

Valutazione strumentale dello spessore del melanoma

M. DELFINO, E. FIAMMENGHI, C. COSTA, M. MANCINI¹,
M. SCOTTO DI SANTOLO¹, M. SCALVENZI

RIASSUNTO: Valutazione strumentale dello spessore del melanoma.

M. DELFINO, E. FIAMMENGHI, C. COSTA, M. MANCINI, M. SCOTTO DI SANTOLO, M. SCALVENZI

Il melanoma, nei Paesi industrializzati, rappresenta la principale causa di mortalità per tumori cutanei e oggi mostra una incidenza in crescita costante in tutto il mondo; per tale motivo è fondamentale riconoscerlo quanto più precocemente possibile. Lo scopo del nostro studio è di valutare l'ecografia ad alta risoluzione con color-power Doppler come metodica nella diagnosi preoperatoria dello spessore del melanoma associandola alla valutazione stereo microscopica. Un algoritmo basato sull'ecografia (effettuata con sonda lineare ad alta risoluzione da 17 MHz con color-power Doppler), sull'esame clinico e sull'esame stereomicroscopico è stato quindi utilizzato per sviluppare un metodo utile nella diagnosi preoperatoria dello spessore del melanoma. Gli Autori riportano la loro esperienza su 26 casi trattati con tale metodo.

SUMMARY: Instrumental valuation of melanoma's thickness.

M. DELFINO, E. FIAMMENGHI, C. COSTA, M. MANCINI, M. SCOTTO DI SANTOLO, M. SCALVENZI

Melanoma is the leading cause of death from skin cancer in industrialized countries and nowadays the rising incidence rates of cutaneous melanoma have been observed worldwide; the main factor for a more favorable prognosis is the early recognition. The aim of our study is to confirm the value of high-frequency and color Doppler sonography in evaluating the melanomas thickness preoperatively by means of a combined approach based on sonography and clinical-videomicroscopic evaluation. An algorithm based on echography, (obtained by means of a 17-MHz B-scanner color-power Doppler), clinical and videomicroscopic criteria is constructed to develop a method for preoperative evaluation of melanoma thickness. We report our experience on 26 cases treated with such methodology.

KEY WORDS: Melanoma - Ecografia cutanea - Dermoscopia.
Melanoma - Cutaneous ecography - Dermoscopy.

Introduzione

Il melanoma è un tumore maligno che origina dalla trasformazione e proliferazione dei melanociti, che normalmente risiedono nello strato cellulare basale dell'epidermide. Considerato fino a pochi anni fa una neoplasia rara, esso oggi mostra un'incidenza in crescita costante in tutto il mondo e numerosi studi suggeriscono che essa sia addirittura raddoppiata negli ultimi 10 anni, tanto che il fenomeno viene indicato co-

me 'epidemia melanoma'. Appare perciò evidente come sia di fondamentale importanza indirizzare lo sforzo maggiore verso il riconoscimento precoce di tale patologia, per individuare il melanoma nella sua fase iniziale quando può essere curato in modo completo e definitivo, con un semplice atto chirurgico. Accanto alla dermoscopia (1-3), tecnica non invasiva introdotta negli anni Novanta, che ha migliorato significativamente l'accuratezza diagnostica nei confronti delle lesioni cutanee pigmentate, consentendo di diagnosticare circa il 20% dei melanomi in più rispetto al solo esame clinico basato sulla regola dell'ABCDE, ha trovato e consolidato importanti applicazioni negli ultimi 15 anni l'ecografia ad alta risoluzione. Si ritiene che questa metodica, insieme alla dermoscopia, possa consentire di eseguire una diagnosi preoperatoria ed evitare escissioni non necessarie. Questa ipotesi, per quanto riguarda l'ecografia, è supportata in letteratura da di-

Università di Napoli Federico II
Dipartimento di Patologia Sistemica, Sezione di Dermatologia clinica
allergologica e venereologica.

