

FACTORII PRONOSTICULUI VITAL ȘI DE PROGRESARE A MALADIEI LA PACIENȚII CU MELANOM MALIGN

**Gheorghe Țîbîrnă – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, academician al ASM,
IMSP Institutul Oncologic,**

**Victor Cernat – doctor habilitat în medicină, profesor cercetător, IMSP Institutul Oncologic,
Valeriu Palade – doctor în medicină, IMSP Institutul Oncologic,**

Iraida Iacovlev – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, IMSP Institutul Oncologic.

vlrpalade@gmail.com., tel.: (373) 022852644

Rezumat

Melanomul malign este patologia care prin polimorfismul său evolutiv și, datorită ratei reduse a supraviețuirii pacienților la distanța de 5 și 10 ani, prognosticul ei este rezervat. Din multiplele forme anatomopatologice de cancer de piele, melanomul malign nu reprezintă decât 2-5%. Cu toate acestea, melanomul malign se face răspunzător de 79% din decesele cauzate de neoplazii cutanate. În Republica Moldova urmărind cazurile noi de melanom malign pe parcursul ultimilor 13-14 ani s-a observat dublarea incidenței melanomului. În cadrul acestui studiu, investigațiile complexe s-au efectuat la 160 de pacienți cu melanom malign cutanat confirmat histologic, stadiile II și III, diagnosticați și tratați în Institutul Oncologic în perioada anilor 1996-2011. Datele investigațiilor au fost prelucrate computerizat și au avut ca scop evidențierea factorilor de pronostic vital și de progresare a maladiei. Factorii care au un impact concludent asupra progresării maladiei și prognosticului vital au fost: stadiul TNM, prezența ganglionilor limfatici afectați, aplicarea criodistrucției preoperatorii, genul pacientului, grosimea tumorii după A. Breslow și nivelul de invazie a tumorii după W. Clark. Criodistrucția preoperatorie asigură fixarea momentană și leziunea ireversibilă a celulelor melanomului malign, prin care se minimizează procesul de diseminare.

Cuvinte-cheie: Melanom malign, prognostic vital, factori de progresare

Summary. Progesion and survival predicting factors in patients with malignant melanoma.

Malignant melanoma is a disease with poor prognosis due to its evolutionary polymorphism and low 5 and 10 years survival rates. Melanoma represents only 2 – 5% of all skin cancers, but is responsible for 79% of deaths due to skin cancer. In the last 13 – 14 in Moldova years the incidence of malignant melanoma has doubled. This article presents the results of a study of 160 patients with stage II and III confirmed melanoma that were diagnosed and treated in the Institute of Oncology from 1996 to 2011. The date has been computer processed in order to evaluate the survival and prognostic factors. Factors with a concluding impact on survival and prognosis were: TNM stage, positive lymph nodes, pre-op cryosurgery, gender, tumor thickness (A. Breslow) and invasion (W. Clark). Pre-op cryosurgery of malignant melanoma, allows for immediate cell fixation and irreversible damage, which lowers cell dissemination.

Key words: Malignant melanoma, vital prognosis, progression factor

Резюме. Факторы прогноза и прогрессирования заболевания у пациентов со злокачественной меланомой кожи.

Злокачественная меланома кожи является патологией которая в результате необычного полиморфизма и низкого уровня 5 и 10 летней выживаемости пациентов имеет к сожалению неблагоприятный прогноз. Из всех известных форм рака кожи, меланома занимает лишь 2-5%. Тем не менее, меланома несет ответственность за 79% смертельных случаев рака кожи. В Молдове при изучении новых случаев заболевания злокачественной меланомой за последние 13-14 лет наблюдается удвоение заболеваемости меланомой. В данной работе исследования

procedurile au fost realizate pe 160 pacienți cu melanom malign. Toți pacienții au primit tratament în Institutul de Oncologie din Moldova din 1996 până în 2011 din cauza melanomului malign confirmat histologic în stadiul II și III. Datele cercetării au fost prelucrate pe calculator cu scopul de a identifica factorii prognostici și cauzele progresivității bolii. Factorii care au exercitat o influență semnificativă asupra progresivității și prognosticului bolii au fost: stadiul TNM, prezența metastazelor în ganglionii limfatici, aplicarea criodistrucției tumorii, vârsta pacientului, grosimea tumorii (conform A. Breslow) și nivelul invaziei tumorii (conform W. Clark). Criodistrucția tumorii înainte de intervenția chirurgicală duce la o moarte imediată și ireversibilă a celulei melanomului malign, ceea ce minimizează răspândirea procesului.

Cuvinte cheie: Melanom malign, factorii prognostici, progresivitatea melanomului malign

Introducere. Melanomul malign este patologia care prin polimorfismul său evolutiv și, care datorită ratei reduse a supraviețuirii pacienților la distanța de 5 și 10 ani, prognosticul ei este calificat de unii autori că ar avea "culoarea neagră a bolii". După datele Organizației Mondiale a Sănătății, aproximativ 48000 decese induse de melanom sunt înregistrate anual în întreaga lume. În pofida eforturilor individuale și publice de educație medicală, oncologiei, chirurgiei plasticieni, dermatologii și alți specialiști se confruntă tot mai des cu forme din ce în ce mai avansate ale melanomului malign [1, 2].

Melanomul malign este o boală destul de răspândită în toate regiunile globului, cercetările epidemiologice actuale atestând în acest context o ascendență bruscă a incidenței melanomului malign pe toate continentele.

Diferiți autori susțin că de la 1% până la 4% din totalitatea tumorilor maligne ale organismului uman aparțin melanomului malign. Aproximativ 79000 de bărbați și 81000 de femei au fost diagnosticate cu

melanom malign în anul 2002 la nivel mondial, dintre care 80% au avut loc la populațiile predominant albe din America de Nord, Australia, Noua Zeelandă și Europa.

La nivel global în unele țări melanomul malign deține poziția unuia din cele mai frecvente cancere depistate la bărbați și femei. În Noua Zeelandă și Australia, de exemplu, acesta este pe locul al 4-lea la bărbați și al 5-lea la femei. În America de Nord, prin melanomul malign se decelează afectat fiecare al 6-lea bărbat și a 5-a femeie. În Europa melanomul este pe locul al 16-lea la bărbați și al 8-lea la femei [2, 3, 4, 5].

