

- a) formarea defectului romboid și transcrierea lamboului;
- b) lamboul este indentic transcris cu defectul posttumoral, este efectuată mobilizarea;
- c) închiderea defectului.

Formele sclerozante necesită o margine de excizie până la 1 cm:

- Este necesar controlul histologic al tumorilor excizate, al marginilor și bazei tumorii.
- Variantă: chirurgia micrografică.

Crioterapie: profundă a întregii tumori, cu azot lichid. Se recomandă numai în formele de carcinom bazocelular superficial.

Curetajul tumorii și electrocauterizarea bazei pentru tumorile mai mici de 1 cm și pentru formele superficiale; lipsește controlul histologic al marginilor, vindecare prelungită, rezultate cosmetice mai puțin satisfăcătoare decât la metoda chirurgicală.

Radioterapie: doze fracționate de 3-5 Gy până la doza totală de 50-60Gy; rezultate estetice bune, dar se recomandă doar persoanelor vârstnice, celor care refuză tratamentul chirurgical.

Bibliografie selectivă

1. H.Weerda, *Kompendium plastisch-rekonstruktiver*. Eingriffe im Gesichtsbereich, 2003, pp 55-57.
2. *Ghid de diagnostic și tratament pentru carcinomul epitelial cutanat Carcinomul bazocelular/ epiteliomul bazocelular/ bazaliomul.*
3. Gh. Țîbîrnă, *Ghid clinic de oncologie*. Editura „Universul”, Chișinău, 2003.
4. *Anuarul statistic Institutul Oncologic al Republicii Moldova*. Departamentul statistică 2000-2005.

Rezumat

În perioada anilor 2000- 2005 au fost diagnosticați 38 de bolnavi cu carcinom bazocelular al pleoapelor st. I, II, III. La 8% bolnavi s-a efectuat tratament radioterapic, la 5,6% tratament crioterapic, la 86,4% tratament chirurgical cu / sau fără plastia defectului posttumoral prin diverse tipuri de lambouri regionale.

Summary

Between 2000- 2005 in Institute of Oncology of Republic of Moldova were diagnosed 38 primary patients having basocelular carcinoma of the eyelids of. I, II, III stadiums of the process A In 8% of cases we used radioterapeutic treatment, in 5,6 %- criotherapeutical treatment, in 86,4 % - surgical treatment with or without plastic reconstruction of the posttumoral defect using various types of skin regionally flaps.

MELANOMUL MALIGN-ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE, TRATAMENT ȘI PRONOSTIC

Valeriu Palade, oncolog-chirurg, **Constantin Clim**, dr. în medicină,
Iulian Țurcanu, medic rezident, Institutul Oncologic din Moldova

Melanomul malign a fost definit ca neoplazie a sistemului melanocitar, întâlnită mai frecvent la nivelul pielii, unde celulele melanice formează un strat continuu, neîntrerupt pe toată suprafața corpului. Melanocitele producătoare de pigment (melanina) se mai găsesc în cavitatea bucală, porțiunea nazală a faringelui, în esofag, urechea internă, ochi, leptomeninge, mamelon și în organele genitale externe, în jurul vaselor sangvine și al nevilor periferici. Proliferările benigne ale melanocitelor sunt denumite nevi, iar elementele componente - celule nevice. Nevii pigmentari sau melanoamele benigne sunt, mai curând, anomalii de dezvoltare decât formațiuni neoplazice, care apar, de obicei, în primii ani după naștere.

Melanomul malign prezintă cea mai agresivă și imprevizibilă evoluție din toate neoplaziile cutanate și, probabil, dintre toate cancerurile, acoperind o gamă largă de posibilități, de la involuția spontană a leziunilor unice, până la progresiunea rapidă spre exit independent de stadiul clinic al bolii sau de terapia aplicată. Melanomul malign este întâlnit cu o frecvență de 20 de ori mai mică decât carcinomul pielii sau cu o frecvență de 1% din totalitatea tumorilor maligne umane, realizând 0,75% din decesele prin tumori maligne. Incidența melanomului malign este de $\approx 2,0$ la 100000 de locuitori. În ultimele decenii de pe toate meridianele se anunță o schimbare a ratei de incidență a bolii, înregistrându-se o creștere progresivă. Distribuția geografică a melanomului malign corespunde ariilor de înaltă expunere la radiația solară. Boala se întâlnește foarte rar la copii, vârsta de maximă frecvență este între 30 și 50 de ani. Cifrele de repartiție a melanomului malign variază în funcție de statistici, deseori reflectând o distribuție aproximativ egală pe cele două sexe. În ceea ce privește sediul tumorii, pielea reprezintă localizarea cea mai frecventă, aproximativ 90% din totalitatea melanoamelor maligne, restul fiind localizări în regiunile ochiului, cavității bucale, esofagului, vaginului, anusului și rectului. Referindu-ne numai la melanomul malign cutanat, constatăm că repartiția pe diferite zone anatomice impune unele particularități. La sexul masculin incidența maximă se constată pe cap, gât și trunchi, iar la femei pe porțiunea distală a membrilor inferioare.

Anual în Republica Moldova se înregistrează 70-80 de cazuri de melanom malign. Incidența prin această maladie este expusă în următorul tabel (*tab. 1*), repartizarea pe raioanele republicii a morbidității (indicele mediu pe ultimii 10 ani) melanomului malign este prezentată în *fig. 1*.

Tabelul 1

<i>ANII</i>	<i>c.a</i>	<i>%000</i>	<i>c.a</i>	<i>%</i>	<i>c.a</i>	<i>%</i>	<i>c.a</i>	<i>%</i>	<i>c.a</i>	<i>%</i>
			St. I		St. II		St. III		St. IV	
2002	58	1,6	3	5,2	9	15,5	6	10,3	8	13,8
2003	66	1,9	4	6,1	14	21,2	7	10,6	6	9,1
2004	82	2,3	2	2,4	11	13,4	19	23,2	11	13,4
2005	80	2,2	4	5,0	14	17,5	10	12,5	7	8,8
2006	82	2,3	2	2,4	15	18,3	7	8,5	12	14,6

Rezultatele numeroaselor observații clinice și histologice permit a concluziona că la un număr semnificativ de bolnavi melanoamele maligne apar în asociere cu nevii melanocitari. Cercetările din acest domeniu au fost concentrate și asupra secvenței nev - melanom. Acceptând că unele melanoame sunt asociate cu nevi melanocitari, apare întrebarea care dintre acești nevi au potențial de transformare malignă?

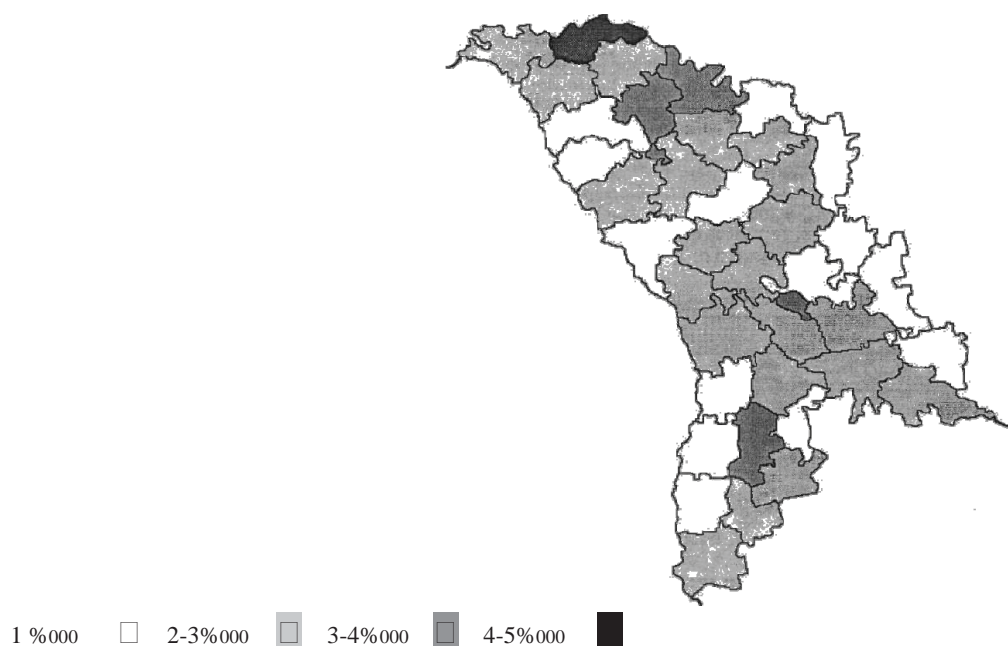


Fig.1.