¹ Dipartimento Assistenziale Diagnostica per Immagini e Radioterapia

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

versi Autori tra i quali Lassau (1997) (4), Cammarota (1998) (5), Hoffmann (1999) (6); in questi lavori gli Autori concludono che essa può rivestire un ruolo importante nella diagnostica preoperatoria (diagnosi differenziale, diagnosi di certezza, programma operativo) dei melanomi e delle lesioni maligne della cute. Un secondo importante impiego dell'ecografia può essere quello di pianificare l'intervento chirurgico sulla base di informazioni riguardanti la delimitazione dei margini e la profondità delle lesioni; la ricostruzione tridimensionale potrebbe poi permettere la determinazione del volume del tumore utilizzabile a scopo prognostico. Autori come Hoffmann (1999) (6), Lassau (2002) (7) e Bessoud (2003) (8) hanno misurato ecograficamente lo spessore di alcuni melanomi per poi paragonarlo con l'indice di Breslow. L'alta correlazione tra le due misurazioni rende valido l'utilizzo dell'ecografia a scopo prognostico. Un ulteriore impiego dell'indagine ecografica è quello di poter valutare la vascolarizzazione delle lesioni cutanee. Attraverso color e power Doppler, molti Autori tra cui Cammarota (1998) (5), Stuker (1999) (9), Giovagnorio (1999) (10), Lassau (2002) (7) e Bessoud (2003) (8) hanno studiato la perfusione di alcune lesioni cutanee (noduli benigni e maligni, melanomi, basaliomi, nevi di Spitz) concludendo che il valore prognostico dell'angiogenesi valutata col color-Doppler potrebbe essere utilizzato e per identificare melanomi con un alto potenziale metastatico e per aumentare la specificità della sola ecografia nella valutazione delle lesioni nodulari e nel management delle lesioni pigmentate. Clement e coll. (11) hanno invece posto l'accento sulla utilità dell'ecografia ad alta frequenza per la differenziazione delle lesioni sulla base della localizzazione nei vari strati della cute e sul-

la validità del segnale vascolare intralesionale misurato col color-Doppler nella diagnosi e prognosi di lesioni melanocitarie clinicamente dubbie.

Casistica clinica

Obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'ecografia come metodica nella diagnosi preoperatoria del melanoma. Abbiamo reclutato 26 pazienti di età compresa tra i 20 e gli 83 anni con 27 melanomi, afferenti presso l'Ambulatorio di Precancerosi Cutanea e Prevenzione del Melanoma della Clinica Dermatologica della Azienda Universitario-Ospedaliera "Federico II" di Napoli. Per ogni paziente con lesione pigmentata da escindere è stata redatta una cartella clinica ambulatoriale con dati anagrafici, anamnesi e una prima ipotesi diagnostica sulla base sia dell'esame obiettivo dermatologico sia dell'esame dermoscopico (12, 13) (effettuato con stereomicroscopio ad epiluminescenza Leica M 651, 40x). Per ogni lesione è stata effettuata una foto clinica e una in immersione con foto dermoscopica e, successivamente, le stesse lesioni sono state esaminate ecograficamente (l'apparecchiatura utilizzata è un ecografo iU22 Philips con sonda lineare ad alta risoluzione da 17 MHz con color-power Doppler) (Figg. 1a-b, 2a-b).

L'esame ecografico ha valutato:

- la distribuzione degli echi interni, in considerazione della densità e della struttura (anecogeno, ipo- iso- o iper-ecogeno omogeneo o eterogeneo) e l'analisi dei contorni (bene o male limitati);
- la sede delle neoformazioni e la misurazione ecografica dello spessore (14) nei differenti strati della pelle