Din multiplele forme anatomopatologice de cancer de piele, melanomul malign nu reprezintă decât 2-5%. Cu toate acestea, melanomul malign se face răspunzător de 79% din decesele cauzate de neoplazii cutanate. Melanomul constituie în multe țări o problemă de sănătate publică, deoarece incidența sa a crescut în mod constant în ultimii 30 de ani, cu o rată anuală de 3-7% pentru populația Europeană de ambele sexe [6, 7, 8, 9, 10].

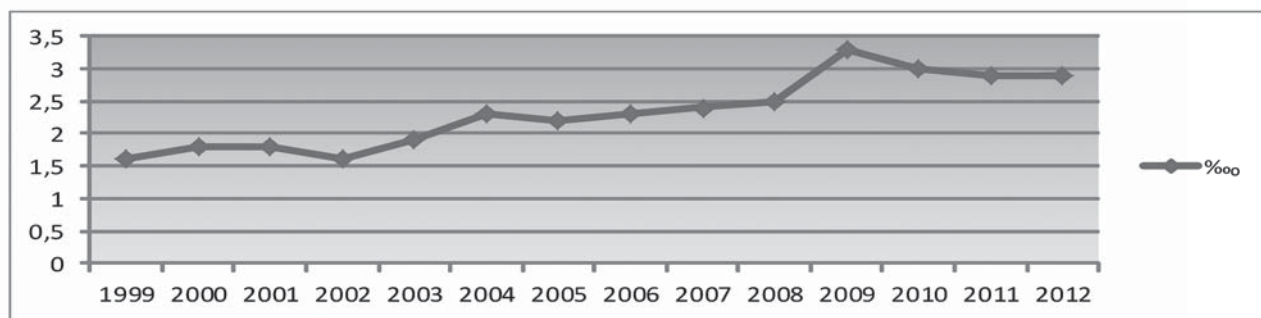


Figura 1. Incidența melanomului malign în Republica Moldova la 100.000 de locuitori

În Republica Moldova se înregistrează peste 100 de pacienți cu melanom malign în fiecare an. În ultimii ani în Moldova s-a observat o creștere accentuată a incidenței melanomului malign. Morbiditatea pentru ultimii 13 ani a melanomului malign este reprezentată în Figura 1 [11].

Urmărind cazurile noi de melanom malign pe parcursul ultimilor 13-14 ani se face evidentă dubla-

rea incidenței melanomului. Dacă în 1999 au fost depistați 53 de pacienți cu melanom malign, atunci în 2012 numărul ajunge la 107 de cazuri. De asemenea a crescut și ponderea melanomului malign în structura morbidității oncologice, având o creștere de la 1,0% în 1999 până la 1,3% în 2012. Datele prezentate evidențiază melanomul malign ca o problemă și pentru Republica Moldova.

Creşterea incidenţei şi mortalităţii prin melanom malign cutanat impune studierea profundă şi multi-laterală a acestei vicioase maladii, pentru a perfecta arsenalul diagnosticului precoce. Majorarea constantă în ultimii ani a frecvenţei melanomului malign a adus la apel necesitatea evaluării factorilor de risc implicaţi în scopul adoptării unei conduite preventive eficiente privind depistarea şi înlăturarea acestor factori. Creşterea bruscă a incidenţei reflectă în mare măsură entitatea atitudinii faţă de stilul de viaţă, expunerii la soare, *scrining*-ului pentru leziunile timpurii, care sunt considerate cele mai promiţătoare abordări vizavi de reducerea mortalităţii prin melanom. Cu toate că incidenţa melanomului malign în multe ţări este în creştere, ratele de mortalitate au fost în fond stabilizate. Acest lucru se datorează în primul rând campaniilor de prevenire şi depistării precoce, creşterii gradului de conştientizare a riscului bolii [2, 12].

Polimorfismul evolutiv al melanomului malign determină o discrepanţă notabilă între diagnosticul suspectat şi cel real, aceasta variind între 30 şi 50%. Latenţa îndelungată a evoluţiei nevelui pigmentat, simptomatologia săracă a unui melanom malign apărut la nivelul tegumentelor sănătoase sau debutul aproape asimptomatic, se soldează frecvent cu un diagnostic dubios şi incert. De menţionat la această conotaţie semnificaţia faptului, că mai mult de 90% de oameni au pe piele variate formaţiuni pigmentate (nevi), care sunt asemănătoare cu melanomul malign. De aceea una din problemele actuale ale oncodermatologului este perfectarea metodelor de diagnostic timpuriu al melanomului.

Rezultatele mai multor cercetări au trecut în evidenţă mai multe caracteristici morfologice cu impact asupra evoluţiei şi pronosticului melanomului. Prezenţa intradermică a modificărilor inerente melanomului includ mai multe entităţi patologice: dimensiunile şi forma de cuiburi celulare, pigmentarea, caracteristicile citologice, infiltraţia limfocitară, ulcerarea leziunii, rata de mitoze etc. [13, 14].

Ulcerarea are importanţă semnificativă atât pentru clasificare, cât şi pentru aprecierea tacticii de tratament şi pronostic. Pentru orice grosime a tumorii prognosticul este mai rău în caz de prezenţă a ulcerării. Rezultatele mai multor studii au demonstrat încă o dată impactul concludent al ulcerării asupra supravieţuirii comparativ cu melanoamele neulcerate [15].

Alt atribut morfologic, rata de mitoze, dezvoltat de asemenea de W. Clark în 1969 şi inclus în clasificarea AJCC (2002 şi 2009) este factor important de pronostic. S-a stabilit, că la pacienţii cu rata de mitoză 6 şi mai mare, riscul de metastazare este de 12 ori mai mare faţă de pacienţii care nu au avut nici o mitoză

[88]. În plus, prezenţa mitozei este un predictor nu numai al supravieţuirii, dar şi al estimării ganglionului limfatic santinelă pozitiv [2, 16].

