



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

***ERORI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL  
MELANOMULUI ÎN ROMÂNIA***

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:**

**PROF. UNIV. DR. OLGA SIMIONESCU**

**STUDENT- DOCTORAND:**

**DR. ALINA MARIANA AVRAM**

**București**

**2018**

## CUPRINS

### LISTA ABREVIERILOR

#### A. INTRODUCERE

#### B. PARTEA GENERALĂ. DOMENIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

I. Premisele cercetării	1
II. Definiția și încadrarea melanomului	4
III. Epidemiologia în melanom	10
IV. Etiologia și patogeneză melanomului cutanat	16
IV.1. Factorii genetici	17
IV.2. Factorii de risc fenotipici	21
IV.3. Factorii de mediu	24
IV.4. Patogeneza melanomului	26
V. Managementul ideal al melanomului	35
V.1. Definiția managementului cazului clinic	35
V.2. Diagnosticul clinic al melanomului	36
V.3. Evaluarea dermatoscopică în melanom	41
V.4. Microscopia confocală în melanom	46
V.5. Diagnosticul histopatologic al melanomului	47
V.6. Imunohistochimia în melanom	52
V.7. Diagnosticul molecular al melanomului cutanat	56
V.8. Stadializarea melanomului	58
V.9. Tratamentul melanomului cutanat	63
V.9.1. Managementul chirurgical al melanomului cutanat	63
V.9.1.1. Managementul chirurgical al tumorii primitive	63
V.9.1.2. Managementul chirurgical al metastazelor ganglionare	66
V.9.1.3. Managementul chirurgical al metastazelor în tranzit/ satelite	71
V.9.1.4. Managementul chirurgical al metastazelor la distanță	71

V.9.2. Radioterapia în melanom .....	71
V.9.3. Tratamentul sistemic al melanomului .....	71
V.9.3.1. Terapia adjuvantă .....	73
V.9.3.2. Chimioterapia în melanom .....	76
V.9.3.3. Terapia țintită în melanom .....	77
V.9.3.4. Imunoterapia .....	79
V.10. Urmărirea pacienților cu melanom .....	81
VI. Prognosticul pacienților cu melanom .....	102
VII. Definirea standardului de îngrijire și a erorii medicale .....	105

## **C. PARTEA PRACTICĂ. CONTRIBUȚII PERSONALE ȘI CERCETARE PROPRIE**

VIII. Fundamentarea studiului doctoral. Scopul și obiectivele .....	117
IX. Studiul erorilor de diagnostic și tratament .....	119
IX.1. Material și metodă de studiu .....	119
IX.2. Rezultate .....	124
IX.2.1 Studiul erorilor identificate în etapa diagnosticului clinic .....	133
IX.2.2 Studiul erorilor identificate în etapa operatorie .....	146
IX.2.3 Studiul erorilor identificate în etapa diagnosticului histopatologic .....	150
IX.2.4 Studiul erorilor identificate în etapa managementului postoperator .....	159
X. Studiu comparativ al ghidului național de diagnostic și tratament al melanomului cu ghidurile internaționale .....	164
XI. Discuții .....	176
XII. Concluzii .....	179
XIII. Elemente de originalitate și perspective deschise de teza de doctorat .....	181

## **D. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ**

## **E. ANEXE.....185**

**ANEXA 1.** Propunere protocol de diagnostic și tratament a melanomului cutanat

**ANEXA 2.** Consimțământul informat utilizat în studiu

**ANEXA 3.** Lucrările elaborate în cadrul cercetării doctorale

## **INTRODUCERE**

Melanomul cutanat reprezintă în momentul actual o importantă problemă de sănătate publică în România. Peste un sfert dintre pacienți sunt diagnosticați în stadii avansate, prezentând uneori grosimi tumorale impresionante. Opțiunile terapeutice pentru acești pacienți sunt încă limitate în România, astfel că ratele de supraviețuire sunt scăzute. Absența unui ghid național de diagnostic și tratament, complet și revizuit periodic, care să stabilească standardul de îngrijire, determină o abordare neuniformă a acestei patologii, atât între diversele specialități ce intervin în managementul melanomului, cât și între medicii dermatologi.

