

IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova
USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Ion MEREUȚĂ
Iraida IACOVLEV
Stela ȚURCAN

**Tratamentul chirurgical
contemporan
al melanomului malign
cutanat**

Chișinău, 2009

CUPRINS

Autori:

Ion Mereuță, d.h.m., profesor universitar, Directorul clinicii Oncologie Generală, Catedra Hematologie, Oncologie și Terapie de Campanie "Nicolae Testemițanu", Conducător științific al Laboratorului Oncologie Generală și ATI, IMSP IOM

Iraida Iacovlev, d.h.m., profesor universitar

Stela Țurcan, d.i.m., colaborator științific al Laboratorului Oncologie Generală și ATI, IMSP IOM

Recenzenți:

Gheorghe Mușet, d.h.m., profesor universitar, Șef Catedra Dermatologie USMF "Nicolae Testemițanu"

Andrei Doruc, d.i.m., cercetător științific coordonator, IMSP Institutul Oncologic

Lucrarea este destinată medicilor oncologi, specialiștilor chirurși, dermatologilor, medicilor de familie, studenților, rezidenților. Se argumentează metode contemporane de tratament a melanomului malign cutanat. Scopul lucrării este ridicarea vigilenței oncologice în practica medicală și informarea medicilor cu metodele contemporane de tratament chirurgical al melanomului malign cutanat elaborate de către savanții oncologi autohtoni.

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII

Mereuță, Ion

Tratamentul chirurgical contemporan al melanomului malign cutanat / Ion Mereuță, Iraida Iacovlev, Stela Țurcan; IMSP Inst. Oncologic din Rep. Moldova, USMF "Nicolae Testemițanu" din Rep. Moldova. - Ch.: Infohandi SRL. - 118p.

Bibliogr.: p. 74-90 (198 tit). - 100 ex.

ISBN 978-9975-9819-6-5.

616.5-006.81-089

M59

© Ion MEREUȚĂ, Iraida IACOVLEV, Stela ȚURCAN

INTRODUCERE	5
CAPITOLUL I. Posibilitățile contemporane ale tratamentului chirurgical al melanomului malign (revista literaturii)	10
CAPITOLUL II. Tehnologii moderne în tratamentul chirurgical al melanomului malign cutanat și rezultatele lor	23
2.1. Electroexcizia melanomului malign după metoda stabilirii limitelor exciziei tumorii primare	23
2.2. Vacuum electroexcizia în tratamentul chirurgical al melanomului malign	27
2.3. Rezultatele tratamentului chirurgical al melanomului malign	33
2.3.1. Analiza recidivelor la bolnavii cu MMC tratați cu tehnologii chirurgicale moderne	33
2.3.2. Evaluarea metastazelor la bolnavii cu MMC tratați cu tehnologii chirurgicale moderne	35
2.3.3. Studiarea procesului de cicatrizare a plăgilor după diferite metode de tratament chirurgical	39
2.3.4. Supraviețuirea bolnavilor cu MMC tratați cu tehnologii chirurgicale noi	42
2.4. Studiul morfopatologic al tumorii primare (MMC) și al țesuturilor excizate în dependență de metoda chirurgicală	45
CAPITOLUL III. Managementul monitorizării și tratamentului chirurgical al melanomului malign cutanat	53
ÎNCHEIERE	65
BIBLIOGRAFIE	74
ALBUM IMAGINI - MELANOM MALIGN	91
ATALAS TNM. Melanom malign al pielii	108

Lista abrevierilor

g/l	– ganglioni limfatici
IOM	– Institutul Oncologic din Moldova
POM	– Policlinica Oncologică din Moldova
MM	– melanom malign
MMC	– melanom malign cutanat
Mt	– metastaze
OMS	– Organizația Mondială a Sănătății
TNM	– Clasificarea Internațională a Tumorilor
RUV	– raze ultraviolete
ND	– nevi displazici
CMMM	– Centrul de monitorizare a MM
SPF	– factorul de protecție solară
CDKN ₂	– mutație genetică
CDKN ₂ A	– mutație genetică
CDK ₄	– gene
c.a.	– cifre absolute
RR	– riscul relativ
× ²	– chi-patrat
IÎ	– intervalul de încredere
gr.l.	– grad de libertate (d.f. eng.)
ES	– eroarea standart
USG	– ultrasonografia

INTRODUCERE

Actualitatea temei. Melanomul malign (MM) reprezintă o problemă actuală a oncologiei clinice, cauza fiind particularitățile sale biologice, evoluția agresivă și metastazarea timpurie. Actualitatea problemei este determinată și de creșterea incidenței melanomului malign cutanat în toate țările lumii. Astfel în unele regiuni ale globului pământesc, în anumite grupuri de vîrstă, a fost înregistrată o dublare a incidenței prin melanom pe parcursul unui deceniu [9; 74; 150].

În ultimii ani, MM este calificat ca o manifestare primară locală a unei patologii neoplazice a sistemului melanocitar al organismului [9, 102, 149].

Incidența MM în Uniunea Europeană este de 10 cazuri/100mii anual [63]. Melanomul este înregistrat cu mult mai frecvent la o vîrstă înaintată (morbidity la 100mii populație până la vîrsta de 30 ani este de 0,3, iar după 70 ani constituie 10,7/100mii. Studiile au demonstrat că MM prevalează la vîrsta între 30-50 ani [102].

Morbidity prin melanom este în creștere continuă și, la moment, constituie 2,5-10% din totalitatea tumorilor primare ale pielii[3].

Supraviețuirea medie globală în MM este de 55% la 5 ani și de 45% la 10 ani [100; 122]. Factorul cel mai important de predicție a recidivei și a pronosticului final îl reprezintă profunzimea leziunii cutanate: la pacienții cu pT₁ rata de supraviețuire este de peste 90%, în comparație cu pacienții cu pT₃, la care rata de supraviețuire este de 20-30% [34].

În tratamentul tumorilor primare, în stadiile incipiente, o mare importanță are intervenția chirurgicală; în caz de diagnostic precoce 90% din pacienți pot fi tratați prin excizie. Însă în practică, circa 30-40% din pacienți, la momentul stabilirii diagnosticului, necesită tratament sistemic [5; 8; 36; 148].

Numărul cazurilor apărute de melanom malign se dublează la fiecare 15 ani. După datele lui A. Paces (1996) în Rusia, anual, se înregistrează 3 cazuri noi la 100 mii populație. Cea mai înaltă morbiditate prin melanom malign se înregistrează în Australia – 12/100 mii [135]. În Republica Moldova incidența melanomului malign în 2001 era de 1,8/100mii, 2005 – 2,2/100mii, ceea ce constituie 80 cazuri anual [115; 170].

Tactica și tehnica intervenției chirurgicale, volumul, continuitatea inciziei țesuturilor în regiunea tumorii primare și în zona ganglionilor limfatici regionali este tratată în literatură de specialitate în mod diferit [43; 68; 80; 87; 92; 160; 197].

Actualmente, drept metoda optimală este considerată electroexcizia tumorii primare [2; 23; 51]. Sunt cunoscute și alte metode, cum ar fi criodistrucția, laseroterapia, hipertermoterapia, radioterapia [8; 57; 111; 129].

În cazurile melanomului in situ și lentigo-melanomului se recomandă efectuarea exciziei la distanța de 1 cm de la tumoră, indiferent de localizarea tumorii, deoarece șansele apariției recidivelor sunt minime [17; 106].

Tumorile melanice reprezintă leziuni ale căror aspecte clinice și morfologice pot fi neprevăzute, ca și în cazurile cu evoluție lentă, apărând forme cu numeroase și rapide recidive. În majoritatea cazurilor recidivele locale apar la 3-5 ani după tratamentul chirurgical. Foarte rar pot apărea după 5 ani în tumorile cu grosime neînsemnată. Mediana supraviețuirii bolnavilor după apariția recidivelor variază între 10 luni și 3 ani. Un risc considerabil în apariția recidivelor îl dețin tumorile ulcerate, cu localizare preponderent pe plantă și laba mâinii, tumorile cu grosimea >4mm, care metastazează în nodulii limfatici regionali la pacienții cu vârstă de peste 50 ani [17; 35; 49; 59].

Recidiva locală este considerată tumora care apare la distanța de până la 5 cm de cicatricea postoperatorie din formațiunile satelite sau metastazele tranzitorii, în cazul exciziei neradicale a tumorii primare sau ca rezultat al implantării celulelor tumorale în plagă prin instrumentele chirurgicale. Deaceea pentru excizia focarului primar se recomandă utilizarea bisturiului electric și izolarea melanomului ulcerat de țesuturile adiacente și instrumentele chirurgicale [108; 183].

Tratamentul chirurgical al recidivei melanomului include electroexcizia acesteia la 1 cm. S-a demonstrat că excizia la distanțe mai mari nu influențează pronosticul maladiei. În cazul în care sunt prezente recidivele multiple, tratamentul chirurgical poate fi combinat cu diferite metode de chimioterapie, imunoterapie, radioterapie.

Trebuie să deosebim al doilea melanom primar de o recidivă a tumorii. Frecvența apariției melanomului al 2-lea primar constituie 10% [106]. Frecvența apariției recidivelor după tratamentul chirurgical al melanomului primar constituie 3,2% [17; 42; 106].

Cauza eficacității scăzute a tratamentului melanomului malign constă în răspândirea rapidă, uneori fulgerătoare, în ganglionii limfatici și organe. Neeficacitatea tratamentului este legată și de rezistența tumorii la terapia radiantă și, în multiple cazuri, la chimioterapie. Chirurgii au depus eforturi considerabile în elaborarea metodelor radicale de înlăturare a melanomului și a metastazelor lui, însă până în prezent n-a fost găsită o metodă radicală optimă de înlăturare a melanomului care ar garanta absența recidivelor [183].

Analiza și sinteza datelor teoretico-practice ne-a permis să tragem concluzia despre necesitatea și eficacitatea utilizării în tratamentul chirurgical al melanomului cutanat a electroexciziei „monobloc” în condiții de ablastică maximală. Tratamentul chirurgical, și anume electroexcizia „monobloc”, include particularități tactice și particularități tehnice. Dacă referitor la soluționarea problemelor tactice autorii sunt de aceeași părere, în

cazul rezolvării problemelor tehnice, apar din an în an noi idei contradictorii, care țin de aprecierea lățimii și a profunzimii electroexciziei țesuturilor, includerea în electroexcizie a fasciei, includerea plastiei defectelor și modul de aplicare a acestora, anestezia [23; 72; 132].

Publicațiile recente confirmă că limita de siguranță a electroexciziei trebuie individualizată pentru fiecare tumoră în parte, variind între 1 și 5 cm de la hotarele tumorii primare. Limita optimă de electroexcizie se determină în dependență de o serie de factori locali și generali: tipul leziunii, grosimea tumorii, localizarea tumorii primare, prezența ulcerăției, invadarea ganglionară [2; 13; 30; 188].

Căutarea noilor tehnici și tehnologii soluționare a acestor probleme, a și determinat cercetarea noastră.

Electroexcizia a fost și rămâne metoda de elecție în tratamentul chirurgical al melanomului malign cutanat. Deficiențele electroexciziei tumorilor ulcerate și infectate constau în faptul că tumora, în timpul intervenției chirurgicale, nu este izolată complet de țesuturile adiacente, ceea ce permite riscul apariției implantatelor, recidivelor și infectării plăgii de pe suprafețele tumorilor ulcerate.

În cercetarea actuală ne-am propus de a spori radicalitatea tratamentului chirurgical al melanomului malign cutanat prin elaborarea tehnologiilor moderne, evaluarea și utilizarea lor în prevenirea implantatelor și recidivelor.

A fost necesar să rezolvăm obiective precum:

- Elaborarea metodei de stabilire a limitelor de excizie în tratamentul chirurgical al melanomului malign cutanat și vacuum-electroexciziei cu aplicarea lor în practica chirurgiei oncologice.

- Analiza recidivelor MMC în baza diferitelor metode de tratament chirurgical.

- Evaluarea metastazelor melanomului malign cutanat în baza diferitelor metode de tratament chirurgical.

- Studierea procesului de cicatrizare a plăgilor în dependență de metoda aplicată.

- Studierea morfopatologică a tumorii și a țesuturilor excizate în dependență de metoda chirurgicală efectuată.

- Elaborarea managementului tratamentului chirurgical în melanomul malign cutanat și crearea Centrului de Monitorizare al melanomului cutanat.

Inovația științifică a lucrării

În premieră pentru Republica Moldova au fost elaborate tehnologii moderne în tratamentul melanomului cutanat care permit stabilirea individuală preoperatorie a hotarelor de excizie a tumorii primare și o altă metodă de tratament chirurgical – vacuum-electroexcizia, ce diminuează riscul apariției recidivelor și a implantatelor. Elaborările științifice ne-au permis stabilirea managementului tratamentului chirurgical al melanomului malign cutanat și crearea Centrului de Monitorizare al MMC.

Semnificația și valoarea aplicativă a lucrării

- A fost implementată în practica oncologică metodologia de stabilire a limitelor exciziei în tratamentul chirurgical al melanomului cutanat.

- A fost implementată în practica chirurgicală oncologică metoda de vacuum-electroexcizie.

- A fost elaborat managementul tratamentului chirurgical al melanomului malign cutanat și al Centrului de Monitorizare al MMC în Republica Moldova.

- Au fost elaborate recomandări practice pentru studenți, rezidenți, medici de familie, specialiști, medici oncologi.

CAPITOLUL I.

Posibilitățile contemporane ale tratamentului chirurgical al melanomului malign

Melanomul malign (MM) este cea mai malignă tumoră, care se caracterizează printr-o agresivitate deosebită, cu o evoluție rapidă și un pronostic nefavorabil.

Ponderea melanomului cutanat în structura morbidității oncologice nu depășește 1,5% [74; 102; 115]. El se caracterizează printr-o largă răspândire și o creștere a morbidității în întreaga lume – creșterea anuală o constituie 5% [170].

Melanomul malign se întâlnește mai frecvent la sexul masculin decât la cel feminin în raport de B/F=1,2/1, dezvoltându-se rar la copii, atingând vârful incidenței în jurul vârstei de 40 de ani [102]. Se întâlnește rar la vârsta de 20 de ani, maximum de incidență fiind cuprins între 35-50 de ani, după care frecvența diminuează cu excepția melanozei Dubreuilh, care tinde să sporească.

Regiunile cele mai afectate la femei sunt extremitățile, în timp ce la bărbați este trunchiul. S-a observat că femeile sunt discret avantajate din punct de vedere pronostic [102; 122].

Melanomul malign este mai puțin frecvent la rasa asiatică decât la rasa albă. La rasa neagră MM se prezintă în stadii mai avansate, cu o durată de supraviețuire mai redusă și localizări mai frecvente în regiunea plantară.

Din punct de vedere geografic, regiunile cu incidența cea mai mare sunt Australia și Israel, Hawaii și sud-estul SUA, regiuni unde incidența MM este egală sau o depășește pe cea a cancerului colorectal [64; 101].

Deși ca proporție reprezintă doar 10% din totalul cancerelor de piele, melanomul malign reprezintă forma cea mai agresivă, fiind responsabilă de aproximativ 80% din decesele înregistrate la această localizare. Din fericire însă, creșterea mortalității s-a situat, sensibil, sub nivelul de creștere a incidenței, pe de o parte, datorită creșterii numărului de cazuri diagnosticate în stadiile incipiente ale bolii, iar pe de altă parte, îmbunătățirii și diversității mijloacelor și procedurilor terapeutice.

În țara noastră ponderea pacienților cu stadii avansate este sporită, de aceea atât depistarea precoce, cât și tratamentul formelor metastatice ale acestei maladii constituie probleme actuale [43; 115; 116; 170; 184] (tab.1.1).

Tabelul 1.1

Prevalența și mortalitatea prin MM în RM

Anii	Mortalitatea		Prevalența	
	c.a.	% ₀₀₀	c.a.	% ₀₀₀
2000	38	1,0	493	13,5
2001	35	1,0	518	14,3
2002	47	1,3	522	14,4
2003	37	1,0	536	14,8
2004	30	0,8	571	15,8
2005	38	1,1	609	16,9
2006	48	1,3	639	17,8

După formele clinice, melanomul cu extindere în suprafață este avantajat în comparație cu formele nodulare, lentigo și lentigo-acrale în ceea ce privește eficacitatea tratamentului chirurgical și a pronosticului [20; 42; 184] (tab. 1.2).

În stadializarea melanomului se ia ca referință stadializarea AJCC [3], bazată pe clasificarea TNM, care include caracteristicile

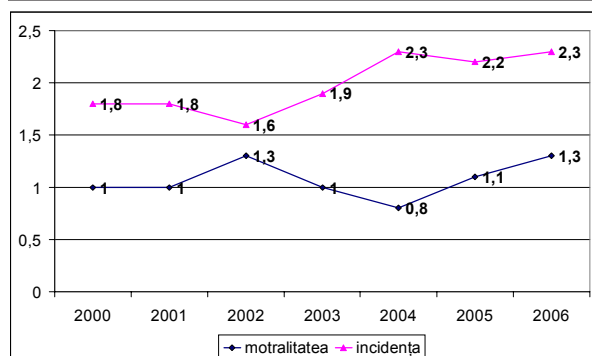


Figura 1. Incidența și mortalitatea melanomului în RM (2000-2006)

Tabelul 1.2

Formele clinice ale melanomului

Forma	%	Localizarea	Creștere orizontală	Creștere verticală
MM cu extindere în suprafață	70	Oricare, mai des trunchi, membre	De la 2 luni – 2 ani	Înelun-gat
Nodulară	15	Orocare, trunchi, cap, gât	-	+
Lentigo-melanoma	5	Față, gât, părțile dorsale labelor mâinilor	Câțiva ani	? Înelun-gat
Lentigo-acral melanoma	5-10	Palma, planta, unghiile	De la câteva luni până la 3 ani	+

tumorii primare, prezența sau lipsa metastazelor regionale și a celor la distanță. Determinarea categoriei T e bazată pe sistemul de microstadializare după Clark, care include 5 nivele de invazie a

tumorii și stabilirea grosimii tumorii după Breslow. Grosimea Breslow se măsoară în milimetri, nivelurile clasice fiind: < 0,75; 0,76 – 1,50; 1,51 – 4,0 și >4 mm. Recent s-a propus modificarea acestor limite (ASCO-2000): T1 <1,0mm, T2: 1-2 mm, T3 : 2-4 mm și T4 > 4 mm [34; 35; 59].

Din 2002 s-a adoptat un nou sistem de stadializare TNM AJCC [2]. Acesta cuprinde următoarele modificări față de ediția precedentă (1997, ediția V-a):

- Categoria T este definită de grosimea invaziei lezionale și de ulceratie, și nu de nivelul de invazie (nivel Clark), cu excepția stadiului T1;

- Se evaluează numărul ganglionilor invadați mai curând decât dimensiunile maxime, cu definirea termenilor de „micrometastaze” (oculte) și macrometastaze;

- În categoria M se utilizează și valorile LDH;

- Toți pacienții cu stadiile I, II sau III sunt suprastadializați în faza de ulceratie a melanomului primar;

- Metastazele satelite ale unei leziuni primare și metastazele în tranzit au fost grupate într-o singură entitate, definită ca IIIC;

- S-au adoptat noi definiții pentru stadializarea patologică, ținându-se cont de noile informații furnizate de evaluarea intraoperatorie ganglionară (mapping) și de excizia ganglionului santinelă (tab.1.3).

Conferința Internațională de la Londra (1999), referitor la tratamentul adjuvant al melanomului malign, a stabilit câteva elemente noi de clasificare a factorilor de pronostic, în funcție de stadiul bolii, astfel:

- pentru stadiile I și II: indicele Breslow, ulceratiea, localizarea și sexul masculin;

- pentru stadiul III cu ganglioni pozitivi: numărul ganglionilor, localizarea acestora;

- pentru stadiul III cu metastaze în tranzit: localizarea și numărul metastazelor în tranzit, invadarea ganglionilor regionali;

- pentru stadiul IV: natura metastazelor viscerale.

Tabelul 1.3

Clasificarea TNM în melanom (AJCC 2002)

Clasificarea T	Grosimea tumorii	Ulcerare
T1	< 1mm	a) Fără ulcerare, nivel Clark II-III. b) Cu ulcerare sau Clark IV-V
T2	1,01-2,0mm	a) Fără ulcerare b) Cu ulcerare
T3	2,01-4,0 mm	a) Fără ulcerare b) Cu ulcerare
T4	>4 mm	a) Fără ulcerare b) Cu ulcerare
Clasificarea N	Nr.ganglioni metastatici	Tipul metastazelor
N1	1	a) Micrometastaze b) Macrometastaze
N2	2-3	a) Micrometastaze b) Macrometastaze c) Metastaze în tranzit-satelite fără afectare ganglionară
N3	>4 sau metastaze în tranzit-satelite cu afectare ganglionară	
Clasificarea M	Localizare	LDH seric
M1a	Cutanate, subcutanate, ganglionare, pulmonare	Normal
M1b	Viscerele cu alte localizări	Normal
M1c	Orice localizare	Crescut

Analize statistice multifactoriale au relevat că factorul pronostic cel mai important în melanomul malign este gradul de invazie în profunzime [44,45,46].

Odată cu răspândirea procesului malign în ganglionii limfatici, supraviețuirea scade brusc. Supraviețuirea la 5 ani la pacienții cu metastaze în ganglionii limfatici constituie 48% (37% la 10 ani), deși limitele sunt variate: de la 13% la 5 ani pentru pacienții cu factori de risc înalt (ulcerare, ganglion limfatic de mari dimensiuni) la 69% în lipsa lor [34; 42; 100; 122; 146].

Pacienții cu stadiul I de melanom au un pronostic favorabil (87,9 – 83,1% supraviețuire la 10 ani) și nu sunt considerați ca sușii tratamentului sistemic adjuvant. În același timp, un număr semnificativ de pacienți se adresează în fiecare an cu melanom clasificat în categoria cu risc înalt (<50% 10 ani supraviețuire) și cu risc intermediar (51– 64% 10 ani supraviețuire) [42]. Conform acestui criteriu, pacienții cu stadiul IIA, IIB, IIIA al bolii pot fi atribuiți la categoria bolnavilor cu risc intermediar, iar cei cu IIC, IIIB, IIIC – la categoria cu risc înalt [113]. Acest grup de pacienți necesită tratament sistemic [5; 8; 36; 51; 148].

În continuare vom oglindi metodele contemporane de tratament al MM în dependență de etapa de răspândire a procesului.

Tratamentul chirurgical rămâne de elecție în stadiile incipiente dar și în cazurile metastazelor [60,126,144].