Infiltraţia limfocitară a tumorului, precum şi prezenţa microsateleliţilor, sunt orientative veritabile ale leziunii cu substrat pentru metastazare şi sunt asociate cu un pronostic mai precar. Valoarea predictivă a infiltraţiei limfocitare în cadrul melanomului malign cutanat primar a fost examinată în mai multe studii, rezultatele cărora sugerează fiabilitatea prognostică, în special, pentru primele stadii ale melanomului. Prezenţa metastazelor în g/l la momentul diagnosticului iniţial se estimează drept un criteriu prognostic nefavorabil, mai important decât grosimea tumorii şi alte atribute morfologice [2, 17].

Studierea biologiei tumorale şi descoperirea unor factori ce ar inhiba răspândirea tumorii pe itinerarul limfatic şi hematogen, ar fi un obiectiv pertinent al investigaţiilor pe viitor. Utilizarea anticorpilor „anti-melanoma” şi evaluarea markerilor circulanţi specifici de detectare a melanomului precoce şi cu precizie se anunţă drept priorităţi diagnostice de perspectivă [18].

Progresele în evaluarea prognostică a melanoamelor sunt determinate de corelarea aspectelor clinice şi terapeutice cu criteriile histopatologice, care pot furniza informaţii suplimentare cu privire la viitorul pacientului tratat. Multitudinea factorilor de prognostic şi valorile lor predictive diferite a făcut necesară sistematizarea acestora în scopul determinării utilităţii prognostice a parametrilor respectivi.

Rezultatele diverselor studii în acest domeniu au condus la concluzia că şansele de supravieţuire a unui purtător de melanom malign depind de o serie de factori cum ar fi: sexul, vârsta, localizarea, aspectul macroscopic, stadiul clinic, tipul histologic, indicele mitotic, nivelul invaziei, dimensiunea tumorii (*i.e.* volumul, dimensiunea şi grosimea). Cunoştinţele acumulate în ultimii ani pot trece în evidenţă valoarea fiecăruia din aceste elemente [19, 20, 21].

Melanomul malign este o tumoră agresivă cu un impact notabil atât pentru metastaze limfatice regionale, cât şi hematogene. Prezenţa tumorii în g/l regionali este un indicator puternic de prognostic analogic indicelui de grosime a tumorii sau numărului de ganglioni limfatici implicaţi în metastaze, inerente luate de AJCC ca bază în cadrul elaborării ultimei clasificări TNM [9, 22, 23, 24]. În raport cu grosimea tumorii există şi un gradient corespunzător al supravieţuirii – 95% pentru tumorile sub 0,75 mm grosime, 68% pentru melanoamele cu grosime între 0,75 şi 1,5 mm, 55% pentru tumorile cu grosime între 1,5 şi 3 mm şi 20% pentru melanoamele cu grosimea mai mare decât 3 mm (după A. Breslow) [3, 13, 22, 25, 26].

Concluzia principală a celor menționate aduce la apel faptul, că nici una dintre metodele actuale de cercetare nu oferă date cu o valoare predictivă certă privind evoluția unui melanom malign. Mai mult, materialul probatoriu existent nu este suficient pentru elucidarea factorilor etio-patogenetici ai maladiei. Supraviețuirea pacienților care suportă această neoplazie vicioasă rămâne nefastă și în prezent, fapt ce argumentează necesitatea explorării în continuare a posibilităților de diagnostic precoce și a metodelor de tratament eficient.

Material și metode: Studiul prospectiv-retrospectiv s-a bazat pe evaluarea a peste 1100 de fișe medicale ale pacienților din staționar și cartele de ambulator ale pacienților cu melanom malign. Pacienții au urmat tratament în secțiile Institutului Oncologic: microchirurgie, cap și gât, oncologie generală, chimioterapie (în caz de progresare).

În cadrul acestui studiu, investigațiile complexe s-au efectuat la 160 de pacienți cu melanom malign cutanat confirmat histologic, stadiile II și III, diagnosticați și tratați în Institutul Oncologic în perioada anilor 1996-2011. Repartizarea după gen indică 59 de bărbați (36,9%) și 101 de femei (63,1%), iar în baza mediului de trai – 84 locuitori din mediul urban (52,5%) și 76 locuitori din mediul rural (47,5%).

Toți pacienții incluși în studiu au semnat fișa informativă și de consimțământ din fișele medicale, a fost obținut acordul pentru intervenția chirurgicală, folosirea datelor personale și a rezultatelor tratamentului în scopuri științifice.

Metodele de investigare

- Anchetarea. Înregistrarea (completarea) în „Fișa pacientului” care include toate datele din fișa medicală și din anchetarea pacienților;

- Examinarea fișelor medicale și cartelelor de ambulator. Au fost examinate peste 1100 de fișe medicale și cartele de ambulator ale pacienților cu melanom malign cutanat, tratați în cadrul Institutului Oncologic;

- Examinările standard: la toți pacienții s-au efectuat analizele generale și biochimice ale sângelui, reacția Wasserman, ECG;

- Examinări specifice preventive cu scopul de apreciere a diagnosticului la nivel de policlinică;

- Examen citologic al amprentelor de pe plagă, efectuat la pacienții cu tumor ulcerat în scopul depistării celulelor tumorale pentru confirmarea diagnosticului;

- Citologia punctatului ganglionului limfatic a fost efectuată la pacienții care prezentau ganglioni limfatici afectați, în scopul depistării metastazelor limfatice regionale;

- Termografia. În procesul de diagnosticare, termograful lucrează cu gradientul de temperatură, indică diferența de temperatură dintre un țesut normal și unul afectat. Important, în plan diagnostic, este gradul de creștere sau de micșorare a temperaturii unui țesut bolnav care în corelare cu alți parametri permite diagnosticarea;

- Captarea P³². Metodă utilizată în fond pentru aprecierea gradului de risc al malignizării nevilor pigmentați. Este bazat pe captarea sporită a fosforului radioactiv de celulele maligne;

- Dermatoscopia. Examinarea optică a suprafeței tegumentare ca o verigă intermediară între examinarea clinică uzuală a leziunilor pigmentare și examinarea histopatologică a mostrelor bioptice, fiind o tehnică indispensabilă practicii;