Toate aceste date au reprezentat argumente importante pentru realizarea acestei teze. În acest context, lucrarea de doctorat de față s-a constituit datorită confruntării din ce în ce mai frecvente, în practică, cu cazuri de melanom cutanat tratate în diferite centre din țară și în a căror abordare au fost identificate erori ce au influențat prognosticul și calitatea vieții pacienților. Lucrarea și-a propus să evidențieze cele mai frecvente erori întâlnite în abordarea acestor pacienți. Deși nu există o definiție universal acceptată în literatura medicală pentru termenul de “eroare”, sistemul judiciar definește eroarea medicală ca un prejudiciu adus pacientului care rezultă din neglijență medicală. Neglijența reprezintă practica medicală care nu se încadrează în standardul de îngrijire. Ghidurile de diagnostic și tratament stabilesc acest standard.

Rezultatele acestui demers de cercetare au o relevanță practică prin evidențierea faptului că aceste cazuri sunt complexe, dificil de stadializat și tratat și necesită o bună colaborare pluridisciplinară în managementul ulterior.

De asemenea, este prezentat un studiu comparativ al ghidului național de diagnostic și tratament al melanomului cu cele mai importante ghiduri internaționale, evidențiind faptul că recomandările ghidului național în ceea ce privește diagnosticul histopatologic, stadializarea și

tratamentul melanomului sunt incomplete și neactualizate în comparație cu standardele internaționale actuale.

Scopul principal al acestei lucrări a fost acela de a crește gradul de sensibilizare față de importanța diagnosticului precoce și a tratamentului corect, în timp util, a unui examen histopatologic complet, a stadializării pacienților, aceste cazuri având și implicații medico-legale și putând reprezenta o sursă de potențial malpraxis.

Consider că principalul pas în prevenirea erorilor medicale și în îmbunătățirea siguranței pacientului este de a le descrie, de a le cunoaște, având astfel posibilitatea de a elabora strategii de îmbunătățire a managementului acestor cazuri. Deși aparent eroarea este un eveniment singular, în realitate se datorează convergenței mai multor factori contributivi. Astfel, este necesară o îmbunătățire la nivel de sistem medical, atât al elementului uman, cât și a celui non-uman.

Lucrarea de față a fost concepută și finalizată sub îndrumarea doamnei Profesor Doctor Olga Simionescu, căreia doresc să îi adresez alese mulțumiri pentru extraordinarul profesionalism cu care m-a îndrumat în realizarea acestei teze de doctorat, dar și în formarea mea ca medic. Aș dori, de asemenea, să mulțumesc în mod deosebit doamnei Profesor Doctor Mariana Costache pentru contribuția esențială în abordarea cazurilor de melanom din studiu prin stabilirea diagnosticului histopatologic de mare acuratețe. Respectul și mulțumirile mele se îndreaptă de asemenea către distinșii referenți: doamna Prof. Univ. Dr. Simona-Roxana Georgescu (UMF “Carol Davila”), doamna Prof. Univ. Dr. Laura Gheucă Solovăstru (UMF “Gr. T. Popa”), doamna Prof. Univ. Dr. Maria Crișan (UMF “Iuliu Hațieganu”).

Prezenta teză a fost realizată în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU), „Cercetarea doctorală și postdoctorală prioritate a învățământului superior românesc” finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POS DRU/159/1.5/S/137390, beneficiar Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București.

