

MANAGEMENTUL TRATAMENTULUI MELANOMULUI MALIGN LOCALIZAT

Valeriu Palade¹ – dr. med., Victor Cernat¹ – dr. hab. med., prof. cercet.,
Iulian Țurcanu² – asistent catedra „Oncologie și Hematologie”,
Anastasia Monastârșcaia¹ – medic rezident,
1. IMSP Institutul Oncologic, 2. USMF „Nicolae Testemițanu”
tel.: (+373) 022852644, vlrpalade@gmail.com

Rezumat

Melanomul Malign este consemnat drept cel mai agresiv tumor uman și se impune prin absența unor premise reale de depistare precoce și de profilaxie, evoluție imprevizibilă, precum și prin metode de tratament insuficient de efective. Pentru creșterea eficacității tratamentului melanomului malign cutanat este necesară respectarea unei conduite comune de către toți medicii implicați în procesul de diagnostic și tratament al pacienților cu melanom malign. De aceea, de către noi, a fost elaborat un algoritm de management al melanomului malign care include atât metodele de diagnostic și tratament aplicat, cât și termenii de supraveghere a pacienților după tratament. Schematic este prezentat algoritmul de diagnostic și tratament al melanomului malign elaborat la Institutul Oncologic din Moldova în care sunt specificate abordările managementului complex în funcție de stadiul maladiei. Managementul corect al pacienților cu melanom malign se impune prin beneficii concludente în cadrul rezultatelor tratamentului melanomului malign. În acest context este important de menționat beneficiul argumentat al elaborării managementului melanomului malign pentru fiecare stadiu clinic pe etape.

Cuvinte-cheie: melanom malign, management, diagnostic, tratament

Summary. Management of local malignant melanoma

Malignant melanoma is the most aggressive human tumor, which is characterized by a lack of efficient diagnostic and prevention possibilities, unpredictable evolution and still ineffective treatment. A increase of treatment efficiency of malignant melanoma may be attained if all physicians involved in diagnostic and treatment procedures will respect similar rules of conduct. Thus we propose an algorithm of management of malignant melanoma which includes diagnosis, treatment and patient follow-up. The drawing represents the management of patients with malignant melanoma at the Institute of Oncology, depending on disease stage. Management of malignant melanoma imposes itself due to a increase in treatment efficiency. In this settings the management algorithm is presented step-by-step for each disease stage.

Key words: malignant melanoma, management, diagnosis, treatment

Резюме. Менеджмент лечения локализованных злокачественных меланом

Злокачественная меланома является одной из наиболее агрессивных опухолей человека. Ситуация усугубляется отсутствием реальных предпосылок для раннего выявления и профилактики болезни, непредсказуемой эволюцией и недостаточно эффективными методами лечения. Для повышения эффективности лечения злокачественных меланом кожи необходимо соблюдать общие принципы ведения пациента всеми клиницистами участвующими в диагностике и лечении больного. Поэтому нами, был подготовлен алгоритм менеджмента лечения злокачественных меланом, который включает в себя как диагностику так и применяемые методы лечения и условия наблюдения пациентов после лечения. Схематически показан алгоритм диагностики и лечения злокачественных меланом разработанный в Институте Онкологии Молдовы где указан комплексный подход к ведению больного в зависимости от стадии заболевания. Правильный менеджмент пациентов с меланомой имеет неоспоримое преимущество в лечении меланомы кожи. В этом контексте стоит отметить что алгоритм лечения меланом представлен поэтапно для каждой стадии.

Ключевые слова: злокачественная меланома, менеджмент, диагностика, лечение.

Introducere

Melanomul Malign (MM) este consemnat drept cel mai agresiv tumor uman și se impune prin absența unor premise reale de depistare precoce și de profilaxie, evoluție imprevizibilă, precum și prin metode de tratament insuficient de efective. Cuantificarea acestui fenomen în societatea modernă este doar parțial reflectată de statisticele de incidență și mortalitate [3].

Această tumoră cutanată are frecvent o evoluție fulminantă spre deces indispensabilă de statusul cli-

nic și tratamentul aplicat, dar sunt cunoscute și cazuri de involuție spontană. Evoluția progresivă a morbidității MM cutanat pe toate meridianele condiționează actualitatea cercetărilor acestei maladii vicioase. A fost înregistrată o dublare a incidenței melanomului malign pe parcursul unui deceniu la anumite grupuri de vârstă în unele regiuni ale globului [9, 21, 31]. În Republica Moldova, de exemplu, numărul de cazuri de MM depistate anual a crescut de la 53 pentru an. 1999 până la 105 pentru an. 2011.

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

Diferiți autori susțin că de la 1% până la 4% din totalitatea tumorilor maligne ale organismului uman aparțin MM. Aproximativ 79000 de bărbați și 81000 de femei au fost diagnosticate cu MM în 2002 la nivel mondial, dintre care 80% au avut loc la populațiile predominant albe din America de Nord, Australia, Noua Zeelandă și Europa [24].

Conform datelor Comitetului American de monitorizare a cancerului ponderea MM în structura tumorilor primare cutanate constituie 2,5-10% [17]. Rata de creștere a incidenței MM în SUA este cea mai înaltă din totalitatea de cancere, sporul anual constituind aproximativ 5% [25]. În Uniunea Europeană se atestă o incidență de 3-5 cazuri la 100 mii locuitori, iar în țările mediteraneene ajungând până la 12.