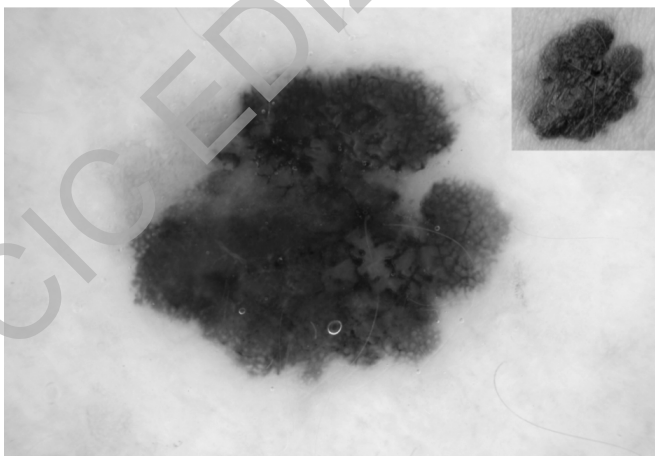


Fig. 1a



Fig. 1b

Fig. 1 a, b - a) melanoma sottile (superficiale) a livello del braccio destro in paziente di sesso maschile di 48 anni (caso 3); il quadro dermoscopico mostra una lesione asimmetrica caratterizzata da ampia area di regressione bianca-blu, strie radiali e rete atipica; b) l'ecografia (17 MHz) mostra una neoformazione ipoecogena, con assenza di segnale vascolare, di spessore massimo di 0,5 mm (0,6 mm secondo l'indice di Breslow).

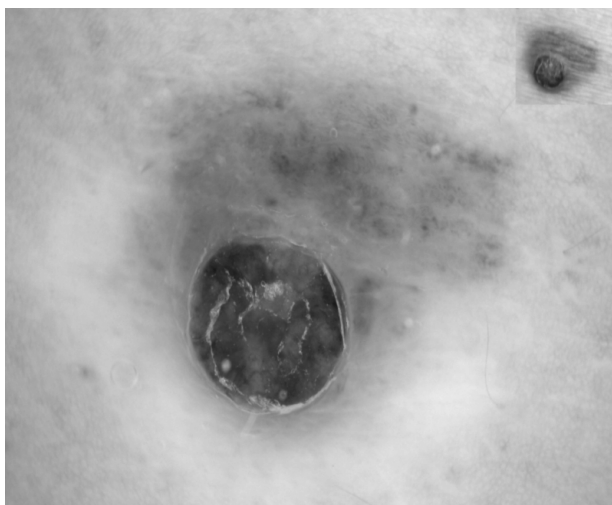


Fig. 2a



Fig. 2b

Fig. 2 a, b - a) melanoma spesso (nodulare) in regione dorsale in paziente di sesso maschile di 43 anni (caso 12); il quadro dermoscopico mostra una lesione asimmetrica caratterizzata da un pattern vascolare atipico, strutture di regressione bianco-blu e residuo di pigmentazione; b) l'ecografia (17 MHz) mostra una neoformazione ipoecogena di spessore massimo di 2,08 mm, intensamente vascolarizzata (2,2 mm secondo l'indice di Breslow).

(epidermide, derma, ipoderma, zona di congiunzione dermo-epidermica e la loro taglia, estensione laterale ed in profondità espressa in mm);

- la vascolarizzazione intralesionale con lo studio Doppler associato ad analisi dello spettro ottenuto in Doppler pulsatile con indicazione del tipo di flusso e calcolo dell'indice di resistenza in caso di spettro arterioso (15).

Per ottenere una qualità di immagine soddisfacente l'esame è stato condotto con alcuni accorgimenti tecnici: oltre all'applicazione di uno spesso quantitativo di gel ecografico e alla necessità di una perpendicolarità del fascio ultrasonoro con la pelle per lo studio a 17 MHz, è stato mantenuto un buon contatto tra la lesione e la sonda, particolarmente in caso di lesione ulcerata o di accesso ecografico difficile, esercitando una pressione minimale per "non deformare" la lesione durante l'esplorazione.

Tutte le lesioni sono state escisse e per ognuna è stato valutato lo spessore secondo l'indice di Breslow (misura istologica dello spessore tumorale espressa in mm) e il livello di Clark.

Risultati e conclusioni

I melanomi si sono presentati alla nostra osservazione come formazioni disomogeneamente ipoecogene a margini netti o polilobulati, con localizzazione cutanea ben definita e con vascolarizzazione presente.