Teza de doctorat conține:

- cuprinsul care se menține același în acest rezumat;
- o parte generală structurată în 7 capitole;
- o parte personală structurată în 6 capitole;

- 34 figuri și 54 tabele; figurile și tabelele din acest rezumat au păstrat numerotarea din teza de doctorat;

- bibliografia care prezintă 428 de referințe;

- o secțiune cu 3 anexe (Propunere protocol de diagnostic și tratament a melanomului cutanat, lista articolelor publicate în cadrul studiului doctoral, consimțământul informat utilizat în studiu)

**În partea generală** a lucrării, pe baza datelor disponibile din literatura de specialitate, am descris stadiul cunoașterii problemei care face obiectul lucrării de față și am evidențiat importanța și actualitatea acesteia.

Capitolul I prezintă premisele cercetării doctorale. În ciuda progreselor semnificative din ultimii ani în înțelegerea mecanismelor moleculare ale progresiei tumorale și a cauzelor genetice, dar și în dezvoltarea de noi agenți terapeutici, melanomul contribuie în continuare semnificativ la mortalitatea de cauză oncologică la nivel global. Deși reprezintă o tumoră ușor abordabilă din punct de vedere al diagnosticului și tratamentului chirurgical, datele statistice sunt alarmante, cu o creștere anuală a ratei de incidență la nivel mondial de aproximativ 3-7 % (Leiter et al. 2014; Shtivelman et al. 2014). Evoluția rapidă a tumorii, potențialul metastatic ridicat, prognosticul nefavorabil și ratele de supraviețuire scăzute în stadiile avansate, precum și vârsta tânără a majorității pacienților în momentul diagnosticului, susțin necesitatea unei detecții precoce și a unui tratament adecvat fiecărui caz în parte (Rigel et al 2000).

Managementul melanomului cutanat este un proces complex care necesită o abordare multidisciplinară incluzând medicul de familie, medicul dermatolog, chirurg plastician, chirurg generalist, oncolog, radioterapeut etc. Comunicarea și colaborarea interdisciplinară sunt cheia pentru crearea unui echilibru în deciziile terapeutice și pentru prevenirea erorilor medicale.

Eroarea medicală reprezintă un prejudiciu adus pacientului, care rezultă din eșecul de a asigura standardul de îngrijire (Cojocaru F 2008). Ghidurile clinice pentru diagnosticul și tratamentul melanomului reprezintă instrumentele esențiale care stabilesc acest standard de îngrijire. Ele reflectă cele mai noi date disponibile din domeniul melanomului, bazate pe dovezi. Acestea sunt elaborate de grupuri de experți în domeniu și au rolul de a ghida clinicienii în abordarea diagnostică și terapeutică a cazurilor clinice (Garbe et al. 2010; Balch et al. 2009; Dummer et al. 2012). La momentul actual, în România, un astfel de ghid de diagnostic și tratament al melanomului lipsește. Melanomul cutanat reprezintă o problemă importantă în țara noastră datorită lipsei datelor epidemiologice, ceea ce face imposibilă cunoașterea impactului real și a

caracteristicilor acestei afecțiuni în populație, informații esențiale pentru dezvoltarea de strategii de prevenție și control a acesteia. De asemenea, există foarte puține date privind abordarea diagnostică și terapeutică în diferite centre din țară și eficacitatea protocoalelor de chimioterapie disponibile.

Începând cu anul 2007, s-a încercat constituirea a opt Registre Regionale de Cancer prin emiterea ordinului 2027 de către Ministerul Sănătății. Ordinul a aprobat constituirea bazelor de date naționale care cuprind evidențele bolnavilor de cancer și înființarea centrelor de implementare a acestor registre regionale de cancer (Ministerul Sănătății 2007). Datele raportate de acestea sunt însă incomplete, centralizate parțial, neexistând un Registru Național de Melanom.

Deși tratamentul melanomului a fost revoluționat în ultimul deceniu prin noile terapii moleculare țintite și imunoterapiile ce și-au dovedit eficiența în stadiile avansate, opțiunile de tratament pentru melanomul metastatic în România sunt limitate datorită lipsei agenților terapeutici compensați de sistemul public de sănătate și lipsei studiilor clinice în populație.