Din multiplele forme anatomopatologice de cancer de piele, MM nu reprezintă decât 2-5%. Cu toate acestea, MM se face răspunzător de 79% din decese cauzate de neoplazii cutanate. Melanomul constituie în multe țări o problemă de sănătate publică, pentru că incidența sa a crescut în mod constant în ultimii 30 ani, cu o rată anuală de 3-7% pentru populația Europeană de ambele sexe (Figura 1) [18, 22].

În Republica Moldova anual se înregistrează 80-110 cazuri de melanom malign. Incidența prin această maladie pentru anul 2011 este 2,9 la 100 000 locuitori ce reprezintă 105 cazuri noi. Din datele expuse constatăm o creștere a incidenței și în Republica Moldova cu o dublare la 13 ani. De asemenea a crescut și ponderea MM în structura morbidității oncologice, având o creștere de la 1,0% în 1999 până la 1,3% în 2011. Aceasta demonstrează, că creșterea ratei de incidență a MM este mai mare decât elevarea incidenței altor maladii oncologice [4, 5].

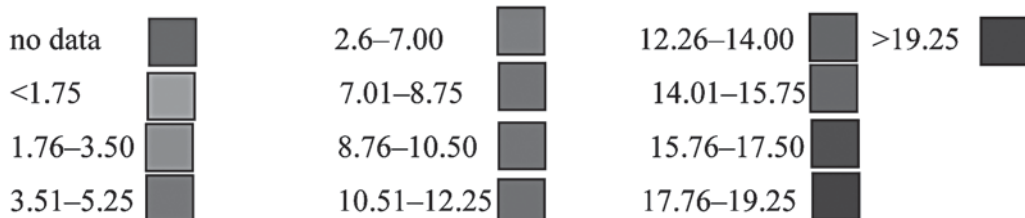
Mortalitatea prin MM, pe aceeași perioadă, de asemenea a crescut, dar rata de creștere este mai mică și constituie circa 26%.

Din datele prezentate este evident că melanomul este o problemă și pentru Republica Moldova. Creșterea incidenței și mortalității prin MMC impune studiarea profundă și multilaterală a acestei vicioase maladii, pentru aplicarea noilor tehnologii și a perfectă arsenalul în diagnosticul precoce, ameliorarea posibilităților de tratament precum și managementul adecvat individual sunt opțiunile principale privind reducerea ratei mortalității pacienților cu MM [5].

Diagnosticul la stadiile timpurii ale MM permite tratamentul radical și poate, astfel, asigura un prognostic favorabil al maladii. Examenul citologic al amprentelor de pe tumorul ulcerat sau puncția cu ac



Fig. 1. Incidența prin Melanom Malign la 100.000 locuitori*



*Worldwide Incidence for Melanoma of the Skin-Statistics from GLOBOCAN, 2008

subțire a tumorii este cea mai informativă metodă de diagnostic până la intervenția chirurgicală.

Desigur istoricul și examinările fizice rămân opțiuni destul de importante în suspectarea MMC: diagnosticarea prin folosirea numai datelor clinico-fizice este posibilă în aproximativ 90%. Diagnosticul corect al MM pe baza metodei de citologie se reușește în 94% cazuri [7].

Din punct de vedere clinic este vehiculată opinia potrivit căreia MM poate fi recunoscut când leziunea are o grosime de peste 4,0 mm. Termografia, implementată aproape 25 de ani în urmă, rămâne și astăzi una din tehnicile pe larg utilizate în diagnosticul MM. [2].

Informații valoroase se obțin și prin intermediul dermatoscopiei, efectuate la o mărire de 10-30 ori. În ultimul timp se folosește microdermatoscopia (x150) și scopia fluorescentă. La baza acestor metode se folosește efectul dermatoscopiei epiluminiscentă. Înalt

informativă s-a dovedit a fi metoda de dermatoscopie fluorescentă cu acid 5-aminolevulinic, care micșorează marja erorii diagnostice de 2 ori [7, 9].

Evident că aplicarea progreselor tehnico-metodologice în diagnosticul MM vor permite clinicienilor abordări explorative prompte și precise la nivel celular și molecular.

Luând în vedere caracteristicile clinice, morfologice și consecințele cosmetice, tratamentul chirurgical al MM capului și gâtului solicită valori individuale de dimensionare a exciziei tumorii primare.

Stadializarea oficială a cancerului este un suport de furnizare clinicienilor și pacienților informații de pronostic, elaborare a strategiilor de tratament, precum și conducere și analiză a studiilor clinice.