Nevii pigmentari (melanoamele benigne) se prezintă, în general, sub forma unor pete sau leziuni papilare pigmentate, de dimensiuni variabile, care rezultă din proliferarea melanocitelor. La formarea nevului pot participa toți constituenții tegumentului, dar elementele celulare de bază sunt melanocitele intraepidermale, celulele Schwann și terminațiile nervoase din derm. În consecință, nevii se pot întâlni în orice regiune a corpului unde există melanocite: pielea, conjunctivă, tractul uveal și meninge.

Au fost descrise următoarele tipuri de nevi:

Nevul intraepidermal sau joncțional – este format din cuiburi de melanocite situate exclusiv în epiderm, la nivelul zonei de joncțiune epidermo-dermală, de regulă în vârful creștelor interpapilare. Stratul bazal dintre cuiburi este normal sau poate conține melanocite mai numeroase decât în mod normal. Cuiburile de melanocite din epiderm sunt separate de derm prin membrana bazală. Epidermul supradiacent este normal, dermul fiind lipsit de infiltrat inflamator. Clinic, nebul joncțional se prezintă sub forma unei leziuni maculare pigmentare de culoare brună, neagră sau albăstruie, uneori bine circumscrisă, alteori cu margini slab conturate față de tegumentul învecinat. Nevul joncțional se întâlnește, mai ales, la copii, mai rar la adulți, la nivelul palmelor, plantei și scrotului.

Nevul compus (mixt). Pe parcursul evoluției, unele celule nevice se desprind și traversează membrana bazală formând cuiburi de celule melanice atât la nivelul joncțiunii epidermo-dermale, cât și în dermul subiacent, până la adâncimi variabile. Astfel, ia naștere nebul compus sau mixt. Nevii compuși pot conține uneori glande sebacee și fire de păr.

Nevul intradermal – este constituit din celule nevice situate exclusiv în derm, reprezentând forma complet dezvoltată, matură inactivă a melanomului benign, întâlnită în mod obișnuit la adulți. Clinic, nevii intradermali se prezintă sub formă de leziuni papulare ușor elevate sau papilomatoase, slab pigmentate, de culoare brună-palidă, roșietici sau acromi. Nevii papilomatoși conțin frecvent fire de păr, glande sebacee, care pot da naștere la foliculite supurative, ridicând suspiciunea unei malignizări. Aceste trei tipuri de nevi: intraepidermal sau joncțional, compus și dermal reprezintă, în realitate, stadii diferite observate în cursul dezvoltării nevilor câștigați. Această evoluție nu este obligatorie. O leziune se poate menține o perioadă nelimitată de timp într-un anumit stadiu de evoluție.

Pe lângă aceste trei forme principale, s-au descris următoarele tipuri de nevi:

Nevul displazic – este un nev mare atipic, care reprezintă o formă intermediară, între nebul compus și melanomul malign. Acești nevi au contur neregulat, pigmentare variabilă, adesea cu manta roșietică, cu componentă maculară. Tipic, dar nu invariabil, ei sunt mai mari de 5 mm și mai numeroși decât nevii câștigați compuși și pot să apară în locuri neobișnuite pentru aceștia, ca regiunea scalpului și glanda mamară, având predilecție pentru regiunea fesieră și plicile inghinale. Morfologic este prezența atipiilor nucleare ale melanocitelor, asociată cu o reacție limfocitară și/sau fibroblastică în dermul superficial. Gravitatea modificărilor displazice este reflectată, în primul rând, de proporția celulelor atipice, mai mult decât de aspectul celulelor individuale. O proporție de peste 50% de nuclei atipici, ca și prezența mitozelor, ridică suspiciunea de melanom malign.

Nevul albastru – se prezintă sub formă de tumefieri rotunde, netede, de culoare neagră-albăstruie, fără păr, situate la față sau în regiunea dorsală a mâinilor și picioarelor. Este cel mai închis la culoare dintre toate leziunile pigmentare. În majoritatea cazurilor este un nev strict intradermal, fără activitate joncțională, care poate pătrunde în profunzime până la nivelul țesutului celular subcutanat. Culoarea albastră este determinată de pigmentul produs de melanocitele dermale profunde. Variante ale nevului albastru sunt:

1. Pata mongoliană de culoare albăstruie ce apare în regiunea sacrală în primele zile de la naștere și dispare după patru ani.

2. Nevul lui Ota ce se prezintă sub forma unor macule, imprecis delimitate cu localizare oftalmo-maxilară.

3. Nevul lui Ito, care este similar petei mongole și nevului Ota. Are o distribuție metamerică, interesând, de obicei, extremitățile.

Etiopatogenie

Creșterea constantă a frecvenței melanomului malign în ultimii ani a impus cunoașterea factorilor de risc implicați în apariția lui, în scopul adoptării unei conduite preventive, eficiente, în depistarea și înlăturarea acestor factori.

În legătură cu procesul de transformare malignă a nevilor (alunițelor) există discuții asupra rolului favorizant pe care l-ar exercita diverși factori ce țin de individul afectat. Studiile efectuate au stabilit principalii factori de risc ai melanomului malign: radiațiile solare, fenotipul cutanat și forma clinică a nevilor nevoceulari, determinismul genetic, traumatismul acut și cronic, influențele hormonale.

Soarele și radiațiile ultraviolete nu pot fi omise din rândul factorilor ce pot interveni în apariția și transformarea malignă a nevilor. S-a stabilit legătura dintre creșterea incidenței melanomului malign și apropierea de Ecuator în țări ca Australia și SUA. Incidența mai mare a melanomului malign pe aceste continente (30 de cazuri la 1 mil. locuitori în a. 1980) față de cea din Europa centrală, care este de 5 ori mai scăzută la indivizii de aceeași etnie, nu poate fi explicată decât prin acțiunea radiațiilor ultraviolete. În Europa, incidența cea mai mare a fost înregistrată în nord, și mult mai scăzută în țările mediteraniene. Această repartitie a melanomului este legată, probabil, de pigmentarea persoanelor din Europa de Sud, realizându-se, astfel, o mai bună protecție față de radiațiile ultraviolete. În același timp, s-a observat că negrii au o incidență redusă a melanomului comparativ cu populația albă din aceleași regiuni. Recent, s-a constatat că nu numărul melanocitelor este mai mare la populația neagră, ci cantitatea de pigment, melanocitele fiind în același număr ca la populația albă. Fenotipul cutanat joacă un rol important în apariția melanomului malign pe leziuni nevice preexistente și este de 3-4 ori mai frecvent la rasele puțin pigmentate. Melanomul a fost asociat cu pielea de culoare deschisă, păr blond sau roșu, ochi albaștri sau verzi, originea celtică a populației. De asemenea, incapacitatea relativă de bronzare, eriteme solare severe repetate, puține expuneri la soare, expuneri solare brutale urmate de arsuri, prezența și densitatea efelidelor constituie fiecare în parte factori de risc constituționali, de care trebuie să se țină seama.

Riscul relativ de dezvoltare a melanomului malign este proporțional cu numărul de nevi diseminați pe întreaga suprafață corporală. El crește la nevi nevoceulari cu diametrul mai mare de 2 mm, cu formă de nevi palpabili, numeroși la nivelul brațelor.

Rolul factorului genetic în apariția melanomului malign este cunoscut de multă vreme. Primul caz de melanom familial a fost descris în 1820 de către chirurgul englez William Norris la doi pacienți, tată și fiu. Melanoamele maligne familiale reprezintă între 1-11% din totalul melanoamelor maligne, ele putând să se integreze sau nu în contextul sindromului nevilor displazici familiali. Subiecții ce prezintă nevi displazici și două rude apropiate cu melanom malign au risc de aproape 100% ca să facă un melanom în cursul vieții. Un element în definirea melanomului malign transmis ereditar este și frecvența crescută a tumorilor primare multiple și plurifocalității melanomului. Asocierile cele mai frecvente ale melanomului malign sunt cu neoplasmele de sân, cancerul de colon, de ovar și de țesut limfopoetic.