Tratamentul standart în melanomul primar este excizia formațiunii. Întrucât riscul de recidivă locală este înalt se recomandă ca și în cazul oricărei altei leziuni suspecte de MM, ca excizia tumorii primare să se facă în limitele oncologice de siguranță. Este știut cu certitudine că excizia largă (4–5cm marginea de excizie) nu ameliorează rezultatele tratamentului. Riscul recidivei locale corelează cu grosimea tumorii [34; 35; 42]. Marginea de siguranță a exciziei pentru tumorile cu grosimea de <1,0 mm se consideră de 1cm; în tumorile cu grosimea de 1–4mm excizia se efectuează la 2 cm distanță; pentru tumorile >4mm, se recomandă o distanță de cel puțin 2cm de la marginea tumorii pentru efectuarea exciziei [35].

Marginile exciziei trebuie controlate morfopatologic și dacă se dovedește că, sunt infiltrate cu melanocite atipice hiperplazice, se indică reintervenția [34].

Eficacitatea tratamentului chirurgical al melanomului malign cutanat depinde, în primul rând, de nivelul de invazie al MM în țesuturi, afectarea ganglionilor limfatici și diseminarea procesului.

Actualmente nu există argumente în ceea ce privește excizia lărgită la 5-6cm de marginile tumorii, riscul însă se minimizează. D.R. Atken cu coaut. (1983) au constatat că mărirea limitei exciziei mai mult de 3cm nu garantează lipsa recidivelor și nu îmbunătățește pronosticul.

Sunt cunoscute mai multe metode de apreciere a limitelor exciziei – J.C.Fisher (1985) [66]. Ultimele recomandări sunt descrise de M.D. Anderson și Mottit Cancer Centers (2002), prezentate în tabelul 1.4 și apreciate de mai mulți autori [6; 106].

Tabelul 1.4

Hotarele inciziei pielii în excizia melanomului malign cutanat primar

Grosimea tumorii Breslow (mm)	Hotarele inciziei pielii (cm)
in situ	0,5 – 1
0 – 1	1
1 – 2	1 – 2
2 – 4	2
> 4	2

Lucrările recente, atât ale autorilor ruși și europeni, cât și ale autorilor americani, demonstrează necesitatea confirmării morfologice preoperatorii a diagnosticului prin efectuarea biopsiilor preoperatorii în condiții de staționar, cu protecția anesteziei generale [2; 59; 62; 121].

Biopsia tumorii primare reprezintă excizia totală a MMC primar cu stabilirea ulterioară a structurii morfologice, care includ forma histologică, grosimea Breslow, nivelul invaziei după Clark [35; 47; 51; 59].

După stabilirea grosimii tumorii Breslow, se determină hotarele de excizie și se efectuează electroexcizia radicală cu sau fără plastie cutanată [62; 64; 99; 106; 168].

O problemă discutabilă în tratamentul chirurgical rămâne includerea fasciei în preparat. Pentru prima dată, recomandarea de a include fascia în preparat îi aparține lui M.Handley ca mai apoi G.Olsen să confirme că fascia musculară servește drept barieră între sistemele limfatice supra- și subfascială, de aceea se recomandă de a nu înlătura fascia, astfel minimalizând riscul metastazării regionale [72; 132].

M.Ariel (1981), în procesul de studiere a preparatelor histologice, în unele cazuri, pe suprafața fasciei a atestat celule tumorale [10].

În prezent majoritatea autorilor confirmă faptul că în electroexcizia MM este necesară includerea fasciei musculare în preparat, cu excepția cazurilor de melanoam cu grosimea mai mică de 2mm.

Analiza datelor privind apariția recidivelor, în dependență de plastia efectuată după excizia MMC, au demonstrat că recidivele se dezvoltă mai rar în cazul aplicării autodermaplastiei cu greaf de piele liberă [62; 106; 168].

De asemenea, o problemă discutabilă rămâne anestezia în tratamentul chirurgical al MMC. Majoritatea autorilor recomandă anestezia generală, deoarece anestezia local-infiltrativă stimulează diseminarea celulelor tumorale (Pitt T.; 1977). Există lucrări referitoare la apariția recidivelor în dependență de anestezia efectuată care confirmă prioritatea anesteziei generale [59; 62; 117]. Totuși C.Balch consideră că în cazul MM cu grosimea mai mică de 2mm poate fi aplicată anestezia local-infiltrativă [17].

La pacienții cu stadiul I al maladiei, metastazele regionale se pot dezvolta pe parcursul a 1-3 ani. Astfel, dacă riscul apariției metastazelor nu este mare (în cazul stadiului I-II al melanomului, grosimea nesemnificativă a tumorii, lipsa ulcerăției), nodulii limfatici regionali se vor examina în cadrul evidenței bolnavilor pe

parcursul termenului de 1-3 ani, cu efectuarea procedurilor de diagnostic [98; 102; 110].

În cazul riscului majorat al apariției metastazelor, se va recurge în regim de urgență la limfadenectomie, efectuarea căreia fiind posibilă atât la o etapă cu focarul primar, cât și în 2 etape, la un termen nu mai mare de 3 săptămâni după prima operație. Limfadenectomia se efectuează cu scop profilactic în cazul în care se înlătură țesutul subcutanat cu nodulii nepalpabili și cu scop curativ în cazul în care se înlătură nodulii limfatici confirmați morfologic. În limbajul oncologic există conceptul de disecție electivă a nodulilor limfatici, care reprezintă o limfadenectomie de precizie a colectorului limfatic primar în cazul în care, clinic, nu se pot aprecia metastazele în el [43; 87; 160; 184].

Teoretic superioritatea limfadenectomii este evidentă. Melanomul se răspândește prin căile limfatice în nodulii regionali și apoi în tot organismul. Pornind de la acest principiu, extirparea chirurgicală profilactică a ganglionilor limfatici oferă posibilitatea întreruperii diseminării celulelor tumorale pe cale limfogenă [68; 92; 124; 186].

Atât autorii autohtoni, cât și cercetătorii din alte țări discută problema limfadenectomiei regionale profilactice în tratamentul chirurgical al MMC primar. Spre exemplu, acad. Gh. Țăbărnea susține ideea limfadenectomiei profilactice ca și în cazurile tratamentului MMC al capului și al gâtului [184].

Profesorul Барчук А.С. susține ideea limfadenectomiei profilactice în tratamentul chirurgical al MMC. În această ordine de idei au fost determinați factorii de risc în metastazarea regională al MMC primar cu diferite localizări și au fost modelate indicațiile pentru limfadenectomiile regionale profilactice [23] (tab.1.5).

Problema indicațiilor pentru efectuarea limfadenectomiei electivă, la momentul actual, nu este rezolvată definitiv. În 80% din cazuri, melanomul cu grosimea medie nu afectează nodulii limfatici, de aceea, în asemenea cazuri, această intervenție chirurgicală este lipsită de sens. Limfadenectomia electivă, în cazul

Tabelul 1.5

Indicații pentru limfadenectomiile regionale la pacienții cu MMC primar

Localizarea anatomică a tumorii primare	Factorii de risc în dezvoltarea metastazării regionale	Numărul de factori necesari pentru operație	Incidența metastazării regionale prevăzute (%)
Memberele superioare	<ul style="list-style-type: none"> - ulcerarea tumorii - grosimea tumorii 4,0 mm și > - nivelul de invazie V după Clark 	3	50,0
Trunchi	<ul style="list-style-type: none"> - sex masculin - apariția melanomului „de nova” - ulcerarea tumorii - grosimea 2,0 și > Breslow - nivelul III-V de invazie Clark 	3 și >	58,2
Membrele inferioare	<ul style="list-style-type: none"> - sex masculin - vârsta 40-50 ani - localizare pe partea plantară - grosimea 3,0mm > Breslow - nivelul IV – V Clark 	3 și >	52,7

nodulilor depistați clinic, se va efectua individual pentru fiecare pacient.

Studiind datele literaturii de specialitate putem concludiona:

Limfadenectomia este obligatorie pentru toți pacienții cu noduli confirmați clinic și morfologic. 30% dintre acești bolnavi au șansa de a fi vindecați prin limfadenectomia regională. În cazul pacienților cu melanom de invazivitate înaltă, cu afectarea nodulilor limfatici regionali, riscul apariției metastazelor la distanță este foarte mare, iar probabilitatea vindecării minimă [42; 87; 122; 178].

Limfadenectomia profilactică este indicată în cazul melanomului cu grosimea >1,5 cm, când șansele afectării nodulilor limfatici sunt destul de mari. În cazul melanomului pielii capului și al gâtului limfadenectomia profilactică nu este indicată, deoarece există câteva căi de drenare limfatică. Acești pacienți necesită supraveghere, cu examen medical, la oncolog la fiecare 1-2 luni [110; 146; 180].

În cazul afectării masive a nodulilor limfatici, autorii recomandă limfadenectomia radicală [80; 87; 160; 184].

Operația Diuken se efectuează în cazul melanomului pielii membrului inferioare și constă în evidarea ganglionilor limfatici inghinali în bloc cu țesutul adipos. Operația Kraile se efectuează în cazul melanomului pielii regiunii capului și a gâtului.

În cazul afectării pielii membrului superior sau, în unele cazuri ale trunchiului, se efectuează evidarea ganglionilor limfatici axilari.

Eficacitatea limfadenectomiei profilactice se confirmă prin faptul că metastazele în nodulii limfatici regionali se întâlnesc la fiecare al 3-lea bolnav.

Limfadenectomia profilactică se efectuează obligatoriu în cazul melanomului cu niv. IV–V Clark, iar în melanomul cu niv. III Clark, aceasta nu este obligatorie. Bolnavii vor fi sistematic supravegheați și examinați în dinamică de către oncolog [42; 110; 172; 180; 181].

Metastazele la distanță se pot dezvolta la bolnavii cu st. I al melanomului malign cutanat în medie peste 34 luni; cu st. II – timp

de 12 luni după tratamentul chirurgical. Mai frecvent, melanomul metastazează în ganglionii limfatici, în piele și țesutul subcutanat adipos. În organele interne, melanomul mai des metastazează în plămâni, ficat, creier, oase și tractul digestiv [1; 4; 9; 147].

La stadiile I și II melanomul metastazează în 15-26%.

Din datele literaturii de specialitate melanomul metastazează în orice organ – plămâni (18-26%), ficat – (14-29%), creier – (12-20%), oase – (11-17%), intestin – (1-7%), în ganglionii limfatici, piele și țesut subcutanat 42-57%. În 1-6% - melanom fără focar primar depistat [4; 7; 83; 131].

Tratamentul melanomului diseminat depinde de o serie de factori: localizarea și numărul metastazelor, viteza și direcția de creștere; vârsta și starea generală a pacientului; tratamentul pre-existent și, desigur, voința pacientului.

În cazul afectării metastatice a țesuturilor capului este posibilă numai terapia paliativă. De obicei, asemenea bolnavi supraviețuiesc până la 6 luni. Mai puțin de 6 luni supraviețuiesc pacienții cu metastaze în ficat, creier, îndeosebi în cazul afectării a două sau mai multe organe. În general, pentru melanomul malign diseminat tratamentul chirurgical nu este indicat [119].

Pentru cazurile de MM cu ganglioni regionali palpabili clinic și fără metastaze la distanță se efectuează evidarea ganglionară limfatică regională în scopul evitării diseminării [135; 163; 186; 194].

Cazurile de MM cu ganglioni limfatici clinic normali au reprezentat mereu o controversă de-a lungul timpului. Este cunoscut faptul că probabilitatea invaziei ganglionare regionale este direct proporțională cu gradul invaziei (indicele Breslow) tumorii primare [34; 35]. MM cu invazie în grosime >4 mm are o rată mare de invazie atât ganglionară regională, cât și la distanță. În asemenea cazuri se propune evidarea ganglionară [68; 80; 184; 197]. O metodă tot mai frecvent aplicată și, se pare foarte utilă este limfadenectomia selectivă. Noua metodă de depistare a metastazelor oculte în ganglionii limfatici din melanomul malign a fost pusă în aplicare

de Morton și colaboratorii [123]. Metoda se bazează pe faptul că distribuția limfatică a unui teritoriu converge către un prim sau cel mult 2–3 ganglioni din teritoriul limfatic respectiv. Acest prim ganglion de drenaj se numește ganglion „santină”. Metoda a fost utilizată cu succes în melanoamele cu invazie medie sau masivă a leziunii primare. Tehnica limfadenectomiei selective se poate executa în două modalități: folosind izosulfan albastru (o substanță colorată) sau o substanță radioactivă. La pacienții la care s-a detectat prezența invadării ganglionului „santină” se practică evidarea ganglionară completă cu examinarea lor morfopatologică [123; 124; 163; 186; 194].

O problemă importantă rămîne tratamentul chirurgical al metastazelor. Un procent foarte redus de pacienți cu MM metastatice pot beneficia de tratament chirurgical și doar un număr redus de pacienți, la care metastazele sunt în tranzit în număr mic, sau metastaze la distanță unice, pot primi tratament chirurgical [48]. Metastazele cerebrale unice pot fi excizate, dar supraviețuirea postintervenție este redusă [69; 86; 131]. Metastazele pulmonare beneficiază rar de tratament chirurgical și doar în cazul în care sunt unice [7; 131].

Atît tumora primară, limfadenectomiile, cît și tratamentul metastazelor și recidivelor rămân probleme actuale ale chirurgiei oncologice.

În concluzie, în urma unui studiu aprofundat al literaturii de specialitate la tema dată, conchidem că melanomul malign cutanat rămîne o problemă atît clinică cît și managerială, având în vedere faptul că pînă în prezent nu a fost expus un model optim de informare, de monitorizare și de tratament al MMC [98; 103; 110; 146; 180]. Anume acest fapt a determinat cercetarea noastră atît în domeniul tratamentului chirurgical cît și în cel al managementului tratamentului chirurgical al MMC.

CAPITOLUL II.

Tehnologii moderne în tratamentul chirurgical al melanomului malign cutanat și rezultatele lor

2.1. Electroexcizia melanomului malign după metoda stabilirii limitelor exciziei tumorii primare

În literatura de specialitate distanța de la hotarele de excizie a tumorii sunt ogîndite pe larg. În diferite țări, chirurgii oncologi au o conduită diferită, dar au fost aprobate și postulate comune. Spre exemplu, în SUA chirurgii oncologi se conduc de „regula 1-2-3”, propusă de Fisher (1995) și M.D. Anderson, Mott Cancer Centrs (2002). Institutul Național de Maladii Canceroase din SUA stabilește limitele exciziei conform grosimii tumorii după Breslow. Inconveniențele acestor metode constau în faptul că ele se stabilesc după examenul histopatologic. Noi ne-am propus să elaborăm o metodă de stabilire a limitelor exciziei tumorii primare în perioadele preoperatorii, nestîngherind canoanele oncologice în ceea ce privește MM.

Limita se apreciază și se calculează pe baza investigațiilor termografice și ultrasonografice, folosind semnele directe, în baza modulării matematice. În ultimul timp, după apariția dermatoscopiei computerizate cu termografie simultană, a devenit posibilă și, statistic, semnificativă stabilirea veridică a hotarelor tumorii.

Metoda de determinare a locului de incizie a pielii în tratamentul chirurgical al melanomului constă în faptul că, în regiunea melanomului, se efectuează termografia cu determinarea distanței pe orizontală de la melanom până la locul unde termograful indică temperatura ce corespunde normei fiziologice, precum și ultrasonografia, cu determinarea distanței pe orizontală de la melanom până la locul unde cercetarea ultrasonografică indică lipsa edemului în țesut, după care locul inciziei se determină conform formulei:

$$H = 0,54x(T + U)$$

unde:

H - distanța pe orizontală de la melanom până la locul inciziei pielii (cm).

T - distanța de la melanom pe orizontală până la locul unde termograful indică temperatura care corespunde normei fiziologice (cm).

U - distanța de la melanom pe orizontală până la locul unde cercetarea ultrasonografică indică lipsa edemului în țesut (cm).

0,54 – coeficientul de veridicitate.

Metodologia ultrasonografiei s-a bazat pe semiologia practică generală. Principiul de bază a fost axat pe morfologia reflexogenă a undelor ultrasonografice ce apar în țesuturile paratumorale. USG s-a efectuat din partea țesuturilor sănătoase spre tumoră și, evident, s-a stabilit distanța de la marginea tumorii și edemul dermal paratumoral. USG ne-a dat posibilitatea să vizualizăm și schimbările patologice în profunzime, dar care nu au fost incluse în modularea matematică (fig. 3).

Termografia tumorii – melanomului malign cutanat - a fost efectuată tuturor bolnavilor înainte de tratamentul chirurgical. Investigația s-a efectuat la teplotizoarele – Rubin – MT, Rubin – 2, Iantari, Teplotvizor – TV și la dermatoscopia computerizată cu termografie simultană.

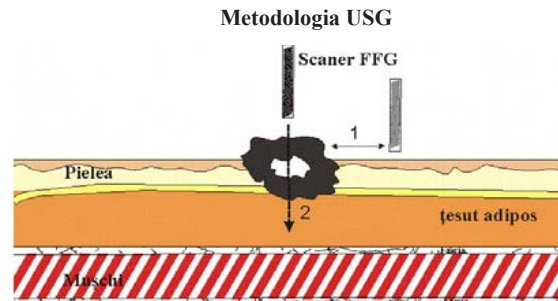


Fig. 2. 1. Distanța pe orizontală de la tumoră pînă la dispariția edemului tisular.
2. Profunzimea tumorii.

Pacientul, timp de 20 minute, se află în sala de investigație cu tegumentele deschise pentru adaptarea la temperatura sălii de investigație. Ulterior, pacientului i se efectuează investigația propriu-zisă. În caz de necesitate, timpul pentru adaptare se majorează până la 30 minute. În cazurile în care MMC se află în locurile anatomice specifice – fosa axilară, ligamentul submamar, spațiile interdigitale, este necesară descoperirea maximală a tumorii. Adaptarea pacientului poate avea loc în diferite poziții.

Termografia stabilește diferența dintre temperatura tumorii și țesuturile adiacente. Este important ca deducerea să aibă loc de la țesuturile sănătoase către tumoră. Distanța se apreciază de la marginea tumorii până la temperatura normală a țesuturilor sănătoase.

În așa mod se stabilește distanța de la marginea tumorii până la limitele temperaturii fiziologice normale (foto 1; 2; 3).

Metoda dispune de brevet de invenție (Brevet de invenție 3398 G2 2007.09.30, autori: Stela Țurcan, I. Mereuță). Această metodă a fost aplicată la 76 bolnavi, care au constituit lotul I de studiu.



Foto 1. Melanomul primar al pielii regiunii lombare

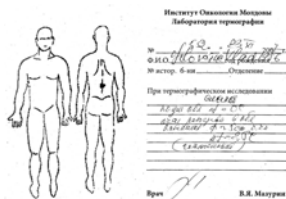


Foto 2. Termografia melanomului primar

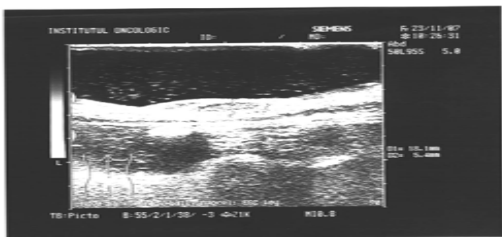
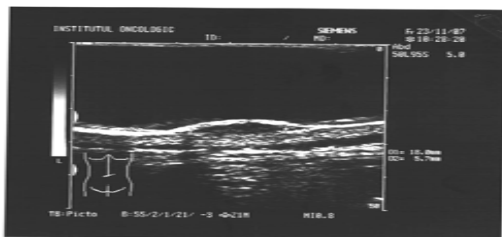


Foto 3. Ultrasonografia tumorii primare

2.2. Vacuum electroexcizia în tratamentul chirurgical al melanomului malign

Aplicarea vacuumului în medicină este cunoscută încă de la începutul secolului al XX-lea. Actualmente se folosește pe larg în tratamentul plăgilor purulente, ulcerelor trofice, în dermatologie. Sunt cunoscute lucrări științifice fundamentale, care descriu efectul acțiunii acestui factor fizic. В.П. Охоцкий în lucrarea sa “Применение метода вакуумирования при первичной хирургической обработке открытых повреждений конечностей”

Alți autori descriu acțiunea vacuumului în prelucrarea plăgilor purulente, analizând rezultatele cicatrizării plăgilor după criteriile clinice, bacteriologice, morfologice [176].

Este cunoscută metoda de tratament cu ajutorul vacuumului în mastita purulentă. Cu ajutorul unor aplicatoare în formă de ventuze, după incizia chirurgicală, se efectuează drenarea focarului purulent sub aspirație permanentă cu 0,9kgf/cm2 timp de 5-10 min. Tratamentul se combină cu terapia antibacteriană. Vacuum terapia începe pe masa de operație și continuă timp de 6-9 zile. Această metodă permite de a micșora numărul complicațiilor septice, numărul intervențiilor chirurgicale repetate, îmbunătățește trofica țesuturilor și sporește regenerarea plăgii, minimalizând termenul tratamentului staționar.

Metodele de tratament cu utilizarea vacuumului în chirurgie sunt metode active eficiente, confirmate patogenetic, fapt ce permite folosirea acestora în practica chirurgicală oncologică [100].

Inconveniențele acestor metode constau în construcția neadekvată, pentru tumorile pielii, a aplicatoarelor și eficacitatea scăzută a pompei, ce nu permite acțiunea în plaga operatorie care necesită condiții de aspirație permanentă.

Ne-am propus să utilizăm acțiunea vacuumului în tratamentul chirurgical al tumorilor pielii, îndeosebi al melanomului malign cutanat, elaborând o nouă metodă de tratament chirurgical. Scopul metodei propuse constă în perfecționarea electroexciziei prin

sporirea principiilor ablasticii și asepticii. Metoda este binevenită în tratamentul bolnavilor cu MMC, în deosebi, ulcerate și în proces de distrucție. Anume melanoamele local-avansate, de cele mai multe ori, recidivează după tratamentul chirurgical și complică cicatrizarea plăgilor.

Până la elaborarea metodei de vacuum-electroexcizie în secția Oncologie Generală și Reabilitare a IMSP IO, chirurgii izolau mecanic, cu meșe impermeabile, tumora ulcerată de țesuturile adiacente în scop de prevenire a recidivelor și implantatelor (foto 4).



Foto 4. Metoda de izolare a tumorii ulcerate

Nici una însă din metodele de excizie sau electroexcizie nu exclud riscul apariției recidivelor și implantatelor (foto 5; 6).

Metoda de vacuum-electroexcizie poate fi efectuată cu ajutorul unui dispozitiv aplicator din material transparent, de exemplu, sticlă termorezistentă.

