

32. Norvell S.T., McCkeave J.J., Bodurta A.J. et al., *Prophylactic node dissection for malignant melanoms*, în „Can.J.Surg.”, v.20, 1977, p.429–435.
33. Sim F.H., Taylor W.F., Pritchardi D.J. et al., *Lymphadectomy in the management of stage I malignant melanoma: A prospective randomized study*, în „Mayo Clin.Proc.”, v.61, 9, 1986, p. 697–705.
34. Singletary S.E., Byers R.M., Shallenberger R.M. et al., *Prognostic factors in patients with regional cervical nodal metastases from cutaneous malignant melanoma*, în „Amer. J.Surg.”, v.152, 4, 1986, p. 371–375.
35. Veronesi U., Adamus J., Bandiera D. et al., *Stage I melanoma of the limbs. Immediate versus delayed node dissection*, în „Tumori”, v.66, 1980, p.373-396.
36. Veronesi U., Caschinelli N., Morabita A. et al., *Prognosis of melanoma of the skin. Who collebrnating centras for evaluation of methods of diagnosis and treatment of melanoma;* în „Zut. J.Cancer”, v.26, 6, 1980, p.733–739.
37. Urist M.M., Balch C.M., Soong J.J. et al., *The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence in 3445 patients with primary cutaneous melanoma*, în „Cancer”, v.55, 1985, p.1398–1402.

Rezumat

Melanomul malign reprezintă circa 7,0-8,0% din cancerele de piele. Problemele privind diagnosticul precoce în tratamentul bolnavilor cu melanom malign cutanat sunt actuale, mai ales, în prezent, când relațiile despre incidența în creștere a îmbolnăvirilor și deceselor prin melanoame maligne parvin de pe toate meridianele. În acest articol se atrage atenția asupra necesității limfodelectomiei profilactice, precum și a curelor preventive, de imunoterapie și chimioterapie în completarea tratamentului chirurgical de bază.

Summary

The malign melanoma represents about 7,0-8,0% of skin cancers. The problems concerning early diagnosis in the treatment of patients with skin malign melanoma are always actual, especially at present time, when the reports about the increasing incidences come from all around the world. In this study an overview is performed, directed to the necessity of prophylactic lymph dissection, as well as prophylactic cures of immunotherapy and chemotherapy, which complete the basic surgical treatment.

CHIMIOIMUNOTERAPIA MELANOMULUI MALIGN DISEMINAT

Mariana Rogojinaru, Aurelia Cazacu, Elena Feghiu, Ion Popescu, Iurie Bulat, dr. în
medicină, Institutul Oncologic din Moldova

Melanoamele maligne (MM) cutanate reprezintă transformarea malignă a melanocitelor, celule de origine neuroectodermală, care produc pigmentul melanină. Frecvența MM este în creștere, mai ales, la populația cu piele albă și cu expuneri repetate și excesive la soare. Această neoplazie se întâlnește rar până la vârsta de 20 de ani, maximum de incidență fiind cuprins între 35-50 de ani, după care frecvența se reduce, excepția melanozei Dubreuilh.

Melanomul malign continuă să fie una dintre tumorile maligne cele mai îngrijorătoare prin epidemiologie și evoluție clinică. Ponderea melanomului cutanat în structura morbidității oncologice nu depășește 1,5%. Se caracterizează prin răspândire largă și o creștere a morbidității în întreaga lume – creșterea anuală constituie 5% [1].

În Republica Moldova incidența prin melanom este în creștere: în 1996 a constituit 1,6 la 10000, iar în 2000 – 2,0.

Deși ca proporție constituie doar 10% din totalul cancerelor de piele, melanomul malign reprezintă forma cea mai agresivă, fiind responsabilă de aproximativ 80% din decesele înregistrate la această localizare.

În ciuda unor progrese terapeutice, prognosticul pacienților cu MM rămâne nefavorabil. În caz de generalizare a MM 5 ani supraviețuiesc mai puțin de 5% din pacienți, acest indice rămânând stabil de circa 30-40 de ani [2,3]. Melanomul malign metastatic rămâne din acest motiv incurabil. Tratatamentul proceselor diseminate reprezintă o problemă actuală.