Ma il dato più utile nella diagnostica ecografica del melanoma è quello relativo alla valutazione dello spessore. I metodi in uso nella pratica clinica corrente per

la caratterizzazione dello spessore del melanoma sono sia clinici che dermoscopici (16). Una *flow-chart* integrata risulta molto più utile di ciascuna delle due metodiche, anche se permette di distinguere soltanto il melanoma spesso da quello sottile.

L'ecografia sui casi esaminati, invece, mostra una concordanza altamente suggestiva tra la misurazione dello spessore dei melanomi misurati ecograficamente e l'indice di Breslow (misurazione istologica) (Tab. 1). Su questi dati, infatti, è stata effettuata la regressione con il metodo dei minimi quadrati ed è stato dimostrato, in maniera statisticamente significativa con $p < 0.05$, che al variare di x (spessore ecografico), varia y (spessore istologico) in maniera lineare. Possiamo dire che vi è un aumento direttamente proporzionale tra il grado di spessore ecografico ed il grado di spessore istologico.

Al test di correlazione per $R = 0.65$ vi è un'evidenza statisticamente significativa ($p < 0.05$) che i due parametri variano in maniera congiunta. La misurazione ecografica può quindi rappresentare, accanto alla dermatoscopia, un'ulteriore integrazione alla valutazione clinica, rendendo la valutazione preoperatoria di una affidabilità quasi vicina a quella istologica. Lo spessore ed il grado di invasione cutanea ed eventualmente sottocutanea, che possono essere definiti preoperatoriamente in maniera non invasiva dall'ecografia ad alta risoluzione, rappresentano infatti i principali fattori prognostici. Le dimensioni del tumore possono essere determinate abbastanza agevolmente, individuando una sottile stria priva di echi che consente la differenziazione della lesione dal tessuto cutaneo circostante. La definizione dello spessore può però essere ostacolata da

TABELLA 1 - CORRELAZIONE TRA VALUTAZIONE ECOGRAFICA E VALUTAZIONE ISTOLOGICA.

Correlazione tra valutazione ecografica e valutazione istologica Casi esaminati	Valutazione ecografia (mm)	Valutazione istologica (mm)
caso 1	2	2,8
caso 2	4	3,35
caso 3	0,5	0,6
caso 4	0,9	0,9
caso 5	1,27	0,8
caso 6	1,98	2,45
caso 7	6,43	5,8
caso 8	1,7	1,3
caso 9	1,90	1,5
caso 10	1,21	1,15
caso 11	2,08	2,2
caso 12	3,8	3
caso 13	1,56	1,65
caso 14	5,2	7,6
caso 15	5,3	4,7
caso 16	5,17	4,75
caso 17	5,6	*
caso 18	5,6	6
caso 19	5,9	2,3
caso 20	5,9	3,4
caso 21	1,52	1,1
caso 22	5,3	*
caso 23	0,77	0,5
caso 24	0,77	**
caso 25	4,5	5
caso 26	0,5	0,45
caso 27	2	2

*epitelioma basocellulare; ** nevo di Spitz

due fattori, l'ipercheratosi superficiale ed una spiccata reazione flogistica periferica: in tali situazioni è possibile solo la misurazione del cosiddetto "massimo spessore tumorale", cioè la distanza tra la superficie cutanea e il punto più superficiale del tessuto peritumorale, dove si rilevano echi strutturali normali. Allo stato attuale il melanoma è trattato chirurgicamente, effettuando una escissione basandosi sulla diagnosi clinica. In circa il 30% dei casi la resezione è seguita, purtroppo, da una nuova escissione (di allargamento) sulla base proprio dell'indice di Breslow che misura lo spessore tumorale (dalla superficie cutanea al massimo punto di infiltrazione intradermico) misurato attraverso l'esame istologico.

I margini di resezione chirurgici, infatti, devono essere adattati allo spessore tumorale: un margine di circa 1 cm è richiesto per un indice di Breslow minore o uguale a 1mm; un margine di circa 2 cm per un indice compreso tra 1.01 e 4 mm; margini di circa 3 cm si richiedono per spessori superiori ai 4 mm. Misurando ecograficamente lo spessore, si può ipotizzare di avere maggiori indicazioni sul tipo di intervento da effettuare. Inoltre il rischio di metastasi è statisticamente for-

temente correlato all'indice di Breslow, che per questo è considerato attualmente il più accurato fattore prognostico. Durante il primo anno di follow-up la frequenza di metastatizzazione è minore dell'1% in melanomi con un indice di Breslow inferiore a 0.76 mm; ma sale a circa il 33% in tumori con indice di Breslow superiore a 4 mm.