Dispozitivul-aplicator reprezintă un cilindru în sticlă (1), cu baza lată, deschisă (2), în formă de suprafață rotundă cu marginile semîncovoiate (3). De marginile semîncovoiate (3) și corpul



Foto 5. Tumoră primară



Foto 6. Recidiva tumorii și metastaze intracutane la distanță

cilindrului (1) sunt fixate 6 urechiușe (4). Porțiunea anterioară a cilindrului (1) are formă conică (5), prelungindu-se în formă de tub (6) capătul căruia are forma unui ștuț (7), pe care se îmbracă tubul de clorvinilă (8), astfel conectându-se la aspiratorul electric. Această construcție se execută, ținându-se cont de dimensiunile tumorii. Diametrul suprafeței bazei cilindrului variază între 15mm-20mm-25mm-30mm. ... -80mm (fig.4).

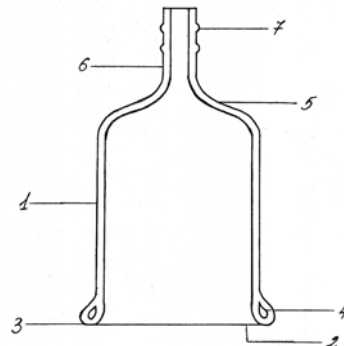


Figura 4. Dispozitiv aplicator pentru vacuum-electroexcizie

Descrierea metodei: După prelucrarea câmpului operator și sterilizarea dispozitivului-aplicator, acesta se aplică cu baza asupra tumorii în așa fel încât pereții cilindrului să se găsească la distanțe egale de la marginile tumorii. Pielea în jurul tumorii se fixează cu suturi de mătase prin urechiușe. (foto 7; 8; 9; 10).

I etapă



Foto 7. *Melanom primar al pielii gambei stângi*

Foto 8. *Aplicarea dispozitivului vacuum*

II etapă

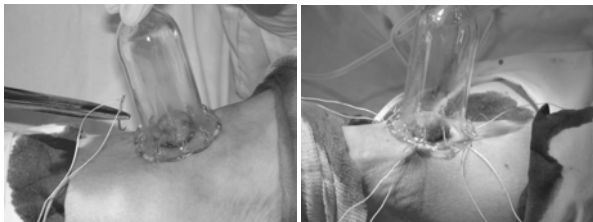


Foto 9.

Foto 10.

Fixarea dispozitivului pe piele

Aplicatorul prin tubul de clorvinilă se unește la sistemul de aspirație, formându-se o decompresie în interiorul dispozitivului egală cu 0,9kgf/cm², timp de 10-15 minute. Pielea din jurul tumorii și însăși tumoarea sunt atrase în cavitatea părții cilindrice a aplicatorului-vacuum (Foto 11; 12).

A III-a etapă

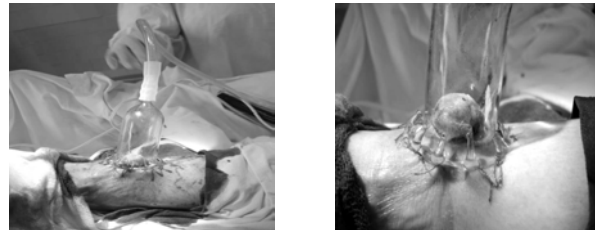


Foto 11.

Foto 12.

Conectarea dispozitivului la pompa forvacuum

Sub aspirație continuă, cu deplasarea la la 0,5cm de suturile aplicate, se incizează pielea, țesutul subcutanat și fascia cu ajutorul bisturiiu electric (Foto 13; 14; 15; 16).

A IV-a etapă



Foto 13.

Foto 14.

Electroexcizia sub aspirație continuă

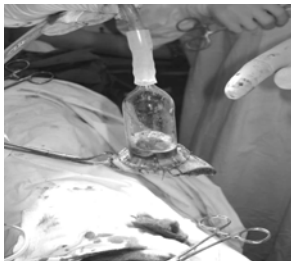


Foto 15.

Melanomul cutanat primar înălăturat într-un bloc cu aplicatorul

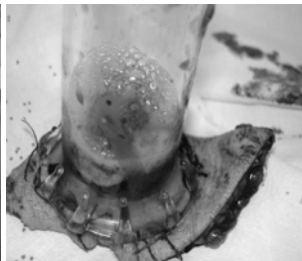


Foto 16.

Se aplică suturi la pielea sau se efectuează plastia cutanată (foto 17; 18; 19).

A V-a etapă



Foto 17.

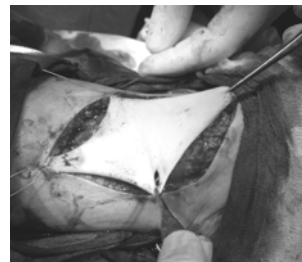


Foto 18.

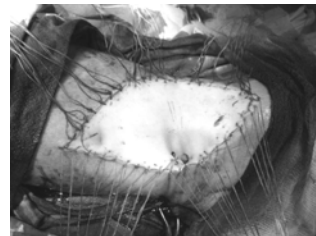


Foto 19.

Autodermoplastia cu greșă liberă

Metoda a fost brevetată (Brevet de invenție 1717 G 2001.08.31, autori

A.Țurcan, Stela Țurcan). Vacuum electroexcizia a fost aplicată la 76 bolnavi primari cu MMC, care au constituit al II-lea lot de studiu.

2.3. Rezultatele tratamentului chirurgical al melanomului malign

Rezultatele tratamentului chirurgical au fost determinate după criteriile specifice: apariția sau lipsa recidivelor, evoluția metastazelor, durata cicatrizării plăgilor, studierea morfopatologică a tumorii și a țesuturilor excizate, supraviețuirea bolnavilor la 5 ani.

2.3.1. Analiza recidivelor la bolnavii cu MMC tratați cu tehnologiile chirurgicale moderne

Drept recidive au fost considerate tumorile care au apărut în cicatrice sau pînă la 5cm de la cicatricea postoperatorie. Riscul de apariție a recidivelor la bolnavii cu MMC, tratați cu tehnologiile descrise, examinați anual timp de 5 ani este egal cu RR=0, ceea ce înseamnă că metoda de vacuum-electroexcizie este un factor de protecție în apariția recidivelor. În lotul martor, pe perioada de 5

ani, la bolnavii tratați prin electroexcizia tradițională s-au dezvoltat $8,7 \pm 5,0\%$ ($p > 0,05$) recidive.

În urma analizei recidivelor, în dependență de forma histopatologică a MMC, s-a stabilit că, cel mai frecvent, recidivele apar în lotul martor la forma histologică apigmentată în 3,4% cazuri și, respectiv, epitelioidă în 2,9% cazuri. Forma histologică mixtă a recidivelor a fost stabilită în lotul martor în 2,4% cazuri. Formele nevocelulară și fuziformă ale MMC, în urma tratamentului chirurgical efectuat, nu au recidivat (fig.5).

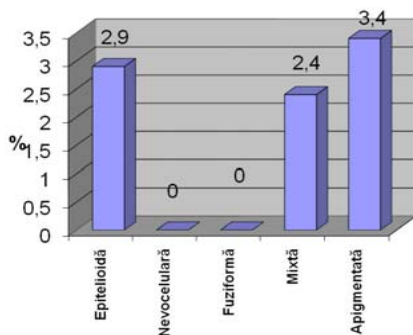


Fig. 5. Frecvența recidivelor în dependență de forma histopatologică a MMC

Au fost analizate recidivele MMC în dependență de nivelurile de invazie după Clark. S-a constatat că recidivele în lotul martor s-au dezvoltat mai frecvent pentru nivelul IV și V al MMC cu 3,5% și, respectiv, cu 3,6%. Nivelul III de invazie al MMC s-a stabilit în 1,6% cazuri. Melanomul cu nivelurile I și II după Clark nu au provocat recidive (fig.6).

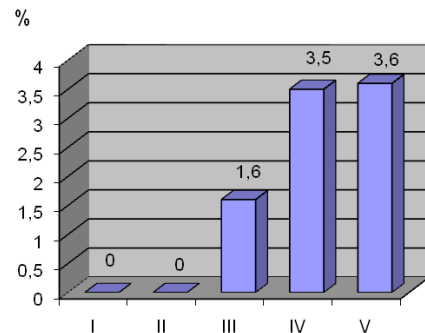


Fig. 6. Frecvența recidivelor în dependență de nivelul de invazie Clark al MMC

2.3.2. Evaluarea metastazelor la bolnavii cu MMC tratați cu tehnologiile chirurgicale moderne

Am cercetat metastazele care au apărut la bolnavii tratați cu tehnologiile propuse de noi și la bolnavii lotului martor. În lotul de studiu II s-au evidențiat metastaze la 43 bolnavi ($56,6 \pm 7,6\%$, $p < 0,001$), iar în lotul martor - la 55 bolnavi ($68,8 \pm 6,2\%$, $p < 0,001$). Dintre acestea, la 25 bolnavi ($58,1 \pm 9,9\%$, $p < 0,001$) în lotul de studiu II și la 39 ($70,9 \pm 7,3\%$, $p < 0,001$) în lotul martor, metastazele au evoluat în ganglionii limfatici, iar la 25,0 \pm 9,9% ($p < 0,05$) și, respectiv, la 30,0 \pm 9,4% ($p < 0,01$) - în organe.

Prezintă interes practic localizarea metastazelor la bolnavii cu MMC, operați cu tehnologiile chirurgicale propuse de noi, în comparație cu metoda tradițională. Frecvența apariției metastazelor în lotul II este de 56,5 \pm 7,6% ($p < 0,001$) cazuri, iar în lotul martor acest indice este mai mare de 1,2 ori ($68,7 \pm 6,3\%$, $p < 0,001$) (fig.7).

Am analizat datele obținute la bolnavii din lotul II și lotul martor referitor la evoluția procesului metastatic în ganglionii limfatici

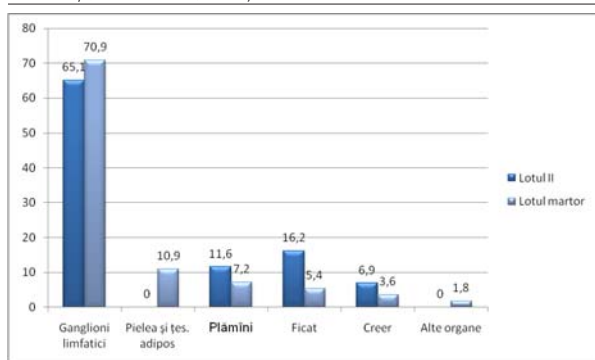


Fig. 7. Structura bolnavilor cu MMC în funcție de localizarea metastazelor (%)

regionali. Rezultatele au demonstrat că, la un an după tratamentul chirurgical, bolnavii din lotul II au un factor de protecție moderat pentru procesul de metastazare comparativ cu lotul martor ($RR=0,4$ 95% $Î:0,01-0,79$), la 2 ani riscul este redus ($RR=134$ 95% $Î:1,1-1,5$), la 3 ani – nu s-a stabilit diferența dintre loturi ($RR=0,9$ 95% $Î:0,6-1,2$), la 4 ani bolnavii din lotul II au un risc redus ($RR=1,6$ 95% $Î:1,2-2,0$) și la 5 ani au un risc de protecție puternic pentru evoluția procesului metastatic ($RR=0$).

Localizarea tumorii primare pe pielea trunchiului a fost stabilită la 113 ($48,7\pm 4,7\%$, ($p<0,001$)) bolnavi din toate loturile de studiu. Pe pielea membrului superior, tumora a fost localizată la 32 ($13,8\pm 6,1\%$, ($p<0,01$)) bolnavi, și pe pielea membrului inferior – la 87 ($37,5\pm 5,2\%$, ($p<0,001$)) bolnavi. În urma analizei procesului metastazării, în funcție de localizarea tumorii primare s-a constatat că cel mai frecvent ($56,2\pm 8,8\%$, ($p<0,001$)) metastazele apar în ganglionii limfatici regionali din tumorile localizate primar pe membrul superior și cu o frecvență de $41,3\pm 5,3\%$ ($p<0,001$) din

tumorile localizate pe membrul inferior. Frecvența cea mai mare ($11,5\pm 3,0\%$ ($p<0,01$)) a metastazelor din tumorile cu localizare primară pe trunchi a fost stabilită în ganglionii limfatici regionali. Metastazele MMC în alte organe nu au stabilit diferențe semnificative statistice ($p>0,05$) dintre loturi. Cel mai frecvent, în $78,1\pm 7,3\%$ ($p<0,001$) cazuri, metastazele s-au dezvoltat din melanomul primar cu localizare pe membrul superior, care este de 1,6 ori mai mare decât din melanomul primar cu localizare pe membrul inferior ($48,2\pm 5,4\%$, $p<0,001$) și de 2,9 ori mai mare decât din melanomul primar localizat pe trunchi ($28,3\pm 4,2\%$ $p<0,001$) (tab.2.1).

Pentru o analiză mai profundă a procesului de metastazare a MMC, în funcție de timp și forma histopatologică a tumorii, s-a efectuat un studiu de prognostic. Rezultatele analizei comparative între bolnavii din lotul II și martor au demonstrat că bolnavii cu forma nevocelulară a melanomului au un factor de protecție puternic la 1 an, 4 ani și 5 ani de supraveghere. Pentru termenele de 2 și 3 ani, bolnavii din lotul II cu forma nevocelulară au un risc redus pentru evoluția procesului metastatic ($RR=1,3$ 95% $Î:1,1-1,5$), iar pentru toată perioada de evidență, bolnavii din lotul II cu aceeași formă histopatologică au un risc de protecție redus ($RR=0,6$ 95% $Î:0,03-1,17$). Pentru forma epiteloidă, un risc moderat pentru procesul de metastazare, apare la al treilea an de supraveghere ($RR=1,9$ 95% $Î:1,2-2,6$). Pentru toată perioada de evidență, bolnavii din lotul II au un risc redus ($RR=1,2$ 95% $Î:1,1-1,3$) pentru evoluția metastazelor melanomului epiteloid. Pentru forma histopatologică fuziformă, bolnavii din lotul II au un factor de protecție puternic la 1 an, 4 și 5 ani de supraveghere. Pentru toată perioada de evidență, bolnavii cu aceeași formă histopatologică a MMC au o protecție moderată pentru evoluția procesului metastatic ($RR=0,4$ 95% $Î:0,06-0,74$). În forma histopatologică mixtă, bolnavii din lotul II, comparativ cu lotul martor, la al patrulea an de supraveghere au un risc foarte mare pentru evoluția metastazelor ($RR=2,6$ 95% $Î:1,4-3,8$), care,

Tabelul 2.1

Frecvența metastazelor în dependență de localizarea tumorii primare

Metastaze	Căngilonii limfatici		Pielea și țesutul adipos		Plămâni		Ficat		Creier		Alte organe		Total	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
Localizarea tumorii primare Trunchi 113(100%)	13	11.5±3.0	4	3.5±2.4	6	4.4±2.2	4	3.5±2.4	4	3.5±2.4	1	0.8	31	28.3±4.2
Membrul inferior 32(100%)	18	56.2±8.8	1	3.1±2.6	4	12.5±5.8	1	3.1±2.6	1	3.1±2.6	0	0	25	78.1±7.3
Membrul superior 32(100%)	36	41.3±5.3	1	1.1±1.0	0	0	5	5.7±2.8	0	0	0	0	42	48.2±5.4

*p>0,05 **p<0,05 ***p<0,01 ****p<0,001

către anul cinci, scade de 2 ori (RR=1,3 95% Î:1,1-1,5). Bolnavii din lotul II, cu forma histopatologică apigmentată, pentru fiecare an de supraveghere au un risc redus de metastazare, comparativ cu lotul martor.

Pentru toată perioada de evidență, bolnavii din lotul II cu formele histologice mixtă și apigmentată au un factor indiferent pentru procesul de metastazare (RR=1,1 95% Î:0,8-1,4) în comparație cu lotul martor (tab.2.2).

Cunoașterea factorilor de risc și gradarea lor este foarte importantă în prevenirea apariției metastazelor.

2.3.3. Studiarea procesului de cicatrizare a plăgilor după diferite metode de tratament chirurgical

Au fost supuse analizei rezultatele obținute la bolnavii tratați cu aplicarea diferitelor tehnologii chirurgicale fără plastii. S-a stabilit că cicatrizarea plăgilor la 7-8 zile după tratament este de 1,6 ori mai mare în loturile I și II, comparativ cu lotul martor (RR=1,6 95% Î:1,2-1,9), iar între loturile I și II nu au fost stabilite diferențe semnificative (RR=1,0 95% Î: 0,6-1,4). La termenele de 9-10 zile, în lotul I cicatrizarea apare mai frecvent decât în lotul II (RR=1,3 95% Î:1,1-1,5) și lotul martor (RR=1,4 95% Î:1,2-1,6). Între lotul II și lotul martor nu s-a stabilit vreo diferență semnificativă (RR=1,1 95% Î:0,7-1,5). Supravegherea bolnavilor în perioada postoperatorie timp de 11-12 zile a scos în evidență faptul că procesul de cicatrizare este cel mai îndelungat la bolnavii din lotul martor, constituind 23,5±5,9% (p<0,001). Comparația dintre loturi a demonstrat că la bolnavii din lotul I acest indice este de 1,8 ori mai mare decât la cei din lotul II (RR= 1,8 95% Î: 1,3-2,3). În loturile I și II, comparativ cu lotul martor, acești indici sunt mai mici decât 1,0 (RR=0,3 95% Î:0,08-0,52 și, respectiv, RR=0,2 95% Î:0,06-0,34). Faptul denotă că aplicarea tehnologiilor chirurgicale elaborate este un factor puternic de protecție în cicatrizarea plăgilor. La termenul de 13-14 zile postoperatorii s-au

Tabelul 2.2

Factorii de risc în funcție de forma histopatologică și perioada postoperatorie pentru evoluția metastazării

Anii Formele	1 an	2 ani	3 ani	4 ani	5 ani	Total
	RR Î 95%	RR Î 95%	RR Î 95%	RR Î 95%	RR Î 95%	RR Î 95%
Nevocelulară	0 1,3:1,1-1,5	1,3:1,1-1,5 0,8:0,04-1,56	1,3:1,1-1,5 1,9:1,2-2,6	0 1,6:1,2-2,0	0 0,5:0,03-0,97	0,6:0,03-1,17 1,2:1,1-1,3
Epitelioidă	1,3:1,1-1,5	0,6:0,05-1,15	1,3:1,1-1,5	0	0	0,4:0,06-0,74
Fuziformă	0	0,6:0,05-1,15	1,3:1,1-1,5	0	0	0,4:0,06-0,74
Mixtă	0,4:0,06-0,74	0,4:0,06-0,74	1,6:1,2-2,0	2,6:1,4-3,8	1,3:1,1-1,5	1,1:0,8-1,4

40

Tabelul 2.3

Frecvența cicatrizării primare și secundare a plăgilor postoperatorii fără plastii

Tipul regenerării	Lotul I (53)		Lotul II (59)		Lotul martor (51)		I/II		I/M		II/M	
	c.a.	P ₁ ±ES%	c.a.	P ₂ ±ES%	c.a.	P ₃ ±ES%	t	p	t	p	t	p
Primară	50	94,3±3,2	56	95,0±2,9	40	78,4±6,5	0,2	*	2,2	**	2,3	**
Secundară	3	5,6±13,3	3	5,0±12,6	11	21,6±12,3	0,1	*	0,9	*	0,9	*

obținut rezultate analogice: cea mai mare frecvență pentru lotul martor (21,5±5,8%, p<0,001), riscul relativ dintre loturile I și II este egal RR=0,5 (95% Î:0,01-0,99), ceea ce înseamnă că bolnavii din lotul II au un factor de protecție moderat, comparativ cu bolnavii din lotul I. Comparația dintre lotul I și lotul martor ne demonstrează că bolnavii din lotul I au un factor de protecție moderat pentru cicatrizarea plăgii fără plastie, comparativ cu lotul martor (RR=0,4 95% Î:0,02-0,78) și un risc redus pentru lotul II și lotul martor (RR=0,7 95% Î:0,08-1,32).

Prezintă interes clinic și comparația după tipul regenerării. S-au constatat diferențe semnificative statistice între cicatrizarea primară și cea secundară în loturile de studiu, comparativ cu lotul martor (p<0,001). Atât în cicatrizarea primară cât și în cea secundară, între loturile I și II nu s-a constatat vreo diferență statistică (p>0,05) (tab.2.3).

Au fost analizate rezultatele regenerării plăgilor la bolnavii tratați cu tehnologiile chirurgicale elaborate de noi, la care au fost aplicate plastii cu grefă liberă. S-a stabilit că cicatrizarea plăgilor la 7-8 zile după intervenția chirurgicală este de 2,4 ori mai mare în lotul II, comparativ cu lotul I (RR=2,4 95% Î:1,2-3,6), iar în lotul martor acest indice este de 3,8 ori mai mic, comparativ cu lotul I (RR=3,8 95% Î:1,8-5,6) și de 8,8 ori mai mic, comparativ cu lotul II (RR=8,8 95% Î:4,7-12,9). Este important să menționăm că, la acest termen, cicatrizarea plăgilor s-a constatat la fiecare al treilea bolnav din lotul I (30,4±17,4%, (p<0,05)), la 70,5±13,3% (p<0,001) bolnavi din lotul II și numai la 6,8±17,8% (p>0,05) bolnavi din lotul martor. La termenul de 9-10 zile și 11-12 zile au fost obținute următoarele rezultate: s-a constatat un risc redus pentru bolnavii din lotul I de 0,6 (RR=0,6 95% Î:0,3-0,9) la 9-8 zile și de 0,5 (RR=0,5 95% Î:0,2-0,7) la 11-12 zile în cicatrizarea plăgilor postoperatorii la bolnavii cărora li s-a aplicat plastia cutanată cu grefă liberă. La termenul de 13-14 zile după operație s-a stabilit că probabilitatea de cicatrizare este mai mare de 1,8 ori în lotul I,

41

comparativ cu lotul II (RR=1,8 95% Î: 1,1-2,5), iar în comparație cu lotul martor acest indice este de 0,8 (RR=0,8 95% Î: 0,04-1,56) pentru lotul I și de 0,5 (RR=0,5 95% Î: 0,02-0,98) pentru lotul II. S-a observat că la acest termen cicatrizarea s-a produs la fiecare al doilea bolnav din lotul I (52,1±14,4% p<0,001), la fiecare al treilea bolnav din lotul II (29,4±20,4%, p>0,05) și la 62,0±11,4% (p<0,001) bolnavi din lotul martor.