În ultimele două decade, au fost evaluate diferite protocoale terapeutice, incluzând monochimioterapia citostatică, polichimioterapia, imunoterapia și vaccinurile antitumorale.

Dacarbazina este unul dintre cele mai active preparate în tratamentul MM metastatic. Rata răspunsurilor obiective alcătuiește 20%. Mediana răspunsului obiectiv 4 - 6 luni [7,11]. DTIC se suportă relativ satisfăcător, reacțiile adverse limitându-se la greață, vomă, gradul mielosupresiei fiind moderat. Supraviețuirea la 6 ani constituie doar 2%.

Cisplatina și carboplatina au demonstrat o activitate moderată la pacienții cu melanom diseminat. În monoterapia cu cisplatin rata răspunsului obiectiv a alcătuit 15 – 16% cu o mediană scurtă de 3 luni.

Receptorii estrogenici sunt prezenți în nevi benigni și în celulele tumorale la pacienții cu melanom, dar nu și în nevi persoanelor sănătoase. Aceste date susțin ipoteza că melanomul este estrogen-dependent și stimularea receptorilor estrogenici poate duce la modificări moleculare, transformarea neoplazică a nevusului benign. Alte cercetări n-au putut demonstra aceasta [8]. Tamoxifenul, preparat cu activitate antiestrogenică, în monoterapie cu doze standard sau mari, posedă activitate neînsemnată în melanomul metastatic [10]. Folosirea doar a hormonoterapiei cu *Tamoxifen* nu are efect antitumoral, în schimb, în combinații cu agenți chimioterapici potențează acțiunea CDDP și DTIC.

Interferonii sunt un grup de citokine celulare naturale cu funcții fiziologice importante la apărarea antivirală și antitumorală. Probabil, nu a existat medicament în oncologia medicală, care a fost testat în diferite programe (în ceea ce privește doza și regimul administrării) de tratament, ca *Interferonul alfa 2b* (IFN). Aceste diferențe interesează în ceea ce privește numărul unităților de doză, căile de administrare, frecvența administrării și durata tratamentului. Cauza principală a divergențelor și erorilor este lipsa concepției despre mecanismul precis de acțiune a IFN, precum și absența modelelor preclinice relevante pentru prezicerea exactă a programului și dozelor optimale.

IFN - Alfa este aplicat în următoarele regimuri:

- tratament cu doze mici < 3 MU;
- tratament cu doze intermediare 5 – 10 MU ;
- tratament cu doze mari >10 MU.

IFN folosit în MM metastatic determină rate de răspuns între 10-15%, cu mai puțin de 5% răspunsuri complete și o durată a răspunsului de la 6 la 9 luni [9].

Principiile terapiei combinate și ale sinergiei între unele citostatice au fost aplicate și în cazul MM avansat și metastatic, dar cu succese limitate. După cum demonstrează experiența internațională privind cercetările randomizate de aplicare a polichimioterapiei, aceasta poate avea un efect accentuat de stopare a creșterii metastazelor comparativ cu monochimioterapia, în același timp, nu influențează cert la sporirea duratei de viață a pacientului.

Rezultatele limitate obținute prin chimioterapie și imunoterapie au determinat multiple studii empirice de a combina preparatele chimioterapice cu *interferonul (IFN)* și *interleukin-2 (IL-2)*, definind tratamentul ca „biochimioterapie”. La baza combinării chimio- și imunoterapiei stă concepția de acțiune sinergică a preparatelor citotoxice și biologice active [4]. Studiile în cadrul fazei II de cercetare a regimurilor biochimioterapie au indicat rata răspunsurilor generale de 40 – 60% cu ponderea celor complete de 10 - 20% [5]. O metanaliză a studiilor randomizate biochimioterapie vs polichimioterapie singură arată o superioritate pentru biochimioterapie în sensul răspunsului obiectiv (41% vs 29%) și al supraviețuirii medii (9,8 luni vs 8,6 luni) [6].