Clasificarea tumorilor în baza criteriilor etiologice și patogenetice nu este aplicabilă în stadiul actual al cunoștințelor. Reperele fundamentale utilizate în clasificarea tumorilor se impun prin rezultatele histo-

Tabelul 1

Clasificarea Melanomului Malign cutanat adoptată de AJCC în 2009, ediția a 7-a

American Joint Committee on Cancer				
7-th edition				
Stadierea	melanomului	malign	cutanat	
Tumorul primar- T Tx- tumorul primar nu poate fi evaluat T0- nu există dovezi de tumor primar Tis- melanoma <i>in situ</i> T1- ≤1, a.neulcerat, mitoze < 1/mm ² b.ulcerat, mitoze ≥ 1/mm ² T2- 1,01-2,0 a. neulcerat, b. ulcerat T3- 2,01-4,0 a. neulcerat, b. ulcerat T4- > 4,0 a. neulcerat, b. ulcerat Ganglionii limfatici regionali- N Nx- g/l reg. nu pot fi evaluați N0- metastaze regionale nu au fost detectate N1- 1 nodul a. micrometastaz b. macrometastaz N2- 2-3 noduli a. micrometastaze b. macrometastaze c. în tranzit sau sateliți fără noduli metastatici N3- 4 sau mai mulți noduli ori în tranzit sau sateliți cu noduli metastatici Metastaze la distanță- M M0- metastaze la distanță nu s-au depistat M1a- metastaze în derm, subcutan sau g/l la distanță, LDH- normal M1b- Metastaze în plămân, LDH- normal M1c- Metastaze în orice organ localizată sau metastaze la distanță combinat cu LDH- crescut	Stadiul 0	Tis	N0	M0
	Stadiul IA	T1a	N0	M0
	Stadiul IB	T1b	N0	M0
		T2a	N0	M0
	Stadiul IIA	T2b	N0	M0
		T3a	N0	M0
	Stadiul IIB	T3b	N0	M0
		T4a	N0	M0
	Stadiul IIC	T4b	N0	M0
	Stadiul IIIA	T1-4a	N1a	M0
		T1-4a	N2a	M0
	Stadiul IIIB	T1-4b	N1a	M0
		T1-4b	N2a	M0
		T1-4a	N1b	M0
		T1-4a	N2b	M0
	Stadiul IIIC	T1-4a	N2c	M0
		T1-4b	N1b	M0
		T1-4b	N2b	M0
	Stadiul IIIC	T1-4b	N2c	M0
		AnyT	N3	M0
Stadiul IV	Any T	Any	M1	
		N		

logice și reprezintă elementul de bază pentru majoritatea clasificărilor actuale.

AJCC a extins foarte mult organizarea bazelor de date acumulate pe un lot de aproximativ 60.000 de pacienți din 17 centre de cancer din toată lumea pentru finalizarea emiterii recomandărilor ediției a 7-a.

Clasificarea tumorilor în baza criteriilor etiologice și patogenetice nu este aplicabilă în stadiul actual al cunoștințelor. Reperetele fundamentale utilizate în clasificarea tumorilor se impun prin rezultatele histologice și reprezintă elementul de bază pentru majoritatea clasificărilor actuale.

AJCC a extins foarte mult organizarea bazelor de date acumulate pe un lot de aproximativ 60.000 de pacienți din 17 centre de cancer din toată lumea pentru finalizarea emiterii recomandărilor ediției a 7-a.

Principalele caracteristici ale recomandării sistemului TNM conform clasificăției aprobate în ediția a 7-a a AJCC sunt:

1. Grosimea tumorii și ulcerația continuă să consemneze criteriile oportune pentru a defini stadiul „T” al melanomului.

2. Rata de mitoză a tumorii primare este un predictor important al supraviețuirii pacientului (T_1).

3. Prezența micrometastazelor ganglionare poate fi determinată fie H&E sau imunohistochimic.

4. Nu există nici un prag inferior de evaluare a tumorii pentru a defini prezența de metastaze în ganglionii limfatici regionali.

5. Categoria „M” continuă să fie diferită, potrivit localizării metastazelor la distanță.

6. Estimările de supraviețuire pentru pacienții cu Mt regionali intralimfatici dovedesc evoluția mai favorabilă decât alte localizări.

7. Este conturată definiția de microsatelit drept orice cuib din celule metastatice 0,05 mm D, care sunt în mod clar separate prin derm normal și la o distanță de cel puțin 0,3 mm (N_{2c}).

8. A fost clarificat melanomul fără focar primar cunoscut, astfel că boala care rezultă dintr-un g/l, piele sau țesut subcutanat să fie clasificată în stadiul III.

9. Au fost clarificate definițiile tumorii primare, ulcerației, ratei de mitoză și microsateliților.

10. Ganglionii santinelă rămân compartimentul important în managementul MM, urmând să fie evaluați la pacienți cu stadiul IB și II pentru identificarea formelor oculte de g/l regionali ale stadiului III [12, 19].

Ediția a 7-a a stadializării melanomului malign adoptată în decembrie 2009 a intrat în vigoare din ianuarie 2010. Categoriile TNM sunt reprezentate în Tabelul 1 [10].

În viitor un model standard de stadializare și pronostic al melanomului malign va fi elaborat și im-

plementat cu scopul de a prezice cu exactitate riscul pentru ganglionul limfatic afectat sau boala metastatică la distanță. Acest model va conține asocieri și combinații de paterne clinice, morfopatologice, precum și noi variabile moleculare (multe din care le determinăm în prezent) cu conotații de markeri specifici [12, 14].

Concluzia principală a examinării factorilor de pronostic 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 etiopatogenetici 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.

Cu toate acestea, chirurgia rămâne tratamentul de elecție pentru MM localizat. Managementul este uneori limitat de localizarea anatomică, mărimea tumorii sau prezența afecțiunilor interne, în special, la persoanele în vârstă sau când intervenția poate conduce la insuficiențe cosmetice.