Pe parcursul supravegherii, în perioada postoperatorie, s-au constatat următoarele complicații: necroza marginală, detașarea lamboului și supurarea plăgii. Riscul apariției necrozei marginale în lotul I este de 1,5 ori (RR=1,5 95% Î: 1,2-1,8) mai mare. Comparativ cu lotul martor, acest indice, în lotul I, este de 2,0 ori (RR=2,0 95% Î: 1,4-2,6) mai mare și în lotul II de 1,4 ori (RR=1,4 95% Î: 1,1-1,7) mai mare. Detașarea lamboului s-a constatat numai în lotul I și în lotul martor (RR=0,6 95% Î: 0,3-0,9), fapt ce demonstrează că bolnavii operați prin vacuum-electroexcizie au un factor de protecție pentru această complicație. Supurarea plăgii are un risc redus de apariție în loturile I (RR=0,3 95% Î: 0,1-0,5) și II (RR=0,2 95% Î: 0,01-0,39), comparativ cu lotul martor.

2.3.4. Supraviețuirea bolnavilor cu MMC tratați cu tehnologii chirurgicale noi

Eficacitatea tratamentului bolnavilor oncologici se atestă în baza mai multor indici, cei mai semnificativi fiind supraviețuirea la 3 și 5 ani și, evident, calitatea vieții bolnavilor. Am efectuat cercetarea în domeniul supraviețuirii bolnavilor după metoda Wilcoxon (Breslow), de altfel folosită și în constatările statistice ale Cancerului Registrului Național și ale Centrului de Management în medicină a MS RM. Pentru comparație, am folosit datele statistice ale supraviețuirii bolnavilor cu MM al Cancerului Registrului Național și a AJCC/UICC, 2002 (tab.2.4).

Tabelul 2.4

*Supraviețuirea la 5 ani și la 10 ani la bolnavii cu MMC
Sistemul de stadializare AJCC/UICC, 2002*

AJCC	TNM	Supraviețuirea 5 ani	Supraviețuirea 10 ani
IA	T1bN0M0	95%	87,9%
IB	T1bN0M0 T2aN0M0	90%	83,1% 79,2%
IIA	T2b/T3aN0M0	78%	64,4/63,8%
IIB	T3b/T4aN0M0	65%	53,9/50,8%
IIC	T4bN0M0	45%	32,3%
IIIA	Orice TaN1a/N2aM0	66,5%	63,0/56,9%
IIIB	Orice TbN1a/N2aM0	52%	47,7/35,9%
IIIC	Orice TbN1b/N2bM0 Orice TN3M0	26%	24,4/15,0% 18,4%
IV	Orice T Orice NM1a Orice T Orice NM1b Orice T Orice NM1c	11,5%	15,7% 2,5% 6,0%

Supraviețuirea bolnavilor cu MMC depinde de mai mulți factori – vârsta bolnavilor, localizarea tumorii, indicele TNM sau stadiu, maladiile concomitente, care determină fondul sau somația funcțională a bolnavului, dar și forma histopatologică a tumorii. Supraviețuirea generală la 5 ani, la bolnavii din lotul martor, a fost constatată la 48,7%, iar la bolnavii din lotul II - la 68,2%. În lotul I a fost posibilă deducerea supraviețuirii la doar 12 luni care a constituit 99,3%.

În dependență de sex, supraviețuirea la 12 luni în lotul I a constituit 99,2% la femeii și 99,4% la bărbați. În lotul II

supraviețuirea la 5 ani a femeilor a constituit 68,0%, iar a bărbaților – 68,4%. În lotul martor supraviețuirea la 5 ani a fost la femei de 47,4%, iar la bărbați de 49,4%.

Luind în considerație supraviețuirea bolnavilor tratați prin excizie, electroexcizie cu biopsii preoperatorii și excizie rece, utilizate și studiate de diferiți autori, putem afirma că supraviețuirea bolnavilor după metoda de vacuum-electroexcizie este un factor de protecție în supraviețuirea la 5 ani și se apreciază la 68,2%, comparativ cu 61%; 41%; 50% (tab.2.5).

Tabelul 2.5

Supraviețuirea la 5 ani după diferite metode de tratament chirurgical

Referințe	Tumora primară	Recidive	Supraviețuirea 5 ani
	Breslow (mm)	%	%
Autor Ng. și coaut.	< 1 > 4	7,0	61,0
Autor Soong și coaut.	< 1 > 4	5,0	41,0
Autor Urist și coaut.	0.76 – 4	5,0	50,0
Lot II Țurcan	< 1 > 4	0	68,2
Lot martor	< 1 > 4	9,0	48,7

Cercetarea noastră a demonstrat că supraviețuirea generală la 5 ani a bolnavilor cu MMC, tratați cu tehnologiile chirurgicale descrise, a fost cea mai înaltă în lotul II la bolnavii tratați cu vacuum-electroexcizie, constituind 68,2%, în comparație cu supraviețuirea generală la 5 ani în lotul martor, constituind 48,7% (fig.8).

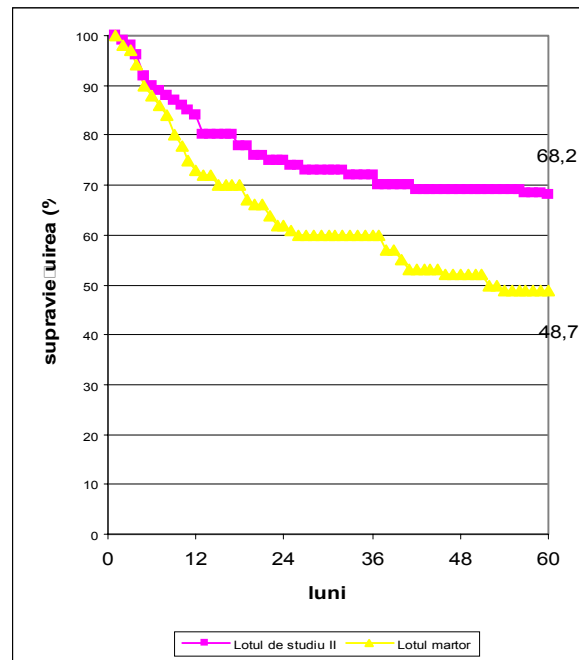


Fig. 8. Supraviețuirea generală la 5 ani la bolnavii cu MMC (%)

2.4. Studiul morfofopatologic al tumorii primare (MMC) și al țesuturilor excizate în dependență de metoda chirurgicală

Studiul morfofopatologic a evidențiat 2 grupuri clinicohistologice: 1) melanomul nodular și 2) melanomul dezvoltat pe fondul displaziei melanocitare atipice, îndeosebi de tip lentiginos, mai rar, padjetoid (foto 20, 21).

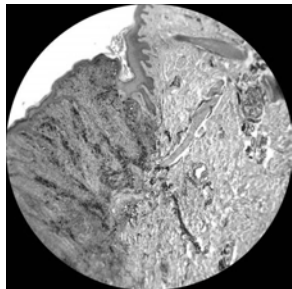


Foto 20. Melanomul nodular

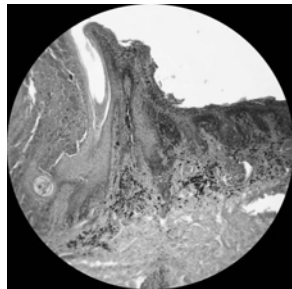


Foto 21. Melanomul dezvoltat pe fondul displaziei melanocitare atipice

După formele histologice, mai frecvent, s-a depistat melanomul epiteloid, fuziform, nevocelular (foto 22, 23, 24).

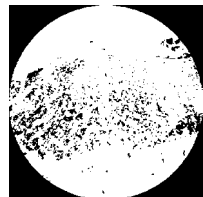


Foto 22. Forma epiteloidă

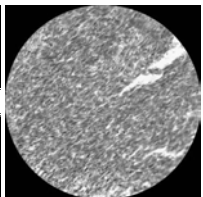


Foto 23. Forma fuziformă

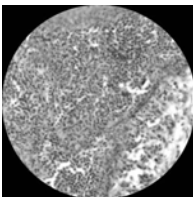


Foto 24. Forma nevocelulară

Am analizat repartizarea bolnavilor din loturile de studiu în dependență de forma histopatologică. Am constatat că repartizarea este uniformă ($p>0,05$) (tab.2.6). Studiul nostru demonstrează că bolnavii incluși în loturile de studiu nu se deosebesc în dependență de nivelurile de invazie după Clark ($p>0,05$) (tab.2.7).

Tabelul 2.6
Repartizarea bolnavilor cu MMC în dependență de forma histopatologică

Forma histopatologică	Epiteloid		Nevocelular		Fuziform		Mixt		Apigmentat		Total
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	
Lotul I	30	39,4	11	14,4	12	15,7	13	17,1	10	13,1	76
Lotul II	33	43,4	8	10,5	10	13,1	16	21,0	9	11,8	76
Lotul maror	36	45,0	7	8,7	10	12,5	14	17,5	13	16,2	80
χ^2			$\chi^2 = 15,3$		$d.f.8$						$p>0,05$

Tabelul 2.7
Repartizarea bolnavilor cu MMC în dependență de nivelurile de invazie după Clark

Niv. de invazie	I		II		III		IV		V		Total
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	
Lotul I	4	5,2	13	17,1	36	47,3	19	25,0	4	5,2	76
Lotul II	2	2,6	15	19,7	33	43,4	18	23,6	8	10,5	76
Lotul maror	4	2,0	13	16,2	38	47,5	24	30,0	1	1,2	80
χ^2			$\chi^2 = 14,9$		$d.f.8$						$p>0,05$

Am studiat atât țesutul tumoral, cât și hotarele de excizie a tumorii după metoda propusă și aprecierea histologică pe orizontală. Pentru formele nodulare sunt caracteristice hotare bine delimitate între tumoră și țesutul adiacent sănătos. În $47,3 \pm 8,3\%$ ($p < 0,001$) cazuri am constatat descuamarea epiteliului plat pluristratificat cu akantoză în dermă și așa-numita eliminare parțială a tumorii (foto 25, 26).

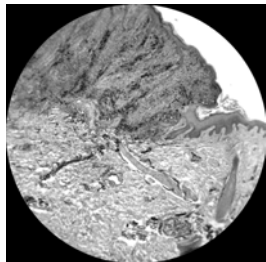


Foto 25. Hotarele delimitate între tumoră și țesutul adiacent sănătos

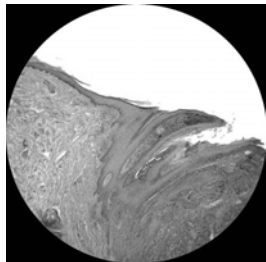


Foto 26. Eliminare parțială a tumorii

În cazurile melanoamelor dezvoltate pe fondul displaziei melanocitare atipice, asemenea particularități histologice nu s-au constatat, în schimb s-au constatat în $17,1 \pm 4,3\%$ ($p < 0,01$) cazuri în jurul tumorii focare de displazie melanocitară atipică cu debutul creșterii verticale (foto 27; 28).

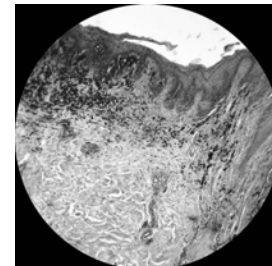
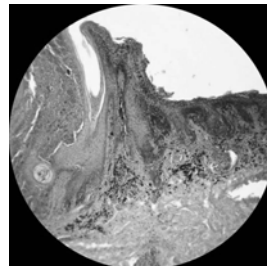


Foto 27, 28. Focare de displazie melanocitară atipică cu debutul creșterii verticale

În limitele displaziei melanocitare atipice au apărut noi focare de melanom. Acest fenomen a fost constatat într-un procent cazuri pentru lotul I de studiu, nici într-un caz pentru lotul II de studiu și $18,3 \pm 4,8\%$ ($p < 0,01$) cazuri pentru lotul martor (foto 29). Au fost suprapuse hotarele de excizie a MC, stabilite preoperator, și hotarele tumorii examinate histologic pe orizontală. Astfel, s-a determinat că hotarele coincid în $97,8 \pm 1,7\%$ ($p < 0,001$) cazuri, iar tumora a fost înlăturată în limitele țesuturilor sănătoase (foto 30).

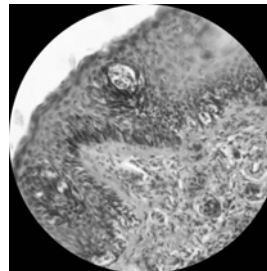


Foto 29. Focare noi de melanom

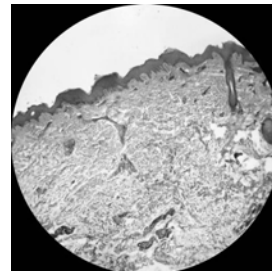


Foto 30. Tumora înlăturată în limitele țesuturilor sănătoase

În melanom, în deosebi în zona de creștere a celulelor tumorale pe verticală, s-a constatat în $72,0 \pm 5,2\%$ ($p < 0,001$) infiltrația limfoidă (foto 31).

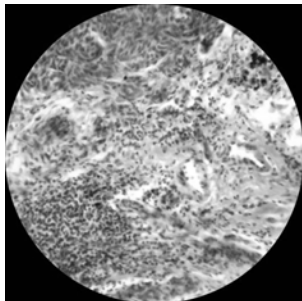


Foto 31. Infiltrația limfoidă

La bolnavii tratați cu VEE, forma nodulară s-a stabilit în $77,5 \pm 5,6\%$ ($p < 0,001$) cazuri și doar în $22,5 \pm 6,9\%$ ($p < 0,01$) cazuri melanomul s-a dezvoltat pe fondalul displaziei melanocitare atipice.

Am studiat tumorile și țesuturile cutanate adiacente după VEE. Melanocite atipice la 1-2cm de tumoră, în limitele pielii rezecate, nu s-au constatat. În tumorile nodulare s-a observat infiltrația limfoidă pronunțată și edemațierea endoteliului vascular în $97,4 \pm 1,6\%$ ($p < 0,001$) cazuri (foto 32, 33).

Melanomul tratat prin VEE, după formele histologice, nivelul de invazie pe verticală nu evidențiază particularități deosebite în comparație cu preparatele studiate în lotul martor și lotul I de studiu. Totuși aplicarea vacuumului stabilește unele particularități morfologice ale țesutului interstițial și, mai ales, ale vaselor. În tumoră și în țesutul adiacent se observă dilatarea vaselor cu edemațierea endoteliului și acumulare de leucocite în lumenul acestora. S-a constatat permeabilitatea vaselor care duce la edem și

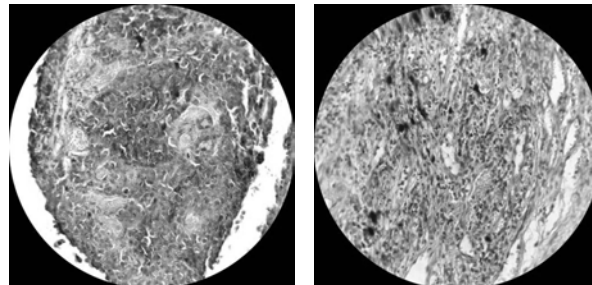


Foto 32, 33. Infiltrația limfoidă și edemațierea endoteliului vascular microhemoragii în $93,0 \pm 1,3\%$ ($p < 0,001$) cazuri. În afara tumorii, la distanța de 1cm, s-a constatat edem nepronunțat al dermei și edemațierea endoteliului vascular în $98,0 \pm 1,2\%$ ($p < 0,001$) cazuri (foto 34, 35).

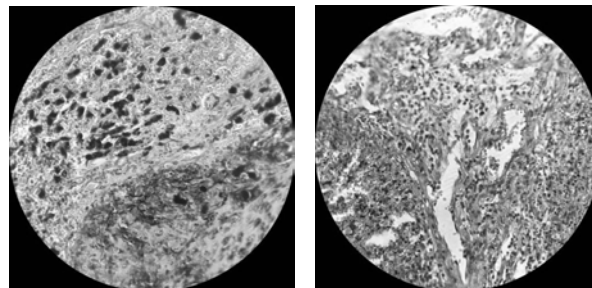


Foto 34, 35. Edem și microhemoragii în dermă

În urma analizei rezultatelor morfologice, după metoda stabilirii limitelor de electroexcizie ale MMC, s-a stabilit că hotarele optime de la marginile tumorii primare sunt de 1,1-1,5 cm

(48,6±5,7(p<0,01)). După efectuarea vacuum-electroexciziei, hotarele optime pentru electroexcizie s-au stabilit 1,6-2,0cm (36,8±5,5 (p<0,001)) (tab.2.8).

Tabelul 2.8

Frecvența bolnavilor în dependență de limitele exciziei MMC

Limitele exciziei (cm)	Lotul I (76)		Lotul II (76)		t	p
	c.a.	P ₁ ±ES%	c.a.	P ₂ ±ES%		
0,0-0,5	10	13,1±3,9	0	-	3,4	****
0,6-1,0	12	15,7±4,2	17	22,3±4,8	1,0	*
1,1-1,5	37	48,6±5,7	21	27,6±5,1	2,8	***
1,6-2,0	11	14,4±4,0	28	36,8±5,5	3,3	****
2,1-2,5	6	7,8±8,4	10	13,1±3,9	0,6	*
2,6-3,0	0	-	0	-		

Studierea morfopatologică, atât a melanomul cutanat primar, cât și a țesutului marginal al electroexciziei, după metodele elaborate, ne demonstrează că tratamentul chirurgical al MMC a fost radical, iar tumora a fost înlăturată în limitele țesuturilor sănătoase în 97,8±1,7% (p<0,001) pentru lotul I de studiu și în 98,0±1,2% (p<0,001) cazuri pentru lotul II de studiu.

CAPITOLUL III. Managementul monitorizării și tratamentului chirurgical al melanomului malign cutanat

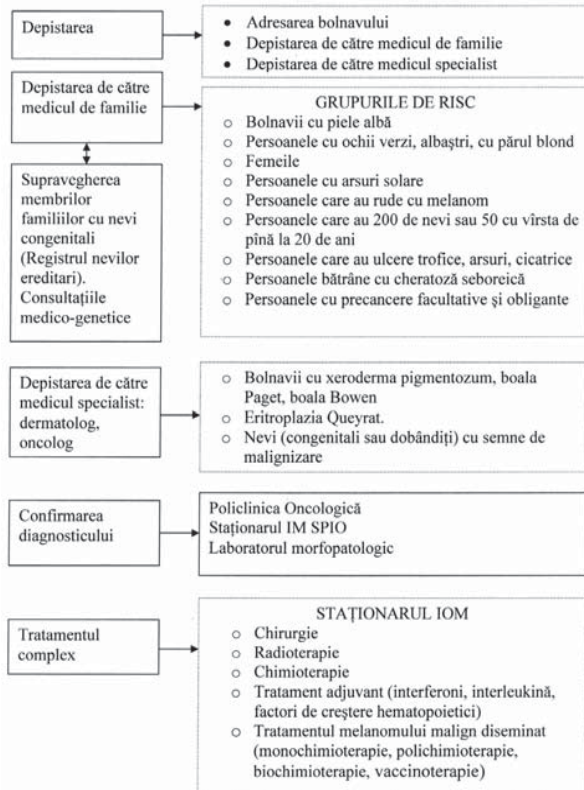
Studiul nostru atestă o discrepanță de 55% între diagnosticul clinic și morfologic al bolnavilor, internați cu suspiciu la MM și MM confirmat histologic. Faptul denotă că este oportună stabilirea criteriilor managementului de diagnostic și de tratament al melanomului malign.

Circa 11% din bolnavii diagnosticați clinic cu nevi nevocelulari pigmențați sunt operați sub anestezie locală și necesită consultații repetate în IMSP IO cu recidive locale și metastaze în ganglionii limfatici regionali, care conduce la eforturi clinice, cheltuieli și chiar invaliditate și deces.

Am argumentat științific un algoritm de diagnostic și tratament al melanomului malign pornind de la complexitatea diagnosticului clinic, morfologic și al tratamentului complex și combinat.

Am determinat două stadii generale: diagnosticul complex și tratamentul complex. Depistarea nevilor nevoculari, a suspjecției de melanom malign are loc la adresarea bolnavului și la controlul medical activ (efectuat de medicul de familie sau de medicul specialist) (schema 1).

Studiul a constatat că de asistența medicală, inclusiv de tratamentul chirurgical al nevilor pigmențați și de suspiciunile la



Schema 1. Algoritm de diagnostic

melanom malign se preocupă diferiți specialiști din rețeaua generală a instituțiilor medico-sanitare publice și, în ultimul timp, din instituțiile medicale private.

Activitatea atât a medicilor, cât și a instituțiilor nu este sistematizată, astfel se comit greșeli medicale și se ignoră principiile și doctrinele oncologice (tab. 3.1).

La elaborarea modelului algoritmului de diagnostic și tratament al melanomului malign a participat o echipă de experți, care a apreciat nivelul asistenței medicale ale bolnavilor cu nevi și cu suspiciune la melanom malign și a dedus aspectele managementului clinic la familiile care suferă de melanom malign.

Tabelul 3.1

Caracteristica greșelilor efectuate de medicii specialiști în instituțiile raionale, orașenești și municipale

Criteriile	Nr. de fișe (bolnavi) studiate 36 (100%)	Complicațiile
Puncția tumorală	2 (5,6%)	○ Recidivă – 1 (50%) ○ Hemoragie – 1 (50%)
Excizie tumorală sub anestezie locală	30 (83,3%)	○ Recidivă – 30 (100%) ○ Metastazare – 30 (100%)
Aplicarea metodelor chirurgicale de tratament (crioaplicare, electrocoagulare)	4 (11,1%)	○ Recidivă – 4 (100%) ○ Metastazare – 4 (100%)

Rolul pacientului în profilaxia și depistarea melanomului malign cutanat

Pacientul ----> vizionarea pielii (~2m²):

- Apariția pe piele sănătoasă a petelor sau a nodulilor care au o culoare roșie, cafenie sau neagră
- Majorarea numărului total de pete pigmentate și congenitale
- Majorarea în volum a nevilor existenți, infiltrarea bazei lor și a limitelor

- Traumatizarea nevilor
- Apariția pruritei în locul amplasării nevilor
- Schimbarea culorii nevilor, micșorarea sau dispariția lor.

Medicul de familie ----> grupele de risc:

- Oamenii albicioși
- Oamenii cu nevi congenitali sau dobândiți
- Oamenii care au o anamneză oncologică (pentru tumori, cancerul pielii sau melanom malign)
 - Femeile care folosesc contraceptive perorale și alte mijloace de contracepție
 - Gravidele și mamele care alăptează
 - Copiii
 - Oamenii care lucrează în aer liber, în industria chimică, a țigărilor și cu substanțe nocive.