În condițiile în care, în numeroase țări din Europa, standardul tinde deja către terapia combinată a inhibitorilor *BRAF* și *MEK*, a agenților anti-*PDI* și anti-*CTLA-4* (Schadendorf et al. 2012; Larkin et al. 2015; Grob et al. 2015) în România, chimioterapia cu Dacarbazină reprezintă, în majoritatea cazurilor, singura opțiune de tratament pentru pacienții cu melanom metastatic.

Capitolul II prezintă definiția și încadrarea melanomului, fiind prezentată atât clasificarea clasică clinico-patologică, cât și noua clasificare genomică, bazată pe alterările genice somatice identificate. Au fost discutate în cadrul acestui capitol și particularitățile melanomului localizat pe mucoase și încadrarea tumorilor melanocitice cu potențial malign incert, comportament biologic și risc de recurență locală și/sau metastazare nedeterminate (MELTUMP- *melanocytic tumors of uncertain malignant potential*).

Capitolul III descrie datele epidemiologice în melanom. Pentru România, incidența melanomului a fost estimată de Globocan în anul 2008 la valoarea de 2,8 cazuri/ 100.000 locuitori, prin modelare pe baza datelor din țările vecine, datorită absenței unui registru de cancer centralizat. Primul raport anual de cancer din România, întocmit în 2008 în cadrul Centrului de Implementare al Registrului Regional de Cancer Vest, a înregistrat însă rate de incidență de 4 ori mai mari decât estimarea Globocan și ratele obținute în țările vecine (Forsea et al. 2012; Publica et al. 2008).

Capitolul IV prezintă principalii factori de risc pentru dezvoltarea melanomului și patogeneza.

Capitolul V a fost rezervat relatării ample a managementului melanomului cutanat și anume: diagnosticul clinic, evaluarea dermatoscopică și prin microscopie confocală, diagnosticul histopatologic complet, imunohistochimia în melanom, diagnosticul molecular, stadializarea, tratamentul melanomului cutanat și urmărirea pacienților.

Capitolul VI prezintă succint factorii de prognostic în melanom.

Capitolul VII definește standardul de îngrijire și termenul de eroare medicală. Este prezentată clasificarea erorilor medicale propusă de Leape și colaboratorii (Leape et al. 1993) și articole din literatură referitoare la erorile de diagnostic și tratament în melanom.

**În partea a doua** a lucrării am introdus partea metodologică în cadrul căreia am descris problema abordată în cadrul cercetării. **Scopurile** acestei cercetări au fost: obținerea unor date detaliate despre practica curentă în abordarea cazurilor de melanom cutanat în România, evidențierea etapelor vulnerabile în abordarea pacienților cu melanom cutanat în România, în care pot interveni erori medicale, creșterea gradului de sensibilizare față de importanța diagnosticului precoce, a buletinului histopatologic complet, a stadializării pacienților și a tratamentului corect, aceste cazuri având și implicații medico-legale și putând reprezenta o sursă de malpraxis, sublinierea importanței ghidurilor terapeutice prin evidențierea consecințelor aplicării de protocoale de management și tratament nestandardizate asupra evoluției cazurilor de melanom. **Obiectivele specifice** ale cercetării au fost:

1. Analiza descriptivă a principalelor erori de diagnostic și tratament identificate la pacienții cu melanom cutanat care solicită second opinion.
2. Urmărirea gradului de concordanță al abordării acestor cazuri cu recomandările ghidurilor internaționale.
3. Analiza comparativă a ghidului național de diagnostic și tratament al melanomului, disponibil la momentul realizării tezei, cu ghidurile internaționale de referință.
4. Evidențierea necesității unui ghid național pentru diagnosticul și tratamentul melanomului, complet și revizuit periodic, elaborat de experți în domeniu.