Luând în vedere caracteristicile clinice, morfologice și consecințele cosmetice, tratamentul chirurgical al MM capului și gâtului solicită valori individuale de dimensionare a exciziei tumorii primare. Este evident că pentru melanoamele situate în aceste regiuni nu se poate aplica principiul exciziei largi, datorită distanțelor mici dintre două elemente anatomiche importante (P. Banzet). Din acest motiv se anunță prioritar ca marginea extremă a exciziei să fie <2,5 cm. Tratamentul chirurgical al melanoamelor plasează pe regiunea capului și gâtului impune chirurgilor și cunoștințe ample în domeniul chirurgiei plastice și reconstructive.

Locația MM pe trunchi și pe membre de asemenea poate aduce uneori provocări esențiale chirurgilor, chiar dacă dimensiunile suprafețelor în majoritatea cazurilor sunt suficiente pentru închiderea primară a defectelor post tumorale. Prin urmare singura modalitate terapeutică care poate crește supraviețuirea pacienților cu MM localizat, este chirurgia adecvată adresată leziunii primare și la necesitate a ganglionilor limfatici regionali [1, 4].

O altă dilemă controversată rămâne anestezia în cadrul tratamentului chirurgical al MM, deoarece anestezia local-infiltrativă ar putea fi un factor de inducere a diseminării celulelor tumorale (Pitt T., 1977), fapt ce justifică recomandarea anesteziei generale, utilitatea căreia a fost confirmată în mai multe studii.

Totuși, C. Balch și colab. (1979) consideră că în

cazul MM cu grosimea mai mică de 2 mm poate fi aplicată anestezia local-infiltrativă. Anestezia locală uneori se aplică și în cazurile pacienților cu patologie concomitentă gravă la care riscul anesteziei generale depășește pericolul patologiei primare [1, 2, 3, 9].

Conceptul limfodiseției ganglionilor limfatici regionali este unanim acceptat. Obiectivul care evocă multe discuții este determinat de abordarea chirurgicală a ganglionului limfatic. În acest context, pe prim plan apar controversile legate de „limfodisețiile profilactice”, mai corect limfadenectomia pe ganglionii regionali clinic negativi. Discuțiile despre necesitatea limfadenectomiei profilactice au decurs cu argumente bazate pe studii aprofundate. Susținătorii acestei intervenții (G.Karacousis, F.Eliber, R.Humphrey, A. Barciuc ș.a.) înaintează drept argument descoperirea metastazelor și micrometastazelor ganglionare în 5-75% cazuri de limodiseții profilactice. Adepții limfadenectomiei suspendate (U.Veronezi, D.Kapelanski, A.Paces) sunt de părerea că limfadenectomia poate fi temperată până la apariția clinică a ganglionilor limfatici afectați tumoral. Argumentul adus de ei constă în rata de supraviețuire fără diferențe semnificative [1, 2, 3, 9].

În ultimii 20 de ani, când D.Morton și colab. au introdus noțiunea de ganglion santinelă și biopsia lui, metoda a fost pe larg acceptată ca metodă standard de aur pentru managementul g/l regionali [20]. După excizia locală largă a tumorii primare, localizările comune de recurență sunt ganglionii limfatici regionali. Identificarea nodulului santinelă care primește drenajul limfatic direct de la tumoră îmbunătățește precizia de așteptare și tratamentul ulterior [20]. Această alternativă minim invazivă a diseției limfatice a redus semnificativ numărul de pacienți supuși limfadenectomiei inutile. D.Morton și colab. au ajuns la concluzia că biopsia GS are valoare de prognostic pentru MM și ameliorează supraviețuirea în rândul pacienților cu GS pozitiv [26, 30]. Este important că starea bazinului limfatic regional poate fi evaluată fără a fi nevoie de limfadenectomii electivă [27, 29]. Introducerea metodei de depistare și biopsie a GS a modificat notabil nu numai managementul clinic și tratamentul chirurgical al MM, dar și percepția noastră asupra anatomiei căilor limfatice și modelelor de drenaj limfatic, precum și biologia MM. Ganglionul santinelă este utilizat pentru identificarea candidaților la terapia adjuvantă și fără utilizarea de rutină a diseției ganglionilor limfatici regionali la pacienții cu bazinele de drenaj normale [15].

Recent UICC a adoptat recomandările criteriilor de selecție pentru efectuarea biopsiei GS. Acestea sunt leziunile cu o grosime a tumorii mai mare de 0,75 mm, precum și toate leziunile cu ulceratie sau

nivelul IV de invazie. Unii autori recomandă includerea biopsiei GS pentru toate leziunile plasate în regiunea capului și gâtului [17, 27, 29]. Creșterea grosimii melanomului primar sau sporirea nivelului de invazie după W.Clark, precum și prezența ulceratiei asociate cu un risc crescut de GS pozitivi, au servit drept suport pentru recomandarea fezabilității acestei proceduri diagnostice [13, 23].

