
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Metode statistice în evaluarea și monitorizarea ecografică și CT a melanomului cutanat

Doctorand: **Alexandra-Stefania Berghe**

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Sorana D. Bolboacă**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

INTRODUCERE	11
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Melanomul cutanat	15
1.1. Definiție și clasificare	15
1.2. Epidemiologie	15
1.3. Etiopatogenie	16
1.4. Suspiciunea clinică și diagnosticul histopatologic	17
1.4.1. Examenul clinic dermatologic	17
1.4.2. Diagnosticul histopatologic	18
2. Metode imagistice de evaluare și monitorizare a melanomului cutanat	21
2.1. Ultrasonografia	21
2.2. Examinarea computer tomografică	22
2.3. Rezonanța magnetică	23
2.4. Examinările din sfera medicinei nucleare	23
2.5. Monitorizarea melanomului cutanat	24
3. Tratament	25
3.1. Tratament loco-regional	25
3.1.1. Excizia leziunii primare	25
3.1.2. Identificarea și excizia limfoganglionară	26
3.2. Radioterapia	26
3.3. Tratamentul sistemic	27
3.4. Prevenția	28
4. Metode statistice de evaluare a melanomului cutanat	29
4.1. Metode de studiu ale acurateții	29
4.2. Coeficienții de corelație și modele de regresie	32
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Introducere	39
2. Studiul 1. Evaluarea melanomului cutanat prin măsurători semi-cantitative elastografice în timp real	41
2.1. Introducere	41
2.2. Scop și obiective	42
2.3. Material și metodă	42
2.3.1. Considerații etice	42

2.3.2. Designul studiului	42
2.3.3. Evaluarea ultrasonografică	42
2.3.4. Analiza statistică	44
2.4. Rezultate	44
2.5. Discuții	53
2.6. Concluzii	56
3. Studiul 2. Analiza statistică a datelor demografice, SPECT/CT și histopatologice în evaluarea prognosticului pacienților cu melanom cutanat	57
3.1. Introducere	57
3.2. Obiective	58
3.3. Material și metodă	58
3.4. Rezultate	61
3.4.1. Descrierea eșantionului	61
3.4.2. Evaluarea factorilor asociați metastazelor	62
3.5. Discuții	70
3.6. Concluzii	73
4. Studiul 3. Migrarea metastazelor de melanom cutanat: o scurtă analiză	75
4.1. Introducere	75
4.2. Scopul studiului	75
4.3. Material și metodă	75
4.4. Rezultate	76
4.5. Discuții	81
4.6. Concluzii	83
5. Studiul 4. Detectarea imagistică a unor metastaze rare la o pacientă cu două leziuni distincte de melanom cutanat: studiu de caz	85
5.1. Introducere	85
5.2. Informații despre pacient	85
5.3. Evoluție și prezentare clinică	85
5.4. Evaluare imagistică	85
5.5. Discuții	94
6. Concluzii generale	95
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	97
REFERINȚE	99

CUVINTE CHEIE

Melanom cutanat, ultrasonografie, elastografie, raport de deformare, acuratețe, ganglion santinelă, limfoscintigrafie, computer tomografie (CT), metastaze limfatice, metastaze hematogene, factori prognostici, retroperitoneal, pelvisubperitoneal

INTRODUCERE

Melanomul cutanat reprezintă transformarea malignă a celulelor melanocitare, localizate în stratul bazal al epidermului, cel mai superficial strat al pielii. Deși este responsabil doar pentru 5% dintre neoplazmele cutanate, dintre acestea, cele mai multe decese sunt datorate melanomului.

Adâncimea tumorii de la suprafața pielii (strat granular), până în cel mai adânc punct al său definesc indicele Breslow.

Fiind o leziune ușor abordabilă ecografic, melanomul cutanat poate fi analizat prin metode ultrasonografice de înaltă frecvență, ultimele cercetări aducând în discuție rolul elastografiei în evaluarea sa. Până la data începerii cercetării doctorale s-a demonstrat că ultrasonografia în scară gri poate aduce un aport substanțial în evaluarea grosimii melanomului cutanat, echivalentul indicelui Breslow măsurat histopatologic.