- Examinările pentru excluderea Mt la distanță. Pentru excluderea metastazelor la distanță, pacienților li s-a efectuat ultrasonografia organelor abdominale, radiografia cutiei toracice sau a altor regiuni suspecte. La necesitate s-a efectuat CT sau RMN;

- Scintigrafia scheletului în regim „Schelet integru” în cazul unui proces răspândit pentru a exclude metastazele în oasele scheletului;

- Studierea (consultul) CRN. Acumularea informației din cancer-registru unde sunt luați la evidență toți pacienții cu MMC. De asemenea, aici se păstrează informațiile despre pacienții decedați;

- Colectarea informației de la oncologii raionali și medicii de familie. Supravegherea pacienților cu MM după tratament se efectuează de către oncologii raionali și medicii de familie. Aici primim primele informații despre starea pacientului la moment;

- Examinarea la moment a pacienților care au fost de acord să se prezinte la control.

La pacienții incluși în studiul nostru cel mai des au fost remarcate tumori pigmentate, (135 de cazuri, 84,4%), iar tumori nepigmentate numai în 15,6% (Figura 2).

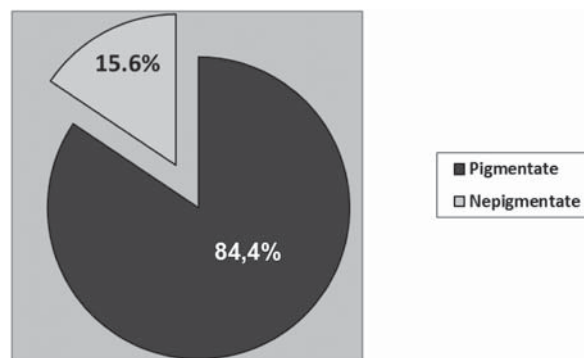


Figura 2. Repartizarea pacienților după pigmentarea tumorii primare

Repartizarea pacienților după nivelul de invazie W. Clark este prezentată în Figura 3. Este bine evidențiat faptul că majoritatea pacienților au avut nivelul de invazie III și IV după W. Clark: 38,1 și, respectiv, 28,8%. Cei mai puțini numerici au fost pacienții cu nivelul I de invazie – 0,6%, nivelul II s-a estimat în 13,1% cazuri, iar nivelul IV – 19,4%.

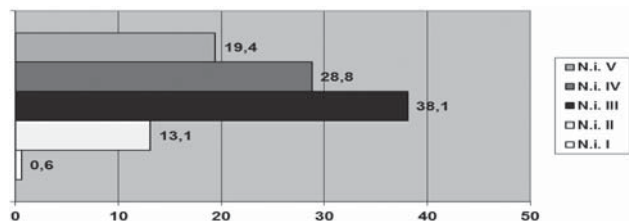


Figura 3. Repartizarea (%) pacienților după nivelul de invazie W. Clark al MM

Repartizarea pacienților s-a efectuat și conform grosimii tumorii după A. Breslow (Tabelul 1). Cuantificarea acestui parametru indică predominarea pacienților cu tumori, având grosimea mai mare de 4,0 mm – 40,6%. Urmează pacienții cu grosimea tumorii de 3,1-4,0 mm, ceea ce constituie 25,5%.

Tabelul 1

Repartizarea pacienților conform grosimii tumorii după A. Breslow

Grosimea tumorii (mm)	Nr.	%
≤ 1	0	
1,1-2,0	15	9,4
2,1-3,0	39	24,4
3,1-4,0	41	25,6
>4,0	65	40,6
Total	160	100

Tumori ulcerate au fost decelate la 88 de pacienți (55,0%) (Figura 4).

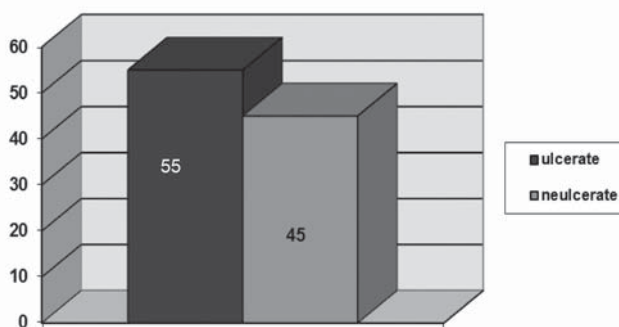


Figura 4. Repartizarea pacienților după ulcerarea tumorii (%)

Ulcerarea își păstrează semnificația prognostică în analiza multifactorială a tuturor indicatorilor, sugerând faptul că reprezintă markerul unei proprietăți

biologice particulare a tumorii sau a răspunsului organismului.

Alți 72 de pacienți (45,0%) aveau la internare tumori neulcerate, fapt favorabil prognosticului maladiei.

Leziunea primară a melanomului malign poate avea trei forme de creștere: exofită, infiltrativă sau forma mixtă.

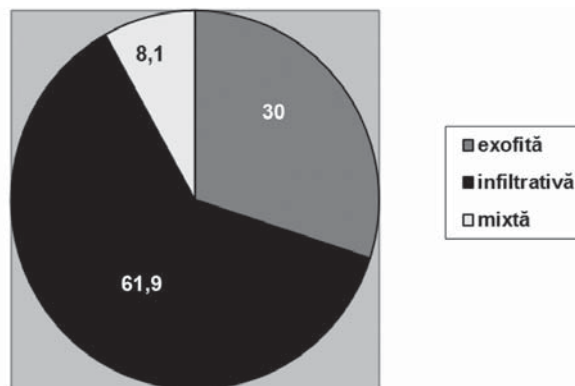


Figura 5. Repartizarea pacienților după forma de creștere a leziunii primare (%)

Examinarea acestei entități patologice a evidențiat ponderea formei infiltrative a tumorilor, aceasta fiind depistată la 99 de pacienți (61,9%). Forma exofită a fost stabilită la 48 de pacienți (30,0%), iar forma mixtă – numai la 13 pacienți (8,1%) (Figura 5).

