că distrugerea celulelor tumorale eliberează antigene asociate melanomului, împărtășite și de melanocite normale, iar anticorpul ce se crează împotriva acestor antigene atacă în consecință și melanocitele normale [32].

Mai multe studii au indicat că, în cazul pacienților cu melanom aflați sub tratament cu agenți inhibitori ai punctelor de control ale sistemului imunitar, apariția leziunilor de vitiligo se asociază cu un răspuns superior la tratament [32, 33], în timp ce rezoluția leziunilor de vitiligo ar putea fi un marker al progresiei bolii [29]. Având în vedere că modificările de pigmentare ale leziunilor nevice și leziunilor de vitiligo raportate sub imunoterapie au cel mai probabil o patogenie similară, ar fi extrem de interesant de investigat un eventual rol prognostic al modificărilor leziunilor melanocitare la pacienții aflați sub imunoterapie, independent de apariția leziunilor de vitiligo.

În ceea ce privește evoluția leziunilor melanocitare pre-existente ale pacienților cu

melanom sub acțiunea terapiei sistemice cu IFN alfa, pe baza descoperirilor din studiul nostru, considerăm necesar ca schemele standard de monitorizare dermatologică a acestor pacienți să aibă în vedere că este foarte posibilă apariția unui număr foarte crescut de modificări dermatoscopice la nivelul leziunilor melanocitare pre-existente. Din punct de vedere dermatologic, monitorizarea dermatoscopică a acestor pacienți, un element crucial în managementul pacienților cu melanom, devine o adevărată provocare.

Mai mult decât atât, foarte important de observat că în acest grup s-au detectat și cele mai mari multe modificări de tipul: creștere în dimensiune, modificări structurale, modificări focale de culoare, evoluție asimetrică a leziunii. De altfel, aceste tipuri de modificări dermatoscopice sunt bine cunoscute în literatură ca și modificări alarmante, ce impun biopsierea/excizia chirurgicală promptă a leziunilor pigmentate, pentru a exclude o potențială transformare malignă. Așadar, această toxicitate cutanată a IFN alfa, neraportată până în prezent, crește numărul de excizii chirurgicale inutile, asociate cu morbiditate și costuri crescute.

Modul în care terapie sistemică cu IFN alfa influențează evoluția leziunilor melanocitare ale pacienților cu melanom este un domeniu de explorat. Sunt necesare studii suplimentare, acest subiect fiind de interes atât pentru pacienți cât și pentru clinicieni.

Aceste aspecte, împreună cu lipsa dovezilor clare în ceea ce privește beneficiile IFN alfa asupra supraviețuirii generale la pacienții cu melanom, reprezintă un argument suplimentar pentru descurajarea utilizării acestei terapii.

În întregul studiul, din cele 8 CM secundare diagnosticate histopatologic, 5 CM au fost depistate în stadiul „in situ”. Dintre cele 3 CM invazive, cea mai mare grosime a tumorii a fost de 0,4 mm, oferind astfel dovada unei strategii eficiente pentru depistarea precoce a melanomului. De asemenea, excizia inutilă de nevi benigni a fost redusă la minimum (doar 4,33% din leziuni excizate).

10. Concluzii și contribuții personale

10.1. Concluzii

Primul studiu constituie o analiză retrospectivă pe 9 ani ce completează tabloul epidemiologic, clinic, histopatologic și evolutiv al melanomului cutanat într-un centru de referință națională în managementul pacienților dermato-oncologici, în perioada Ianuarie 2011 - Decembrie 2019. Studiul furnizează date în premieră națională la această scală, sprijină efortul de estimare cu o acuratețe superioară a situației reale actuale a melanomului cutanat în România, a particularităților de diagnostic și a costurilor generate de acest cancer deosebit de agresiv, având o semnificație informativă ridicată pentru estimarea situației epidemiologice la nivel național.

Datele obținute sugerează că România înregistrează o proporție mare de melanoame cutanate mai groase, diagnosticate tardiv și o rată mai crescută a mortalității, asociate cu costuri medicale și sociale extinse.

Este subliniată necesitatea unor programe naționale de screening pentru melanom, precum și a unor campanii de conștientizare publică la scară largă, pentru a promova înțelegerea publicului asupra melanomului și pentru a educa populația cu privire la modul de prevenire și detectare a melanomului în cea mai timpurie etapă, cea mai tratabilă.