Material și metode:

Opiniile mai multor specialiști, dermatologi, chirurghi și oncologi privind tratamentul MMC, nu sunt împărțite la justificarea aplicării cât mai precoce a tratamentului chirurgical adecvat. Termenul precoce se referă la intervenția chirurgicală aplicată în stadiul I și II, când boala este localizată, iar respectarea marginilor de rezecție laterală și profundă sugerată de datele trialurilor se anunță oportună și în prezent [7, 28]. Tratamentul chirurgical se adresează atât tumorii primare, cât și metastazelor, în special celor din ganglionii regionali. În cazul estimării metastazelor în organe se aplică rezecția parțială și/sau chimio- și radioterapia.

Pentru creșterea eficacității tratamentului MMC este necesară respectarea unei conduite comune a managementului în tratamentul melanomului de către toți medicii implicați. În acest scop am elaborat Protocolul Clinic Național - *Melanomul Malign Cutanat*, aprobat de către Ministerul Sănătății RM prin ordinul Nr. 130 din 20.02.2012 [4]. În Protocolul dat sunt ghidate acțiunile medicilor întreprinse la toate etapele managementului complex al MMC: de la depistarea maladiei de către medicul de familie până la serviciul terțiar acordat în Institutul Oncologic. De asemenea, sunt incluse atât metodele de diagnostic și tratament aplicat, cât și evaluarea rezultatelor, supravegherea pacienților după tratament. În cadrul protocolului a fost definitivat un ghid de conduită pentru pacienți.

Având la bază Protocolul Clinic Național al MMC, precum și recomandările recente ale unor instituții mondiale importante ca OMS, AJCC, NCCN și alte surse, a fost elaborat algoritmul de diagnostic și tratament al Melanomului Malign localizat primar ca parte a managementului tratamentului MMC primar localizat, conform căruia se realizează tratamentul MM [4, 25].

Melanomul Malign este o tumoră agresivă cu un impact notabil atât pentru metastaze limfatice regionale, cât și hematogene. Prezența tumorii în g/l regionali este un indicator puternic de prognostic analogic indicelui de grosime a tumorii sau numărului de ganglioni limfatici implicați în metastaze, inerente luate de AJCC ca bază în cadrul elaborării ultimei clasificări TNM [12]. În raport cu grosimea tumorii există și un gradient corespunzător al supraviețuirii - 95%

pentru tumorile sub 0,75 mm grosime, 68% pentru melanoamele cu grosime între 0,75 și 1,5 mm, 55% pentru tumorile cu grosime între 1,5 și 3 mm și 20% pentru melanoamele cu grosimea mai mare decât 3 mm (după A. Breslow) [3, 12, 16].

Schematic mai jos este prezentat algoritmul de diagnostic și tratament al MM elaborat la Institutul

Oncologic din Moldova în care sunt specificate abordările managementului complex în funcție de stadiul maladiei (Figura 2). Este relatată indicația privind aplicarea criodestrucției focarului primar tumoral, precum și a biopsiei ganglionului limfatic santinelă la pacienții cu MM localizat. Sunt incluse atât aspectele terapiei adjuvante și paliative (chimio-, radio- și