În acest studiu am apreciat eficacitatea și toleranța combinării dozelor înalte de *Tamoxifen* cu *Dacarbazina*, *Cisplatina* și *Interferonul alfa* în tratamentul melanomului diseminat.

Material și metode. Studiul a fost realizat pe un lot de 60 de pacienți cu melanom metastatic, care au primit tratament în secția Chimioterapie 2 IOM în perioada martie 2001 – iunie 2005.

Pacienții au fost supuși următorului regim de tratament:

- Tamoxifen 80 mg/m p.o. ziua 1-4, ulterior 40 mg zilnic.

- Dacarbazin 1000 mg/m i.v. ziua 5.
- Platidiam 100 mg/m i.v. ziua 6.
- IFN-a2b 5 mln/m ziua s.c. 7-12; fiecare 3-4 săptămâni.

Din 60 de pacienți incluși în studiu, repartizarea conform sexului a fost următoarea: bărbați 31, femei 29. Vârsta medie a fost 53 de ani, cu limite între 29 și 70 de ani.

Localizarea metastazelor este oglindită în *tab. 1*.

Tabelul 1

Localizarea metastazelor

<i>Localizarea metastazelor</i>	<i>Numărul pacienților</i>
Țesuturi moi	23
Ganglioni limfatici	31
Pulmoni	18
Ficat	10
Oase	4
Suprarenale	4

Tratament adjuvant anterior cu Dacarbazin + IFN-a2b au primit 15 pacienți, ceilalți 45 de pacienți tratament anterior chimioimunoterapic n-au primit. În fiecare caz pacienților li s-au administrat, cel puțin, două cure de chimioimunoterapie. În total au fost efectuate 198 de cure.

Aprecierea eficacității tratamentului s-a efectuat după criteriile OMS:

- Regresie completă – dispariția tuturor formațiunilor tumorale, fiind determinată de 2 ori pe perioada de nu mai puțin de 4 săptămâni.

- Regresie parțială – diminuarea cu 50% sau mai mult a tuturor formațiunilor tumorale sau a unor părți din ele, fiind stabilită de două ori pe perioada de nu mai puțin de 4 săptămâni, în cazul lipsei progresării a altor focare.

- Stabilizare – diminuarea cu mai puțin de 50% sau majorarea cu 25%, fiind determinată lipsa noilor formațiuni tumorale.

- Avansare – majorarea cu 25% și mai mult a dimensiunilor unei sau mai multor formațiuni tumorale sau prin apariția altor noi.

Durata regresiei complete se consideră perioada cuprinsă între data când aceasta a fost înregistrată pentru prima dată și data când a fost semnalată avansarea. Durata regresiei parțiale a fost calculată începând cu prima zi de tratament până la data semnalării primelor semne de avansare a bolii.

Aprecierea toxicității regimului studiat de tratament a fost efectuată conform recomandărilor OMS și este reflectată în *tab. 2*.

Tabelul 2

Recomandările OMS de apreciere a toxicității

<i>Reacții adverse</i>	<i>Gradul 0</i>	<i>Gradul 1</i>	<i>Gradul 2</i>	<i>Gradul 3</i>	<i>Gradul 4</i>
Leucocite x 10 /l	>4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0
Granocite x 10 /l	>2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	<0,5
Trombocite x 10 /l	>100	75-99	50-74	25-49	<25
Greață, vomă	absent	greață	v o m ă n e c e s i t ă periodică	v o m ă n e c e s i t ă terapie	v o m ă incoerentă
Temperatura	Normală	<38° C	38-40° C	>40° C	Scăderea TA colaps

Rezultate. Efect obiectiv a fost obținut în 45% cazuri: în 8 (13,3%) cazuri regresie completă și 19 (31,6%) cazuri regresie parțială. Stabilizarea procesului a fost înregistrată la 22 (36,6%) pacienți și la 11 (18,3%) pacienți s-a constatat avansarea procesului.