Au fost colectate date sistematice privind caracteristicile patologice relevante și s-a realizat evaluarea acestora ca și factori de prognostic ale cazurilor de melanom. A fost evidențiată importanța colectării complete și corecte a tuturor datelor furnizate de raportul histopatologic, întrucât fiecare element furnizează informații prognostice ce pot ajuta la evaluarea prognosticului global, la o abordare personalizată a tratamentului.

Au fost reliefate aspecte ce îngreunează diagnosticarea și tratarea acestor tumori într-o manieră cât mai promptă și corectă, cum ar fi lipsa resursei umane sau aspectele legate de infrastructură și a fost evidențiată necesitatea implementării unor strategii eficiente pentru combaterea acestor obstacole, conform standardelor europene.

Rezultatele primului studiu constituie fundația unui Registru de Melanom Instituțional și subliniază că este crucială implementarea Registrului Național De Melanom, pentru o înregistrare și o raportare de calitate a cazurilor de melanom la nivelul întregii țări. Prin cazuistica acoperită, rezultatele cercetării ajută la optimizarea, structurarea și funcționarea Registrului Național de Melanom aflat în dezvoltare sub egida Societății Române de Dermatologie, principalul for

profesional al medicilor dermatologi din România. Funcția și performanța acestui registru este esențială pentru elaborarea și implementarea unor planuri eficiente de control al melanomului, implicit pentru a reduce povara economică, medicală și socială a melanomului în România.

Cel de al doilea studiu a identificat o serie de modificări semnificative de pigmentare, dimensiune și morfologie la nivelul nevilor pre-existenți în toate cele 5 grupuri de tratament, în comparație cu grupul control.

Toate modificările identificate au fost documentate obiectiv, în dinamică, cu ajutorul a două tehnici de imagistică neinvazivă: fotografiere corporală totală și dermatoscopie digitală secvențială, ilustrând rolul acestor metode ca instrumente de screening superior în monitorizarea pacienților cu melanom avansat aflați sub tratament sistemic.

De asemenea, studiul a identificat diferențe semnificative între modificările dermatoscopice induse de fiecare grup de tratament în parte. Informațiile astfel obținute demonstrează capacitatea terapiilor sistemice pentru melanom de a induce modificări substanțiale la nivelul leziunilor melanocitare pre-existente ale pacienților, în funcție de tipul de tratament, îngreunând considerabil procesul de monitorizare dermatologică a acestor pacienți.

Pentru fiecare grupă de tratament evaluată în studiu s-au elaborat recomandări specifice pentru schemele de monitorizare dermatologică. Aceste recomandări pot fi ușor implementate în practica clinică.

Totodată a fost dovedit rolul crucial al TBP și DDS în documentarea obiectivă a modificărilor decelate. Aceste date sunt de mare ajutor pentru a ajuta practicienii în identificarea de tipare evolutive și generarea de criterii eficiente pentru a stabili un prag de decizie optim în abordul terapeutic al acestei populații de pacienți, implicit decizia de a exciza chirurgical leziunile evolutive sau de a le monitoriza pe termen scurt.

Avantajele utilizării tehnicilor ne-invazive de monitorizare imagistică a leziunilor pigmentare sunt diagnosticul rapid in vivo la rezoluții apropiate de cele histologice, necesarul scăzut de personal medical pentru monitorizare digitală, gradul ridicat de acceptabilitate din partea pacienților, lipsa efectelor adverse ale investigațiilor, posibilitatea evaluării întregii suprafețe corporale, inclusiv la pacienții cu leziuni melanocitare multiple. Posibilitatea stocării electronice a imaginilor dermatoscopice digitale servește ca o bază de comparație pentru examinările ulterioare, îmbunătățește monitorizarea leziunilor melanocitare evolutive, ce au tendința de a suferi modificări în timp, îmbunătățește precizia diagnosticului, ajută la depistarea

melanoamelor în stadiu incipient, minimizează exciziile inutile de leziuni benigne și reduce costurile materiale necesare îngrijirilor medicale asociate cu procedurile diagnostice invazive.

Dezavantajele monitorizării digitale cu ajutorul DDS sunt reprezentate de faptul că această tehnică necesită instruire și experiență a clinicienilor, creșterea duratei examinărilor, mai ales dacă un număr mare de nevi sunt monitorizați pe o perioadă lungă de timp, numărul redus de centre ce beneficiază de această tehnologie, iar echipamentul și cerințele de funcționare pentru monitorizarea digitală a leziunilor melanocitare sunt costisitoare.