Examinarea formelor celulare ale tumorilor a identificat mai frecvent leziuni din celule epiteliale (61,9% cazuri). Ponderea leziunilor din celule fuziforme și mixte s-a impus prin cote aproape similare: 19,4% și, respectiv, 20,0%. Mult mai rar s-au depistat tumori din celule nevice (3,1%) și din celule de tip lentigo – 1,9% (Tabelul 2).

Tabelul 2

Formele celulare a leziunilor primare la pacienții cu melanom malign

Forma celulară	Nr.	%
Epiteliale	99	61,9
Fuziforme	31	19,4
Mixte	32	20,0
Nevice	5	3,1
Tip lentigo	3	1,9
Total	160	100

Diametrul tumorii primare nu s-a dovedit drept un factor cu impact notabil asupra prognosticului maladiei, dar acesta este important privind planificarea intervențiilor chirurgicale și reabilitarea pacienților.

Analiza leziunilor primare din punct de vedere a diametrului tumorii primare indică prioritatea numerică a cazurilor cu tumori până la 3,0 cm în diametru (Tabelul 3).

Tabelul 3
Repartizarea pacienților cu melanom malign după diametrul leziunii primare

Diametrul tumorii	Nr.	%
≤ 1	13	8,1
1,1 - 2,0	67	41,9
2,1- 3,0	44	27,5
3,1 - 4,0	22	13,75
≥4,1	14	8,75
Total	160	100

Tumori cu diametrul 1,1–2,0 cm au fost identificate la 67 de pacienți (41,9%), iar cu diametrul 2,1-3,0 cm – la 44 de pacienți (27,5%). Mai rar s-au întâlnit tumori cu diametrul sub 1,0 cm – 13 pacienți (8,1%).

Datele investigațiilor au fost prelucrate computerizat prin metodele de analiză variațională, corelațională, dispersională, descriptivă și discriminantă.

Depistarea factorilor de risc și informativitatea parametrilor studiați pentru diagnosticul diferențial și prognostic s-a efectuat utilizând analiza discriminantă pas cu pas.

Testarea dinamicii parametrilor de grup s-a efectuat prin testul t - criteriu de selecții coerente. Studiul

interacțiunii dintre doi parametri cantitativi diferiți s-a efectuat prin calculul coeficientului de corelație Pirson.

Rezultate. Analiza rezultatelor investigațiilor pacienților cu melanom malign cutanat ne-a permis să evidențiem factorii care influențează, atât prognosticul vital, cât și riscul de progresare a maladiei.

Deja din datele descrise mai sus s-a demonstrat îmbunătățirea ratei de supraviețuire la bolnavii care au suportat tratament crio-chirurgical. Totodată, în acest lot a fost mai mic numărul de pacienți cu progresarea maladiei: 32 *versus* 45.

Unul din factorii care au avut o influență majoră asupra progresării maladiei și prognosticului este stadiul TNM (Tabelul 4). Astfel, la pacienții cu stadiul IIA progresarea maladiei s-a stabilit în 30% cazuri, iar în stadiul IIIC aceasta a atins cota de 81%.

De asemenea, analiza efectuată demonstrează că prezența ganglionilor limfatici afectați influențează concludent riscul progresării MM (Tabelul 4). Rata acestuia este maximă în cazul depistării afectării ganglionilor limfatici multipli (88,24%) și descrește la pacienții cu ganglioni limfatici afectați unici (72,73%). În lipsa ganglionilor limfatici afectați rata de progresare a MM este în medie de 40,77%.

Tabelul 4

Factorii cu impact major asupra progresării și prognosticului pacienților cu melanom malign

Criteriul		Fără progresare		Cu progresare		Total pacienți	χ^2	p
		Nr.	%	Nr.	%			
STADIU	IIA	25	69,44	11	30,56	36	20,987	= 0,001
	IIB	32	64,00	18	36,0	50		
	IIC	20	45,45	24	54,55	44		
	IIIA	0	0	3	100,0	3		
	IIIB	4	25,0	12	75,0	16		
	IIIC	2	18,18	9	81,82	11		
Stadiu	II	77	59,23	53	40,77	130	15,027	< 0,001
	III	6	20,0	24	80,0	30		
Prezența g/l măriți	Lipsește	78	59,09	54	40,91	132	16,376	< 0,001
	Unici	3	22,27	8	72,73	11		
	Multipli	2	11,76	15	88,24	17		
Tratamentul tumorului primar	Crio-chirurgical	48	60,0	32	40,0	80	4,231	< 0,05
	Chirurgical clasic	35	43,75	45	56,25	80		

Alți factori care au influențat incidența progresării MM sunt grosimea tumorii după A. Breslow și nivelul invaziei după W. Clark (Tabelul 5).

Datele obținute atestă o incidență a progresării MM de 33,33% la pacienții cu grosimea tumorii după A. Breslow de 1,1-2,0 mm și 2,1-3,0 mm. La pacienții cu grosimea tumorii de 3,1-4,0 mm și mai mare decât 4,0 mm, incidența progresării MM crește până la 53,66 și, respectiv, 56,92%.

Creșterea nivelului de invazie după W. Clark se impune prin majorarea incidenței progresării MM. Astfel, la pacienții cu nivelul de invazie I nu s-a urmărit progresarea MM, iar la nivelul II, aceasta atinge de acum cote medii de 28,75%. Incidența maximă de progresare a MM se estimează la nivelele de invazie IV și V: 54,35 și 61,29%.

Cu referire la paternul celular al melanomului malign trebuie de menționat superioritatea incidenței progresării maladii în cadrul formei epiteliale a MM: 51,69% (Tabelul 5). Pentru formele nevice și fuziforme incidența progresării MM a fost practic egală: 40-41%. O incidență de 50% a progresării MM s-a constatat la pacienții cu forma mixt-celulară a tumorii, iar pacienții cu forma lentigo nu au avut semnalmente de progresare a maladii.

Forma de creștere a tumorii, de asemenea influențează notabil rata progresării MM (Tabelul 5). De evidențiat în acest context superioritatea incidenței progresării maladii la pacienții cu forma de creștere mixtă a MM: 76,02%. La pacienții cu formele infiltrativă și exofită a MM, progresarea maladii s-a decelat în 46,46% și, respectiv, 53,75%.