Răspuns obiectiv (regresie completă + regresie parțială) a fost stabilit în 53% la pacienții cu metastaze în țesuturile moi; 67% - metastaze în ganglionii limfatici; 44% - metastaze în pulmoni;

30% - metastaze în ficat și 23% - în suprarenale. Durata medie a răspunsului obiectiv a fost de 7,3 luni. Supraviețuirea medie a alcătuit 14 luni.

Efectele secundare înregistrate au fost următoarele: greață, vomă gr. I, II în 75% cazuri; hipertermie gr. I, II în 96% cazuri; neutropenie gr. I, II în 45% cazuri; trombocitopenie gr. I, II în 33,2%. Acestea sunt prezentate în *tab. 3*.

Tabelul 3

Efectele secundare înregistrate în procesul tratamentului

<i>Tipul complicației</i>	<i>Gradul I</i>	<i>Gradul II</i>	<i>Gradul III</i>	<i>Gradul IV</i>	<i>Total</i>
Leucopenie	15 (25%)	12 (20%)	–	–	27 (45%)
Trombocitopenie	16 (26,6%)	4 (6,6%)	–	–	20(33,2%)
Greață, vomă	21 (35%)	24 (40%)	–	–	44(75%)
Hipertermie	24 (40%)	34 (56%)	–	–	54 (96%)

Discuții și concluzii. În pofida faptului că unele combinații de preparate permit a obține o rată mai înaltă a eficacității nemijlocite, la moment nu este determinat convingător avantajul polichimioterapiei, inclusiv al combinațiilor de citostatice și imunomodulatori, față de tratamentul standard cu *Dacarbazină* [5].

În acest studiu am avut ca scop evaluarea eficienței combinării a patru preparate (*Dacarbazin*, *Platidiam*, *Tamoxifen* și *Interferon alfa-2b*) în tratamentul pacienților cu melanom malign diseminat, comparativ cu tratamentul standard: monoterapia bazată pe *Dacarbazină*. Regimul chimioimunoterapic aplicat a demonstrat o creștere a ratelor de răspunsuri obiective. Rata răspunsurilor obiective a fost mai înaltă: 45% (inclusiv în 8 cazuri răspunsuri complete), comparativ cu 20% la aplicarea monochimioterapiei cu *Dacarbazină*. Aplicarea regimului respectiv de tratament a permis a controla procesul la circa 80% de pacienți; după efectuarea cel puțin a două cure de chimioimunoterapie au avansat numai 20% pacienți. S-a observat o tendință spre îmbunătățirea duratei medii a răspunsului obiectiv (7,3 luni în raport cu 4-6 luni) și a supraviețuirii medii, ce a constituit 14 luni.

Evaluarea toxicității regimului chimioimunoterapic studiat a demonstrat o toleranță acceptabilă. Reacțiile adverse cele mai frecvente s-au manifestat prin grețuri, vomă gradele I, II în 74% cazuri, hipertermie gradele I, II în 96% cazuri. Efectele secundare menționate au fost tranzitorii și rapid reversibile la aplicarea tratamentului de suport. Tratamentul simptomatic al toxicității înregistrate a inclus utilizarea paracetamolului și alte preparate antiinflamatorii nesteroidice pentru a ușura febra sau mialgia și administrarea metoclopramidei, ondansetronului sau granisetronul pentru greață și vomă. Toxicitate de gradele III, IV, neutropenii febrile nu s-au înregistrat. Toxicitate tardivă, de asemenea, n-a fost semnalată, spitalizare pentru tratamentul simptomatic al complicațiilor după finalizarea curei de tratament nu a necesitat nici un pacient.

În concluzie, regimul chimioimunoterapic studiat pare a fi mai eficient ca monoterapia cu *dacarbazina*, ameliorând rata răspunsurilor obiective; toxicitatea fiind acceptabilă, ceea ce poate servi ca temel pentru recomandarea schemei date de chimioimunoterapie pentru aplicare în condiții de ambulator.