Această teză și-a propus să evalueze rolul metodelor statistice în cercetarea melanomului cutanat, precum și să avanseze studiul rolului tehnicilor ecografice și elastografice, în special prin metodele semi-cantitative, în aprecierea grosimii melanomului cutanat. O parte a acestui studiu a continuat cercetările anterioare asupra factorilor prognostici ai prezenței ganglionului santinelă pozitiv (primul ganglion pe calea migrării limfatice), ai metastazelor sanguine, precum și ai supraviețuirii pacienților cu melanom cutanat. Indicele Breslow, ulcerația, dar și vârsta avansată, genul masculin, rata mitotică ridicată, localizarea topografică a leziunii cutanate și altele reprezintă factori de risc ai apariției metastazelor. Studiul căii de migrare a metastazelor pacienților cu melanom cutanat, alături de studiul de caz al unei metastaze rare la o pacientă cu două melanoame, a reprezentat aducerea în spațiul clinic a evidențelor rezultate în urma cercetărilor aferente prezentei teze.

Această teză prezintă cunoștințele actuale despre metodele statistice asociate evaluării elastografice și computer tomografice în studiul melanomului cutanat și subliniază deschiderea spre cercetarea selectivă și separată a factorilor asociați metastazelor limfatice față de cele hematogene. Rolul și limitele elastografiei ca tehnică imagistică în evaluarea melanomului cutanat este de asemenea prezentat.

Studiul 1. Evaluarea melanomului cutanat prin măsurători semi-cantitative elastografice în timp real

Introducere

Puține studii au investigat rolul caracteristicilor elastografiei, așadar capacitatea elastografiei în a diferenția melanoamele cutanate subțiri și groase este încă puțin cunoscută. Scopul acestui studiu a fost de a investiga acuratețea elastografiei în a diferenția melanoamele subțiri și groase prin metoda semi-cantitativă de deformare a leziunii (eng. *strain ratio* - SR) prin raportare la deformarea dermului sau hipodermului adiacent.

Material și metodă

Am evaluat prin ultrasonografie și elastografie 52 de leziuni de melanom cutanat detectate la 49 de pacienți. Pentru investigarea acurateții ultrasonografiei și măsurătorilor semi-cantitative ale elastografiei prin raportare la țesuturile adiacente în a diferenția leziunile subțiri (≤ 1 mm) și groase (> 4 mm) de melanom, am folosit ariile de sub curba ROC (eng. *receiver operating characteristics*). Testul de referință a fost grosimea leziunilor măsurată histopatologic și anume indicele Breslow.

Rezultate

Ariile de sub curbă (AUC) au arătat o acuratețe scăzută a raportului de deformare (SR) raportat la hipoderm în a diferenția melanoamele subțiri de celelalte (AUC = 0,739, interval de confidență de 95% [IC 95%] 0,508–0,970) la o valoare prag de 0,950, acesta fiind singurul rezultat semnificativ statistic în ce privește măsurătorile elastografice. Pentru această valoare prag, sensibilitatea (Se) a fost 0,950 (IC 95% 0,882 – 1,000), specificitatea (Sp) 0,625 (IC 95% 0,290 – 0,960), iar indicele de utilitate clinică pozitiv (IUC +) a fost 0,880 (IC 95% 0,790 – 0,971) și respectiv indicele de utilitate clinică negativ (IUC –) 0,446 (IC 95% 0,150 – 0,743).

Rezultate înalt semnificative statistic au fost obținute pentru ecografia în scară gri în ceea ce privește măsurarea adâncimii leziunilor de melanom cutanat, cu o AUC = 0,970 (IC 95% 0,927–1,0) în a diferenția melanoamele subțiri față de celelalte și respectiv AUC = 0,951 (IC 95% 0,869–1,0) în a diferenția melanoamele groase față de celelalte tipuri. Graficul Bland și Altman au arătat, de asemenea, o bună asociere între măsurătorile ecografice și histopatologice, cu o medie a diferenței dintre cele două tehnici apropiată de zero, iar variabilitatea foarte redusă.