Managementul clinic al diagnosticului precoce – dermatoscopia computerizată (până la pigmentare și milienizare) apreciate cu dermatoscopul (dermatoscopul este un microscop specific care mărește imaginea de 10 ori și care permite examinarea pielii fără traumarea ei cu seringă sau cu bisturiul):

1. Hiperpigmentarea nevilului sau a petelor pigmentate.
2. Păstrarea desenului pielii în locul nevilului
3. Accentuarea limitelor nevilului
4. Strălucirea nevilului sau a petelor
5. Diametrul nevilului sau a petelor
6. Lipsa la baza nevilului a sateliților papilomatoși și a necrozei
7. Lipsa pruritei.

Clinica transformării petelor

- I. Schimbarea culorii
 - a. hiperpigmentarea
 - b. culoarea (pigmentarea) asimetrică
 - c. apariția la periferia pielii pigmentate a punctelor negre.

- II. Schimbarea suprafeței
 - a. pata începe să se palpeze
 - b. apariția unor noduli intratumorali
 - c. asimetrie în grosimea petei
 - d. desenul pielii e dereglat sau lipsește
 - e. apare aspectul rugos
- III. Schimbarea dimensiunilor
 - a. apariția pigmentației în pielea adiacentă

Managementul clinic al „familiilor cu nevi congenitali”

Am formulat norme de ghidare în supravegherea membrilor familiilor cu nevi congenitali. Acestea se bazează pe opiniile valabile ale experților și cele mai bune păreri clinice. Cu toate acestea, preponderența (biologic prematur, potențial curabil) a melanoamelor mici, detectate ca rezultat al supravegherii populației cu risc înalt, ne face să sperăm că această strategie va reduce mortalitatea prin melanom. În prezent încă nu s-a demonstrat o reducere a mortalității. Recomandăm două concepții manageriale clinice:

1. Modificarea factorilor de risc pentru melanom.
2. Supravegherea potențialilor pacienți, direcționată spre detectarea și îndepărtarea leziunilor modificării pigmentare.

Strategia de prevenire a melanomului începe cu educarea părinților și a copiilor în ceea ce privește istoria naturală a nevilor normali, a nevilor displazici și a melanomului.

Astfel membrii familiei pot fi implicați activ în propria grijă de sănătate și în procesul de educație anticanceroasă.

Principiile de evitare a soarelui și combustibililor solare.

O atenție sporită se acordă șederii afară în soarele amiezii, recunoașterea riscurilor combustibililor solare cauzate de reflecția razelor solare, de către zăpadă sau apă, și folosirea hainelor potrivite (pălării, maiouri cu mâneci lungi, pantaloni etc.). Utilizarea potrivită a cremelor protectoare cu SPF cu valoarea 15 sau mai mult (produsul trebuie să protejeze împotriva razelor ultraviolete A și B) e o

recomandare esențială pentru pacienții cu risc înalt. Loțiunile protectoare trebuie să fie periodic reaplicate, după o transpirație excesivă. Acest produs nu trebuie folosit ca un mod de prelungire a perioadei de timp petrecută la soare.

Protecția pe care o oferă cremele protectoare e relativă și expunerile prelungite la soare vor rezulta cu îmbogățirea pielii cu raze UV în ciuda substanțelor aplicate. Copiii din familiile cu risc înalt ar trebui să fie protejați și inițiați de către părinții lor din fragedă copilărie despre simptomele alarmante ale malignizării nevilor și despre măsurile de profilaxie ale acestora.

Un principiu fundamental este ca copilul să nu fie ars de soare, deoarece expunerile episodice intense la soare în copilărie și adolescență pot fi un factor de risc semnifiant pentru melanom.

Cu toate acestea, ar fi greșit să afirmăm că utilizarea soarelui și a solarului ar trebui interzisă din cauza expunerii la UV, care reprezintă un factor de risc recunoscut în apariția melanomului. Pacienții cu risc înalt trebuie, dacă e posibil, să evite ocupațiile ce presupun expunerea la razele UV.

În final, și imunosupresia, și folosirea Psoralen plus UV-A în tratamentul psoriazisului a fost asociat cu creșterea riscului de melanom, de aceea ar fi bine să fie evitate, pe cât e posibil, la persoanele cu risc genetic înalt de melanom.

Scopul supravegherii pacienților cu risc înalt este recunoașterea și îndepărtarea leziunilor pigmentate care, clinic, sunt sugestive melanomului sau care se schimbă într-un mod îngrijorător. Multe din leziunile îndepărtate în acest mod nu sunt maligne, dar într-o proporție semnificativă vor fi într-adevăr precursorul melanomului, care se transformă în tumoră malignă, înlăturarea căreia întrerupe calea de progresie.

Membrii familiei cu risc înalt ar trebui să se supună unei examinări minuțioase a pielii, inclusiv a scalpului, cu îndepărtarea oricărei leziuni care, clinic, e sugestivă la melanom. Copiii din asemenea familii trebuie să facă prima examinare cutanată la vârsta

de 10 ani sau mai devreme dacă e indicat clinic. Fotografiiile întregului corp trebuie făcute pentru a fi folosite drept referință pentru următoarele examinări.

Membrii familiei trebuie să fie instrucți să-și examineze pielea lunar, cu înregistrare fotografică. Pielea trebuie să fie examinată la fiecare 3-12 luni de un medic oncolog, indiferent dacă nevii sunt stabili sau schimbători.

La unii membri ai familiei au fost observate schimbări accelerate ale alunițelor hormonale în perioadele de pubertate sau sarcină.

În sfârșit, leziunile pigmentate trebuie să fie rapid și consecutiv înlăturate chirurgical. Biopsia e bine să fie evitată în asemenea cazuri pentru a minimaliza riscul îndepărtării incomplete a leziunilor. Dacă un nev displazic a fost îndepărtat cu o margine neadekvată, reexcizia biopsiei nu este necesară. Nu se efectuează operația de melanom pentru nevil displazic (ND). Aceasta reprezintă o intervenție chirurgicală excesivă și cauzează defecte estetice considerabile.

Membrii familiei cu melanom sunt deseori sfătuiți să excizeze profilactic nevii pentru a elimina riscul de melanom. Ei trebuie să fie supravegheați. Exciziile profilactice nu sunt oportune din următoarele considerente:

1. La pacienții cu nevi displazici multipli șansa ca o singură leziune să devină malignă e mică.
2. Supravegherea atentă permite clinicienilor să înlătore selectiv numai nevii care suportă schimbări.
3. Chiar dacă toți nevii în prezent sunt înlăturați, noii nevi continuă să se dezvolte. Așadar, necesitatea supravegherii periodice a pielii nu este eliminată de intervențiile chirurgicale profilactice.

S-a demonstrat că melanomul poate lua naștere din pielea clinic normală la un procent mare de pacienți. Deci înlăturarea profilactică a tuturor nevilor nu evită necesitatea în supravegherea continuă a pacienților cu risc înalt, ele, cu siguranță, reprezentând intervenții chirurgicale excesive pentru majoritatea pacienților.

Unică excepție de la această regulă sunt nevi displazici pe scalp, care sunt greu de monitorizat, deoarece sunt ascunși de păr.

În unele clinici se efectuează testarea pentru mutații în genele CDK_4 și $CDKN_2A$, aceasta însă nu este semnificativă pentru toate familiile.

Societatea Americană a Oncologiei Clinice a calificat melanomul ereditar ca unul din sindroamele în care semnificația mutațiilor genetice este neclară și pentru care beneficiul moderat al identificării heterozigote nu este stabilit.

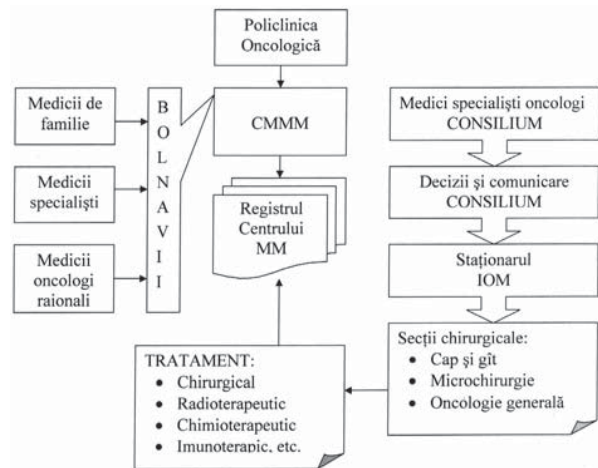
Actualmente, testul pentru mutația genetică $CDKN_2$ este cea mai bună cale de cercetare.

Ca observație clinică remarcabilă în supravegherea melanomului a fost elaborată de către William Norris, în 1820, pînă la descoperirea geneticii moleculare în 1990.

Cunoaștem că ar putea fi cel puțin 4 gene, implicate în melanomul familial, dintre care $CDKN_2A$ și CDK_4 . Ereditatea e un factor determinant al fenotipului nevilor. Ca și în cazul leziunii melanocitelor, nevi displazici care reprezintă un risc mare la melanom (familial și non-familial). Acest sistem de consultații medico-genetice urmează să fie introdus și în RM.

Sistemul informațional și decizional în diagnosticul și tratamentul melanomului malign cutanat. Crearea Centrului de Monitorizare a MM

În cadrul Policlinicii Oncologice se creează un centru informațional al melanomului malign, unde informația poate ajunge prin bonuri de trimitere, prin e-mail, prin telefon, fax etc., adică din surse atît ale sistemului oncologic – oncolog raional – Policlinica Oncologică, cît și din sistemul extern – adresarea voluntară a pacienților, trimiterea pacienților de către medicul de familie sau medicul specialist. Este vorba de un sistem informațional unic, care reprezintă „un ansamblu format din medici de familie, medici specialiști, medici oncologi, bolnavi, care cuprind informații, analize, evaluare și decizie în cazul melanomului malign”. Acest concept este prezentat în schema 2.



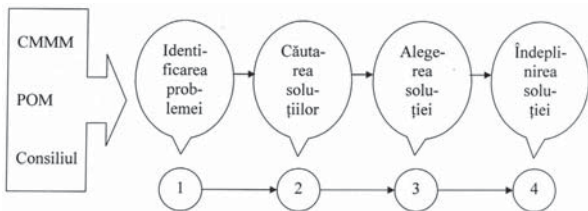
Schema 2. Sistemul informațional și decizional al melanomului malign. Centrul de Monitorizare a MM

În acest sistem circulă un flux continuu de informații despre bolnavii cu nevi pigmentați și cu melanom malign, inclusiv rezultatele histopatologice. Centrul dispune de Registru Național, Registru municipal al bolnavilor cu MM și Registru al familiilor cu melanom malign.

În cadrul informațiilor se utilizează telefonul, bonurile de trimitere și, evident, internetul. Sistemul informațional presupune următoarele: culegerea, sortarea, analiza minuțioasă a informației, crearea bazelor de date cu utilizarea tehnologiilor computerizate și implicarea specialiștilor oncologi (chirurghi, chimioterapeuți, morfologi etc.). Informația este resursa-cheie în depistarea precoce a melanomului și stabilirea tratamentului.

Evident că informația are valoare atunci când este stocată la timp, când are conținut și când este transformată în decizie corectă. Cu ajutorul informației, stării obiective, Consiliul de medici din cadrul POM și al Centrului de monitorizare MM pot lua o decizie adecvată. Fiecare decizie se referă la un singur bolnav și poate avea patru faze:

- identificarea problemei la bolnavul cu suspiciune la MM;
- căutarea posibilelor soluții;
- alegerea soluției optime – metoda de tratament;
- îndeplinirea soluției, adică a tratamentului complex, combinat (schema 3).

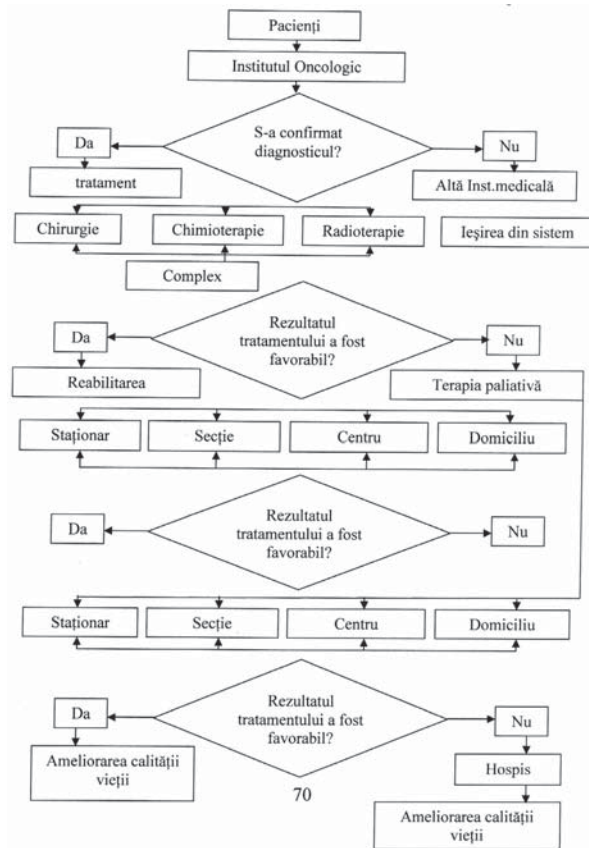


Schema 3. Etapele deciziei în cadrul CMMM a POM pentru bolnavii cu MM

Suportul de decizie îl are numai Consiliul de medici din cadrul POM și CMMM, care se bazează pe experiență, intuiție, cunoștințe și discernământ.

CMMM este organizat în cadrul policlinicii oncologice din Moldova și își asumă următoarele sarcini:

- Investigarea bolnavilor în scopul diagnosticării, stabilirii metodei de tratament și pregătirea bolnavilor pentru internare în clinica IMSP IO.
- Cooperarea activității medicilor din staționar în privința tratamentului complex.



Schema 4. Managementul în melanomul malign cutanat

3. Evidența bolnavilor cu melanom malign cutanat și a familiilor cu MMC pe teritoriul republicii Moldova.

4. Efectuarea controlului privind corectitudinea și complexitatea tratamentului și evidența bolnavilor în alte Instituții Sanitaro-Publice și Private.

5. Organizarea supravegherii de dispensar asupra bolnavilor cu MMC.

6. Efectuarea analizei morbidității și mortalității prin MMC (în republică).

7. Acordarea ajutorului altor instituții curativ-profilactice, care desfășoară o activitatea de diagnostic și tratament al bolnavilor cu MMC.

8. Examinarea cazurilor de depistare tardivă a MMC și luarea măsurilor de reducere a procentului de diagnostic tardiv.

9. Elaborarea metodelor de profilaxie, depistare precoce și tratament al bolnavilor cu MMC, aplicarea lor în practica Instituțiilor Sanitaro-Publice și Private.

10. Acordarea ajutorului în elaborarea și desfășurarea măsurilor de perfecționare a medicilor din Instituțiile Curativ-Profilactice în probleme de diagnostic și tratament al MMC.

11. Participarea în activitatea de educație anticanceroasă și sanitară a populației republicii.

12. Colaborarea cu CMMM din alte țări, care dispun de informații statistice, metode de tratament moderne și implementarea lor în țara noastră.

ÎNCHEIERE

Melanomul malign reprezintă o tumoră cu incidența în creștere, care prezintă dificultăți prin agresivitate, metastazare timpurie și, în multe cazuri, ineficiența a tratamentului. Atât tehnologiile contemporane de diagnostic, cât și cele de tratament nu au îmbunătățit indicii supraviețuirii bolnavilor. A devenit absolut oportună căutarea noilor metode și tehnologii de tratament. Unele aspecte ale tratamentului terapeutic s-au îmbunătățit cu apariția preparatelor noi, inclusiv imunostimulatoare. A apărut necesitatea elaborării unor tehnologii moderne chirurgicale în tratamentul MMC. Era cunoscută tactica chirurgicală bazată pe criteriile lui Clark și Breslow. Noi am elaborat două metode în tratamentul chirurgical al MMC și anume: 1 - excizia tumorii se efectuează după aprecierea limitelor de excizie (Brevet de invenție nr.3398 G2 2007.09.31) și 2 - vacuum electroexcizia (Brevet de invenție nr.1717 G 2001.08.30).

Metoda stabilirii limitelor electroexciziei constă în aprecierea individuală preoperatorie a limitelor exciziei melanomului cutanat primar în baza investigațiilor termografice și ultrasonografice, folosind modularea matematică.

Metoda de vacuum-electroexcizie constă în perfecționarea principiilor ablasticii și asepticii. Electroexcizia se efectuează în condiții de aspirație continuă, după care deasupra melanomului cutanat primar se aplică un dispozitiv special.

Cercetarea a fost dinamică și a inclus 2 loturi de studiu a câte 76 bolnavi, tratați respectiv cu tehnologiile propuse și un lot martor,

constituit din 80 bolnavi, tratați prin electroexcizia tradițională (studiu retrospectiv).

Datele primare au fost prelucrate în programele EpiInfo-2000, EXCEL. În analiză sunt utilizate ratele, indicii de proporție, de raport pentru determinarea frecvenței și structurii fenomenului analizat în funcție de caracteristicile ce țin de pacient (vârstă, sex) și de starea lor de sănătate. Valorile medii n-au permis determinarea indicilor de sinteză. Metoda comparației a fost utilizată pentru determinarea diferenței în starea sănătății bolnavilor tratați prin diferite metode chirurgicale. Pentru compararea a două loturi de studiu au fost utilizate testul de semnificație (t-Student) și pragul de semnificație (p). Pentru compararea a trei loturi de studiu au fost utilizate testul neparametric chi-patrat (χ^2) și pragul de semnificație (p) după gradele de libertate (gr.l). Pentru stabilirea factorilor ce determină eficacitatea tehnologiilor chirurgicale propuse în baza „Tabelului de contingență 2x2” au fost calculate: riscul relativ (RR), chi-patrat (χ^2) și intervalul de încredere (Î).

Rezultatele tratamentului chirurgical au fost determinate după criteriile specifice: apariția sau lipsa recidivelor, evoluția metastazelor, durata cicatrizării plăgilor, studierea morfopatologică a tumorii și a țesuturilor excizate, supraviețuirea bolnavilor la 5 ani.

Riscul de apariție a recidivelor la bolnavii cu MMC tratați cu tehnologiile descrise, analizați anual, o perioadă de 5 ani, este egal cu $RR=0$, fapt ce denotă, că metoda de vacuum-electroexcizie este un factor de protecție în apariția recidivelor. În lotul martor recidivele au constituit $8,7\pm 5,0\%$ ($p>0,05$).

Am cercetat metastazele care au apărut la bolnavii tratați cu tehnologiile propuse de noi și la bolnavii lotului martor. Prezintă interes practic localizarea metastazelor la bolnavii cu MMC, operați cu tehnologiile chirurgicale propuse de noi în comparație cu metoda tradițională. Frecvența apariției metastazelor în lotul II este de $56,5\pm 7,6\%$ ($p<0,001$) cazuri, iar în lotul martor acest indice este mai mare de 1,2 ori ($68,7\pm 6,3\%$, $p<0,001$). Am analizat datele

obținute de la bolnavii din lotul II și lotul martor referitor la evoluția procesului metastatic în ganglionii limfatici regionali. S-a constatat că, la un an după tratamentul chirurgical, bolnavii din lotul II au un factor de protecție moderat pentru procesul de metastazare comparativ cu lotul martor ($RR=0,4$ 95% Î: 0,01-0,79), la 2 ani – riscul este redus ($RR=1,3$ 95% Î: 1,1-1,5), la 3 ani – nu s-a stabilit diferență dintre loturi ($RR=0,9$ 95% Î: 0,6-1,2), la 4 ani bolnavii din lotul II au un risc redus ($RR=1,6$ 95% Î: 1,2-2,0) și la 5 ani – un risc de protecție puternic pentru evoluția procesului metastatic ($RR=0$).

Frecvența cea mai mare ($11,5\pm 3,0\%$ ($p<0,01$)) a metastazelor din tumorile cu localizare primară pe trunchi a fost determinată în ganglionii limfatici regionali. Metastazele MMC în alte organe nu au stabilit diferențe semnificative ($p>0,05$) dintre loturi. Cel mai frecvent, în $78,1\pm 7,3\%$ ($p<0,001$) cazuri, metastazele s-au dezvoltat din melanomul primar cu localizare pe membrul superior, care este de 1,6 ori mai mare decât din melanomul primar cu localizare pe membrul inferior ($48,2\pm 5,4\%$, $p<0,001$) și de 2,9 ori mai mare decât din melanomul localizat primar pe trunchi ($28,3\pm 4,2\%$ $p<0,001$) Au fost supuse analizei rezultatele obținute la bolnavii tratați cu diferite tehnologii chirurgicale fără plastii. S-a constatat că cicatrizarea plăgilor la 7-8 zile postoperatorii este de 1,6 ori mai mare în loturile I și II, comparativ cu lotul martor ($RR=1,6$ -95% Î: 1,2-1,9), iar între loturile I și II nu au fost stabilite diferențe semnificative ($RR=1,0$ 95% Î: 0,6-1,4). La termenele de 9-10 zile, în lotul I cicatrizarea apare mai frecvent decât în lotul II ($RR=1,3$ 95% Î: 1,1-1,5) și lotul martor ($RR=1,4$ 95% Î: 1,2-1,6). Între lotul II și lotul martor nu s-a stabilit vreo diferență semnificativă ($RR=1,1$ 95% Î: 0,7-1,5).

Au fost analizate rezultatele cicatrizării plăgilor la bolnavii tratați cu tehnologiile chirurgicale elaborate de noi, la care au fost aplicate plastii cu greșă liberă. S-a stabilit că cicatrizarea plăgilor la 7-8 zile postoperatorii este de 2,4 ori mai mare în lotul II,

comparativ cu lotul I (RR=2,4 95% Î:1,2-3,6), iar în lotul martor acest indice este de 3,8 ori mai mic comparativ cu lotul I (RR=3,8 95% Î:1,8-5,6) și de 8,8 ori mai mic, comparativ cu lotul II (RR=8,8 95% Î:4,7-12,9). Este important să menționăm că, la acest termen, cicatrizarea plăgilor s-a stabilit la fiecare al treilea bolnav din lotul I (30,4±17,4%, p<0,05), la 70,5±13,3% (p<0,001) bolnavi din lotul II și numai la 6,8±17,8% (p>0,05) bolnavi din lotul martor.