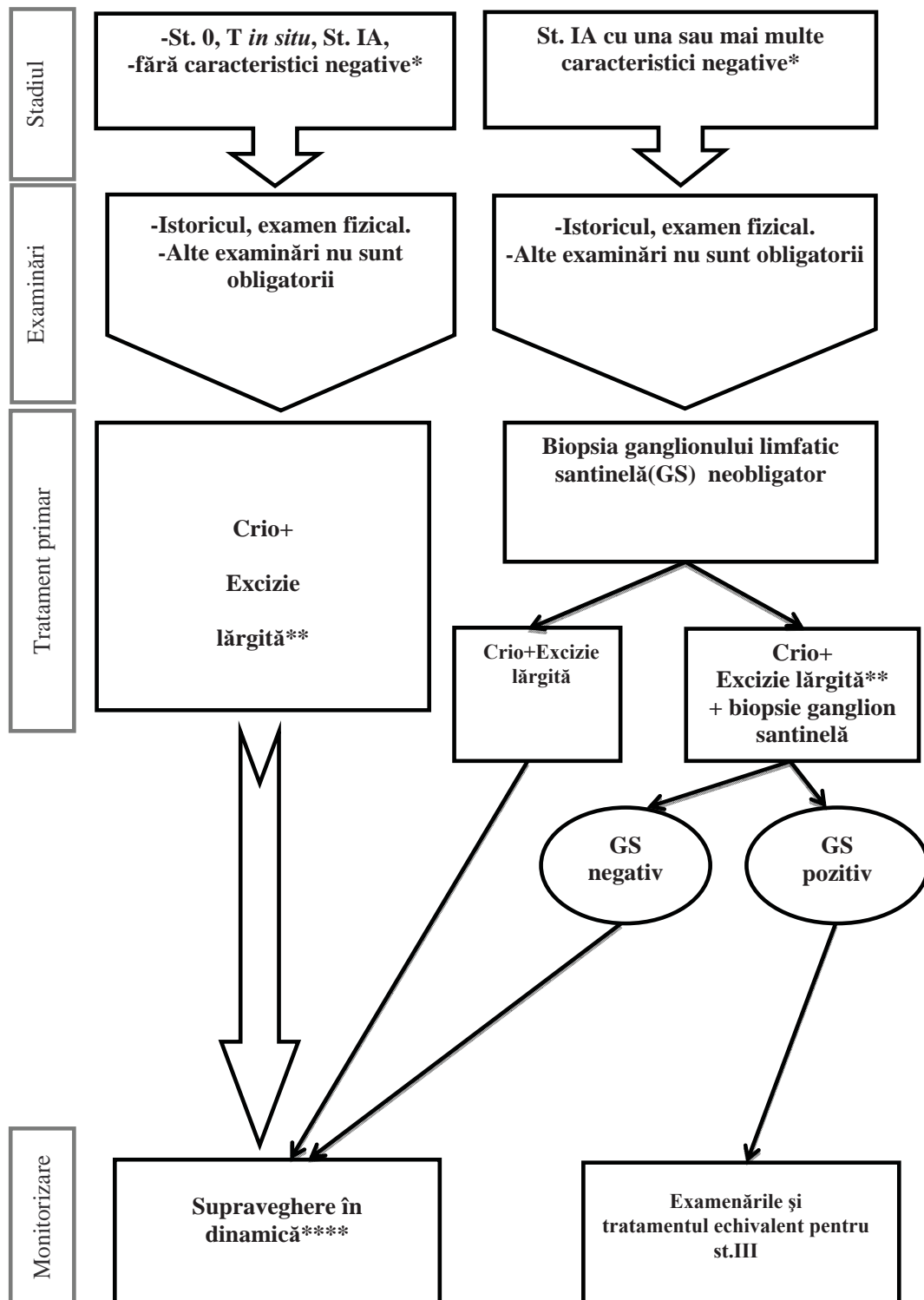
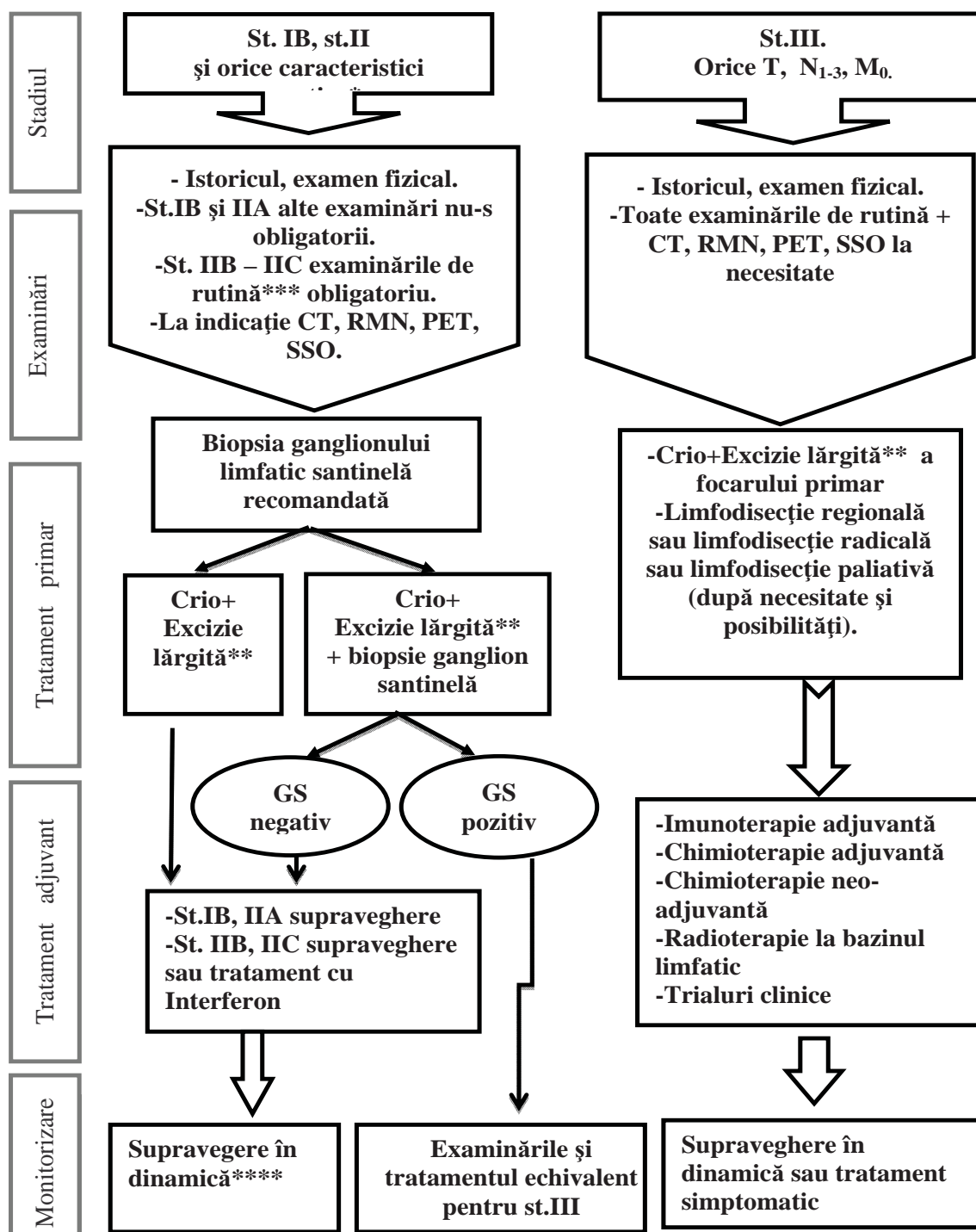