Concluzii

Cu toate că SR pare a se corela cu adâncimea leziunilor de melanom cutanat, elastografia, prin măsurătorile semi-cantitative, raportate la derm sau hipoderm, nu are suficientă acuratețe în a diferenția melanoamele subțiri sau groase.

Studiul 2. Analiza statistică a datelor demografice, SPECT/CT și histopatologice în evaluarea prognosticului pacienților cu melanom cutanat

Introducere

Scopul acestui studiu a fost de a analiza rolul localizării leziunilor primare, al vârstei, genului sau caracteristicilor histopatologice asupra riscului de a dezvolta metastaze limfatice sau hematogene în timp, precum și de a prezenta ganglioni santinelă pozitivi la pacienții cu melanom cutanat.

Material și metodă

În acest studiu au fost incluși pacienți care s-au prezentat în Departamentul de Dermatologie din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca și care prezentau melanom cutanat, confirmat histopatologic, precum și examinare SPECT/CT sau limfoscintigrafică pentru detecția ganglionilor santinelă.

Pentru identificarea predictorilor independenți asociați metastazelor, tipului de metastază și prezenței metastazelor la nivelul ganglionului santinelă a fost utilizată regresia logistică. Efectul fiecărui predictor asupra outcome-ului primar sau secundar a fost exprimat ca rata șansei (OR) neajustată împreună cu intervalul de confidență de 95%.

Rezultate

Rezultatele au arătat că indicele Breslow >2 mm (rata șansei [eng. *odds ratio*] OR = 4,22, interval de confidență de 95% [IC 95%] 1,12–15,93), prezența ulcerăției (OR=6,01, IC 95% 1,87–19,35) și prezența a cel puțin unui ganglion santinelă pozitiv (OR = 3,58, IC 95% 1,06–12,04) au fost factori de risc pentru apariția metastazelor hematogene apărute în timp. Toate acestea, cu excepția indicelui Breslow >2 mm, au fost, de asemenea, factori de risc pentru apariția metastazelor limfatice apărute în timp. Ulcerația și sexul masculin au reprezentat factori de risc pentru apariția ganglionului santinelă pozitiv, bărbații având o șansă mai mare de a dezvolta ganglion santinelă față de femei (OR ajustat = 2,27; IC 95% 1,00–5,13).

Concluzii

Factorii prognostici ai dezvoltării metastazelor limfatice sau hematogene pot fi diferiți și este necesar ca acest fapt să fie luat în considerare în stadializarea și urmărirea pacienților.

Studiul 3. Migrarea metastazelor de melanom cutanat: o scurtă analiză

Introducere

În acest studiu ne-am propus să evaluăm localizarea ganglionilor santinelă și a metastazelor apărute în evoluție, în funcție de localizarea primară a melanomului cutanat.

Material și metodă

Modul de culegere al datelor este similar ca metodologie cu cel din studiul 2, însă loturile diferă prin excluderea unor pacienți în analiza de regresie logistică (studiul 2), precum și prin includerea mai multor observații rezultate din urmărirea pacienților după finalizarea studiului prezentat în secțiunea anterioară.

Rezultate

De la nivelul capului și gâtului leziunile migrează predominant spre ganglionii de la nivel cervical (80% dintre leziunile migrate cervical și 100% din leziunile de la nivelul capului și gâtului).

Se poate observa afectarea ganglionilor santinelă de la nivel axilar, supraclavicular și cervical, în cazul melanoamelor de la nivelul trunchiului (61% din aceste cazuri axilar, 6% supraclavicular și 3% cervical) și membrilor superioare (82% din aceste cazuri axilar, 2% supraclavicular și 4% cervical). Afectarea ganglionilor santinelă de la nivel inghinal și iliac extern se regăsește în cazul leziunilor de membre inferioare (82% la nivel inghinal și 50% iliac extern) și de trunchi (18% la nivel inghinal și 50% iliac extern).

Unul dintre cele mai rare tipuri de ganglion santinelă pozitiv descris în literatură, regăsit și în studiul nostru, este cel de la nivel paravertebral, acest pacient prezentând o leziune primară la nivelul umărului.