Misurando ecograficamente lo spessore, si è in grado di valutare preoperatoriamente il rischio di metastasi. Altro risultato emerso dall'osservazione dei nostri casi di melanoma è la stretta correlazione esistente tra la vascolarizzazione intralesionale e lo spessore. Attraverso color- e power-Doppler, già molti Autori tra cui Cammarota (1998) (5), Stuker (1999) (9), Giovagnorio (1999) (10), Lassau (2002) (7) e Bessoud (2003) (8) hanno studiato la perfusione di alcune lesioni trattando diversi casi clinici (noduli benigni e maligni, melanomi, basaliomi, nevi di Spitz) concludendo che il valore prognostico dell'angiogenesi valutata con il color-Doppler potrebbe essere utilizzata sia per identificare melanomi con un alto potenziale metastatico e per aumentare la specificità della sola ecografia nella valutazione delle lesioni nodulari e nel management delle lesioni pigmentate. Clement e coll. (11) hanno invece posto l'accento sulla utilità dell'ecografia ad alta frequenza per la differenziazione delle lesioni sulla base della localizzazione nei vari strati della cute e sulla validità del segnale vascolare intralesionale misurato con il color-Doppler nella diagnosi e prognosi di lesioni melanocitarie clinicamente dubbie.

Nei melanomi con spessore > 2 mm (casi 2, 6 e 7 della Fig. 2a), la vascolarizzazione intralesionale era abbondante (più di un vaso) evidenziata col metodo del color-Doppler. Invece nei cinque melanomi superficiali osservati con spessore < 1mm (casi 3, 4, 5, 23 e 26 della Fig. 2b) la vascolarizzazione era assente; tutto ciò è in concordanza con la letteratura, mentre nella diagnosi differenziale tra basalioma (caso 17) e melanoma polipoide, la vascolarizzazione non è di aiuto in quanto è presente in entrambi i tumori. Da studi effettuati da Lassau & Co. nel 2001 e 2006 (4, 7) è emerso che l'87% dei tumori con spessore > 2mm erano vascolarizzati mentre solo il 5% dei melanomi con spessore < 2 mm lo erano. Inoltre l'80% circa di quelli con almeno 2 vasi intralesionali avevano spessore > 4 mm. Si tratta di osservazioni di grande interesse specialistico in quanto la crescita tumorale e lo sviluppo di metastasi sono strettamente legate allo sviluppo di nuovi vasi capillari (17-19).

Le osservazioni da noi effettuate hanno confermato l'importanza dell'ecografia ad alta risoluzione in campo dermatologico quando ci si trova di fronte a singole lesioni dubbie o quando si deve programmare un trattamento per la misurazione accurata preoperatoria dello spessore dei melanomi.