Traumatismele se presupune că ar interveni în procesul de transformare a nevilor nevoceulari în melanom malign într-o proporție medie de 30-40% din cazuri, majoritatea autorilor admitând rolul lor nociv. Nevii nevoceulari cei mai expuși agresiunilor externe sunt situați pe față, spate, centură, gambe, organe genitale și pe plante. Traumatismele cele mai incriminate în procesul de transformare malignă a nevilor sunt traumatisme unice și puternice: arsuri, atingeri cu substanțe caustice, legare cu fir de păr, tăiere cu lama. Clinica a arătat ca iritarea iatrogenă a nevilor prin electroliză, iradiere, cauterizare, trebuie evitată, deoarece sunt factori ce cauzează declanșarea transformării maligne. Timpul de latență care se scurge între traumatismul acut și malignizare este, de obicei, scurt, 1-2 luni. Rezultatele favorabile obținute prin tratamentele locale, care cicatrizează aparent leziunea nevică nu înseamnă însă vindecare, nevil traumatizat putând evolua rapid spre transformare malignă.

Din datele prezentate de unii autori, se constată că incidența mai mare a melanomului malign se găsește în rândul femeilor. Majoritatea autorilor admit rolul defavorabil pe care îl joacă sarcina,

respectiv hormonii sexuali, în procesul de transformare malignă a unui nev nevoocelular. Influența hormonilor steroizi sexuali este relevată de raritatea melanoamelor maligne apărute înainte de pubertate, proeminența nevilor invizibili, creșterea rapidă și accentuarea culorii acestora în timpul pubertății. Androgenii au fost și ei incriminați, plecându-se de la observațiile conform cărora supraviețuirea bărbaților cu melanom malign ar fi mai scurtă decât a femeilor. Androgenii secretați în timpul sarcinii ar putea fi responsabili de agravările observate la femeia gravidă. Deseori un nev îndepărtat de la o gravidă prezintă o activitate celulară considerabilă. Recent, au fost publicate date ce arată că femeile care au născut au un prognostic mai bun decât nuliparele. Aceste observații pot fi explicate prin prezența unor receptori hormonal, sub forma antigenilor de melanom, care prin sensibilizare în timpul sarcinii inhibă progresia bolii. Ipoteza este susținută și de observațiile care remarcă o agravare a evoluției melanomului malign în timpul menopauzei.

În prezent se cunoaște existența receptorilor celulari pentru estrogeni și progesteron la nivelul leziunilor cu potențial de transformare malignă. Acești receptori au fost identificați și la nevii nevoocelulari congenitali, precum și la melanoamele maligne. Pornind de la aceste observații, se poate constata că toate leziunile melanocitare în care se evidențiază existența unor receptori tumorali ar putea fi melanoame sau leziuni nevice susceptibile de transformare malignă.

Forme anatomo-clinice

Clinic melanomul malign prezintă o serie de caracteristici pe baza cărora poate fi recunoscut de clinicieni, mai ales dacă modificările apar pe un nev preexistent. Leziunea este plată sau ușor palpabilă, de obicei cu un diametru mai mare de 5 mm, cu margini neregulate, colorată neuniform în nuanțe de brun-negru sau roșietic-albastru. Melanoamele maligne pot prezenta următoarele modalități de dezvoltare, indiferent dacă se formează sau nu dintr-un nev benign. Conform clasificării propuse de Clark, melanoamele maligne se împart în următoarele forme:

- Melanom malign cu o componentă adiacentă de extensie superficială (sinonime: melanom cu extensie superficială, melanom pagetoid).
- Melanom malign cu o componentă adiacentă de tip lentigo malign (sinonime: melanom malign de tip lentigo, lentigo melanic malign, melanom malign de tipul petei melanice Hutchinson).
- Melanom malign cu o componentă adiacentă de tip lentiginos acral (sinonime: melanom plantar, palmar, subunghial lentiginos, melanom lentiginos acral).
- Melanom malign cu o componentă adiacentă de tip lentiginos mucos (sinonime: melanom lentiginos mucos).
- Melanom malign fără nici o componentă adiacentă (melanom malign nodular).

Melanomul malign cu diseminare în suprafață. Este forma anatomo-clinică cel mai des întâlnită, având o frecvență de 77% între melanoamele maligne cutanate. Distribuția pe sexe este aproximativ egală, doar că se observă o frecvență mai mare pe cap, gât și trunchi la bărbați, pe când la femei predomină localizarea pe membrele inferioare. Leziunea este întâlnită atât pe suprafețele expuse la soare, cât și pe cele acoperite, de asemenea pe mucoasele cavității bucale, nasofaringelui, vulvei, vaginului, penisului și canalului anal. Termenul de melanom cu extensie superficială ilustrează caracterul de extindere centrifugă a procesului tumoral, care rezultă din lărgirea ariei melanocitelor afectate. Macroscopic se prezintă ca o leziune adesea elevată, cu un diametru de până la 3 cm, a cărei suprafață prezintă o combinație de culori, de la roz, cafeniu-roșcat, maro spre negru. La palpate se poate depista o ușoară infiltrație a țesuturilor subiacente. Se presupune că leziunea provine dintr-un nev joncțional, congenital sau dobândit. Aspectele clinice care sugerează începerea invaziei melanomului cu diseminare în suprafață pot fi recunoscute încă la leziunile foarte mici. În aceste momente, culoarea maro sau neagră, până acum dominantă, începe să „pălească”, iar leziunea din plană devine nodulară, observându-se o accelerare a creșterii dimensiunilor, care se pot dubla la interval de săptămâni. Suprafața nodului apare catifelată, iar culoarea poate avea nuanțe de albastru-întunecat sau chiar roz. Uneori poate apărea ulcerarea suprafeței sau sângerarea în cantități mici. O particularitate a acestor tipuri de melanoame este faptul că și pot păstra caracterul macular sau ușor palpabil chiar și în faza când celulele tumorale au infiltrat tegumentul în profunzime până la stratul reticular.

Melanomul malign cu componentă de tip lentigo. Descriș în 1892 de către Hutchinson, se mai întâlnește cu denumirea de „melanoză precanceroasă Dubreuilh”. Are cel mai bun prognostic din toate formele de melanom malign cutanat. Apare, de obicei, după 40 de ani, în regiunile expuse la soare: față, mâini, gât. Macroscopic se prezintă ca o leziune plată, de culoare între brun închis și negru, bine delimitată, cu dimensiuni variind între 1 și 4 cm. Maculele pigmentate pot exista o perioadă îndelungată și numai după 10 - 15 ani pot să apară unul sau mai mulți noduli mici de melanom invaziv, care pot fi decelați prin palparea tumorii. Procesul are o evoluție lentă, cu perioade de creștere și regresivune. Regresivunea spontană duce la apariția în jurul tumorii a unei zone de hipopigmentare.

Melanomul malign cu componentă adiacentă de tip lentiginos acral. Termenul a fost introdus de Reed în 1970 și definește leziunile lentiginose melanice ce se dezvoltă la nivelul pielii glabre (lipsită de fire de păr): palmă, plantă, periunghial. Uneori denumirea o întâlnim și referitor la leziunile melanice situate la joncțiunile mucocutanate (anocutanată). Este cel mai frecvent tip de melanom descriș la rasa neagră. Evoluția este încetă, de obicei durează ani de zile și nu are o legătură etiologică cu factorii actinici. Clinic se prezintă sub forma unei leziuni pigmentare plate, de culoare brună sau neagră, care în mod inconstant se poate asocia și cu un nodul, de obicei, ulcerat. Prezența invaziei nu poate fi apreciată clinic din cauza grosimii stratului cornos. De aceea, în orice leziune de acest tip trebuie suspectată existența invaziei în profunzime. Leziunile diseminează predominant orizontal, putând atinge dimensiuni de peste 10 cm. Această formă anatomo-clinică reprezintă 7,5% din totalitatea melanoamelor maligne. Se pare că există o predilecție pentru sexul feminin. Incidența metastazelor ganglionare în momentul diagnosticului este de 30%.