Tabelul 5

Entitățile patologice ce au influențat progresarea procesului tumoral

Criteriul		Fără progresare		Cu progresare		Total pacienți	χ^2	p
		Nr.	%	Nr.	%			
Grosimea tumorii în mm A. Breslow	1,1-2,0	10	66,67	5	33,33	15	7,251	> 0,05
	2,1-3,0	26	66,67	13	33,33	39		
	3,1-4,0	19	46,34	22	53,66	41		
	>4	28	43,08	37	56,92	65		
Nivel de invazie după W. Clark	I	1	100,0	0	0	1	7,374	> 0,05
	II	15	71,73	6	28,57	21		
	III	34	55,74	27	44,26	61		
	IV	21	45,65	25	54,35	46		
	V	12	38,71	19	61,29	31		
Forma histologică	Epiteliale	43	48,31	46	51,69	89	3,888	> 0,05
	Fuziforme	18	58,06	13	41,0	31		
	Mixte	16	50,0	16	50,0	22		
	Nevice	3	60,0	2	40,0	5		
	Lentigo	3	100,0	0	0	3		
Forma de creștere a tumorii	Exofită	27	56,25	21	53,75	48	4,796	> 0,05
	Infiltrativă	53	53,54	46	46,46	99		
	mixtă	3	23,08	10	76,02	13		
Ulcerația tumorii	Neulcerată	29	53,70	25	46,30	54	0,109	> 0,05
	Ulcerată	54	50,90	52	49,06	106		

Ulcerația tumorii reprezintă un factor care nu determină concludent riscul progresării MM, dat fiind că la pacienții cu ulcerație și fără rata acesteia s-a consemnat la valori aproape similare: 49,06 și 46,30% (Tabelul 5).

Analiza tumorii primare a pacienților incluși în studiu a avut ca scop evidențierea principiilor de repartizare a entităților morfologice și morfopatologice, precum și unele aspecte ale oncogenezei tumorii.

Au fost apreciate și asemenea criterii importante

pentru oncogeneză, precum fundalul apariției tumorii. Este bine evidențiat rolul nevilor congenitali în apariția MM. La 58,7% din pacienții cu MM s-a constatat evoluția tumorii pe fondalul prezenței în anamneză a nevilor congenitali. În 16,3% cazuri leziunile au apărut pe fond de nev dobândit, tumorul depistat *de-novo* (fără antecedente nevice) a fost în 21,3% cazuri, iar pe fond de displazie melanocitară tip Diubrei - în 3,1% cazuri (Tabelul 6). Deci, apariția melanomului malign pe fond de nev este înregistrată în 75%.

Tabelul 6

Repartizarea pacienților în dependență de fonul local al apariției tumorii primare

Fonul local	Nr.	%
Nev congenital	94	58,7
Nev dobândit	26	16,3
De novo	34	21,3
Displazie tip Diubrei	5	3,1
Cicatrice	1	0,6
Total	160	100

În studiul nostru 26 din lotul general de 160 de pacienți cu MM au decedat în primele 12 luni, ceea ce constituie 16,25%. Cauza deceselor a fost progresarea procesului tumoral, influențată de factorii expuși mai sus. Important de menționat că rata mortalității în primele 12 luni a pacienților cu MM tratați prin crio-electroexcizie a fost net inferioară față de indicele obținut în lotul cu electroexcizie clasică – 6 *versus* 20 de pacienți.

Pentru a evalua empiric prognosticul supraviețuirii și mortalității pacienților cu MM în primele 12 luni am elaborat o formulă matematică bazată pe analiza discriminantă a 7 variabile:

- Stadiul maladiei TNM.
- Abordarea chirurgicală (crio-electroexcizie sau electroexcizie clasică).
- Ulcerație (lipsa sau prezența).
- Sexul.
- Forma celulară a MM (epitelială, fuziformă, mixtă, nevică, lentigo).
- Nivelul de invazie a MM după W. Clark.
- Grosimea tumorii după A. Breslow.

Metoda respectivă poate oferi prognosticul supraviețuirii în 83,33% din cazuri și a decesului pacientului în 85,00% din cazuri. Matematic, problema se reduce la deducerea unui criteriu de discriminare, în baza analizei datelor a două selecții (rata pacienților care au supraviețuit pe perioada analizată în raport cu criteriile de prognostic și pacienții care au decedat, la fel în raport cu aceste criterii), ce permite a atribui un nou element (pacient nou internat) la una din cele

două mulțimi cu o exactitate destul de bună. Folosirea analizei discriminante în prelucrarea datelor statistice referitoare la pacienții tratați ne-a permis să deducem funcția discriminantă propusă mai jos, care constituie esența metodei de prognosticare.

Problema rezolvată de procedeu este obiectivizarea metodei de prognosticare a evoluției în primele 12 luni de la depistarea melanomului malign la pacienții cu stadiul II și III.

Esența metodei constă în efectuarea examenului clinic, paraclinic, cu determinarea criteriilor care în studiu s-au dovedit a avea un rol major în prognosticul tumorii: Stadiul clinic depistat primar, grosimea tumorii apreciate după Breslow, nivelul de invazie Clark, ulcerarea sau lipsa ulcerării leziunii primare, datele citologice a tumorii primare, metoda de tratament aplicată și criocongelarea tumorii preoperatoriu, genul pacientului, iar funcția discriminantă (F) se calculează conform formulei 4.1:

$$F = -6.345 + 1.386 \times ST + 4.768 \times MT - 2.596 \times GP - 3.384 \times U + 0.806 \times CIT + 1.780 \times NI - 1.136 \times GT,$$

unde:

ST – IIa- 1, IIb- 2, IIc- 3, IIIa- 4, IIIb- 5, IIIc- 6 .

MT – Metoda de tratament aplicată: Crio-electroexcizie- 1, excizie- 2.

GP – Genul: B- 1, F- 2.

U – Ulcerația: nu- 0, da- 1.

CIT – Datele celulare: epiteliale- 1, fuziforme-2, Mixte- 3, nevice- 4, lentigo- 5.