Bibliografia

1. MENZIES SW., INGVAR C., CROTTY KA. et al. *Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features.* Arch Dermatol, 132: 1178-1182; 1996
2. MAYER J. *Systematic review of the diagnostic accuracy of dermatoscopy in detecting malignant melanoma.* Med j Aust, 167: 206-210; 1997
3. ARGENZIANO G., FABBROCINI G., CARLI P., DE GIORGI V., SAMMARCO E., DELFINO M. *Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis.* Arch Dermatol, 134: 1563-1570; 1998
4. LASSAU N., SPATZ A., AVRIL MF, TARDIVON A., MARGULIS A., MAMELLE G., VANEL D. *Value of high-frequency US for preoperative assessment of skin tumors* Radiographics. 1997 Nov-Dec;17(6):1559-65
5. CAMMAROTA T., PINTO F., MAGLIARO A., SARNO A. *Current uses of diagnostic high-frequency US in dermatology.* Eur J Radiol. 1998 May;27 Suppl 2:S215-23.Links
6. HOFFMAN K., HAPPE M., SCHULLER S., STÜCKER M., WIESNER M., GOTTLÖBER P., SCHWARZ M., STRÄHLER J., NEUBAUER H., JUNG C., PETEREIT S., WELZEL J., BRAUTZSCH N., BOHEMEYER J., WOHLRAB J., FREITAG M., ALTMAYER P. *Ranking of 20 MHz sonography of malignant melanoma and pigmented lesions in routine diagnosis* Ultraschall Med. 1999 Jun;20(3):104-9
7. LASSAU N., KOSCIENLY S., AVRIL MF, MARGULIS A., DUVILLARD P., DE BAERE T., ROCHE A., LECLERE J. *Prognostic value of angiogenesis evaluated with high-frequency and color Doppler sonography for preoperative assessment of melanomas* AJR Am J Roentgenol. 2002 Jun;178(6):1547-51
8. BESSOUD B., LASSAU N., KOSCIENLY S., LONGVERT C., AVRIL MF, DUVILLARD P., ROUFFIAC V., LECLERE J., ROCHE A. *High-frequency sonography and color Doppler in the management of pigmented skin lesions* Ultrasound Med Biol. 2003 Jun;29(6):875-9
9. STUCKER M., HORSTMANN I., NUCHEL C., ROCH-LING A., HOFFMAN K., ALTMAYER P. *Blood flow compared in benign melanocytic naevi, malignant melanomas and basal cell carcinomas* Clin Exp Dermatol. 1999 Mar;24(2):107-11
10. GIOVAGNORIO F., ANDREOLI C., DE CICCO ML. *Color Doppler sonography of focal lesions of the skin and subcutaneous tissue* J Ultrasound Med. 1999 Feb;18(2):89-93
11. CLÉMENT A, FAYET P, HOEFFEL C, OUDJIT A, HAZEBROUCQ V, ZAVARRO A, GORIN I, LEGMANN P, BONNIN A. *Value of high-frequency (20 MHz) in the diagnosis of cutaneous tumors* J Radiol. 1998 Apr;79(4):305
12. PIERARD-FRANCHIMONT C., PIERARD GE. *How I explore a patient with cutaneous melanoma: actualisation of an algorithm.* Rev Med Liege. 2006 Dec;61(12):837-43
13. DUMMER W., BLAHETA HJ, BASTIAN BC., SCHENK T., BROCKER EV., REMY W. *Preoperative characterization of pigmented skin lesions by epiluminescence microscopy and high-frequency ultrasound.* Arch Dermatol. 1995;131:279-85
14. PELLACANI G., SEIDENARI S. *Preoperative melanoma thickness determination by 20-MHz sonography and digital videomicroscopy in combination.* Arch Dermatol. 2003 Mar; 139(3):293-8.
15. STÜCKER M., SRINGER C., PAECH V., HERMES N., HOFFMAN M., ALTMAYER P. *Increased laser Doppler flow in skin tumors corresponds to elevated vessel density and reactive hyperemia.* Skin Res Technol. 2006 Feb;12(1):1-6
16. ÜLRICH J., PETEREIT S., GOLLNICK H. *Preoperative sonographic diagnosis of melanoma-comparison of 7.5- and 20-MHz sonography* Ultraschall Med. 1999 Oct;20(5):197-200
17. SRIVASTAVA A., LAIDLER P., DAVIES RP, HORGAN K., HUGHES LE. *The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate-thickness (0.76-4.0 mm thick) skin melanoma. A quantitative histologic study.* Am J Pathol. 1988;133:419-23
18. BARNHILL RL., LÉVY MA. *Regressing thin cutaneous malignant melanomas (< or = 1.0 mm) are associated with angiogenesis.* Am J Pathol. 1993;143:99-104
19. FOLKMAN J. *Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis* Semin Oncol. 2002 Dec;29(6 Suppl 16):15-8

Per richiesta estratti:

M. Delfino
Università degli Studi di Napoli "Federico II"
Dipartimento di Patologia Sistemica
Sezione di Dermatologia
Via S. Pansini, 5
80131 Napoli