În localizările subunghiale melanomul malign afectează mai frecvent policelul sau halucelul. Debutul său este sub forma unei pete melanice subunghiale care impregnează matricea omogen sau sub forma de striuri longitudinale, fără un istoric de leziune pigmentată preexistentă. Pacienții susțin, de obicei, că leziunea a apărut după un traumatism. Aproximativ 1/5 din melanoamele subunghiale sunt amelanotice, ceea ce ridică mari probleme de diagnostic.

Melanomul malign cu componentă adiacentă de tip lentiginos mucos. Această formă se dezvoltă la nivelul mucoasei vulvare, anale, penisului, vaginului, cavității bucale, tractului respirator superior, conjunctivale și esofagiene. Pe mucoase pot să apară și melanoame cu extensie superficială sau fără nici o componentă adiacentă.

Melanomul malign nodular (melanomul malign fără nici o componentă adiacentă) mai poate fi întâlnit și sub numele de melanom malign polipoid. Reprezintă circa 10-15% din totalitatea melanoamelor maligne, maximul frecvenței situându-se în jurul vârstei de 50 de ani. Apare în orice regiune a pielii, cel mai frecvent îl descoperim pe trunchiul bărbaților. Chiar dacă se dezvoltă pe fondul unui nev preexistent, nu există o prealabilă extindere a zonei pigmentate, deși poate exista un eritem de acompaniment. Macroscopic se prezintă ca o formațiune tumorală nodulară, fără halou pigmentar. Leziunea este rotundă, hemisferică, cu diametrul de 1-2 cm, sau vegetantă, mai mult sau mai puțin proeminentă, de formă neregulată, polilobată, baza tumorii prezintă o infiltrare moderată, care, de regulă, se limitează la suprafața de implantare. Culoarea tumorii relativ uniformă variază de la negru la albastru și roșu, ocazional cu arii acrome. Deși în mod obișnuit nu evoluează spre ulcerare, după traumatisme și asocierea infecției secundare, suprafața tumorii devine discontinuă, apare sângerarea. În aceste cazuri melanomul poate fi înconjurat de un halou inflamator de intensitate și dimensiuni variabile. În jurul tumorii primare se pot dezvolta tumori satelite sub formă de pete pigmentare sau de mici noduli, leziuni ce sunt interpretate ca metastaze „în tranzit”. Evoluția melanomului malign nodular este cea mai scurtă dintre toate formele anatomo-clinice de melanom malign. Între debutul tumorii și apariția metastazelor cauzatoare de deces trece un interval de la câteva luni până la 2 ani.

Dintre formele clinice mai puțin frecvente se poate de menționat melanomul malign cu tumoră primară necunoscută, prima manifestare a căruia este metastaza, de obicei ganglionară, și melanomul acromic, care apare mai frecvent la nivelul plantelor, unde poate lua aspectul de hipercheratoză circumscrisă.

Oricare din variantele de melanom menționate mai sus poate fi alcătuită din 3 tipuri celulare

diferite: epiteliale, fuziforme și mici. Nu s-a observat o asociere clară între tipurile celulare și diferite tipuri de melanom, cu excepția faptului că celulele epitelioide sunt mai frecvente în melanoamele cu extensie superficială, iar cele fuziforme în melanoamele de tip lentigo.

Evoluția melanomului malign constituie prezintă două faze de creștere: una în plan orizontal al epidermului și alta verticală. În timpul fazei de creștere în plan orizontal, membrana bazală rămâne intactă, se observă o infiltrație limfocitară peritumorală abundentă melanomul putând stagna în evoluție ani de zile (faza dormanță de evoluție). În faza de dezvoltare verticală se produc transformări intralezionale, cum ar fi creșterea numărului melanocitelor maligne și diminuarea infiltrației limfocitare peritumorale, perforarea membranei bazale, pătrunderea celulelor tumorale în sistemul sangvin, urmată de apariția metastazelor. Debutul diseminării melanomului malign, ca, de altfel, în majoritatea neoplaziilor, are loc pe cale limfatică. Metastazele incipient sunt limitate la calea limfatică și prin migrare activă din capilarul limfatic spre cel venos, "datorită existenței numeroaselor conexiuni limfosangvine, apare diseminarea hematogenă. După pătrunderea în vase, celulele tumorale pot să prolifereze la locul de implantare sau pot fi transportate prin sistemul circulator în orice organ periferic. În cursul dezvoltării melanomului malign, inițial se poate evidenția faza tumorei primare localizate. Etapa următoare se caracterizează prin apariția metastazelor în limfoganglionii regionali. Ulterior se dezvoltă faza de generalizare a bolii, melanomul diseminat cu metastaze în limfoganglionii situați la distanță de stația regională, viscere, metastaze cutanate. Această evoluție nu este obligatorie. O leziune se poate menține o perioadă nelimitată de timp în prima fază de dezvoltare, apoi poate metastaza în organele interne, fără a mai afecta ganglionii limfatici regionali.

Diagnostic

Polimorfismul evolutiv al melanomului malign duce la o mare discrepanță între diagnosticul suspiciat și cel real, ce variază între 30% și 50%. Latența îndelungată a evoluției unui nev pigmentar, simptomatologia săracă a unui melanom malign apărut la nivelul tegumentelor sănătoase sau debutul acromic al melanomului fac ca de multe ori diagnosticul să fie pus sub semnul întrebării. Diagnosticul clinic este la fel de dificil de efectuat atât pentru melanoamele provenite din nevi pigmentari, cât și pentru cele apărute „de novo” sau cu tumoră primară necunoscută. Cum însă în majoritatea cazurilor bolnavul prezintă antecedente „nevice,” accentul se pune pe depistarea primelor semne de transformare malignă a acestor leziuni. Semnele la nivelul tegumentelor, unde orice formațiune pigmentară care-și modifică dimensiunea, forma marjinală, culoarea sau sângerează, se ulcerează ori devine doar pruriginoasă, ridică suspiciunea malignității. Dintre semnele clinice minore de transformare malignă ale nevilui pigmentar se pot menționa: accentuarea pigmentației; creșterea în suprafață și volum; infiltrarea bazei; modificarea suprafeței: din mată rugoasă, devine netedă, lucioasă; apariția unui halou pigmentar; apariția unor semne subiective, cum sunt: pruritul, arsurile, usturimea, jena locală. Semnele majore sau elementele principale de diagnostic precoce al transformării maligne a unui nev pigmentar sunt: creșterea rapidă, ulcerarea, sângerarea și apariția crustelor pe suprafața leziunii. După datele dermatologilor de la Universitatea din Aiowa, există „regula ABCD” a suspectării malignizării neoformațiunilor pigmentare:

A - (*asymmetry*): asimetria - o parte a tumorii nu este identică cu partea opusă.

B - (*border irregularity*): marginea leziunii ia o formă neregulată.

C - (*color*): culoarea neagră sau mai întunecată ca la alte neoformațiuni pigmentare ori când omogenitatea colorației variază în nuanțe roșietic-alb-albastru.

D - (*diameter*): diametrul mai mare de 6 mm.

Unii autori adaugă semnul E (*elevation*): gradul de proeminență de la suprafața pielii.

După datele noastre, în aproape 20% de cazuri melanomul malign apare „de novo”. Pentru melanoamele de acest tip aspectul clinic este al uneia din formele anotomo-clinice descrise mai sus. În cazul debutului prin metastază, uneori putem depista în antecedentele personale, extirparea sau cauterizarea unor leziuni mici cutanate, fără efectuarea examenului morfologic. În toate cazurile semnele clinice de diagnostic sunt mai mult orientative. Alte procedee de diagnostic, atât termografia,

termoviziunea tumorii, care se bazează pe faptul că la nivelul țesuturilor cu grad înalt de mitoză valorile termice sunt mai mari decât la țesuturile normale, cât și conductivitatea electrică, capacitatea de reținere a fosforului radioactiv, nu au dat satisfacție în aprecierea diagnosticului pozitiv. Citodiagnosticul ce se efectuează prin amprență pe lamă de pe suprafața ulcerată în scopul colectării celulelor detașate din tumoră, suspicionează malignitatea aproximativ în 80% din cazuri. În această situație, biopsia este cel mai sigur procedeu de diagnostic. După unii autori, biopsia prelevată prin incizia tumorii ar grăbi evoluția negativă a acesteia. De aceea, se recomandă prelevarea materialului biopsie prin excizia totală a tumorii. O biopsie excizională, care în mod obișnuit este fuziformă, trebuie de efectuat sub anestezie generală. Linia de incizie a tegumentelor peritumorale trebuie făcută în direcția de diseminare a bolii, să aibă o distanță de 10 mm de la marginile anatomice ale tumorii și o profunzime care să includă și grăsimea subtegumentară. Respectând aceste recomandări, anatomopatologul va putea să ofere date cu privire la nivelul de invazie și grosime a leziunii, elemente care influențează extensia actului chirurgical radical.