Deși studiul a inclus un număr suficient de pacienți pentru îndeplinirea obiectivelor acestuia, rezultatele obținute trebuie confirmate prin studii mai ample care să determine cu o mai mare precizie tiparele de evoluție ale leziunilor melanocitare pre-existente în rândul pacienților aflați sub terapie sistemică pentru melanom.

De asemenea, sunt necesare studii suplimentare pentru a investiga în ce măsură și prin ce mecanisme biologice pot terapiile moleculare țintite, imunoterapia cu inhibitori ai punctelor de control ale sistemului imunitar, precum și terapia cu interferon să inducă modificări pigmentare și morfologice la nivelul nevilor melanocitari pre-existenți ai pacienților cu melanom. Evenimentele celulare ce ar induce modificări la nivelul leziunilor melanocitare ale acestor pacienți au rămas necunoscute până în prezent, iar studii suplimentare, prin tehnici moderne de biologie moleculară, ar putea elucidă mecanismele prin care aceste terapii sistemice influențează evoluția leziunilor melanocitare.

Nu în ultimul rând, trebuie evaluat rolul potențial al acestor leziuni evolutive ca și biomarker pentru răspunsul terapeutic.

În concluzie, rezultatele tezei de față au importante implicații clinice și terapeutice și un impact major asupra acestei probleme de sănătate publică. Cercetarea colaborativă în domeniul melanomului, în echipe multidisciplinare de decizie terapeutică și monitorizare și transpunerea sa în practica clinică de zi cu zi este fundamentală pentru asigurarea îmbunătățirilor continue în prevenirea, diagnosticarea, tratamentul și monitorizarea pacienților cu melanom.

10.2. Contribuții personale

1. Analiza datelor confirmă creșterea prevalenței CM, mai ales după vârsta de 50 ani. Regiunile anatomice cele mai afectate de CM sunt spatele în cazul ambelor sexe, urmat de

membrele inferioare în cazul femeilor.

2. MES și NM sunt cele mai frecvente subtipuri de melanom și sunt cel mai frecvent localizate la nivelul trunchiului. Acestea sunt urmate ca frecvență de tipul LMM și ALM, primul tip fiind localizat în majoritatea cazurilor în regiunea capului și gâtului, iar cel de al doilea în regiunile acrale (palmar, plantar, subunghial).
3. Majoritatea MES sunt diagnosticate cu o grosime mai mică de 1mm, în timp ce majoritatea melanoamelor nodulare prezintă o grosime tumorală foarte crescută la momentul diagnosticului. Totodata, MES predomină în rândul femeilor, iar NM în rândul bărbaților.
4. Rata mitotică se corelează puternic cu grosimea tumorală. Melanoamele cu activitate mitotică foarte mare (≥ 10 mitoze / mm^2) sunt predominant subtipuri tumorale nodulare groase și ulcerate. Majoritatea melanoamelor “in situ” nu asociază mitoze.
5. Procentul melanoamelor dezvoltate pe nevi precursori este de 20% în arealul studiat. Melanoamele dezvoltate „de novo” nu se asociază neapărat cu caracteristici clinico-patologice mai agresive decât melanoamele dezvoltate pe nevi precursori.
6. Este necesar ca SLNB să fie efectuată la toți pacienții ce au indicație, conform ghidurilor și protocoalelor internaționale. Sunt necesare reglementări clare în ceea ce privește efectuarea SLNB în sistemul public de sănătate din România, precum și investiții în centre și în echipe cu experiență pentru această investigație. Indicarea și realizarea corectă a SLNB este esențială, deoarece un rezultat pozitiv oferă pacienților șansa de a fi candidați la un tratament adjuvant eficient.
7. Factorii histopatologici asociați cu pozitivitatea SLNB sunt reprezentați de: o grosime mai mare a tumorii, prezența unei rate mitotice mai mari, prezența ulcerăției, precum și prezența LVI.
8. Pacienții cu SLNB pozitiv au un risc crescut de a dezvolta metastaze, valoarea SLNB ca și factor de prognostic fiind evidentă.
9. CM prezintă potențial de metastazare în orice organ, în diferite procente, majoritatea metastazelor dezvoltându-se în primii 3 ani de la diagnosticul inițial. O grosime tumorală mai mare și statusul SLNB pozitiv sunt printre principalii factori de risc pentru apariția metastazelor. Ganglionii limfatici non-regionali, țesutul cutanat și plămânul se numără printre principalele situsuri de metastazare la distanță.
10. Se observă tendințe diferite în incidența, caracteristicile clinico-patologice și evolutive ale

CM în funcție de sex. Sunt necesare studii pe scară largă pentru a elucida particularitățile biologice ce stau la baza sexului ca marker de prognostic independent în melanom.