NI – Nivel de invazie Clark: I- 1, II- 2, III- 3, IV- 4, V- 5.

GT – Grosimea tumorii Breslow: (mm): ≤ 1 - 1, 1,1-2,0- 2, 2,1-3,0- 3, 3,1-4,0- 4, 4,0< -5.

În cazul în care $F < 0$ se face pronosticul unui efect avantajos de supraviețuire pe această perioadă (cu o exactitate estimată la 83.3%), iar $F > 0$ – a unui efect de agravare cu posibil deces (exactitate estimată în 90%).

Rezultatul constă în creșterea exactității prognosticării evoluției nefavorabile a melanomului malign, datorită utilizării în metoda dată a parametrilor clinici și paraclinici.

La etapa inițială se efectuează examenul clinic fizic primar al pacientului și leziunii primare, anamneza, examinările de rutină pentru a aprecia stadiul preventiv al patologiei care include examenul citologic al amprentelor de pe tumorul ulcerat, excizia tumorului primar ce permite aprecierea nivelului de invazie, grosimii tumorii și forma citologică a melanomului.

Drept indicație pentru utilizarea acestei metode constituie depistarea pacienților cu risc sporit de evoluție nefavorabilă a maladiei în primele 12 luni în scopul întocmirii unei tactici precoce de tratament.

Metoda de prognozare a supraviețuirii pacienților cu MM în primele 12 luni utilizând aceste 7 variabile a fost înaintată la AGEPI pentru brevetare (este înregistrată la AGEPI cu Nr. 864 la 20.11.2012, fiind primită Hotărârea Nr. 7523 din 26.05.2013 de acordare a Brevetului de invenție, Anexa 2).

Evaluarea cauzelor de dezvoltare a melanomului malign sugerate de pacienți:

Motivele sugestive de apariție a melanomului, indicate de pacienți, sunt expuse în Tabelul 7. Majoritatea pacienților (51,9%) nu pot indica o cauză evidentă de apariție a formațiunii. Trauma acută este indicată de pacienți în 40,6% din cazuri, trauma cronică și insolajia – în 4,4 și, respectiv, 3,1% cazuri.

Tabelul 7

Cauzele sugestive ale pacienților privind apariția melanomului

Cauza	Nr.	%
Nu cunoaște	83	51,9
Traumă acută	65	40,6
Traumă cronică	7	4,4
Insolație	5	3,1
Total	160	100

Cel mai des (85,0% din cazuri) pacienții au acuzat creșterea formațiunii tumorale în dimensiuni (Tabelul 8). Ulcerația leziunii a fost semnalată de 55,0% bolnavi, 45,0% au observat schimbarea culorii tumorii, iar în 37,5% din cazuri a fost prezent disconfortul local.

Tabelul 8

Acuzele pacienților care au însoțit evoluția melanomului malign

Acuzele	Nr.	%
Creștere în dimensiuni	136	85,0
Ulcerație	88	55,0
Schimbarea culorii	72	45,0
Disconfort local	60	37,5
Durere	43	8,1
Asimptomatic	3	1,9

Prezența sindromului algic în regiunea afectată a fost semnalată la 8,1% din pacienți, iar în 1,9% din cazuri tumorul a fost depistat ocazional de medici în timpul examinării pentru altă patologie.

Discuții și concluzii: Potrivit criteriilor morfologice de bază utilizate în evaluarea pacientului cu MM datele studiului nostru indică superioritatea numerică a bolnavilor cu: melanom malign ce evoluează din nev (75,0%), pigmentația tumorii (84,4%), nivelul III

de invazie după W. Clark (38,1%), grosimea tumorii după A. Breslow >4,0 mm (40,6%), forma de creștere infiltrativă (61,9%), paternul celular epitelial (61,9%) și diametrul tumorii 1,1-2,0 mm (41,9%).

Factorii care au un impact concludent asupra progresării maladiei și prognosticului vital au fost: stadiul TNM, prezența ganglionilor limfatici afectați, aplicarea criodistrucției preoperatorii, genul pacientului, grosimea tumorii după A. Breslow și nivelul de invazie a tumorii după W. Clark. Criodistrucția preoperatorie asigură fixarea momentană și leziunea ireversibilă a celulelor melanomului malign, ca urmare se minimizează procesul de diseminare.

Impactul crucial pentru prognosticul maladiei și supraviețuirea pacienților îl au metastazele în ganglionii limfatici și în organe. Procesul de diseminare a celulelor maligne din tumorul primar (*i.e.* metastazarea în organe, țesuturi, fluide) poate transforma un tumor de organ într-o boală a întregului organism. Metastazele compromit efectul tratamentului aplicat, de aceea cunoașterea exactă a biologiei acestora și implementarea mijloacelor de prevenire este oportună vizavi de ameliorarea prognosticului post-terapeutic. Metastazarea melanomului malign se efectuează predilect pe calea circulației sanguine, cu toate că debutul diseminării tumorale în marea majoritate a tumorilor maligne se produce pe cale limfatică.

M. Yoffei și R. Curtice (cit. de L. Lazăr) au demonstrat existența unor comunicații directe între venulele de calibru mic și limfaticile aferente ganglionului limfatic [26]. Realizările ultimilor ani, bazate pe studii complexe, duc la concluzia că separarea celor două căi de diseminare limfatică și hematogenă este arbitrară, deoarece între ele există numeroase conexiuni ce le fac inseparabile. Celulele melanomului malign se pot răspândi la distanță pe tronsonul tisular sau în cavități, dar căile majore de metastazare sunt vasele sanguine și/sau limfatice.

Supraviețuirea pacienților cu progresarea melanomului malign depinde de localizarea metastazelor și precocitatea diagnosticării acestora. Metastazele unice în țesuturile moi sunt mai ușor de diagnosticat, de aceea și rezultatele tratamentului lor au fost mai bune. Metastazele în organele interne, la fel ca și metastazele multiple, au de regulă un prognostic sumbru și pot evolua spre deces în termeni foarte restrânși [27, 28, 29].