Diagnosticul diferențial clinic este dificil și în multe cazuri recere confirmare histologică. În principal diagnosticul melanoamelor maligne se va face cu:

- Nevii inflamați, cu abces subnevic, fenomen caracteristic pentru nevii pilari, care din motive estetice sunt permanent epilați. Caracterul nevilului (pilar), anamneza de câteva zile a fenomenelor inflamatorii care depășesc nevilul, prezența eventuală a unor semne de colecție supurativă ușurează diagnosticul.

- Nevii „albaștri” dermici (subepidermici) realizează proeminente de culoare albastră-neagră, uneori chiar numai pete albaștrii (profunde), fiind formați din aglomerări intradermice de celule melanofore și rare melanocite. Malignizarea lor este excepțională.

- Melanomul juvenil (Spitz) apare la copii și tineri. Clinic poate îmbrăca aspectul de melanom malign, dar histologic se deosebește net, prin prezența de celule pigmentare gigante, aranjate în „teci”. Melanomul juvenil e caracterizat prin benignitatea sa.

- Verucile seboreice, care apar uneori exploziv după vârsta de 45-50 de ani, mai ales pe trunchi, mai rar pe tâmpile sau gât (pe așa-numitele zone seboreice), fiind intens pigmentate plane, dar, mai ales, discret elevate, ridică probleme dificile de diagnostic. Suprafața lor discret desevasativă, niciodată sângerândă, cu orificii foliculare dilatate, permite chiar și clinic o diferențiere netă. Apariția lor „explozivă” (în număr mare și într-un răstimp de câteva luni) este semnal pentru cercetarea unei neoplazii viscerale. În mod obișnuit constituie semnul unor modificări hormonale de senescență.

- Epiteliomul bazocelular pigmentat are, de obicei, un aspect plan, în placă neuniform pigmentată, cu margini bine conturate printr-un chenar filiform sau microperlat caracteristic. Aspectul histopatologic este specific și absolut deosebit de cel al melanomului malign.

- Angioamele de tip venos sau capilar - venos, cu toate că uneori imită îndeaproape aspectul melanoamelor, totuși se deosebesc prin faptul că pot fi anemizate prin compresie.

- Histiocitoamele pigmentate, au caracterul proliferării de tip conjunctiv (dure la palpare), se dezvoltă lent și niciodată nu se erodează.

- Granulomul piogen (botriomicomul) ridică probleme dificile de diagnostic față de melanomul malign acromic, dar evoluția mult mai scurtă, existența în antecedente a unui microtraumatism, lipsa pigmentației și apariția la suprafață a unor microabcese sunt elemente clinice importante, ca și sediul la mucoasa bucală sau buze, precum și pe extremități (degetele de la mâini și picioare). Aspectul histologic este net deosebit, iar prognosticul e benign.

Stadializare

UICC (Uniunea Internațională de Luptă contra Cancerului) în anul 1978 a ajuns la concluzia că în cazul melanomului malign clasificarea preterapeutică nu este recomandabilă, deoarece tratamentul și pronosticul nu pot fi apreciate corect, decât după cunoașterea unor parametri histologici, cum ar fi grosimea și penetrarea tumorii în profunzimea tegumentului. Wallace Clark [1969] apreciază profunzimea invaziei tumorale în funcție de anumite „niveluri” microanatomice. În raport cu

profundimea invaziei față de straturile anatomo-fiziologice ale pielii se desting următoarele 5 niveluri (tab. 2).

Tabelul 2

<i>Nivelul</i>	<i>Caracteristici</i>
I	Celule tumorale melanice cantonate numai epidermic, fără depășirea membranei bazale: echivalent cu melanom in situ
II	Celulele tumorale străpung membrana bazală și infiltrează dermul papilar
III	Celulele tumorale umplu dermul papilar, fără a se extinde la nivelul dermului reticular
IV	Celulele tumorale se extind în dermul reticular
V	Celulele tumorale melanice invadează țesutul grăsos subcutanat

S-a observat că în aprecierea nivelului invaziei tumorale după sistemul Clark intervine un grad de subiectivitate, mai ales în diferențierea nivelului III de nivelul IV, deoarece identificarea zonei de joncțiune dintre dermul papilar și cel reticular este dificilă în unele regiuni ale corpului.

În anul 1970, Breslow arată că măsurarea grosimii maxime a tumorii cu ajutorul unui micrometru ocular constituie un mijloc obiectiv de apreciere a profundității invaziei tumorale. Măsurarea se face de la limita superioară a stratului granular al epidermului până la cel mai profund nivel de penetrare. Metoda este mai reproductibilă și mai puțin subiectivă decât determinarea nivelului după clasificarea Clark. Conform sistemului Breslow, în funcție de grosimea tumorii (dimensiunea verticală) se desting stadii în care unitatea de măsură e de 0,75 mm, după cum reiese din tabelul 3:

Tabelul 3

<i>Stadiul</i>	<i>Grosimea tumorii</i>
I	sub 0,75 mm
II	0,76mm -1,25 mm
III	1,26 mm -2,25 mm
IV	2,26 mm – 3,00 mm
V	peste 3,00 mm

Clasificarea actuală a melanomului malign admite un eclecticism între propunerile lui Clark și Breslow, dar cu menținerea nomenclaturii TNM, adică evaluează și afectarea ganglionară, precum și prezența metastazelor în tranzit, efectuând și o grupare TNM a melanomului malign pe stadii.

Clasificarea TNM a melanomului malign

Tumora primitivă (pT):

- pTx - tumora primitivă nu poate fi evaluată;
- pTo - tumora primitivă nu este decelabilă;
- pTis - melanom „in situ” (nivelul Clark I) (hiperplazie melanocitară atipică; displazie melanocitară severă fără leziuni maligne invazive; melanom joncțional);
- pTI - tumora cu grosimea de pâna la 0,75 mm și invazia dermului papilar (nivelul Clark II);
- pT2 - tumora primară cu grosimea între 0,75 mm și 1,5 mm și/sau cu invazie până la interfața derm papilar/derm reticular (nivelul Clark III);
- pT3 - tumora primitivă între 1,5 mm și 4 mm și/sau cu invazia dermului reticular (nivelul Clark IV);
- pT3a - tumora primară între 1,5 mm și 3 mm grosime; pT3b - tumora primară între 3mm și 4 mm grosime; pT4-tumora ce depășește 4mm grosime și/sau cu invazia țesutului celular subcutanat (nivelul Clark V) și/sau sateliți la o distanță mai mică de 2 cm de la tumora primitivă;
- pT4a - tumora primară cu grosime mai mare de 4 mm și/sau cu invazia stratului celular subcutanat;
- pT4b - prezența sateliților la o distanță mai puțin de 2 cm de la tumora primară.

Adenopatiile metastatice regionale (pN)

- PNx - ganglionii regionali nu pot fi evaluați;

- PNo - fără metastaze ganglionare;
- PNI - metastaze ganglionare regionale cu diametrul până la 3 cm;
- PN2 - metastaze ganglionare regionale cu diametrul +3 cm și/sau metastaze „în tranzit”;
- PN2a - metastaze ganglionare cu diametrul +3 cm;
- PN2b - metastaze „în tranzit”;
- PN2c - amândouă (pN2a + pN2b).

Metastaze la distanță (M)

- Mo -fără metastaze la distanță;
- MI - metastaze la distanță:
- MIa - metastaze cutanate sau subcutanate, sau ganglionare dincolo de limfaticile regionale;
- Mlb - metastaze viscerale.

Gruparea pe stadii (tab. 4)

Tabelul 4

Stadiul 0	pTis	No	Mo
Stadiul I	pT1	No	Mo
	pT2	No	Mo
Stadiul II	pT3	No	Mo
Stadiul III	pT4	No	Mo
	Orice pT	NI	Mo
	Orice pT	N2	Mo
Stadiul IV	orice pT	orice N	MI

Notă: Metastazele „în tranzit” afectează pielea sau țesutul subcutanat la mai mult de 2 cm distanță de tumora primară, dar nu dincolo de limfaticile regionali.