Pe parcursul supravegherii în perioada postoperatorie s-au observat următoarele complicații: necroza marginală, detașarea lamboului și supurarea plăgii. Riscul apariției necrozei marginale în lotul I este de 1,5 ori (RR=1,5 95% Î:1,2-1,8) mai mare. Comparativ cu lotul martor, în lotul I acest indice este de 2,0 (RR=2,0 95% Î:1,4-2,6) și în lotul II de 1,4 (RR=1,4 95% Î:1,1-1,7) mai mare. Detașarea lamboului s-a determinat numai în lotul I și în lotul martor RR=0,6 (95% Î:0,3-0,9), ceea ce înseamnă, că bolnavii operați după vacuum-electroexcizie au un factor de protecție pentru această complicație. Supurarea plăgii în loturile I și II are un risc redus de apariție, comparativ cu lotul martor (RR=0,3 95% Î:0,1-0,5) și, respectiv, (RR=0,2 95% Î:0,01-0,39).

Am studiat atât țesutul tumoral, cât și hotarele de excizie a tumorii după metoda aprecierii limitelor exciziei cu studierea histologică pe orizontală. Pentru formele nodulare sunt caracteristice hotarele bine delimitate dintre tumoră și țesutul adiacent sănătos. În 47,3±8,3% (p<0,001) cazuri a fost constatată descuamarea epitelului plat pluristratificat cu akantoză în dermă și așa-numita eliminare parțială a tumorii. Asemenea particularități histologice nu au fost stabilite în cazurile melanoamelor dezvoltate pe fondul displaziei melanocitare atipice, însă au fost stabilite în jurul tumorii focare de displazie melanocitară atipică cu debutul creșterii verticale în 17,1±4,3% (p<0,01).

La bolnavii tratați cu VEE, în 77,5±5,6% (p<0,001) cazuri, s-a stabilit forma nodulară și doar în 22,5±6,9% (p<0,01) cazuri melanomul s-a dezvoltat pe fond de displazie melanocitară atipică.

Am studiat tumorile și țesuturile cutanate adiacente după VEE. Melanocite atipice la 1-2cm de tumoră, în hotarele pielii rezecate nu s-au stabilit. În tumorile nodulare s-a observat infiltrația limfoidă pronunțată și edemațierea endoteliului vascular în 97,4±1,6% (p<0,001) cazuri. După formele histologice, nivelul de invazie pe verticală nu sunt particularități deosebite în comparație cu preparatele studiate din lotul martor și lotul I de studiu. Totuși aplicarea vacuumului evidențiază unele particularități morfologice ale țesutului interstițial și, în deosebi, ale vaselor. În tumoră și în țesutul adiacent se observă dilatarea vaselor cu edemațierea endoteliului, acumularea de leucocite în lumenul acestora. S-a constatat permeabilitatea vaselor, care conduc la edem și microhemoragii în 93,0±1,3% (p<0,001) cazuri. În afara tumorii la distanța de 1cm, în 98,0±1,2% (p<0,001) cazuri s-a observat edem nepronunțat al dermei și edemațierea endoteliului vascular.

În urma analizei rezultatelor morfologice după metoda aprecierii limitelor de electroexcizie ale MMC s-a stabilit că hotarele optime de la marginile tumorii primare sunt 1,1-1,5 cm (48,6±5,7 (p<0,01)). După efectuarea vacuum-electroexciziei, hotarele optime de electroexcizie sunt 1,6-2,0 cm (36,8±5,5 (p<0,001)).

Atât melanomul cutanat primar, cât și țesutul marginal al electroexciziei au fost studiate morfopatologic după ambele metode elaborate. Rezultatele au demonstrat că tratamentul chirurgical al MMC a fost radical, iar tumora a fost înlăturată în limitele țesuturilor sănătoase în 97,8±1,7% (p<0,001) pentru lotul I de studiu și în 98,0±1,2% (p<0,001) cazuri pentru lotul II de studiu.

Studiul nostru a confirmat că între diagnosticul clinic și morfologic al bolnavilor internați cu suspiciu la MM și MM confirmat este o discrepanță de 55%. Aceasta denotă faptul că este oportună stabilirea criteriilor managementului de diagnostic și de tratament al melanomului malign. În urma studiului am constatat că de asistența medicală inclusiv și de tratament chirurgical al nevilor pigmențiați și cu suspiciuni la melanom malign se ocupă

diferiți specialiști din Instituții Medico Sanitare Publice și Centre Medicale Private. Activitatea atît a medicilor, cît și a centrelor medicale private nu este sistematizată, se comit greșeli medicale, ignorîndu-se principiile și doctrinele oncologice. La elaborarea algoritmului de diagnostic și tratament al melanomului malign a participat o echipă de experți, care a apreciat nivelul asistenței medicale a bolnavilor cu nevi și cu suspiciune la melanom malign și a dedus aspectele managementului clinic la familiile care suferă de melanom malign.

În cadrul Policlinicii Oncologice se creează un centru informațional al melanomului malign, unde informația poate veni prin bonuri de trimitere, prin e-mail, prin telefon, fax etc., adică din sursele sistemului oncologic – oncologia raional – Policlinica Oncologică, și din sistemul extern – adresarea voluntară a pacienților, trimiterea pacienților de către medicul de familie sau medicul specialist. Crearea unui sistem informațional unic, va deveni „un ansamblu format din medici de familie, medici specialiști, medici oncologi, medici din sfera privată, bolnavi, care cuprind informații, analize, evaluare și decizie în cazul melanomului malign”.

În acest sistem funcționează un flux continuu de informații despre bolnavii cu nevi pigmentați și cu melanom malign, inclusiv rezultatele histopatologice. Centrul dispune de Registrul Național, Registrul municipal al bolnavilor cu MM și Registrul al familiilor bolnave cu melanom malign.

În cadrul sistemului informațional se utilizează telefonul, bonurile de trimitere și evident internetul. Sistemul informațional are următoarele componente: culegerea, sortarea, analiza minuțioasă a informației, crearea bazelor de date cu utilizarea tehnologiilor computerizate și implicarea specialiștilor oncologi (chirurgi, chimioterapeuți, morfologi etc.). Informația este resursa - cheie în depistarea precoce și stabilirea tratamentului.

Evident că informația are valoare atunci cînd este la timp, cînd are conținut și cînd este transformată în decizie corectă. Cu ajutorul

informației, stării obiective, Consiliul de medici din cadrul POM și al Centrului de monitorizare MM pot lua o decizie adecvată. Fiecare decizie se referă la un singur bolnav și poate avea patru faze:

- a) identificarea problemei la bolnavul cu suspiciune la MMC;
- b) căutarea posibilelor soluții;
- c) alegerea soluției optime – metoda de tratament;
- d) îndeplinirea soluției, adică a tratamentului complex, combinat etc.

Suportul de decizie îl are numai Consiliul de medici din cadrul POM și CMMM care se bazează pe experiență, intuiție, cunoștințe și discernămînt.

Recomandari practice

1. Tratamentul MMC este un tratament complex care poate fi efectuat numai în clinica IMSP IO.

2. Tratamentul chirurgical al bolnavilor cu MMC primar va fi efectuat cu ajutorul vacuului electroexciziei după stabilirea individuală preoperatorie a limitelor exciziei tumorii.

3. Implementarea în procesul de diagnostic a termografiei, ultrasonografiei tumorii și a dermatoscopiei computerizate.

4. Crearea în cadrul POM a Centrului Republican de monitorizare și tratament al bolnavilor cu MMC, a Registrului bolnavilor cu melanom și al familiilor lor.

Tehnologii moderne în tratamentul chirurgical al melanomului malign cutanat

Rezumat

Melanomul cutanat reprezintă o tumoră malignă, agresivă, uneori cu debut și evoluție imprezvizibilă, care înregistrează o morbiditate în creștere și un grad de mortalitate înalt.

Numărul total al bolnavilor incluși în cercetare (232) a fost distribuit în 3 loturi. Primul lot de studiu cuprinde 76 bolnavi tratați

prin metoda stabilirii limitelor de excizie a melanomului primar. Al IIIlea lot se constituie din 76 bolnavi cu MMC primar tratați prin metoda de vacuum-electroexcizie. Lotul martor cuprinde 80 bolnavi tratați prin electroexcizie tradițională (studiu retrospectiv). Tehnologiile moderne descrise în teza de față permit lărgirea posibilităților tratamentului chirurgical al MMC prin elaborarea, implementarea în practică și analiza rezultatelor acestora.

În urma analizei rezultatelor cercetării, am constatat că, pentru I lot de studiu marja de siguranță de la tumoră până la locul de incizie a pielii constituie în medie 1,1-1,5cm ($48,5 \pm 5,7\%$ $p < 0,01$). La acești bolnavi limitele electroexciziei s-au determinat individual preoperator prin modularea matematică a datelor obținute la termografia și ultrasonografia tumorii primare.

În lotul II de studiu marja de siguranță constituie în medie 1,6-2,0cm ($36,8 \pm 5,5\%$ $p < 0,001$). Bolnavilor din acest lot de studiu li s-a efectuat vacuum-electroexcizia.

Rezultatele studierii morfopatologice atât a tumorii cât și a țesuturilor excizate, ne demonstrează că, atât în lotul I, cât și în lotul II, tumora a fost înlăturată radical în $97,8 \pm 1,7\%$ ($p < 0,001$) cazuri și, respectiv în $98,0 \pm 1,2\%$ ($p < 0,001$) cazuri.

La 5 ani de supraveghere, la bolnavii tratați prin vacuum-electroexcizie nu s-au dezvoltat recidive $RR=0$, în comparație cu $8,7 \pm 5,0\%$ ($p < 0,05$) în lotul martor. La aceeași perioadă de supraveghere (5 ani), în lotul II s-a constatat un risc redus pentru dezvoltarea metastazelor ($RR=0,6$ 95% $Î: 0,03-1,17$), iar supravețuirea de 5 ani a constituit $68,2\%$ în comparație cu $48,7\%$ în lotul martor.

Analiza cicatrizării plăgilor, ne demonstrează că procesul de cicatrizare a plăgilor postoperatorii este mai eficient de 1,6 ori în lotul I și II decât în lotul martor ($RR=1,6$ 95% $Î: 1,2-1,9$).

Rezultatele obținute în urma cercetărilor efectuate ne-au permis să elaborăm unele recomandări metodice pentru studenți, rezidenți, specialiști, medici oncologi.

Luând în considerație importanța acestei teze cu confirmarea rezultatelor tehnologiilor propuse de noi, în cadrul Policlinicii Oncologice din Moldova va fi creat CMMM, care va deține Registrul bolnavilor și al familiilor cu diagnosticul de melanom malign. Rezultatele disertației vor contribui la sporirea eficacității tratamentului chirurgical al melanomului și la optimizarea procesului instructiv în cadrul Catedrei de Hematologie și Oncologie a USMF „N. Testemițanu”.

BIBLIOGRAFIE

1. Agarwala S., Neuberg D., Park Y., Kirkwood J. M. //Mature results of a phase III randomized trial of bacillus Calmette-Guérin (BCG) versus observation and BCG plus dacarbazine versus BCG in the adjuvant therapy of American Joint Committee on Cancer Stage I-III melanoma (E 1673): a trial of the Eastern Oncology Group. *Cancer*, 2004, 100, p.1692-1698.

2. Adam I. Riker, Frank Glass, Gria Perez, Jane Messina, Vernon K. Sondak //Cutaneous melanoma: methods of biopsy and definitive surgical excision, *Dermatologic Therapy*, Florida, Vol.18, 2005, 387-393.

3. AJCC (American Joint Committee on Cancer) *Cancer Staging Hand-book: TNM Classification of Malignant Tumors*, sixth edition. New York, Springer-Verlag, 2002.

4. Allenn I., Kupelnick B., Kumashiro M. //Efficacy of interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma - systematic review and meta-analysis. *Sel Cancer Ther.*, 1998, 1, p. 168-173.

5. Anderson C.M., Buzaid A.C., Legha S.S. et al. //Systemic treatment for advanced cutaneous melanoma. *Oncology*, 1995, 9, p.1149-1158.

6. Anderson R. G. //Skin Tumor II: Melanoma. *Select. Read. Plast. Surg.*, 1992, V. 7, N. 7, p. 1-35.

7. Andrews S., Robinson L., Cantor A., de Conti R.C. //Survival after surgical resection of isolated pulmonary metastases from malignant melanoma. *Cancer Control.*, 2006, Jul. 13(3), p.218-223.

8. Ang K.K., Byers R.M., Peters L.J., et al. //Regional radiotherapy as adjuvant treatment for head and neck malignant melanoma. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1990, 116, p.169-172.

9. Анисимов В.В., Вагнер Р.И., Барчук А.С. //Меланома кожи (эпидемиология, этиология, патогенез, профилактика). СПб., Наука, 1995, с.152 -163.

10. Ariel I.M. //Malignant melanoma of the trunk: a retrospective review of 1128 patients. *Cancer*. 1982, 49, p.1070-1078.

11. Armstrong B.K., Kriclcer A. //Cutaneous melanoma. *Cancer Surv.* 19, 1994, p.219-240

12. Arpaia N., Cassano N., Vena G.A. //Regressing cutaneous malignant melanoma and vitiligo-like depigmentation. *Int. J. Dermatol.* 2006, Aug. 45(8), p.952.

13. Bachter D. //Surgical therapy of malignant melanoma of the skin. *Schweiz Rundschr. Med. Prax.*, 2001, Feb. 22,90(8), p.307.

14. Bădulescu F. //Recomandări pentru tratamentul melanomului malign în Ghid terapeutic de referință în oncologia medicală, Ed. Medicală, București, 2002, p.215-220.

15. Balch C.H., Urist M.M., Karakousis C.P., Smith T.J., Drzewiecki K., et al. //Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg.*, 1993, p.218-262.

16. Balch C.M., Houghton A.N., Peters L.J. //Cutaneous melanoma. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1993, p.1612-1661.

17. Balch C.M., Murad T.M., Soong S.J., et al. //Tumor thickness as a guide to surgical management of clinical stage I melanoma patients. *Cancer*. 1979, 43, p.883.

18. Balch C.M. et al. //Cutaneous melanoma. *St. Louis Missouri*, 1998- p.596

19. Balch C.M., Soong S.J., Smith T. et al. //Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann. Surg. Oncol.*, 2001, 8, p.101-108.

20. Balch C.M. //Diagnostic and prognoze des malignen Melanoms. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1985, Bd. 110, N46, p.1138-1147.

21. Balch C.M., Houghton A.N., Peters L.J. //Cutaneous melanoma. In: *Cancer: Principles & Practice of oncology*. De Vita V.T., Hellman S.,

Rosenberg S.A. (eds), J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 2001, p.1612-1661.

22. Balderrama Caballero D.H., de Garca Hombre A.M., Llorente Suarez R. //Malignant mucous primary sinonasal melanoma. A clinic case. *An Otorrinolaringol Ibero Am.*, 2007, 34(3), p.273-280.

23. Барчук А.С. //Хирургическое лечение меланом. *Практ. Онкол.*, 4(8), 2001, Санкт-Петербург, ст.30-36.

24. Barrasa Shaw A., Sancho Merle F., Fuster Diana C. //Popliteal lymphadenectomy on sentinel lymph node melanoma metastasis. *Clin. Transl. Oncol.*, 2006, Mar. 8(3), p.218-220.

25. Barringer C.B., Gorse S.J., Rigby H.S., Reid C.D. //Multiple malignant melanomas in association with neurofibromatosis type 1. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.*, 2006, 59(12), p.1359-1362.

26. Berd D. //Expert Opin. Biol. Ther., 2002, 2, p.335-342.

27. Berdahl J.P., Pockaj B.A., Gray R.J., Casey W.J., Woog J.J. //Optimal management and challenges in treatment of upper facial melanoma. *Division of General Surgery, Mayo Clinic, Scottsdale, AZ 85259, USA. Ann. Plast. Surg.*, 2006, Dec. 57(6), p.616-620.

28. Bild E., Miron L. //Ghid practic: clementele fundamentale de diagnostic și tratament multimodal, Ed. Tehnopress, Iași, 2003, p.8-20.

29. Biyikoazlu I., Oztalrk Z.A., Babali A., Akay H., Filik L., Basat O., Ozer H., Ozer E. //Primary anorectal malignant melanoma: two case reports and review of the literature. *Clin Colorectal Cancer*. 2007, May 6(7), p.532-535.

30. Blazer D.G. 3rd, Sondak V.K., Sabel M.S. //Surgical therapy of cutaneous melanoma. *Semin. Oncol.*, 2007, Jun. 34(3), p.270-280.

31. Bleeher N.M. et al. //J. Clin. Oncol., 1995, 13, p.910-913.

32. Blum A. //Therapy of amelanotic melanoma. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2005, May 20, 130(20), p.1277.

33. Breslow A. Macht S. //Optimal size of resection margin for thin cutaneous melanoma. *Surg. Ginecol. Obstet.*, 1977, Vol. 145, p. 691-692.

34. Breslow A. //Prognostic factors in the treatment of cutaneous melanoma. *J. Cutan. Pathol.*, 1979, 6, p.208-212.

35. Breslow A. Thickness cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. //Ann. Surg., 1970, 172, p.902-908.

36. Булат Ю.В. Современные возможности лекарственного лечения диссеминированной меланомы кожи. //Диссертация на соискание степени доктора медицинских наук. Москва, 2000.

37. Булат Ю.В. Современные возможности лекарственного лечения диссеминированной меланомы кожи //ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН., Москва, 2001.

38. Булат Ю.В. Химиотерапия диссеминированной меланомы (новые комбинации и режимы) //Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 1991.

39. Buzaid A., Bedikian A., Houghton A. *Systemic chemotherapy. In Cutaneous Melanoma, Quality Medical Publishing Inc., //St Louis, 1998, p.405-418.*

40. Buzaid A.C., Bedikian A., Eton O. et al. Importance of major histologic response in melanoma patients with local regional metastases receiving neoadjuvant biochemotherapy. //Proc. ASCO, 1997, p. 1809.

41. Bystryn J.C. Increasing ratio of thin to thick melanoma lesions: pathogenesis and early detection of this cancer. *Arch Dermatol.*, 2007, Jun. 143(6), author reply 804-805.

42. Cascinelli N., Marubini E., Morabito A., Bufalino R. Prognostic factors for stage I melanoma of the skin: a review. *Stat Med.*, 1985, 4, p.265-278.

43. Cernat V. cu coaut. Referințe la procedeele de limfadenectomie electivă în tratamentul melanomului malign. //Bul. Acad. de Științe a Moldovei. Chișinău, nr.3, 2005, p.99-104.

44. Clark W. H. Jr. et al. *Human Malignant Melanoma. - New York, NY: Grunne and Straton, 1979.*

45. Clark W.H. Jr., From L., Bernardino E.A., et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* 1969, 29, p.705.

46. Clark W.H. Jr., Mihm M.C. Jr. Lentigo maligna and lentigo-maligna melanoma. *Am. J. Pathol.*, 1969, 55, p.39.

47. Clausen S.P., Brady M.S. Surgical margins in patients with cutaneous melanoma - assessing the adequacy of excision. *Melanoma Res.*, 2005 Dec. 15(6), p.539-542.

48. Conill C., Gimferrer J.M., Marruecos J., Domingo-Domanech J., Vilella R., Malvehy J., Puig S., Castel T. Clinical outcome after surgical

resection of lung metastases from melanoma. Clin. Transl. Oncol. 2007, Jan. 9(1), p.48-52.

49. Cosimi A.B., Sober A.J., Milim M.C. Conservative surgical management of superficially invasive cutaneous melanoma. Cancer. 1984, 53, p.1256.

50. Crosby T., Mason M., Savage P. Malignant melanoma (non-metastatic). Clin. Evid. 2005, Dec. (14), p. 2058-2072.

51. Cruse C.W., Reintgen D. Treatment of primary malignant melanoma: a review. Semin. Surg. Oncol. 1993, 9, p. 215-218.

52. Curry B.J. The Detection of Melanoma Cells and the Melanoma Cell Product S-100-Beta in the Circulation; Relation to Clinical Stage, Surgical Treatment and Recurrence From Melanoma. Newcastle, North South Wales, Australia, University of Newcastle, 1998 (doctoral thesis).

53. Dalal K.M., Zhou Q., Panageas K.S., Brady M.S., Jaques D.S., and Coit D.G. Methods of Detection of First Recurrence in Patients with Stage I/II Primary Cutaneous Melanoma After Sentinel Lymph Node Biopsy Ann. Surg., Oncol., August 1, 2008, 15(8), p. 2206-2214.

54. Демидов Л.В., Алиев М.Д., Мартынова Е.В., Харкевич Г.Ю., Халатишвили Т.К., Хатыров С.А.. VIII Российский Онкологический Конгресс, Москва 22-24 ноября, 2004, ст.

55. Dawn M.E., Dawn A.G., Miller S.J. Mohs surgery for the treatment of melanoma in situ: a review. Dermatol. Surg. 2007, Apr.33(4), p. 395-402.

56. Doruc A.S., Tăbârna Gh.A., Mereuță I. Cancerul cutanat și melanomul. Cancerul. Vigilența oncologică în activitatea medicului de familie. Chișinău. Ed.Universal. 1997, p. 37-51.

57. Дорук А.С., Утямышев Р.И., Хонелидзе Г.Б., Пачес А.И., Яковлева И.А., Цыбырнэ Г.А. Проблема развития специальной криогенной техники обособленных методов ее применения в онкологии. Сборник научных трудов (Под ред. Проф. Фалилеева Г.В. и проф. Пачеса А.И). Кишинев. Изд. Штиинца, 1983, с. 66-71.

58. Dreiling M. H., Bohlander S. K., Adeyanju M. O., Olopade O. I. Detection of CDKN2 deletions in tumor cell lines and primary glioma by interphase fluorescence in situ hybridizations. Cancer Res., 1995, 55, p.984.

59. Drewiecki K.T. et al. Biopsy and Prognosis for Cutaneous Malignant Melanomas in Clinical Stage I. //Scand. J. Plast. Reconstr. Surg., 1980, N. 14, p. 141.

60. Elder D.E. Pathology of melanoma. Clin. Cancer Res. 2006, Apr 1, 12(7 Pt 2), p.2308-2311.

61. Emery R.E., Stevens J.S., Nance R.W., Corless C.L., Vetto J.T. Sentinel node staging of primary melanoma by the "10% rule": pathology and clinical outcomes. Am. J. Surg. 2007, May 193(5), p.618-622, discussion 622.

62. Epstein E. Effects of Biopsy on the Prognosis of Melanoma.//J. Surg. Oncol., 1971, N. 3, p. 251.

63. ESMO Minimum Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous malignant melanoma. Ann. Oncol., 2005, 16 (Supplement 1), p. 66-68.