11. În populația din România se menține crescută rata de incidență a melanoamelor cu grosime tumorală mare, diagnosticate tardiv, asociate cu o morbiditate crescută. Mai mult decât atât, analiza în dinamică a stratificării IB pe ani arată că grosimea tumorală la diagnostic cunoaște creșteri importante în ultimii doi ani.
12. Proporția persistentă de tumori groase detectată în studiul nostru indică necesitatea intensificării eforturilor de prevenție primară și secundară. Sunt necesare campanii campanii publice de screening, la nivel național, pentru prevenirea și detectarea precoce a melanomului cutanat.
13. Cel de al doilea studiu reprezintă o premieră atât națională cât și internațională.
14. În cazul terapiei cu BRAFi, în primele 3 luni de tratament pot fi detectate cele mai multe modificări dermatoscopice ale leziunilor melanocitare ale pacienților. Drept urmare, se recomandă examinarea sistematică lunară a pacienților, cu ajutorul DDS, cel puțin în primele 3 luni, apoi re-evaluare la fiecare 3-6 luni, de la caz la caz.
15. Principalele modificări clinice și dermatoscopice ce pot apărea în rândul leziunilor melanocitare pre-existente ale pacienților cu melanom tratați cu BRAFi în monoterapie sunt: modificări de hiperpigmentare globală (omogenă, generalizată), precum și apariția de noi structuri globulare brune. Aceste modificări sunt observate în mod relativ frecvent și nu trebuie să conducă sistematic la excizia chirurgicală a leziunii. Este preferabilă monitorizarea pe termen scurt, cu ajutorul DDS, pt a scădea numărul exciziilor inutile, morbidității și costurilor crescute.
16. În cazul pacienților aflați sub terapie moleculară ținută combinată (BRAFi plus MEKi), se înregistrează o rată mult mai mică de modificare a nevilor comparativ cu monoterapia cu BRAFi. De asemenea, aceste modificări se detectează mai târziu în evoluție, cele mai multe modificări fiind detectate dincolo de 3-6 luni de la inițierea terapiei.
17. Principala modificare detectată în terapia combinată cu BRAFi+ MEKi este de hipopigmentare generalizată, versus modificările de tip hiperpigmentare generalizată observate în timpul monoterapiei cu BRAFi.
18. În rândul leziunilor melanocitare pre-existente ale pacienților ce primesc monoterapie cu anti-PD-1 cât și imunoterapie combinată cu anticorpi anti-PD-1 plus anti-CTLA-4, se

obiectivează preponderent modificări de hipopigmentare globală și involuție generalizată. Aceste modificări sunt observate în mod frecvent și nu trebuie să conducă sistematic la excizia chirurgicală a leziunii.

19. Dintre toate terapiile sistemice pentru melanom, terapia cu IFN alfa înregistrează cele mai multe modificări clinice și dermatoscopice ale leziunilor melanocitare pre-existente ale pacienților. Această formă de toxicitate cutanată reliefată și obiectivată în studiul nostru conturează suplimentar profilul de toxicitate crescut al IFN alfa.
20. Cele mai multe tipuri de modificări dermatoscopice detectate în rândul leziunilor pigmentare ale pacienților cu melanom tratați cu IFN alfa sunt bine cunoscute în literatură ca și modificări alarmante, ce impun biopsierea/excizia chirurgicală promptă a leziunilor pigmentare, pentru a exclude o potențială transformare malignă: modificări focale de culoare, modificări structurale, creștere în dimensiune, asimetrie.
21. Modificările dermatoscopice numeroase și alarmante induse de terapia cu IFN alfa la nivelul leziunilor melanocitare pre-existente ale pacienților îngreunează major procesul de monitorizare dermatologică a pacienților și duc la multiple excizii chirurgicale, asociate cu morbiditate și costuri crescute. Acesta este un aspect deosebit de important ce descurajează suplimentar administrarea terapiei cu IFN alfa în regim adjuvant la pacienții cu melanom.
22. În cazul celor 8 melanoame excizate pe parcursul studiului, cele mai frecvente modificări observate au fost: modificări focale (localizate) de pigmentare, modificări în structura rețelei pigmentare, apariția unor zone periferice astructurate, modificări de diametru, evoluția asimetrică a leziunii. Indiferent de grupul de tratament, se recomandă excizia chirurgicală a unei leziuni melanocitare dacă se observă una din modificările dermatoscopice mai sus menționate.
23. Pentru pacienții aflați sub terapie sistemică pentru melanom, monitorizarea digitală incorporând tehnici de imagistică neinvazivă precum TBP și DDS este cea mai bună metodă de a obiectiva modificările survenite în rândul leziunilor melanocitare pre-existente. Aceasta reprezintă o strategie eficientă atât pentru depistarea precoce a eventualelor noi melanoame, cât și pentru a reduce excizia inutilă de nevi benigni.