Concluzii

Cele mai rare tipuri de metastaze ca frecvență au fost localizate la nivel splenic, suprarenalian și retroperitoneal. În rest, metastazele pulmonare, cerebrale, ganglionare, hepatice și locale (inclusiv recidivante) predomină.

Studiul 4. Detectarea imagistică a unor metastaze rare la o pacientă cu două leziuni distincte de melanom cutanat: studiu de caz

Acest studiu a fost o prezentare de caz a unei paciente cu două melanoame apărute la interval de timp și la distanță topografică unul față de altul, care a dezvoltat metastaze rare de melanom cutanat, într-un interval de timp scurt, în absența existenței celor mai frecvente locații de metastaze ale melanomului cutanat.

O pacientă diagnosticată la vârsta de 63 de ani cu melanom stadiu IIB la nivelul brațului drept, care a prezentat la 6 ani un melanom acral stadiu IIB la nivelul halucelui drept a prezentat la 1 an și 4 luni de la diagnosticul celui de-al doilea melanom edem la nivelul membrului inferior drept și clinic s-a palpat o masă la nivelul flancului abdominal drept.

Imagistic este descrisă o masă tumorală de mari dimensiuni la nivel pelvisubperitoneal parasagital drept, precum și tromboză parțială la nivelul venei safene mari și edem limfatic în țesutul subcutanat de la nivelul coapsei și gambei. Limfoganglionii inghinali de pe partea dreaptă sunt cu aspect normal la examinarea CT. Pe lângă această masă tumorală, au fost detectate leziuni suprarenaliene bilateral cu caractere imagistice de malignitate.

Leziunea de la nivelul spațiului pelvisubperitoneal a fost confirmată histopatologic ca fiind metastază de melanom, considerată netratabilă chirurgical, iar pacienta a fost transferată într-un alt centru medical pentru tratament și urmărire.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Originalitatea tezei constă în studierea măsurătorilor semi-cantitative ale elastografiei în diagnosticul și caracterizarea leziunilor de melanom cutanat, dincolo de cercetările efectuate în literatura de specialitate până la momentul începerii cercetării doctorale. Lucrarea de față arată că raportarea la hipoderm ca referință este mai relevantă în cazul măsurătorilor leziunilor cutanate de melanom. De asemenea, ultrasonografia în scară gri, prin acuratețea foarte ridicată sugerează a fi o bună examinare preoperatorie, ce poate ghida biopsia melanomului cutanat, fără a fi nevoie de a completa prin măsurători elastografice. Introducerea ultrasonografiei în evaluarea preoperatorie ar fi un beneficiu adus pacienților cu melanom cutanat în privința scurtării timpului între diagnostic și tratamentul optim.

Studierea factorilor prognostici în funcție de tipul de metastazare reprezintă o aprofundare a studiilor puține existente deja și un studiu unic în acest sens în România. Factorii prognostici ai metastazelor limfatice sau hematogene ale pacienților cu melanom cutanat pot fi diferiți, iar un studiu pe un lot mai extins, astfel încât prezența diferitelor tipuri de metastaze să permită aplicarea metodelor statistice multivariate, ar aduce plusvaloare în aprecierea rolului elastografiei din punct de vedere clinic. De asemenea este necesar un studiu prospectiv, pentru controlul factorilor de confuzie,

eventual cu un număr mai mare de subiecți, în care să poată fi evaluată validitatea internă.

Evaluarea direcției de metastazare în funcție de localizarea leziunii primare de melanom cutanat, alături de o exemplificare a unui caz rar de metastaze sunt noțiuni ce au un aport informativ cu utilitate practică. Raportarea studiilor de caz rar întâlnite în practica clinică duc la îmbunătățirea informației medicale, pot duce la direcționarea cercetării și uneori la schimbarea ghidurilor de diagnostic și tratament și pot eventual ajuta în primele faze ale unui eveniment medical.