Aplicarea formulei matematice bazate pe analiza discriminantă a 7 variabile (stadiul maladiei TNM, abordarea chirurgicală, ulcerația, sexul, forma celulară a melanomului malign, nivelul de invazie a melanomului malign după W. Clark și grosimea tumorii după A. Breslow) au o valoare predictivă față de supravie-

țuirea pacienților în primele 12 luni de 83,3%, iar față de decesul în primul an de 90,0%. Avantajul constă în sporirea exactității și obiectivizării prognosticării evoluției nefavorabile sau favorabile la pacienții cu melanom malign în primul an după diagnosticarea maladiei. Metoda propusă permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc sporit de agravare, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți cu corijare la timp a programului terapeutic.

Bibliografie

1. Algazi A.P., Soon C.W., Daud A.L. *Treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects*. În: *Cancer Manag Res*, 2010, vol. 2, p. 197-211.
2. LeBoit P.E., Burg G., Weedon D. et al. *Pathology & Genetics of Skin Tumours. Chapter 2. Melanocytic Tumours*, WHO, IARC, IARC Press, Lyon, 2006, p. 49-119.
3. Miron L., Marinca M. *Oncologie generală*, ed. II, editura UMF, Iași, 2012, 300p.
4. Mereuță I., Iacovlev I., Țurcan S., *Tratamentul chirurgical contemporan al melanomului malign cutanat*, FEPI "INFOHANDI", Chișinău, 2009, p. 5-115.
5. Wurm E.M., Soyer H.P. "Scanning for melanoma". În: *Australian Prescriber*, 2010, vol. 33, p. 150-155.
6. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2010*. <http://www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/cancerfactsfigures/cancer-facts-and-figures-2010> (vizitat 22.03.2012).
7. Ferlay J. et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10*, <http://www.globocan.iarc.fr> (vizitat 15.05.2012).
8. Forsea A.M. et al. *Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities*. În: *Br J Dermatol*, 2012, vol. 5 (167), p. 1124-30.
9. Gershenwald J. E., Soong S., Balch C. M. 2010 TNM Staging System for Cutaneous Melanoma and Beyond. În: *Ann Surg Oncol*, 2010, vol. 17, p.1475-1477.
10. Lens M.B., Dawes M. *Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma*. În: *Br J, Dermatology*, vol. 2 (150), 2004, p. 179-185.
11. Palade V., Cernat V., Gabunea M. ș.a. *Dinamica incidenței melanomului malign în R. Moldova*, În: *INFO-MED*, Chișinău, vol. 2 (20), 2012, p. 48-51.
12. Анисимов В.В., Семилетова Ю.В., Барчук А.С. *Актуальные вопросы хирургического лечения больных первичной меланомой кожи*. În: *Сибирский онкологический журнал*, 2010, № 2, стр. 55-58.
13. Mereuță I., Clim C., Palade V., Doruc A., ș.a., *Tratamentul criochirurgical al melanomului malign din regiunea capului și gâtului, al II-lea Congres Național de Dermatovenerologie cu participare internațională*, Chișinău 7-8 septembrie 2000, p.79.
14. Hantschke M., Bastian B.C., LeBoit P.E. *Consumption of the epidermis: a diagnostic criterion for the differential diagnosis of melanoma and Spitz nevus*. În: *Am J Surg Pathol*, 2004, vol.28, p. 1621-1625.
15. Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S.J. et al. *Final version of the AJCC staging system for cutaneous melanoma*. În: *J Clin Oncol*, 2001, vol. 19, p. 3635-3648.
16. Kesmodel S.B. et al. *Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas*. În: *Ann Surg Oncol*, 2005, vol. 12, p. 449-458.
17. Dickson P. V., Gershenwald J. E. *Staging and Prognosis of Cutaneous Melanoma*. În: *Surg. Oncol. Clin N Am*, 2011, vol. 1 (20), p. 1-17.
18. Balch C.M., Soong S., Ross M.I. et al. *Long-term results of a multiinstitutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm): Intergroup Melanoma Surgical Trial*. În: *Ann Surg. Oncol.* 2000, vol. 7, p.87-97.
19. Palade V., Clim C., Țurcanu Iu. *Melanomul malign. Aspecte clinico-evolutive, tratament și prognostic*. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2007, Nr 4 (13), p. 81-95.
20. Chao C, Martin R. C., Ross M.I. et al. *Correlation between prognostic factors and increasing age in melanoma*. În: *Ann Surg Oncol*. 2004, vol. 11, p. 259-264.
21. Kalady M.F., White R.R., Johnson J.L. et al. *Thin melanomas: predictive lethal characteristics from a 30-year clinical experience*. În: *Ann Surg*, 2003, vol. 238, p.528-535.
22. Schmidt C. R., Panageas K. S., Coit D.G. et al. *An Increased Number of Sentinel Lymph Nodes Is Associated with Advanced Breslow Depth and Lymphovascular Invasion in Patients with Primary Melanoma*. În: *Ann Surg Oncol*, 2009, vol. 16, p. 948-952.
23. Soong S.J. et al. *Predicting survival outcome of localized melanoma: an electronic prediction tool based on the AJCC Melanoma Database*. În: *Ann Surg Oncol*, 2010, vol. 17, p. 2006-2014.
24. Swetter S.M., Ecker P.M., Johnson D.L. et al. *Primary dermal melanoma: a distinct subtype of melanoma*. În: *Arch Dermatol*, 2004, vol. 140, p. 99-103.
25. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J. et al. *Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification*. În: *J Clin Oncol*. 2009, vol.27, p.6199-6206.
26. Lazăr L. *Cancerul Melanomul Malign*, Enciclopedia Oncologică, vol. 17, Cluj-Napoca, 1987, 220p.
27. Демидов Л.В. *Особенности меланомы кожи лицевых локализаций*. În: *Сибирский онкологический журнал*, 2012, № 4, стр. 75-76.
28. ESMO. *Minimum Clinical Recommendation for Diagnosis, Treatment and Follow-up of cutaneous malignant melanoma*. În: *Ann. Oncol.* 2005, (supliment 1), p. 66-68.
29. Francken A.B. et al. *Follow-up schedules after treatment for malignant melanoma*. În: *Br J Surg*, 2008, vol. 95, p. 1401-1407.