Bibliografie selectivă

1. Baccard M., *Des tumeurs a depister tot*, în „Tempo med.”, nr. 501, 1993, p. 29-31.
2. Balch C.M., Buzaid A.C., Atkins M.B. et al., *A new American Joint Committee on Cancer Staging system for cutaneous melanoma*, în „Cancer”, 2000; 88: p.1484-91.
3. Balch C.M., Houghton AN, Peters L.J., *Cutaneous melanoma*, în “Cancer: Principles & Practice of Oncology, 4th edition”. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Philadelphia, 1993, p 1612-61.
4. Buzaid A., Bedikian A., Houghton A., *Systemic chemotherapy and biochemotherapy*, in: „Balch C, Houghton A, Sober A, et al. (eds). Cutaneous Melanoma, Quality Medical Publishing Inc.”, St Louis, p. 405-418.

5. Chapman P., Williams L., Wolchok J., et al., *Response and survival in melanoma patients treated with biochemotherapy*. Proc Am Soc Clin Oncol, 2001, 20, p 358a.
6. Eton O., Legha S., Bedikian A. et al., *Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial*. J. Clin. Oncol; 20, p. 2045-2052.
7. Falkson C.I., Falkson G., Falkson H.C., *Improved results with the addition of interferon alfa-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma*. J.Clin. Oncol.,1991; 9, p. 1403-1408.
8. Kakten-Lewensohn L., Girnite L., Gimita A., et al., *Tamoxifen – induced cell death in malignant melanoma cells: Possible involvement of the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) patway*. Mol. Cell. Endocrinol, 2000, 165, p. 131-137.
9. Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sondac K., *High and low-dose Interferon Alfa-2b in high- risc melanoma: first analyses of intergroup trial E1690/S9111/C9190*. J. Clin. Oncol., 2000, 18, p. 2444-2458.
10. Masiel A., Battrick P., Bitran I., *Tamoxifen in the treatment of malignant melanoma*. *Cancer: Treal. REP.*, 1981, 65, p 531-53.
11. Pritchard K.I., Quirt I.C., Cowan D.H. et al., *DTIC therapy in metastatic malignant melanoma: a simplified dose schedule*. *Cancer Treatment Reports*, 1980, 64, p. 1123-1126.

Rezumat

Prognosticul pacienților cu melanoame maligne diseminate este nefavorabil, tratamentul prezentând o problemă serioasă. Lucrarea evaluează eficiența unui regim chimioimunoterapic original, bazat pe patru preparate în tratamentul melanomului malign diseminat. Studiul a cuprins 60 de pacienți cu melanom malign diseminat. Regimul chimioimunoterapic a demonstrat o eficiență mai înaltă ca regimul monochimioterapic bazat pe *Dacarbazină* sau *Platină*, arătând o creștere a duratei medii a răspunsului obiectiv și a supraviețuirii medii. Evaluarea toxicității regimului a demonstrat o toleranță acceptabilă.

Summary

The forecast of the patients with advanced malignant melanoma is unfavorable and the treatment presents a serious problem. The aim of this study is to evaluate the efficacy of a chemo-immune-therapy regime of a four-drug original combination in the treatment of disseminated malignant melanoma. 60 patients were evaluated for response and toxicity. The used chemo-immune-therapy regime is more efficient than the mono-therapy regime based on Dacarbazine or Platinum, showing an increase of the medium duration of the objective answer and survival. The evaluation of the toxicity regime showed an acceptable tolerance.

PARTICULARITĂȚILE TUMORILOR MALIGNNE LA COPII ȘI FONDAREA SERVICIULUI ONCOPEDIATRIC

Lorica Rusu, dr. în medicină, **Ion Vozian**, **Sergiu Musteață**, **Mariana Rogojinaru**,
Grigorii Bogdanschi, dr. în medicină, Institutul Oncologic din Moldova

*Cancerul la copii este o patologie rară,
dar există și poate fi combătut.*

U.Cameron

Există probleme ce devin actuale la un moment anumit, când sunt create condiții corespunzătoare pentru rezolvarea lor. O astfel de problemă este cancerul la copii.

Tratamentul tumorilor maligne este una din cele mai complicate probleme ale pediatriei și