SUMMARY OF THE PhD THESIS

Statistical methods in cutaneous melanoma evaluation and monitoring by ultrasound and CT

PhD Student: **Alexandra-Stefania Berghe**

PhD Scientific Coordinator: **Prof. Dr. Sorana D. Bolboacă**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS OF PHD THESIS

INTRODUCTION	11
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Cutaneous melanoma	15
1.1. Definition and classification	15
1.2. Epidemiology	15
1.3. Etiopathogeny	16
1.4. Clinical and histopathological diagnosis	17
1.4.1. Clinical dermatological diagnosis	17
1.4.2. Histopathological diagnosis	18
2. Imaging methods in evaluation and monitoring cutaneous melanoma	21
2.1. Ultrasound	21
2.2. Computer tomography	22
2.3. Magnetic resonance imaging	23
2.4. Nuclear medicine	23
2.5. Cutaneous melanoma follow-up	24
3. Treatment	25
3.1. Loco-regional treatment	25
3.1.1. Excision of primary lesion	25
3.1.2. Lymph nodes identification and excision	26
3.2. Radiotherapy	26
3.3. Systemic treatment	27
3.4. Prevention	28
4. Statistical methods in evaluation of cutaneous melanom	29
4.1. Accuracy methods	29
4.2. Correlation coefficients and regression methods	32
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Introduction	39
2. Study 1. The accuracy of elastographic strain ratio and ultrasound thickness in the differentiation of thin and thick cutaneous melanoma	41
2.1. Introduction	41
2.2. Aim and objectives	42
2.3. Material and method	42
2.3.1. Ethical considerations	42

2.3.2. Study design	42
2.3.3. Ultrasound examination	42
2.3.4. Statistical analysis	44
2.4. Results	44
2.5. Discussions	53
2.6. Conclusions	56
3. Study 2. Risk factors for positive sentinel lymph node, lymphatic or hematogenous dissemination over time in patients with cutaneous melanoma	57
3.1. Introduction	57
3.2. Objectives	58
3.3. Material and methods	58
3.4. Results	61
3.4.1. Population	61
3.4.2. Factors associated with metastases	62
3.5. Discussions	70
3.6. Conclusions	73
4. Study 3. Drainage patterns for metastases in cutaneous melanoma: a short analysis	75
4.1. Introduction	75
4.2. Aim of study	75
4.3. Material and methods	75
4.4. Results	76
4.5. Discussions	81
4.6. Conclusions	83
5. Study 4. Case presentation of rare metastasis in a patient with two distinct cutaneous melanomas	85
5.1. Introduction	85
5.2. Patient information	85
5.3. Clinical presentation and evolution	85
5.4. Imaging evaluation	85
5.5. Discussions	94
6. General conclusions	95
7. Originality and innovative contributions of the thesis	97
REFERENCES	99

KEY WORDS

Cutaneous melanoma, ultrasound, elastography, strain ratio, accuracy, sentinel lymph node, lymphoscintigraphy, computer tomography (CT), lymphatic metastasis, hematogenous metastasis, prognostic factors, retroperitoneal space, subperitoneal space

INTRODUCTION

Skin melanoma is the malignant transformation of melanocyte cells, located in the basal layer of the epidermis, the most superficial layer of the skin. Although it is responsible for only 5% of skin neoplasms, it is the deadliest one amongst them.

The depth of the tumor from the surface of the skin (granular layer) to its deepest point define the Breslow index.

Being an easily accessible ultrasound lesion, skin melanoma can be analyzed by high frequency ultrasonographic methods, the latest research bringing into question the role of elastography in its evaluation. To date, it has been shown that gray-scale ultrasonography can make a substantial contribution to assessing the thickness of cutaneous melanoma, the equivalent of the Breslow index measured histopathologically.

This thesis aimed to evaluate the role of statistical methods in skin melanoma research, as well as to advance the study of the role of ultrasound and elastographic techniques, especially by semi-quantitative methods, in assessing the thickness of skin melanoma. Part of this study continued previous research on the prognostic factors for the presence of positive sentinel node (the first lymph node in migration pathway), blood metastases, and the survival of patients with cutaneous melanoma. Breslow index, ulceration, advanced age, male gender, high mitotic rate, topographic location of primary skin lesion and others are risk factors for metastasis. The study of the migration pathway of metastases of patients with cutaneous melanoma, together with the case study of a rare metastasis in a patient with two melanomas brought into the clinical space the evidence resulting from the research related to this thesis.