64. European Society for Medical Oncology Tasc Forse - Minimal Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous malignant melanoma. Current ESMO Guidelines Task Forse. April, 2002, p. 17-19.

65. Faries M.B., Morton D.L. The promise of metastasectomy in melanoma. Ann Surg Oncol., 2006, May 13(5), p.607-609.

66. Fisher S.C. Safe Margin for Melanoma Excision. Ann. Plast. Surg., 1985, v.14, p.158.

67. Gad D., Bartram P., Clemmensen O., Bischoff-Mikkelsen M. Staging patients with cutaneous malignant melanoma by same-day lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy: a single-institutional experience with emphasis on recurrence. J. Surg Oncol., 2006, Aug. 1, 94(2), p.94-100.

68. Galliot-Repkat C., Cailliod R., Trost O., Danino A., Collet E., Lambert D., Vabres P., Dalac S. The prognostic impact of the extent of lymph node dissection in patients with stage III melanoma. Eur. J. Surg. Oncol., 2006, Sep. 32(7), p.790-794.

69. Ganly I., Gross N.D., Patel S.G., Bilsky M.H., Shah J.P., Kraus D.H. Outcome of craniofacial resection in patients 70 years of age and older. Head Neck., 2007, Feb.29(2), p.89-94.

70. Ganly I., Patel S.G., Singh B. et al. Craniofacial resection for malignant melanoma of the skull base: report of an international collaborative study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg., 2006, Jan.132(1), p.73-80.

71. Gannon C.J., Rousseau D.L.Jr, Ross M.I., Johnson M.M., Lee J.E., Mansfield P.F., Cormier J.N., Prieto V.G., Gershenwald J.E. Accuracy

of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma. *Cancer.*, 2006, Dec. 1,107(11), p.2647-2652.

72. Handley W. The pathology of melanomic growths in relation to their operative treatment// *Lancet.*, 1907, p.927.

73. Haigh P.I., DiFronzo L.A., McCready D.R. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Surg.*, 2003, Dec.46(6), p.419-426.

74. Hamm H. Congenital melanocytic nevi - a multifaceted problem. *MMW Fortschr Med.*, 2007, Feb. 8,149(6), p.33-35.

75. Hauschild A., Eiling S., Lischner S., Haacke T.C., Christophers E. Safety margins in the excision of primary malignant melanoma. Proposals based on controlled clinical trials. *Hautarzt.*, 2002, Apr.53(4), p.291-292.

76. Hauschild A., Rosien F., Lischner S. Surgical standards in the primary care of melanoma patients. *Onkologie.*, 2003, Jun. 26(3), p.218-222.

77. Heenan P.J. Histopathologic excision margin affects local recurrence rate: Analysis of 2681 patients with melanoma \leq 2 mm thick. *Ann. Surg.*, 2005, Feb.241(2), p.326-333.

78. Hegte U., Gause B. *Schin cancers and melanoma in: Abraham J, Allegra C.J. (eds) Bethesda Handbook of Clinical Oncology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, p.249-268.*

79. Helmbach H., Rossman E., Kern M.A., et al. Drug-resistance in human melanoma. *Int. J. Cancer*, 2001, 93, p.617-622.

80. Henderson M.A. Completion lymphadenectomy for melanoma patients with a positive sentinel node biopsy remains standard of care. *Ann. Surg. Oncol.*, 2006, Jun.13(6), p.761-763. Epub. 2006 Apr 13.

81. Hershko D.D., Robb B.W., Lowy A.M., Ahmad S.A., Ramadas G.H., Soldano D.A., Sussman J.J. Sentinel lymph node biopsy in thin melanoma patients. *J. Surg. Oncol.*, 2006, Mar. 15, 93(4), p.279-285.

82. Hofer T. Malignant skin tumours in a private dermatology practice. A quality control study. *Hautarzt.*, 2002, Oct. 53(10), p.666-671.

83. Huang K.Y., Wang C.R., Yang R.S. Rare clinical experiences for surgical treatment of melanoma with osseous metastases in Taiwan. *BMC Musculoskelet Disord.*, 2007, Jul. 25, p. 68-70.

84. Hussussian C.J., Struewing J.P., Goldstein A.M., et al. Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nature Genet.*, 1994, 8, p.15.

85. Innocenzi D., Panetta C., Veneroso S., Amabile M.I., Pasta V., Monti M. The surgical treatment of thin melanoma. *G. Chir.*, 2006, Apr. 27(4), p.133-135.

86. Jacob A., Brightman R.P., Welling D.B. Bilateral cerebellopontine angle metastatic melanoma: a case report. *Ear Nose Throat J.*, 2007, Jul.86(7), p.388-390.

87. Jakob J.W., Reintgen D.S., Shivers S., Pendas S. Regional node dissection for melanoma: techniques and indication. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, 2007, Jan.16(1), p.247-261.

88. Kageshita T., Ishihara T., Campoli M., Ferrone S. Selective monomorphic and polymorphic HLA class I antigenic determinant loss in surgically removed melanoma lesions. *Tissue Antigens.*, 2005, May.65(5), p.419-428.

89. Kamb A., Shattuck-Eidens D., Eeles R. et al. Analysis of the p16 gene (CDKN2) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. *Nature Genet.*, 1994, 8, p.22.

90. Keller B., Yawalkar N., Pichler C., Braathen L.R., Hunger R.E. Hypersensitivity reaction against patent blue during sentinel lymph node removal in three melanoma patients. *Am. J. Surg.*, 2007, Jan.193(1), p.122-124.

91. Ketcham A.S., Balch C.M. Classification and staging. In: Balch CM, Milton GW, eds. *Cutaneous Melanoma*, 2nd ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1985, p.55-62.

92. Kim J.Y., Ross M.I., Butler C.E. Reconstruction following radical resection of recurrent metastatic axillary melanoma. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2006, Apr. 15,117(5), p.1576-1583.

93. Kim J.Y., Ross M.I., Butler C.E. Reconstruction following radical resection of recurrent metastatic axillary melanoma. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2006, Apr. 15,117(5), p.1576-1583.

94. Kim S., Brock G.B., Temple C.L. Minimizing morbidity in the treatment of penile melanoma: Mohs micrographic surgery and sentinel lymph node biopsy. *Can. J. Urol.*, 2007, Feb.14(1), p.3467-3470.

95. Kregel S., GrotelÄschen F., Bartsch S., Tronnier M. Cadherin expression pattern in melanocytic tumors more likely depends on the

melanocyte environment than on tumor cell progression. *J. Cutan. Pathol.*, 2004, Jan. 31(1), p.1-7.

96. Kretschmer L., Beckmann I., Thoms K.M., Mitteldorf C., Bertsch H.P., Neumann C. Factors predicting the risk of in-transit recurrence after sentinel lymphonodectomy in patients with cutaneous malignant melanoma. *Ann. Surg. Oncol.*, 2006, Aug 13(8), p.1105-1112. Epub. 2006, Jul. 24.

97. Kretschmer L., Hilgers R. Research supports the view that sentinel node biopsy is the standard of care in high-risk primary melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 2006, Jun. 20, 24(18), p.2965-2966.

98. Kroon B.B., Nieweg O.E. Management of malignant melanoma. *Ann. Chir. Gynaecol.*, 2000, 89(3), p. 242-250.

99. Kruse-Lasler B., Presser D., Metz D., Joos U. Surgical reconstruction after subtotal ear resection in malignant melanoma of the ear. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*, 2006, Feb.20(2), p.190-196.

100. Кузнецов Н.А. Родоман Г.В., с соавт. Профилактика и лечение инфекции в хирургии. Методические рекомендации. М., РГМУ., 2002, 75с.

101. Lazar L. Cancerul. Melanomul malign. Vol. XVII, Cluj-Napoca, 1987.

102. Лемехов В.Г. Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи. *Практ. Онкол.*, Москва, 2001, декабрь №8, стр.

103. Lentsch E.J., Myers J.N. Melanoma of the head and neck: current concepts in diagnosis and management. *Laryngoscope.*, 2001, Jul. 111(7), p.1209-1222.

104. Loree T.R., Tomljanovich P.I., Cheney R.T., Hicks W.L. Jr, Rigual N.R. Intraparotid sentinel lymph node biopsy for head and neck melanoma. *Laryngoscope.*, 2006, Aug. 116(8), p.1461-1464.

105. Lotze M.T., Dallal R.M., Kikwood J.M., et al. Cutaneous melanoma, in DeVita V.T, Hellrnan S., Rosenberg S.A (eds), *Cancer Principles and Practice of Oncology* (ed6). Philadelphia, PA, Lippincott Williams& Wilkins, 2001, p. 2012-2069.

106. Макин И.Л., Пшениснов К.П. Меланома кожи. Избранные вопросы пластической хирургии Ярославской государственной Медицинской Академии. Том. 1, №1, 1999.

107. MacKie R.M. Melanoma and other skin neoplasms: commentary. *Curr. Opin. Oncol.*, 1998, 7, p. 159-161.

108. Mansfield P.P., Lee I.E., Balch C.M. Cutaneous melanoma: current practice and surgical controversies. *Curr. Probl. Surg.*, 1994, 31, p. 265-374.

109. Margolin K.A., Longmate J., Baratta T. et al. CCI-779 in metastatic melanoma: A phase II trial of the California Cancer Consortium. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22(14S), p.7523.

110. Margolin K.A., Vernon K.S. - Melanoma and other skin cancers in Pazdur R (editor) *Cancer management : a multidisciplinary approach. Sixth edition*, PRRMelville New York, 2002, p.471-498.

111. Mathieu D., Kondziolka D., Cooper P.B., Flickinger J.C., Niranjan A., Agarwala S., Kirkwood J., Lunsford L.D. Gamma knife radiosurgery in the management of malignant melanoma brain metastases. *Neurosurgery.*, 2007, Mar.60(3), p. 471- 481, discussion 481.

112. Matsumoto K., Saïda T. Malignant melanoma. *Nippon Rinsho.*, 2006, Jul.64(7), p.1321-1326.

113. McDeldowney S. Malignant Melanoma: Familial, Genetic, and Psychosocial Risk Factors. // *Clinician Reviews*. 1997, V. 7, N. 7, p. 65-82.

114. Mereuță I., Mușet Gh., Raevschi E., Munteanu L. Sindroamele paraneoplazice dermatologice și importanța lor în incidența vigilenței oncologice. // *Materialele Seminarului „Noi practici ce se impun în medicină și ecologie în Republica Moldova după avaria de la Cernobil. Chișinău*, 2001, p. 11.

115. Mereuță I., Paladi V., Raevschi E. Dinamica incidenței melanomului malign după avaria de la Cernobil. // *Materialele Seminarului „Noi practici ce se impun în medicină și ecologie în Republica Moldova după avaria de la Cernobil. Chișinău*, 2001, p. 10.

116. Mereuță I., Paladi V., Raevschi E. Nevii pigmentari – o problemă a medicinei impusă de avaria de la Cernobil. // *Materialele Seminarului „Noi practici ce se impun în medicină și ecologie în Republica Moldova după avaria de la Cernobil. Chișinău*, 2001, p. 16.

117. Михнин А.Е, Барчук А.С. Злокачественная меланома кожи: поиски стандартов лечения. *Практ. Онкол.*, Санкт-Петербург, 2001, 4(8) декабрь, стр. 69-72.

118. Milton G.W., Shaw H.M., McCarthy W.H., et al. Prophylactic lymph node dissection in clinical stage I cutaneous malignant melanoma: results of surgical treatment in 1319 patients. *Br. J. Surg.*, 1982, 69, p.108-111.

119. Miron L. - Melanomul malign in: Miron L, Ingrith Miron (ed) Oncologie clinica, ed „Egal”, Iași-Bacău, 2001, p.28-35.
120. Mitschler A., Grange F., Koessler A., Chenard M.P., Krzisch S., Grosshans E., Guillaume J.C. Malignant dermohypodermic melanoma of the soft tissues. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2003, Jun-Jul.130(6-7), p.631-634.
121. Molenkamp B.G., Sluijter B.J., Oosterhof B., Meijer S., van Leeuwen P.A. Non-radical diagnostic biopsies do not negatively influence melanoma patient survival. *Ann. Surg. Oncol.*, 2007, Apr.14(4), p.1424-1430.
122. Montanara S., Luaschi A., Fedeli P. et al. Malignant melanoma: analysis of a survey. *Ann. Oncol.*, 2005, 15 (2S), p.81-83.
123. Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J., et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2006, September 28, 355(13), p.1307-1317.
124. Murell M.E., Char D.H. Eyelid melanoma with negative sentinel lymph node biopsy and perineural spread. *Arch Ophthalmol.*, 2007, Jul.125(7), p.983-984.
125. Nagabshah J.S., Murphy K., Angerson W., Kingsmore D.B., Byrne D.S., McKay A.J. Prognostic scoring in patients with melanoma after adjuvant isolated limb perfusion. *J. Surg. Res.*, 2007, Mar.138(1), p.22-24. Epub. 2006 Dec 15.
126. Nahabedian M.Y. Melanoma. *Clin. Plast. Surg.*, 2005, Apr.32(2) p.249-259.
127. Nejc D., Piekarski J., Jeziorski A. Influence of selected clinical features on detection of sentinel node in patients with skin melanoma. *Przegl. Lek.*, 2005, 62(12), p.1427-1430.
128. Neuman H.B., Patel A., Ishill N., Hanlou C., Brady M.S., Halpern A.C., Houghton A., and Coit D.G. A Single Institution Validation of the AJCC Staging System for Stage IV Melanoma. *Ann. Surg. Oncol.*, July 1, 2008, 15(7), p. 2034-2041.
129. Niiyama N., Niiyama S., Takasu H., Katsuoka K. Progression of lentigo maligna into lentigo maligna melanoma following laser treatment. *Eur J Dermatol.*, 2007, May-Jun 17(3), p.252-253. Epub. 2007, May 4.
130. Norman J., Wells K., Kearney R., et al. Identification of lymphatic drainage basins in patients with cutaneous melanoma. *Semin. Surg. Oncol.*, 1993, 9, p.224-227.

131. Ollila D.W. Complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *Lancet Oncol.*, 2006, Nov.7(11), p.919-924.
132. Olsen G. The malignant melanoma of the skin: New theories based on a study of 500 cases// *Acta. Surg.*, 1992, Vol.127, p.365.
133. Oster-Schmidt C., Rallten A., Altmeyer P., Stalcker M. Occult dermal primary melanoma in congenital nevus-cell nevus. *Hautarzt.*, 2001, Feb.52(2), p.143-146.
134. PDQ. Treatment. Health Professionals. National Cancer Institute. Melanoma. http://cancernet.nci.nih.gov/clinpq/soa/Melanoma_Physician.html.
135. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. – 3-е изд. перераб. и доп. – М.: Изд-во «Де-Юре», 1997, с. 59-79.
136. Piras F., Murtas D., Minerba L., Ugalde J., Floris C., Maxia C., Colombari R., Perra M.T., Sirigu P. Nuclear survivin is associated with disease recurrence and poor survival in patients with cutaneous malignant melanoma. *Histopathology.*, 2007, Jun. 50(7), p.835-842.
137. Posther K.F., Selim M.A., Mosca P.I. Stanley W.E., Johnson I.L., Tyler D.S., and Seigler H.F. Histopathologic Characteristics, Recurrence Patterns, and Survival of 129 Patients With Desmoplastic Melanoma. *Ann. Surg. Oncol.*, May 1, 2006, 13(5), p.728-739.
138. Preston P.W., Orpin S.D., Zaki I. Thin primary melanoma: are we all treating it the same? *Br. J. Dermatol.*, 2006, Mar.154(3), p.564-565.
139. Preynat-Seauve O., Contassot E., Schuler P., French L.E., Huard B. Melanoma-infiltrating dendritic cells induce protective antitumor responses mediated by T cells. *Melanoma Res.*, 2007, Jun.17(3), p.169-176.
140. Punjabi S.P., Blomley M.J., Cosgrove D., Teixeira F., Chu A.C. Microbubble ultrasound: how can it help detect melanoma metastasis. *Int. J. Dermatol.*, 2006, Aug. 45(8), p.1004-1006.
141. Raevschi Elena. Aspecte medico-sociale, principii de diagnostic complex și tratament al nevirilor nevocelulari. Autoref. tezei de doctor în medicină. Chișinău, 2002.
142. Raevschi E., Mușet Gh., Mereuță I. Eficacități estetice în tratamentul chirurgical al nevirilor nevocelulari.//Al VIII-lea Congres Național de Dermatologie cu participare internațională, București, 2002, p.111-112.

143. Rayatt S.S., Dancy A.L., Davison P.M. Thumb subungual melanoma: is amputation necessary. *J. Plast. Reconstr. Aesthet Surg.*, 2007, 60(6), p.635-638. Epub. 2007, Feb 1.

144. Reddy V.S., Mykytenko J., Giltman L.I., Mansour K.A. Primary malignant melanoma of the lung: review of literature and report of a case. *Am. Surg.*, 2007, Mar. 73(3) p.287-289.

145. Reintgen D. et al. Clinical Practice Guidelines for 'Melanoma. //Cancer Control: JMCC., 1997, V. 4, N. 1, p. 45-52.

146. Reintgen D. Guest Editorial: Progress in the Prevention and Management of Malignant Melanoma. //CancerControlJournal.,V.2, N.5, <http://www.moffitt.usf.edu/pubs/ccj/v2n5/editorial.html>.

147. Resnik K.S., DiLeonardo M., Gibbons G. Clinically occult cutaneous metastases. *J Am Acad Dermatol.*, 2006, Dec. 55(6), p.1044-1047.

148. Retsas S. Systemic treatment of melanoma: quo vadis oncologist. *J. BUON.*, 2007, Jan-Mar.12(1), p. 29-32.

149. Rhodes A.R., Melski J.W. Small congenital nevocellular nevi and the risk of cutaneous melanoma. *J. Pediatr.*, 1982, 100 p. 219-224.

150. Rigel D.S. Malignant melanoma: Perspectives on incidence and its effects on awareness, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J. Clin.*, 1996, 46, p.195-198.

151. Riker A.I., Radfar S., Liu S., Wang Y., Khong. H. Immunotherapy of melanoma: a critical review of current concepts and future strategies. *Expert Opin Biol Ther.*, 2007, Mar. 7(3), p.345-358.

152. Rivers J.K. Melanoma. *Lancet*, 1996, 347, p. 803-807.

153. Rogers G.S., Kopf A.W., Rigel D.S., et al. Hazard-rate analysis in stage I malignant melanoma. *Arch. Dermatol.*, 1986, 122, p.999-1002.

154. Ross M.I. Early – stage melanoma: staging criteria and prognostic modeling. *Clin. Cancer Res.*, April 1, 2006, 12(7), p. 2312-2319.

155. Rubin P. *Clinical Oncology. A Multidisciplinary Approach for Physicians and Students.* 7-th ed., 1993.

156. Ruitter D.J., Testori A., Eggermont A.M.M., Punt C.J.A. The AJCC staging proposal for cutaneous melanoma: Comments by the EORTC Melanoma Group. *Ann. Oncol.*, 2001, 12, p. 9-11.

157. Rusciani L., Proietti I., Paradisi A., Rusciani A., Guerriero G., Mammone A., De Gaetano A., Lippa S. Recombinant interferon alpha-

2b and coenzyme Q10 as a postsurgical adjuvant therapy for melanoma: a 3-year trial with recombinant interferon-alpha and 5-year follow-up. *Melanoma Res.*, 2007, Jun.17(3), p.177-183.

158. Ryan J., Nieweg O.E. New boundaries for lymphatic mapping-report of the Fifth International Sentinel Node Conference. *Melanoma Res.*, 2007 Aug.17(4), p.261-263.

159. Sabel M.S., Arora A. The role of the surgeon in the management of melanoma. *Minerva Chir.*, 2006, Apr.61(2), p.141-154.

160. Sabel M.S., Griffith K.A., Arora A., Shargorodsky J., Blazer D.G. 3rd, Rees R, Wong SL, Cimmino VM, Chang AE. Inguinal node dissection for melanoma in the era of sentinel lymph node biopsy. *Surgery.*, 2007, Jun.141(6), p.728-735.

161. Saida T. Melanoma. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2006 Oct;33(10):1386-91.

162. Sanderson A.R., Gaylis B. Malignant melanoma of the sinonasal mucosa: two case reports and a review. *Ear Nose Throat J.*, 2007, May 86(5), p.287-294.

163. Scheri R.P., Essner R. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in primary cutaneous melanoma. *Expert. Rev. Anticancer Ther.*, 2006, Jul. 6(7), p.1105-1110.

164. Schipper J., Berlis A., Klenzner T., Schramm A., Gellrich N.C., Rosahl S., Maier W. Navigated "targeted surgery" for skull base malignomas: additional space for surgical manipulation by neoadjuvant tumor downsizing. *HNO.*, 2007, Jun. 55(6), p.465-471.

165. Schuchter L.M., Haluska F., Fraker D. *Skin: Malignant melanoma in Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE. (editor) Clinical Oncology, second edition, Churchill Livingstone New York, 2000, p. 1317-1350.*

166. Sebastian G. Cutaneous malignant melanoma. Excision margins and lymph node dissections. *Hautarzt.*, 2006, Sep. 57(9), p.756-763.

167. Sherman C.D. Jr., McCune C.S., Rubin P., Caldwell C.B. Malignant melanomas. In: Rubin P, ed. *Clinical Oncology: A Multidisciplinary Approach for Physicians and Students*, 7th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders., 1993, p. 667-675.

168. Siddiqi F.A. et al. Malignant Melanoma. /*Plastic Surgery Secrets.* Weinzeig. - Hanley & Belfus Inc., 1999, p. 38-44.

169. Singletary S.E., Shallenberger R., Guinee V.F., Surgical management of groin nodal metastases from primary melanoma of the lower extremity. *Surg. Gynecol. Obst.*, 1992, 174, p. 200.

170. Sofroni D., Cernat V., Țibîrnă Gh., Godoroja N. Aspecte ale asistenței medicale consultative oncologice acordate populației în Republica Moldova. //Congresul II Național de Oncologie, Chișinău, 2005, p. 4-13.

171. Sondergaard K., Schou G. Survival with primary cutaneous malignant melanoma, evaluated from 2012 cases: a multivariate regression analysis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.*, 1985, 406, p.179-195.

172. Soong S.J. A computerized mathematical model and scoring system for predicting outcome in melanoma patients. In: Balch CM, Milton GW, eds. *Cutaneous Melanoma: Clinical Management and Treatment Results Worldwide*. Philadelphia, PA: JB Lippincott., 1985, p. 353-367.