Fig. 2. Algoritmul de diagnostic și tratament al MM cutanat localizat primar

Fig. 2. Prelungire



*Adverse caracteristici negative: grosime ≥ 0.75 mm, invazie limfovasculară, nivel Clark IV, marjă pozitivă profundă.
 Excizie lărgită: Marja de siguranță pentru MM in situ, grosime < 1.0 mm – 1.0 cm, 2.1mm-3.0mm – 2.0-3.0 cm, 3,1< mm – 3.0-5.0cm. *Examinările de rutină: clinice, biochimice, radiologice, endoscopice, sonografice. ****Supraveghere: 5 ani la grosimea < 1.5 mm și 10 ani celelalte cazuri. Vizita la oncolog fiecare 3 luni primii 2 ani, apoi la 6-12 luni.

imunoterapie), cât și ale tacticii de supraveghere a pacientului.

Diagnosticul la stadiile timpurii ale MM permite tratamentul radical și poate, astfel, asigura un prognostic favorabil al maladiei. Desigur istoricul și

examinările fizice rămân opțiuni destul de importante în suspectarea MM [7]. De menționat la această conotație semnificația faptului, că mai mult de 90% de oameni au pe piele variate formațiuni pigmentate (nevi), care sunt asemănătoare cu MM. De aceea una

din problemele actuale ale oncodermatologului este perfectarea metodelor de diagnostic timpuriu al melanomului.

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

Rezultatele diverselor studii în acest domeniu au condus la concluzia că șansele de supraviețuire a unui purtător de melanom malign depind de o serie de factori cum ar fi: sexul, vârstă, localizarea, aspectul macroscopic, stadiul clinic, tipul histologic, indicele mitotic, nivelul invaziei, dimensiunea tumorii și nu în ultimul rând de managementul corect aplicat.

Aplicarea noilor tehnologii și ameliorarea posibilităților de tratament sunt opțiunile principale privind reducerea ratei mortalității pacienților cu MM.

Rezultate și concluzii:

Melanomul Malign este cel mai periculos tip de cancer de piele, acesta reprezentând în fond și cauza principală de deces în structura afecțiunilor pielii. Malignitatea acestei tumori depășește cu mult agresivitatea altor maladii maligne, fiind caracteristice atât evoluțiile de debut imprevizibile ale leziunii primare, cât și progresările fulminante la nivelul bazinelor limfatice și apariția metastazelor la distanță în organe, oase și țesuturi moi.

Experiența ultimilor ani a demonstrat că tratamentul chirurgical corect aplicat unui bolnav în stadiul incipient al bolii, când tumorul nu a depășit 1,0 mm în grosime, poate oferi o rată de supraviețuire la 5 ani de circa 90,0%. Dar, spre regret, depistarea melanomului la stadiile incipiente rămâne o problemă dificilă în pofida progreselor realizate la acest capitol pe parcursul ultimelor decenii. Incontestabil, studiile complexe ce se realizează în toată lumea asupra tuturor aspectelor acestei maladii vicioase, vor conduce la concluzii importante privind opțiunile tratamentului adecvat. Vectorii principali consemnează desăvârșirea metodelor de tratament deja utilizate și revendicări fundamentale actuale, inclusiv pe palierul morfolopatologic și imunologic.

Chirurgia este o modalitate hotărâtoare de tratament al MM, care și astăzi rămâne mijlocul primordial de vindecare a pacienților afectați. În general, scopul intervenției chirurgicale include rezechția completă a neoplaziei (*i.e.* margini negative), dar și stadializarea intraoperatorie adecvată a leziunii primare și ganglionilor regionali. Tratamentul chirurgical cuprinde posibilități efective și procedee curative nu numai des-

tinat focarului tumoral primar, dar și metastazelor, atât locoregionale, cât și celor la distanță [6, 8].

Criochirurgia este tratată ca o metodă de sinestătătoare de tratament al MM atât în Republica Moldova, cât și în alte țări ale Europei și SUA. De obicei metoda este utilizată la tratamentul formelor *in situ* și a melanoamelor maligne cu stadiul IA, precum și drept o metodă de tratament paliativ la pacienții cu tumori în stadii terminale. Uneori este folosită ca metodă de elecție pentru tratamentul MM și în alte stadii la pacienții cu patologii concomitentă gravă, unde riscul intervenției chirurgicale depășește riscul patologiei primare [4].

Metoda de identificare (implementată în Republica Moldova prin utilizarea sol. de Albastru Metilen, 0,5%) și biopsie a ganglionului limfatic santinelă permite optimizarea managementului chirurgical al MM.

Mai multe studii au sugerat beneficiul de supraviețuire a pacienților cu MM după limfadenectomie justificată prin decelarea în cadrul biopsiei a GS pozitivi.

Metoda de identificare și biopsie a GS poate oferi rezultate cu valoare predictivă asupra supraviețuirii [11, 23].

Așadar, managementul corect al pacienților cu Melanom Malign se impune prin beneficii concludente în cadrul tratamentului pacienților cu MM. În acest context este important de menționat beneficiul argumentat al elaborării managementului MM pentru fiecare stadiu clinic pe etape prin:

- Prevenirea recidivei locale
- Reducerea incidenței metastazelor locoregionale și în organe, precum și creșterea perioadei lor de apariție.
- Creșterea ratei de supraviețuire la distanța de 5 și 10 ani, precum și a perioadei medii de supraviețuire.