This thesis presents the current knowledge about statistical methods associated with elastography and computer tomography in cutaneous melanoma and emphasizes openness to selective and separate research of factors associated with lymphatic metastases and hematogenous ones. The role and limits of elastography as a technique in the evaluation of cutaneous melanoma is also shown.

Study 1. The accuracy of elastographic strain ratio and ultrasound thickness in the differentiation of thin and thick cutaneous melanoma

Introduction

Few studies have investigated the role of elastographic characteristics, so the knowledge about the ability of elastography in differentiating thin and thick cutaneous melanoma is still narrow.

The purpose of this study was to investigate the accuracy of elastography in differentiating thin and thick melanoma, by measuring strain ratio (SR) between the lesion and adjacent dermis and hypodermis.

Material and methods

We investigated by ultrasound and elastography 52 melanoma lesions in 49 patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve method was used to investigate the accuracy of ultrasound and elastographic measurement of SR to surrounding tissue, in the differentiation of thin and thick melanomas. The histopathological measurement of lesions depth called Breslow index was the golden standard test.

Results

Areas under the curve (AUC) showed low accuracy for SR to hypodermis in distinguishing between thin melanomas and others (AUC = 0.739, 95% confidence interval [CI] 0.508–0.970) with a cut-off value of 0.950, being the only statistically significant result in matter of elastographic measurements. For this threshold value, the sensitivity (Se) was 0.950 (95% CI 0.882 - 1,000), the specificity (Sp) 0.625 (95% CI 0.290 - 0.960), and the positive clinical utility index (CUI +) was 0.880 (CI 95% 0.790 - 0.971) and respectively the negative clinical utility index (CUI -) 0.446 (95% CI 0.150 - 0.743).

Highly statistically significant results were obtained for B-mode ultrasound depth measurements of the lesion, with an AUC = 0.970 (95% CI 0.927–1.0) in discriminating thin melanomas of others and AUC = 0.951 (95% CI 0.869–1.0) in discriminating thick melanomas of other types. The Bland and Altman graphs also showed a good association between ultrasound and histopathological measurements, with an average difference between the two techniques close to zero and very low variability.

Conclusions

Despite the appearance that SR may correlate with the depth of the lesion, elastography, by measuring the SRs to dermis and hypodermis, does not have enough accuracy in distinguishing thin and thick melanoma.

Study 2. Risk factors for positive sentinel lymph node, lymphatic or hematogenous dissemination over time in patients with cutaneous melanoma

Introduction

The aim of the present study was to assess the influence of localization, age or sex and histopathological characteristics upon the chance of developing lymphatic or hematogenous metastatic spread over time, or a positive sentinel lymph node in cutaneous melanoma patients.

Material and methods

Patients from the Department of Dermatology, County Emergency Hospital Cluj-Napoca (Cluj-Napoca, Romania), presenting with cutaneous melanoma confirmed histopathologically and a SPECT/CT or lymphoscintigraphic examination to detect the sentinel lymph node, were included in the present study. Logistic regression was used to identify independent predictors associated with metastases, the type of metastasis and the presence of metastases in the sentinel node. The effect of each predictor on the primary or secondary outcome was expressed as the unadjusted odds ratio (OR) together with the 95% confidence interval.

Results

Our results revealed that Breslow index >2 mm [odds ratio (OR)=4.22, 95% confidence interval (CI) (1.12; 15.93)], presence of ulceration [OR=6.01, 95% CI (1.87; 19.35)], and positive sentinel lymph node [for at least one sentinel lymph node OR=3.58, 95% CI (1.06; 12.04)] were risk factors for hematogenous metastases. All these, except for the Breslow index >2 mm, were demonstrated to be a risk factor for lymphatic spread metastases over time. Ulceration and male sex also represented risk factors for a positive sentinel lymph node, men having a higher risk of developing sentinel lymph nodes than women [adjusted OR=2.27, 95% CI (1.00; 5.13)].