173. Spinei L., Ștefanț S. alt. Epidemiologie și metode de cercetare., Chișinău, 2006, p.224.

174. Starz H., Balda B.R. Benefit of sentinel lymphadenectomy for patients with nonulcerated cutaneous melanomas in the Breslow range between 0.76 and 1 mm: a follow-up study of 148 patients. *Int. J. Cancer.*, 2007, Aug. 1, 121(3), p.689-693.

175. Stehlin J.S., Giovannella B.C., de Ipolyi P.D., et al. Results of hyperthermic perfusion for melanoma of the extremities. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1975, 140, p. 339-348.

176. Светухин А.М., Аммирасланов Ю.А. Гнойная хирургия. -50 лекций по хирургии(под ред.Савельева В.С.) М. Медиа Медика., 2003, с.335-344.

177. Tehrani H., Walls J., Price G., Cotton S., Sassoon E.M., Hall P.N. A prospective comparison of spectrophotometric intracutaneous analysis to clinical judgment in the diagnosis of nonmelanoma skin cancer. *Ann. Plast. Surg.*, 2007, Feb. 58(2), p. 209-211.

178. Teltzrow T., Osinga J., Schwippen V. Reliability of sentinel lymph-node extirpation as a diagnostic method for malignant melanoma of the head and neck region. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, 2007, Jun. 36(6), p. 481-487. Epub. 2007, Apr 5.

179. Thomas J.M., Newton-Bishop J. et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, p. 757-766.

180. Thompson J.F., Scolyer R.A., Kefford R.F., Uren R.F. Melanoma management in 2007. *Aust Fam Physician.*, 2007, Jul. 36(7), p. 487-488, author reply 488-490.

181. Thompson J.F., Scolyer R.A., Uren R.F. Surgical management of primary cutaneous melanoma: excision margins and the role of sentinel lymph node examination. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, 2006, Apr. 15(2), p. 301-318.

182. Thompson J.F., Shaw H.M. Sentinel node mapping for melanoma: results of trials and current applications. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, 2007, Jan. 16(1), p.35-54.

183. Țurcan A., Celac S., Brevet de invenție, G1717, 2001.08.31.

184. Țibîrnă Gh. "Ghid clinic de oncologie", Chișinău, 2003, p. 111-121.

185. van Akkooi A.C., Bouwhuis M.G., van Geel A.N., Hoedemaker R., Verhoef C., Grunhagen D.J., Schmitz P.I., Eggermont A.M., de Wilt J.H. Morbidity and prognosis after therapeutic lymph node dissections for malignant melanoma. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2007, Feb. 33(1), p.102-108. Epub. 2006, Dec. 11.

186. Vaquerano J., Kraybill W.G., Driscoll D.L., Cheney R., and Kane III J.M.. American Joint Committee on Cancer Clinical Stage as a Selection Criterion for Sentinel Lymph Node Biopsy in Thin Melanoma. *Ann. Surg. Oncol.*, February 1, 2006, 13(2), p. 198-204.

187. Verdier E., Auquit-Auckbur I., Young P, Corven C., Chomant J., Courville P., Vera P., Milliez P.Y., Joly P. Complications after sentinel lymph node excision in patients with malignant Melanoma. *Ann. Dermatol. Venerol.*, 2007, May 134(5 Pt 1), p.439-442.

188. Veronesi U., Cascinelli N., Adamus J., et al. Primary cutaneous melanoma 2 mm less in thickness: results of a randomized study comparing wide with narrow surgical excision: a preliminary report. *N. Engl. J. Med.*, 1988, p. 318-1159.

189. Veronesi U., Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin): a safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch. Surg.*, 1991,126, p.438.

190. Voit C., Kron M., Schwalzzer-Voit M., Sterry W. Intradermal injection of Newcastle disease virus-modified autologous melanoma cell lysate and interleukin-2 for adjuvant treatment of melanoma patients with

resectable stage III disease. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2003, Feb.1(2), p.120-125.

191. Vucetian B., Andreja Rogan S., et al. The role of preoperative lymphoscintigraphy in surgery planning for sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma. *Wien Klin Wochenschr.*, 2006, May 118(9-10), p.286-293.

192. Wenzel S., Metternich F.U., Sagowski C., Neuber K., Kehrl W. Cutaneous malignant melanoma in the area of the head and neck with intermediate tumor thickness: does primary site have prognostic relevance. *Laryngorhinootologie.*, 2001, Jun. 80(6), p. 313-317.

193. Wenzel S., Sagowski C., Neuber K., Kehrl W., Metternich F.U. Cutaneous malignant melanoma of the head and neck with intermediate tumor thickness: the role of elective lymph node dissection for clinical stage I. *Laryngorhinootologie.*, 2003, Jan, 82(1), p.19-24.

194. Wong J. H. et al. Lymphatic Drainage of Skin to Sentinel Lymph Node in a Feline Model.//*Ann. Surg.*, 1991, V. 214, p. 637-641.

195. Yousefi M., Payne J.R., Barnhill R.L. Alopecia areata associated with regression of cutaneous melanoma. *Int. J. Dermatol.*, 2006, Mar. 45(3), p. 314-315.

196. Zangari A., Bernardini M.L., Tallarico R., Ilari M., Giangiacomini M., Offidani A.M., Martino A. Indications for excision of nevi and melanoma diagnosed in a pediatric surgical unit. *J. Pediatr. Surg.*, 2007, Aug. 42(8), p. 1412-1416.

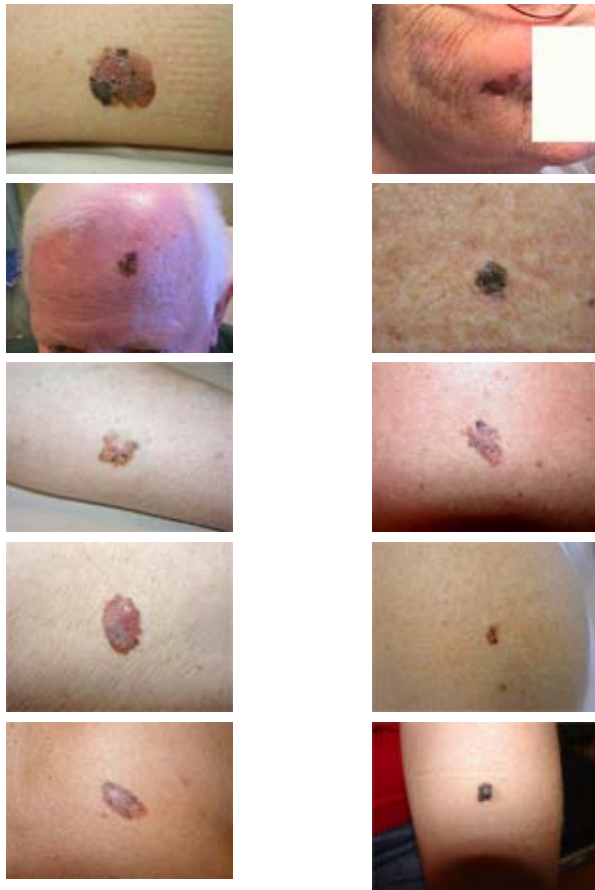
197. Zimmermann T., Andresen S., Schmitt H., Padberg W. Efficacy of elective lymph node dissection in malignant melanoma of the extremities and trunk. An analysis in view of the sentinel lymph node biopsy. *Zentralbl Chir.*, 2001, Apr. 126(4), p.279-282.

198. Чиссов В.И., Романова О.А., Моисеев Г.Ф. Ранняя диагностика меланомы кожи. М., «Юлана Трейд», 1998, с. 32.

ALBUM IMAGINI - MELANOM MALIGN

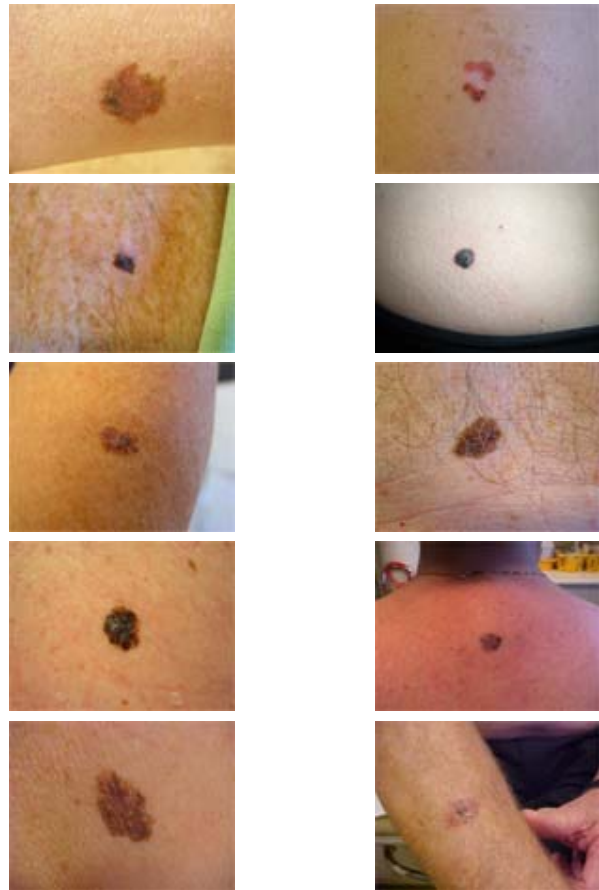
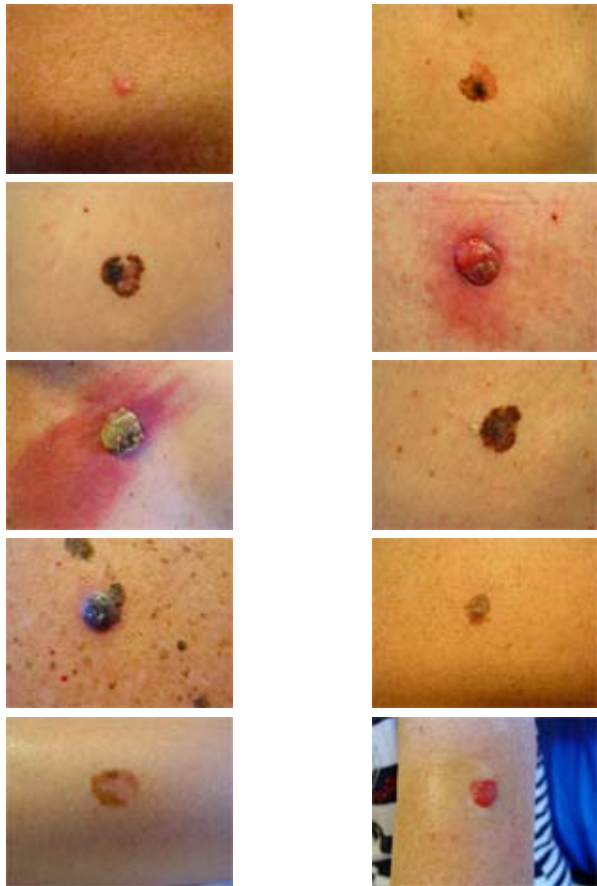




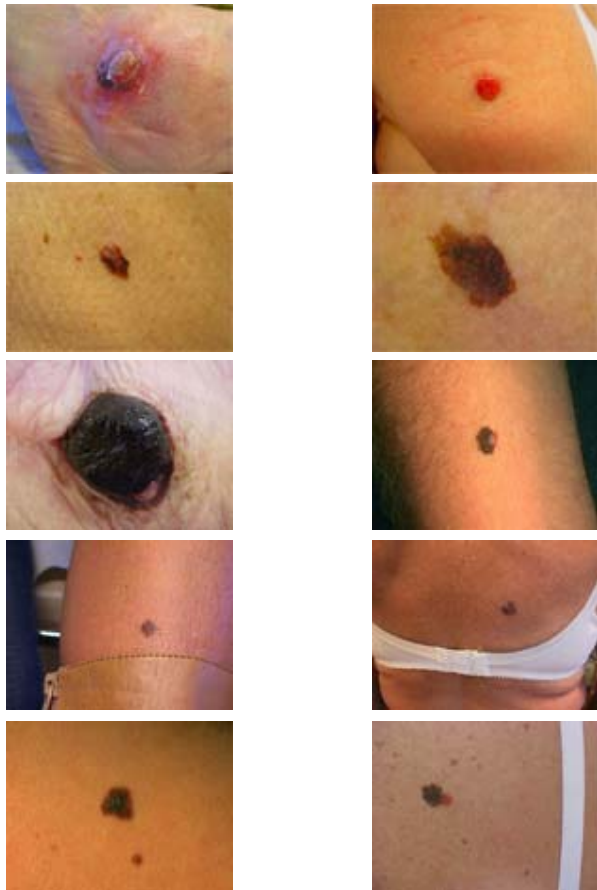














ATALAS CLINIC

Melanomul malign al pielii

(ICD-O C44, C51.0, C60.9, C63.2)

Reguli de clasificare

O confirmare histologică este indispensabilă.

Ganglionii limfatici regionali

Clasificarea clinică TNM

T – Tumora primitivă

Dimensiunea tumorii este clasată abia după excizia ei, vezi pT, pp.78–83

N – Adenopatiile regionale

NX Metastazele regionale nu pot fi evaluate

N0 Nu sunt adenopatii (metastaze regionale)

N1 Sunt depistate metastaze regionale de până la 3 cm în dimensiunile lor cele mai mari (Fig. 1, 2)

N2 Metastaze mai mari de 3 cm, și/sau metastaze multiple “in tranzit”

N2a Metastaze regionale mai mare de 3 cm în dimensiunile lor cele mai mari (Fig. 3)

N2b Metastaze “in tranzit” (Fig. 4, 5)

N2c N2a + N2b (Fig. 6)

Notă: Metastazele “in tranzit” implică pielea sau tesutul subcutanat situate mai mult decât 2 cm de la tumora primară dar rămân în limitele ganglionilor regionali (vezi aceeași în Fig. 10, p. 81)

N1

pN1



Fig. 1

N1

pN1



Fig. 2

N2a **pN2a**



Fig. 3

N2b **pN2b**

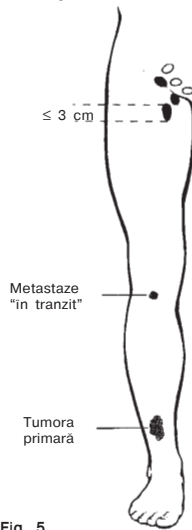


Fig. 5

N2b **pN2b**

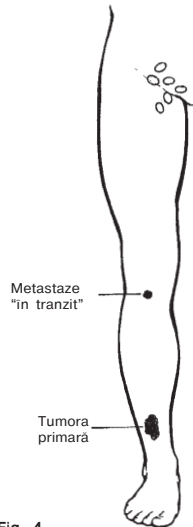


Fig. 4

N2c **pN2c**

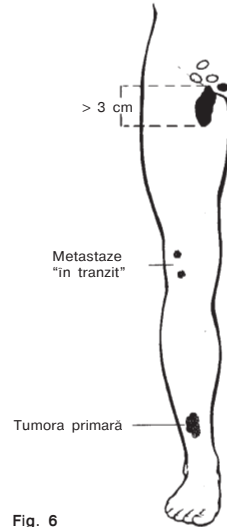


Fig. 6

M – Metastaze la distanță

MX Metastazele la distanță nu pot fi evaluate

M0 Nu sunt metastaze la distanță

M1 Sunt depistate metastaze la distanță

M1a metastaze cutanate, subcutanate sau ganglionare în afara
ggl regionali

M1b sunt prezente metastazele viscerale

Clasificarea histopatologică pTNM

Note preliminare

Clasificarea melanoamelor conform pT este bazată pe 3 criterii histologice:

1. Grosimea tumorii (Breslow) calculată în conformitate cu înălțimea maximă a tumorii în mm (Fig. 7). (celulele melanice situate la nivelul epitelului de aceeași structură cu ale părului sau glandelor sebacee nu sunt luate în considerare).
2. Nivelul Clark (Fig. 8)
3. Existența sau absența leziunilor satelite mai puțin de 2 cm de la tumora primitivă (Fig. 9).

Categoria pT este bazată pe cele trei criterii (Fig. 10).

În caz de discordanță între grosimea tumorii și nivelul Clark, categoria pT este cea *mai puțin favorabilă*.

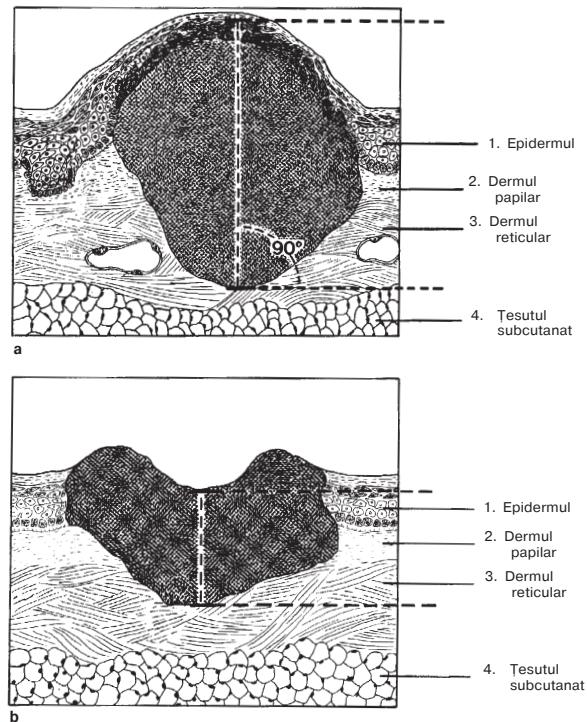


Fig. 7a, b

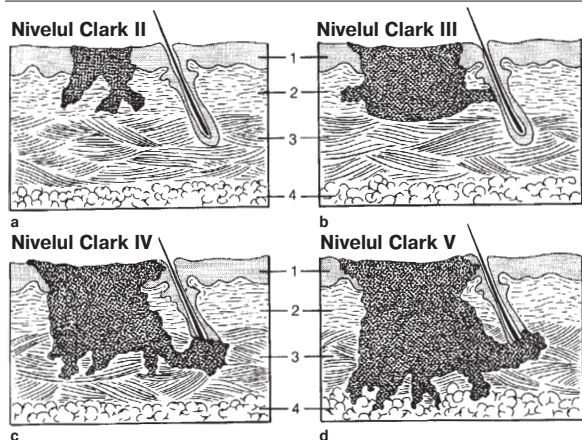


Fig. 8a-d

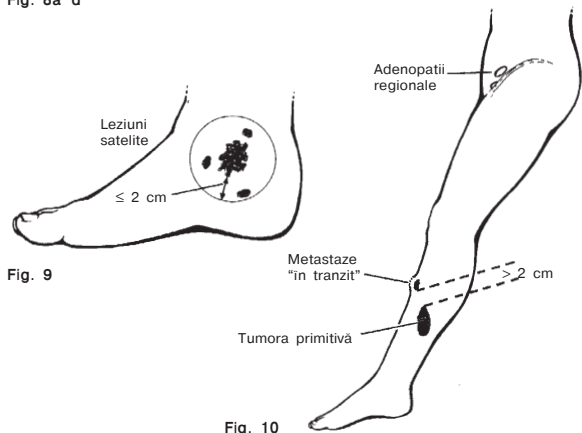


Fig. 9

Fig. 10

Grosimea în mm	Nivelul Clark	II	III	IV	V
		-0,75	pT1		
intre 0,75 și 1,50			pT2		
intre 1,50 și 3,00				pT3a	
intre 3,00 și 4,00				pT3b	
> 4,00					pT4a
Leziuni		pT4b			

Fig. 11

pT – Tumora primitivă

- pTX Tumora primitivă nu poate fi evaluată
- pT0 Tumora primitivă nu este decelabilă
- pTis Melanom in situ (nivelul Clark I) (hiperplazie melanocitară atipică, displazie melanocitară severă fără leziuni maligne invazive)
- pT1 Tumora cu grosimea de până la 0,75 mm (Fig. 12) și invazia dermului papilar (nivelul Clark II, Fig. 8a).
- pT2 Tumora primară cu grosimea de până la 0,75 mm și 1,5 mm (Fig. 13) și/sau cu invazia interfetelor papilar-reticulară a dermului (nivelul Clark III, Fig. 8 b)
- pT3 Tumora primitivă între 1,5 mm și 4 mm (Fig. 14, 15) și/sau cu invazia dermului reticular (nivelul Clark IV) (Fig. 8c)
- pT3a Tumora primară între 1,5 și 3 mm grosime (Fig. 14)
- pT3b Tumora primară între 3 mm și 4 mm grosime (Fig. 15)

pT1

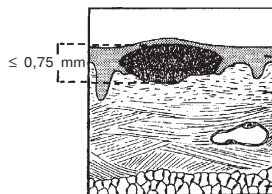


Fig. 12

pT2

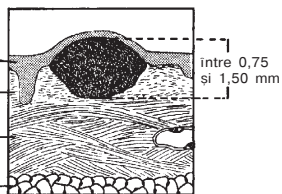


Fig. 13

pT4

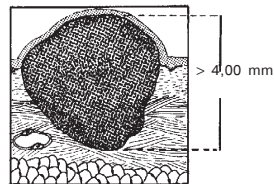


Fig. 16

pT3a

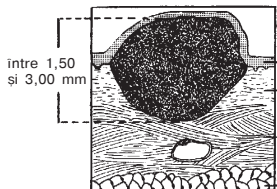


Fig. 14

pT3b

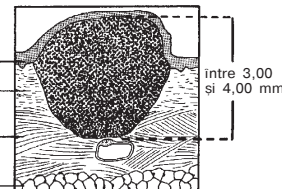


Fig. 15

pT4 Tumoră ce depășește 4 mm în grosime (Fig. 16) și/sau cu invazia țesutului celular subcutanat (nivelul Clark V) (Fig. 8d) și/sau sateliți la o distanță mai mică de 2 cm de la tumora primitivă (Fig. 9).

pT4a Tumora primară mai mare de 4 mm (Fig. 16) și/sau cu invazia stratului celular subcutanat (Fig. 8d)

pT4b Prezența sateliților la o distanță mai puțin de 2 cm de la tumora primară (Fig. 9)

Notă: În caz de discordanță dintre grosimea tumorii și nivelul Clark, categoria pT este bazată pe criteriul mai puțin favorabil (Fig. 11).

pN – Adenopatiile regionale

Categoriile pN corespund categoriilor N.

pN0 trebuie să fie nu mai puțin de 6 ganglioni limfatici regionali înlăturați.

pM – Metastaze la distanță

Categoriile pM corespund categoriilor M.

Ion MEREUȚĂ
Iraida IACOVLEV
Stela ȚURCAN



Tratamentul chirurgical contemporan al melanomului malign cutanat



Design:
Leo Axinte

Tipar:
FEPI "INFOHANDI" SRL