Tratament

În tratamentul melanomului malign incipient este un consens aproape unanim acceptat în a se recomanda electroexcizia tumorii. Tratamentul chirurgical se adresează atât tumorii primare, cât și metastazelor, în special celor din ganglionii regionali. Excizia largă este modalitatea de elecție a îndepărtării tumorii. În funcție de localizarea tumorii și de alte caracteristici marja de securitate a inciziei este diferită. În funcție de nivelul de penetrare în profunzime a tumorii (nivelurile Clark) sau grosimea acesteia (Breslow) s-a decis că limita de siguranță a exciziei variază între 3 și 9 cm de la centrul tumorii primare. Conceptul existenței celulelor tumorale pe traectele limfatice dintre tumoră și stația ganglionară regională a dus la ideea operațiilor “monobloc” în care odată cu tumora primară și stația ganglionară se extirpă și puntea tisulară formată din tegument, țesut subcutanat și fascia subiacentă, dintre tumoră și ganglioni.

În aprecierea unor recomandări privitoare la limita marginilor de excizie a tumorii primare, trebuie să ținem cont de o serie de factori locali și generali. În forma clinică numită “melanom nodular”, se recomandă o mărime de siguranță maximală, deoarece virulența acestei tumori depășește cu mult potențialul altor forme clinice. În același timp, factorii esențiali rămân totuși nivelul de penetrație propus de Clark și grosimea tumorii primare prezentată de Breslow.

În funcție de grosimea tumorii melanice expuse exciziei se stabilesc trei grupe de risc. Astfel, tumorile primare mai subțiri de 0,76 mm sunt considerate cu risc redus, deoarece în jurul lor diseminarea celulelor melanice nu depășește 5 mm. În această situație se recomandă excizia, care se poate limita la 1 cm de marginea macroscopică a tumorii. Chiar și în cazul acestor tumori se raportează o incidență de 5% a metastazelor simultane sau succesive, de aceea zonele ganglionare trebuie examinate în acest sens atât preoperator, cât și la 6 luni postoperator. Tumorile cu o grosime de 0,76 -1,25 mm sunt considerate “cu risc mediu”. După aflarea grosimii tumorii prin examen histopatologic, se poate reintervenii, efectuându-se o reexcizie mai largă, însoțită, în același timp, operator, de limfadenectomia regională. Tumorile cu o grosime mai mare de 1,25 mm sunt considerate cu “risc crescut”. Pentru această grupă, limfadenectomia are rol de indicator prognostic, favorabil când ganglionii limfatici

sunt negativi și mai rezervat la pacienții cu ganglioni limfatici invadați tumoral. Când este necesară reexcizia, aceasta va trebui să aibă dimensiunile de 2-3 ori mai mari decât parametrii intervenției primare. Limita de excizie să fie cea maximă, în suprafață și profunzime, conform principiului care susține că: ” un melanom este bine excizat numai atunci când plaga rămasă nu se poate sutura și este nevoie de plasticie”. Limita optimă a exciziei se poate controla folosind următoarea schemă:

- Nivelul Clark I sau hiperplazie melanocitică atipică: excizie la 1 cm de marginea tumorii primare.

- Nivelul Clark II sau III, tumora având o grosime sub 0,65 mm: excizie la 2-3 cm de marginea tumorii.

- Nivelul Clark III și grosimea tumorii mai mare de 0,65 mm.

- Nivelul Clark IV și V: excizie largă, la 3 - 5 cm de la marginea macroscopică a tumorii.

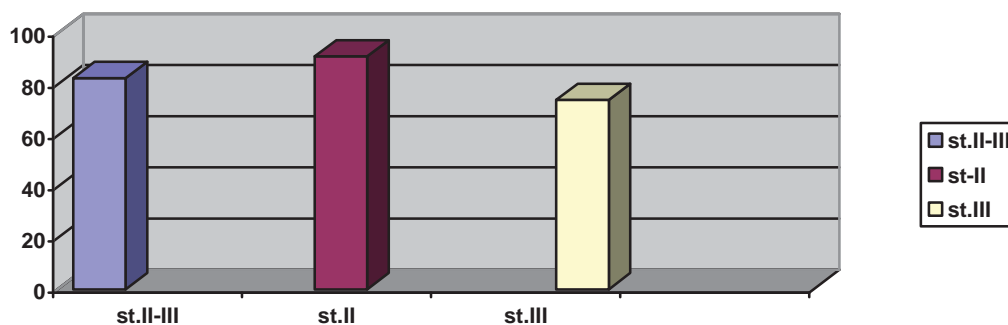
În toate cazurile, prezența ulceratiilor tumorale necesită o excizie mai largă decât pentru o tumoră cu același nivel de invazie, dar cu suprafața intactă.

Pentru tumorile localizate la față se consideră suficientă o mărime de siguranță de 2,5 cm, iar pentru melanoamele scalpului se recomandă o excizie de 6 cm de la marginea tumorii. Localizarea pe trunchi are un prognostic mai puțin favorabil, de aceea trebuie de efectuat o excizie în limite maxime, urmată de acoperirea defectului prin plasticie.

În ultimii ani a fost introdus în arsenalul terapeutic al melanomului malign procedeul de criocongelare a tumorii în timpul intervenției chirurgicale sau criocauterizarea focarului primar și a metastazelor tegumentare.

În Clinica de Chirurgie a Capului și Gâtului a Institutului Oncologic metoda chirurgicală-electroexcizia lărgită a tumorii este completată cu metoda criogenică ceea ce permite fixarea momentană și devitalizarea celulelor melanomului malign. Criodestrucția tumorii se aplică preoperator după metodica elaborată de noi de 3 ori cu expoziția 5-8 min. Apoi se efectuează electroexcizia tumorii în afara zonei congelate. Această metodă a fost aplicată la 121 de pacienți cu melanom malign al regiunii capului și gâtului în stadiile II și III. Supraviețuirea la 5 ani este prezentată în *diagrama 1*.

Diagrama 1



Rolul radioterapiei în melanomul malign rămâne limitat, chiar și cu folosirea aparatelor moderne cu emisie de ordinul megavolților. Există însă unele circumstanțe în care ar putea fi considerată ca tratament de elecție (lentigo melanic malign), precum și ca tratament paliativ. Rezultatele tratamentului depind foarte mult de tehnica de iradiere, precum și de doza folosită. S-a ajuns la concluzia că răspunsul la radioterapie nu poate fi corelat cu doza totală, ci numai cu doza pe fracțiune. Se pare că iradierile cu mare putere de penetrare sunt cele mai eficiente. În lentigo malign până la 5 cm în diametru administrarea la suprafața tegumentului a dozei de 45 Gy împărțită în 10 fracțiuni timp de 2 săptămâni duce la dispariția tumorii locale în peste 90% din cazuri. În situațiile în care actul chirurgical este considerat incomplet, datorită unei excizii în minus, pentru a nu fi mutilant, radioterapia postoperatorie va putea asigura un control local la fel ca și reoperația efectuată cu intenția de radicalitate. Iradierea profilactică a ganglionilor limfatici regionali nu ameliorează supraviețuirea, însă o astfel de terapie asociată tratamentului chirurgical poate reduce rata de recidivă locală. Iradierea

cu doze mari pe fracțiune poate fi benefică în combinație cu tratamentul chirurgical, în cazul leziunilor largi, cu mare potențial de recidivă. De asemenea acest tratament poate obține prelungirea perioadelor de remisiune la pacienții cu tumori reziduale și este eficient ca tratament paliativ în metastazele cerebrale și osoase.

Chimioterapia în melanomul malign are atât scop adjuvant, pentru cazurile care prezintă invazie în profunzime, cât și scop paliativ, acolo unde tratamentul chirurgical nu mai poate fi de folos. Administrarea citostaticelor, singure sau în asociere cu radioterapia la aceste ultime cazuri, poate obține o oarecare ameliorare a bolii sau prin crearea unui confort vital, cu efecte psihologice asupra bolnavului. Tratamentul adjuvant este destinat completării efectului tratamentului inițial, când terapia primară este suspectată de a lăsa pe loc celule tumorale, fie printr-o deficiență terapeutică, fie datorită unei evoluții aparte a bolii, prin care s-a produs inevitabil diseminarea microscopică. De altfel, la ora actuală se lansează tot mai des ideea că purtătorul melanomului malign în momentul diagnosticului prezintă deja o diseminare microscopică a bolii.