Conclusions

Prognostic factors for development of lymphatic or hematogenous metastasis can differ and this is to be considered in staging and follow-up.

Study 3. Drainage patterns for metastases in cutaneous melanoma: a short analysis

Introduction

In this study we aimed to evaluate the location of sentinel nodes and metastases over time, depending on the primary location of cutaneous melanoma.

Material and methods

The data collection method is similar in methodology to that in study 2, but the groups differ by excluding some patients in the logistic regression analysis (study 2), as well as by including several observations from patient follow-up after the study presented in the previous section.

Results

From the head and neck, the lesions migrate predominantly to the cervical lymph nodes (80% of migrated cervical lesions and 100% of head and neck lesions).

Migration of melanoma cells to the axillary, supraclavicular and cervical lymph nodes can be observed in melanomas of the trunk (61% of these cases axillary, 6% supraclavicular and 3% cervical) and the upper limbs (82% of these cases axillary, 2% supraclavicular and 4% cervical). Migration of melanoma cells to the sentinel nodes in the groin and external iliac is found in lower limb (82% to the groin and 50% external iliac) and trunk injuries (18% to the groin and 50% external iliac).

One of the rarest types of positive sentinel node described in the literature, also found in our study, is in the paravertebral lymph nodes, this patient presenting a primary lesion in the shoulder.

Conclusions

The rarest types of metastases in frequency were located in the spleen, adrenals and retroperitoneum. Otherwise, lung, brain, lymph nodes, liver and local (including recurrent) metastases prevail.

Study 4. Case presentation of rare metastasis in a patient with two distinct cutaneous melanomas

This study was a case presentation of a patient with two melanomas that appeared at a time interval and at a topographic distance from each other, who developed rare metastases of cutaneous melanoma, in a short time interval, in the absence of the existence of more frequent metastases of skin melanoma.

A 63-year-old patient diagnosed with stage IIB melanoma in her right arm, who presented with stage IIB acral melanoma in her right toe after 6 years, presented 1 year and 4 months after the diagnosis of the second melanoma, edema in the right lower limb and a clinically palpable mass in the right abdominal flank.

Imaging described a large tumor mass in the right parasagittal subperitoneal space, as well as partial thrombosis in the large saphenous vein and lymphatic edema in the subcutaneous tissue in the thigh and leg. The inguinal lymph nodes on the right side look normal on CT examination. In addition to this tumor mass, bilateral adrenal lesions with malignant imaging were detected.

The lesion in the subperitoneal space was confirmed histopathologically as a melanoma metastasis, considered untreatable surgically, and the patient was transferred to another local medical center for treatment and follow-up.

Originality and innovative contributions of the thesis

The originality of the thesis consists in studying the semi-quantitative measurements of elastography in the diagnosis and characterization of skin melanoma lesions, beyond research conducted in the literature until the start of doctoral research. The present paper shows that the reference to the hypodermis as a reference is more relevant in the case of measurements of melanoma skin lesions. Also, gray-scale ultrasonography, with its very high accuracy, suggests a good preoperative examination, which can guide the biopsy of skin melanoma, without the need to supplement by elastographic measurements. The introduction of ultrasonography in the preoperative evaluation would be a benefit for patients with cutaneous melanoma in terms of shortening the time between diagnosis and optimal treatment.

The study of prognostic factors depending on the type of metastasis is a deepening of the few studies already existing and a unique study in this regard in Romania.

The study of prognostic factors depending on the type of metastasis presents another point of originality of this thesis. The prognostic factors of lymphatic or hematogenous metastases of patients with cutaneous melanoma may be different and a larger study, so that the presence of different types of metastases allow the application of multivariate statistical methods, would add value in assessing the role of elastography. A prospective study is also needed to control the confounders, possibly with a larger number of subjects, in which internal validity can be assessed.

Evaluation of the direction of metastasis depending on the location of the primary cutaneous melanoma lesion, along with an example of a rare case of metastases are notions that have a practical contribution. Reporting case studies rarely encountered in clinical practice that help improving medical knowledge can lead the direction of research and can sometimes change diagnostic and treatment guidelines and can possibly help in the early stages of a medical event.