Sunt cercetate noi aspecte propice ameliorării și perfectării diagnosticului precoce, bazate în primul rând, pe cunoașterea histogenezei acestei maladii. Se implementează noi metode de tratament pentru a ameliora concludent rata de supraviețuire a pacienților cu MM, precum și incidența progresării maladii.

Bibliografie

1. Lazăr L. Cancerul Melanomul Malign, Enciclopedia Oncologică, vol. 17, Cluj-Napoca, 1987, 220 p.
2. Mereuță I., Iacovlev I., Țurcan S., Tratamentul chirurgical contemporan al Melanomului Malign cutanat, FEPI "INFOHANDI", Chișinău, 2009, p. 5-115.
3. Miron L., Marinca M. Oncologie generală, ed. II, editura UMF, Iași, 2012, 300 p.
4. Palade V., Țâbârnă G., Marandiuc A. Protocolul clinic național Melanomul Malign Cutanat, http://ms.md/_fi

les/11160-161.%2520Melanom%2520malign%2520cutanat.pdf (vizitat 20.06.2012).

5. Palade V., Cernat V., Gabunea M. ș.a. Dinamica incidentei Melanomului Malign în R. Moldova, În: INFO-MED, Chișinău, vol. 2 (20), 2012, p. 48-51.

6. Sandru A., Bordea C. ș.a. Actualități în tratamentul chirurgical al Melanomului Malign cutanat. În: Chirurgia, 2011, vol.3 (106), București, p.301-308.

7. Демидов Л.В., Утяшев И.А. Хирургическое лечение меланомы кожи, În: Практическая онкология, 2012, № 2 (13), стр. 125-134.

8. Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Москва, 2010, стр. 294-301.

9. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. - 4-е изд. перераб. и доп., Москва, «Медицина», 2000, стр. 59-79.

10. AJCC Cancer Staging Hand-book: TNM Classification of Malignant Tumors, 7th-edition. New York, Springer-Verlag, 2010.

11. Ariyan C., Brady M. S. et al. Positive Nonsentinel Node Status Predicts Mortality in Patients with Cutaneous Melanoma. În: Ann Surg Oncol, 2009, vol.16, p. 186–190.

12. 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.

13. Carlson G.W., Murray D.R., Lyles R.H. et al. Sentinel lymph node biopsy in the management of cutaneous H&N melanoma. În: Plast Reconstr Surg, 2005, vol. 115, p. 721–728.

14. 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.

15. Conway W. C., Faries M. B., Nicholl M. B. et al. Age-Related Lymphatic Dysfunction in Melanoma Patients. În: Ann Surg Oncol, 2009, vol. 16, p. 1548–1552.

16. 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.

17. ESMO. Minimum Clinical Recommendation for Diagnosis, Treatment and Follow-up of cutaneous malignant melanoma. În: Ann. Oncol. 2005, (supliment 1), p. 66-68.

18. Ferlay J. et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10, <http://www.globocan.iarc.fr> (vizitat 15.05.2012).

19. 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.

20. Hennessy S. A. et al. A Triangular Intermuscular Space Sentinel Node in Melanoma, With Axillary Lymphatic Drainage. În: Ann Surg Oncol, 2010, vol. 17, p.2465–2470.

21. Holterhues C. Trends in incidence of cutaneous malignant melanoma in Europe: analysis of population based cancer registry data, În: Melanoma Research, 2010, vol. 20, p. e3.

22. 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.

23. Leong S.P., Accortt N.A., Essner R. et al. Impact of sentinel node status and other risk factors on the clinical outcome of head and neck melanoma patients. În: Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, vol. 132, p.370–373.

24. Markovic S.N., Erickson L.A., Rao R.D. et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. În: Mayo Clin Proc, 2007, vol. 82, p. 364–380.

25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.2. 2009. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf (vizitat 18.04.2012).

26. Richard L., White Jr. Factors Predictive of the Status of Sentinel Lymph Nodes in Melanoma Patients from a Large Multicenter Database. În: Ann Surg Oncol, 2011, vol. 18, p. 3593–3600.

27. Rondelli F. et al. Prognostic role of sentinel node biopsy in patients with thick melanoma: a meta-analysis. În: J Eur Acad Derm Ven, 2012, vol. 5 (26), p. 560-565.

28. Rondelli F. et al. Prognostic role of sentinel node biopsy in patients with thick melanoma: a meta-analysis. În: J Eur Acad Derm Ven, 2012, vol. 26 (5), p. 560-565.

29. Sondak V.K., Marzban S., Rich C.J. et al. Identification of melanoma sentinel nodes with Lymphoseek: phase III clinical trial results at Moffitt Cancer Center (Abstract P250). În: Ann Surg Oncol, 2010, vol. 17 (17), p. 111.

30. Walczuk B., Turner R., Wojnarowska F. Malignant melanoma. În: Cancer Treat Res, 2009, vol. 146, p. 311-322.

31. Wurm E.M., Soyer H.P. „Scanning for melanoma”. În: Australian Prescriber, 2010, vol. 33, p. 150–155.