Asociind la radioterapia cu doze mari pe fracțiune sau chimioterapie aplicarea hipertermiei asupra tumorii maligne, folosind aparate generatoare de microunde cu o frecvență înaltă sau electromagnetice, s-a obținut o ameliorare a ratei de răspuns la tratament.

O modalitate relativ recentă de tratament este imunoterapia, care obține o distrugere a celulelor tumorale prin „stimularea” sau „activarea” sistemului imun propriu (al bolnavului), folosind în acest scop agenți „imunomodulatori”. Ea este justificată teoretic prin cazurile foarte rare de regresie spontană, care se realizează prin intermediul limfocitelor T de tip killer, implicate și în rejețul de greafă. Modalitatea de a le stimula specific va reprezenta, probabil, calea cea mai eficientă, fie singură, fie combinată cu extirparea radicală. În stadiul actual al cunoștințelor, imunostimularea produce numai ameliorări locale, iar la folosirea ca imunomodulator a diferitor tulpini de BCG (*Bacillus Calmette Guerin*) se obține imunostimularea monocitopoiezei pe o durată de cel mult 6 luni. Rezultate ceva mai promițătoare au fost obținute folosind noi modalități, încă insuficient investigate, ca: interferonii, factorii timici, interleukinele și cu extracte de melanom propriu tratate cu neuraminidază, cu posibilitatea de a disocia complexe antigenice din melanoblaste.

Cu toate rezervele ridicate de imunoterapie, remarcăm faptul că studiile de imunofluorescență au evidențiat în melanom existența a cel puțin două tipuri de anticorpi tumorali:

- un tip comun majorității bolnavilor, anticorpi îndreptați față de un antigen citoplasmatic, dar fără capacitate citotoxică, definiți astăzi sub denumirea de „anticorpi de prezență” (markeri”);

- un anticorp față de membrana melanoblastelor, dotat cu capacitatea citotoxică, dar de o specificitate strict individuală. Acest anticorp, prezent numai în stadiile nepenetrante de melanom malign, aparține clasei de IgM și ca atare nu trece prin barierele vasculare, sangvine și limfatice. El este epuizat de celulele tumorale, odată cu creșterea tumorii și, mai ales, cu apariția metastazelor.

Pe lângă anticorpii circulanți, cu siguranță, un rol decisiv au și anticorpii celulari (limfocitari) proveniți din limfocitele K implicate în rejețul de greafă. Activarea acestui mod de reacție, probabil, va însemna o cucerire importantă în tratamentul melanomului malign.

Prognosticul vital

În melanomul malign previziunile prognostice pot fi contrazise din cauza faptului că într-un mare număr de cazuri stadiabilitatea clinică nu concordă cu dezvoltarea reală a bolii. Până relativ recent nu exista nici o modalitate de evaluare precisă a evoluției bolii, deși se cunoșteau de multă vreme unele criterii nefavorabile, cum sunt dimensiunea mare, ulcerația leziunii primare, prezența metastazelor etc.

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 prognostici și a valorii lor predictive a făcut necesară sistematizarea lor în scopul determinării utilității prognostice a parametrilor respectivi. Rezultatele diverselor studii în acest domeniu permit a concluziona că șansele de supraviețuire a unui purtător de melanom malign depind de o serie de factori, ca sexul, vârstă, localizarea, aspectul

macroscopic, stadiul clinic, tipul histologic, indicele mitotic, nivelul invaziei, dimensiunea tumorii, în care se încadrează volumul, dimensiunea și grosimea etc. Cunoștințele acumulate în ultimii ani pot remarca valoarea fiecăruia din aceste elemente.

- *Sexul.* O constatare generală este aceea că femeile oferă o supraviețuire mai bună decât bărbații. Este de subliniat faptul că după 5 ani curbele de supraviețuire ale celor două sexe aproape se suprapun, la 15 ani egalându-se în jurul procentului de 10%. Explicația acestei diferențe de supraviețuire a fost căutată atât în localizarea mai frecventă la femei a leziunilor la nivelul membrelor superioare, cât și în precocitatea tratamentului la sexul feminin, care din motive estetice se prezintă mai devreme la medic. Dar se pare că intervin și o serie de mecanisme imunologice și de recepție hormonală, obiectivate prin scoaterea în evidență a receptorilor hormoni la nivelul celulelor maligne.

- *Vârsta.* La fel ca și celelalte forme de tumori maligne, vârsta tânără, sub 30 de ani, este un factor de prognostic mai grav. Datele recente sugerează că pacienții cu melanom malign, pe măsura ce înaintază în vârstă, au un prognostic mai nefavorabil. În unele statistici, vârsta cu cel mai bun prognostic se situează între 40 și 60 de ani.

- *Localizarea.* Supraviețuirea în funcție de localizarea leziunii primare cunoaște o foarte mare variație de la țară la țară. Spre exemplu, în Australia bolnavii cu melanoame maligne ale trunchiului au cea mai redusă supraviețuire, pe când în SUA bolnavii cu leziuni similare au cea mai bună supraviețuire. La bărbați localizarea care dă cele mai multe decese la 5 ani este pe cap și gât (28%), iar la femei pe trunchi (15%). Ca o concluzie se poate spune că melanoamele maligne localizate la nivelul membrelor au un prognostic mai bun decât celelalte localizări.

- *Aspectul macroscopic.* Analizând aceasta categorie de factori prognostici, s-a ajuns la concluzia că atât profilul macroscopic al tumorii primare, cât și forma anatomo-clinică a acesteia au un rol important în aprecierea șansei de supraviețuire. Melanoamele plate pot da o supraviețuire la 10 ani cuprinsă între 80 și 90%, aceasta scăzând la 60% în cazul melanoamelor maligne lenticulare, în timp ce pentru melanoamele nodulare rata de supraviețuire scade la 53% când boala se află în stadiul clinic I. Mult mai semnificativă este alterarea supraviețuirii de către ulcerarea suprafeței tumorale, care constituie primul indice de gravitate a melanomului malign.

- *Stadiul clinic.* Se constată că la pacienții din stadiul I supraviețuirea la 5 ani se cifrează de la 95% până la 100% din cazuri, în timp ce pentru cei din stadiul IV scade la 9%. În legătură cu stadializarea clinică, este necesar de precizat faptul că invazia ganglionilor regionali, chiar cea microscopică, reduce mult supraviețuirea. La pacienții cu ganglionii pozitivi la examenul histopatologic prognosticul depinde și de numărul acestora. Pacienții cu un ganglion invadat prezintă o supraviețuire de 5 ani de 41%, cei cu 3 ganglioni invadați de 30%, iar cei cu 4 ganglioni pozitivi de 18%. Un element nefavorabil de prognostic este și timpul scurt între excizia tumorii primare și apariția adenopatiei regionale.

- *Tipul histologic.* La ora actuală nu există un consens unanim asupra varietăților celulelor melanoamelor maligne. Principalele varietăți de melanocite neoplazice sunt: epitelioid, limfocitoide mici și fuziforme. Supraviețuirea bolnavilor cu melanoame formate din celule epitelioid este mai redusă decât a celor având melanoame cu celule fuziforme sau melanoame cu celularitate mixtă.

- *Indicele mitotic.* Prin activitate mitotică accentuată se înțelege prezența a mai mult de o mitoză pe câmpul microscopic. Numărul de mitoze pe unitate de suprafață reflectă capacitatea proliferativă a melanoamelor. Rata supraviețuirii bolnavilor la 5 și 10 ani scade semnificativ odată cu creșterea indicelui mitotic.