Bibliografie

1. Enninga EAL, Moser JC, Weaver AL, Markovic SN, Brewer JD, Leontovich AA, et al. Survival of cutaneous melanoma based on sex, age, and stage in the United States, 1992-2011. *Cancer Med.* 2017;6(10):2203-12.
2. Forsea AM, Del Marmol V, de Vries E, Bailey EE, Geller AC. Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. *Br J Dermatol.* 2012;167(5):1124-30.
3. Stanienda-Sokol K, Salwowska N, Slawinska M, Wicherska-Pawlowska K, Lorenc A, Wcislo-Dziadecka D, et al. Primary Locations of Malignant Melanoma Lesions Depending on Patients' Gender and Age. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(11):3081-6.
4. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol.* 2014;170(1):11-9.
5. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(4):500-22.
6. Joosse A, de Vries E, Eckel R, Nijsten T, Eggermont AM, Holzel D, et al. Gender differences in melanoma survival: female patients have a decreased risk of metastasis. *J Invest Dermatol.* 2011;131(3):719-26.
7. Forsea AM, Del Marmol V, Geller AC. Priorities and challenges for skin cancer prevention in Europe: an expert survey. *Melanoma Res.* 2013;23(4):298-306.
8. Nicula FA, Anttila A, Neamtiu L, Zakelj MP, Tachezy R, Chil A, et al. Challenges in starting organised screening programmes for cervical cancer in the new member states of the European Union. *Eur J Cancer.* 2009;45(15):2679-84.
9. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472-92.
10. Lorimer PD, Benham EC, Walsh K, Han Y, Forster MR, Sarantou T, et al. Reporting of mitotic rate in cutaneous melanoma: A study using the national cancer data base. *J Surg Oncol.* 2017;115(3):281-6.
11. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Insa A, Fortea JM. Prognostic

factors in localized invasive cutaneous melanoma: high value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis. *Melanoma Res.* 2005;15(3):169-77.

12. Xu X, Chen L, Guerry D, Dawson PR, Hwang WT, VanBelle P, et al. Lymphatic invasion is independently prognostic of metastasis in primary cutaneous melanoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(1):229-37.

13. Namikawa K, Aung PP, Gershenwald JE, Milton DR, Prieto VG. Clinical impact of ulceration width, lymphovascular invasion, microscopic satellitosis, perineural invasion, and mitotic rate in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a retrospective observational study at a comprehensive cancer center. *Cancer Med.* 2018;7(3):583-93.

14. Pampera R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5):938-45 e4.

15. Cymerman RM, Shao Y, Wang K, Zhang Y, Murzaku EC, Penn LA, et al. De Novo vs Nevus-Associated Melanomas: Differences in Associations With Prognostic Indicators and Survival. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(10).

16. Valsecchi ME, Silberman D, de Rosa N, Wong SL, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1479-87.

17. Belhocine TZ, Scott AM, Even-Sapir E, Urbain JL, Essner R. Role of nuclear medicine in the management of cutaneous malignant melanoma. *J Nucl Med.* 2006;47(6):957-67.

18. Brauer JA, Wriston CC, Troxel AB, Elenitsas R, Shin DB, Guerry D, et al. Characteristics associated with early and late melanoma metastases. *Cancer.* 2010;116(2):415-23.

19. Mervic L. Time course and pattern of metastasis of cutaneous melanoma differ between men and women. *PLoS One.* 2012;7(3):e32955.

20. Meguerditchian AN, Asubonteng K, Young C, Lema B, Wilding G, Kane JM, 3rd. Thick primary melanoma has a heterogeneous tumor biology: an institutional series. *World J Surg Oncol.* 2011;9:40.

21. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin*

Oncol. 2011;29(16):2199-205.

22. Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Goydos JS, Beitsch PD, et al. Gender-related differences in outcome for melanoma patients. *Ann Surg.* 2006;243(5):693-8; discussion 8-700.

23. **Beiu C**, Popescu MN, Dumitrascu MC, Petca A, Mehedintu C, Farcasanu PD, et al. The Evaluation of Estrogen Receptor β as a Potential Prognosis Factor in Melanoma. *Rev Chim.* 2019;70(12):4212-6.

24. Perier-Muzet M, Thomas L, Poulalhon N, Debarbieux S, Bringuier PP, Duru G, et al. Melanoma patients under vemurafenib: prospective follow-up of melanocytic lesions by digital dermoscopy. *J Invest Dermatol.* 2014;134(5):1351-8.

25. Haenssle HA, Kraus SL, Brehmer F, Kretschmer L, Volker B, Asper H, et al. Dynamic changes in nevi of a patient with melanoma treated with vemurafenib: importance of sequential dermoscopy. *Arch Dermatol.* 2012;148(10):1183-5.

26. Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature.* 2010;464(7287):431-5.

27. Boussemart L, Girault I, Malka-Mahieu H, Mateus C, Routier E, Rubington M, et al. Secondary Tumors Arising in Patients Undergoing BRAF Inhibitor Therapy Exhibit Increased BRAF-CRAF Heterodimerization. *Cancer Res.* 2016;76(6):1476-84.

28. Perier-Muzet M, Boespflug A, Poulalhon N, Caramel J, Breton AL, Thomas L, et al. Dermoscopic Evaluation of Melanocytic Nevi Changes With Combined Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway Inhibitors Therapy for Melanoma. *JAMA Dermatol.* 2016;152(10):1162-4.

29. Babai S, Voisin AL, Bertin C, Gouverneur A, Le-Louet H. Occurrences and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitors-Induced Vitiligo in Cancer Patients: A Retrospective Cohort Study. *Drug Saf.* 2020;43(2):111-7.

30. Stoica C, Giurcăneanu C, Nitipir C, Popa LG, Ghiordănescu I, Barbu MA, et al. Quality of life in patients with dermatologic adverse reactions to novel antineoplastic therapy. *DermatoVenerol (Buc)* 2019;64(3):153–66.

31. **Beiu C**, Giurcaneanu C, Grumezescu AM, Holban AM, Popa LG, Mihai MM. Nanosystems for Improved Targeted Therapies in Melanoma. *J Clin Med.* 2020;9(2).

32. Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, et al. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol.* 2016;152(1):45-51.
33. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):773-81.

Lista cu lucrări științifice publicate

Articole publicate în reviste de specialitate

1. **Beiu C**, Giurcaneanu C, Grumezescu AM, Holban AM, Popa LG, Mihai MM. Nanosystems for Improved Targeted Therapies in Melanoma. J Clin Med. 2020;9(2). **IF 2019= 3.303 (Autor principal - prim autor).**

Link către publicație:

<https://www.mdpi.com/2077-0383/9/2/318>

2. **Beiu C**, Popescu MN, Dumitrascu MC, Petca A, Mehedințu C, Farcasanu PD, Petca RC, Chibelea C, Șandru F. The Evaluation of Estrogen Receptor β as a Potential Prognosis Factor in Melanoma. Rev. Chim. 2019;70(12): 4212-4216. **IF 2019 = 1.755 (Autor principal - prim autor).**

Link către publicație:

<https://revistadechimie.ro/Articles.asp?ID=7734>

3. Gradinaru T C, Mihai M, **Beiu C**, Tebeica T, Giurcaneanu C. Melanonychia – Clues for a Correct Diagnosis. Cureus. 2020;12(1): e6621. **(Autor principal – autor corespondent).**

Link către publicație:

<https://www.cureus.com/articles/26196-melanonychia---clues-for-a-correct-diagnosis>

4. Stoica C, Giurcaneanu C, Nitipir C, Popa LG, Ghiordănescu I, Barbu MA, **Beiu C**, Ghită IA, Mihai MM. Quality of life in patients with dermatologic adverse reactions to novel antineoplastic therapy. DermatoVenerol. (Buc.) 2019; 64(3): 153–166. **(Co-autor)**

Link către publicație:

https://revistasrd.ro/includes/files/articles/03_EN_calitatea_vietii_la_pacientii_cu_reactii_a_dverse_dermatologice_la_terapii_antineoplazice_de_noua_generatie_en_373.pdf