- *Nivelul invaziei.* Analiza supraviețuirii la 5 ani demonstrează convingător valoarea prognostică a profunzimii infiltrației tumorale: supraviețuirea de 100% în melanoamele cu nivelul I de invazie scade progresiv, la 72% pentru tumorile cu nivelul II, la 47% pentru cele cu nivelul III, la 32% pentru melanoamele cu nivelul IV, atingând rata cea mai scăzută, de 12%, pentru tumorile cu nivelul V de invazie. Rata de mortalitate este, de asemenea, influențată de nivelul de invazie în profunzime. În cazuistica lui Breslow, aceasta crește de la 8% în cazul nivelului II, la 35% pentru nivelul III, 46% pentru nivelul IV și 52% pentru nivelul V. Analizând supraviețuirea la 10 ani, se constată că cifrele de mortalitate pentru nivelurile IV și V se egalează.

• *Grosimea leziunii*, respectiv dimensiunea verticală, măsurată microscopic este un alt factor cu semnificația prognostică relevată de evoluția supraviețuirii la 5 ani. În raport cu variațiile acestui parametru există și un gradient corespunzător al supraviețuirii - de 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 grosime mai mare de 3 mm.

• *Dimensiunea macroscopică* a tumorii primare reprezintă o combinație a proprietăților biologice ale tumorii și organismului mai degrabă decât un factor biologic primar în sine, cum sunt: tipul histologic, indicele mitotic, infiltrația limfocitară, pigmentația etc. Se consideră că tumorile cu cel mai bun prognostic sunt cele cu înălțimea sub 5 mm și diametrul sub 1 cm, dimensiunile mari ale leziunii primare influențează negativ șansa de vindecare.

În concluzie a celor prezentate, se remarcă faptul că nici una dintre metodele actuale de cercetare nu pot oferi date suficiente pentru a putea prevedea evoluția unui melanom malign și nici nu ne pot oferi elemente cel puțin probabile de etiologie. În această situație, nu rămâne decât să căutăm stabilirea cât mai precoce a diagnosticului, în faza în care factorii de prognostic amintiți sunt la parametrii care oferă, statistic, cele mai optimiste date de supraviețuire.

Bibliografie selectivă

1. American Joint Committee on Cancer, *Manual for staging of cancer*, 4th ed JB Lipincolt Co., Philadelphia, 1992.
2. Bohler-Sommeregger K., Schuller-Petrovic S., Neumann R., Muller E., *Cryosurgery of lentigo maligna*. Plastic&Reconstructive Surgery 1992.Sep.
3. Davis H.S., McLeod G.R., *The surgery of primary melanoma*. Problems and practice. Med. J. Australia, 1972.
4. Doruc A., Țibîrnă Gh., *Rolul criodestrucției în tratamentul Melanomului Malign*. Culegere de articole. I congres național de oncologie, Chișinău, 2000.
5. Elder E.D., et. al., *Optimal resection margin for cutaneous malignant melanoma*. Plast. Reconstruct. Surg., 1983.
6. Green M., Cloric W.I., Turker M., *Acquired precursors to cutaneous Melanoma. The familial dysplastic nevus syndrome*. N.Engl. J. Med. 1985.
7. Gh. Țibîrnă, M.Gabunea, A.Doruc, *Melanomul malign cutanat: probleme epidemiologice, de diagnostic și tratament în Republica Moldova*, Congresul III național de Dermatovenerologie (culegere de articole), Chișinău, 2004.
8. Holly E., Kelly I., Shpall S., Chin S., *Number of melanocytic naevi as risk factor for Malignant Melanoma.*, J.A.M. Academy Dermatology, 1986.
9. Kapelanschi D., *Characteristics of primary lesion of Malignant Melanoma as guide to prognosis and therapy*. Ann.Surgery, 1979.
10. L.Lazăr, *Cancerul- Melanomul malign*, Enciclopedia oncologică, Cluj-Napoca, 1987.
11. Marks R., Dorevitch A., Mason G., *Do all melanomas come from „moles”?* Austr. J. Dermatol, 1990.
12. Meyers M., Balch C., *Diagnosis and Treatment of Metastatic cutaneous Melanoma.*, St.Louis: Quality Medical Publishing, 1998.
13. Morton L.D., *Surgical treatment of malignant melanoma*, Clinical Oncology, 1984.
14. Orr D.J., Hughes L.E., Horgan K., *Management of malignant melanoma of head and neck*, British Journal of surgery, 1993, Aug.
15. Țibîrnă Gheorghe, *Ghid în oncologie*, Chișinău, 2003.
16. Wilmes E., Bujia J., *Recommendations for Therapy of head and neck cutaneous melanoma*, American Journal of Otolaryngology, 1993.
17. Whitacher D.C., Argenyi Z., Smith A.C., *Desmoplastic malignant melanoma: rare and difficult to diagnose*, Journal of the American Academy of Dermatology, 1992.

Rezumat

Melanomul malign este definit ca una din cele mai agresive și imprevizibile neoplasme cutanate. În Republica Moldova anual se înregistrează 70-80 de cazuri de melanom. Având o etiopatogenie cu mulți factori de risc, multiple forme anatomo-clinice, melanomul prezintă dificultăți în diagnosticul atât clinic, cât și morfologic. O importanță deosebită în aprecierea stadiului și tacticii de tratament are nivelul de invazie după Clark și grosimea tumorii după Breslow. Tratamentul chirurgical este unanim acceptat ca metodă de elecție. Criodestrucția tumorii are ca scop prevenirea răspândirii elementelor tumorale în plagă. Rezultatele radioterapiei depind foarte mult de tehnica de iradiere și de doza folosită. Chimioterapia este atât adjuvantă, cât și paliativă. Rezultate promițătoare se obțin folosind diferite metode de imunoterapie. Pronosticul vital este dificil și depinde de mulți factori, inclusiv sexul pacientului, vârsta, localizarea, aspectul macroscopic, stadiul clinic, tipul histologic, nivelul și grosimea invaziei ș.a.

Summary

Malignant melanoma is one of the most unpredictable and aggressive neoplasm of the skin. In the Republic of Moldova 70 to 80 cases of melanoma are registered every year. Given the great number of risk factors and a multitude of clinical forms, melanoma is difficult to diagnose, both clinically and morphologically. Clark's tumor invasion level and Breslow's tumor depth are both very important for the correct appreciation of tumor stage and treatment. Surgical treatment is unanimously considered the method of election in the treatment of malignant melanoma. Cryogenic destruction of the tumor prevents tumor cell dissemination during surgery. Results of radiotherapy vary depending on the irradiation technique and dose. Chemotherapy is used both as adjuvant and palliative treatment. Different methods of immunotherapy have very promising results. Prognosis is difficult and depends on a multitude of factors, including sex, age, localization of the tumor, macroscopic form, stage, histology depth of invasion and other.

TRATAMENTUL MELANOMULUI MALIGN: PERFORMANȚE ȘI SUCESE

Valeriu Palade, oncolog-chirurg, **Gheorghe Țîbîrnă**, dr. h. în medicină, academician,
Constantin Clim, dr. în medicină, **Andrei Doruc**, dr. în medicină, **Anatolii Bejan**, oncolog-
chirurg, **Rodica Mîndruța**, oncolog-chirurg, **Iulian Țurcanu**, medic rezident,
Institutul Oncologic din Moldova

Melanomul malign este o tumoră dezvoltată din țesutul sistemului melanocitar și se întâlnește mai des pe piele ≈90%, în rest îl găsim pe ochi, anorect, vulvă și vagin, căile aerodigestive superioare. Cunoscut demult, melanomul malign a constituit obiectul a numeroase studii și cercetări și continuă să prezinte aspecte controversate de diagnostic clinic și morfologic, privind de unele particularități ale evoluției clinice, ca și indicațiile la diferite metode de tratament.

Electroexcizia tumorii este aproape unanim acceptată ca metoda cea mai aleasă în tratamentul melanomului malign. Tratamentul chirurgical include atât tumora primară, cât și metastazele, în special cele din ganglionii regionali. Excizia lărgită este modalitatea de elecție a îndepărtării tumorii. În funcție de localizarea tumorii și de alte caracteristici marja de securitate a inciziei este diferită. În funcție de nivelul de penetrare în profunzime a tumorii (nivelele Clark) sau de grosimea acesteia (Breslow) s-a decis că limita de siguranță a exciziei variază între 1 și 9 cm de la centrul tumorii primare. În aprecierea unor recomandări privitoare la limita marginilor de excizie a tumorii primare, trebuie să ținem cont de o serie de factori locali și generali. În forma clinică, numită "melanom nodular", se recomandă o mărime de siguranță maximală, deoarece virulența acestei tumori depășește