Limitele cercetării au fost: lipsa raportării cazurilor de melanom abordate în centrele private, documentele medicale incomplete ale pacienților, lipsind cel mai frecvent evaluarea dermatoscopică a leziunilor, marginile de securitate oncologică ale exciziei chirurgicale și stadializarea cazului, buletinele histopatologice incomplete, fiind necesară reevaluarea fiecărui caz de un dermatopatolog autorizat.

**Material și metodă.** S-a efectuat un studiu de tip retro-prospectiv ce a constatat în analiza documentației medicale a 110 pacienți care s-au prezentat pentru a solicita o a doua opinie de specialitate. Rezultatul selecției, conform criteriilor de includere, a determinat alcătuirea unui lot de studiu format din 40 pacienți diagnosticați cu melanom cutanat și tratați anterior în alte servicii de specialitate din țară în perioada 2005-2015. Pacienții au fost selectați din cazuistica Clinicii I Dermatologie a Spitalului Clinic Colentina și din cadrul clinicii private de dermatologie Top Derm din București în perioada 2012-2015.

**Criteriile de includere** în studiu au fost:

1. pacienți cu melanom cutanat primitiv sau secundar, confirmat histopatologic;
2. pacienți care s-au prezentat pentru second opinion în cadrul celor două clinici din București;
3. pacienții în a căror abordare au fost identificate, de către medicul dermatolog ce a revizuit cazul, erori de diagnostic sau tratament;
4. pacienții care au prezentat documentație medicală referitoare la diagnosticul stabilit anterior și procedurile terapeutice efectuate (bilete de externare, scrisori medicale, buletine histopatologice, etc).

**Criteriile de excludere** din studiu au fost:

1. pacienții cu alte tipuri de cancere cutanate;
2. pacienții cu melanom corect tratat;
3. pacienții cu alte tipuri de melanom decât cel cutanat;
4. pacienții fără documentație medicală, care să ofere informații privind variabilele luate în considerare în studiu.

Pentru analiza fiecărui caz și pentru definirea erorilor apărute în abordarea cazurilor de melanom s-a luat în considerare ultimele versiuni, disponibile la momentul efectuării studiului, ale ghidurilor internaționale:

1. *Ediția a 7-a a protocolului AJCC (American Joint Committee on Cancer) de stadializare și clasificare a melanomului cutanat, 2009*(Balch et al. 2009);
2. *Protocolul Colegiului American al Patologiștilor de examinare a specimenelor prelevate de la pacienții cu melanom, 2013*(Scolyer et al. 2013; Balch C 2012)
3. *Ghidul american NCCN (National Comprehensive Cancer Network) pentru melanom, 2013*(Comprehensive & Network 2013);
4. *Ghidul european interdisciplinar elaborat de EADO- European Association of Dermato-Oncology și EORTC – European Organization of Research and Treatment of Cancer, 2010* (Garbe et al. 2016);
5. *Ghidul european elaborat de ESMO- European Society for Medical Oncology, 2010* (Dummer et al. 2010).

Pacienții au fost grupați în următoarele categorii principale de erori:

- I. erori în etapa de diagnostic clinic și dermatoscopic;
- II. erori în etapa tratamentului chirurgical;
- III. erori ale diagnosticului histopatologic;
- IV. erori ale managementului postoperator.

Fiecare eroare decelată la pacienții din lotul studiat a fost analizată și încadrată, conform clasificării prezentate în Figurile 1-4.

**Rezultate.** Studiul de tip retro-prospectiv, descriptiv, a inclus 40 pacienți cu melanom cutanat. Lotul a cuprins 19 bărbați (47,5%) și 21 femei (52,5%) (*figura 5*), cu vârsta medie la diagnosticul inițial de 48,68 ani. Vârsta medie a fost mai scăzută în cazul femeilor (47,04 ani) decât a bărbaților (50,47 ani). Vârsta a variat între 19 și 93 ani. A existat un vârf al incidenței de 42,5 % la categoria de vârstă 41-60 ani (*figura 6*).

Figura 5. Repartiția pacienților din lotul de studiu în funcție de sex

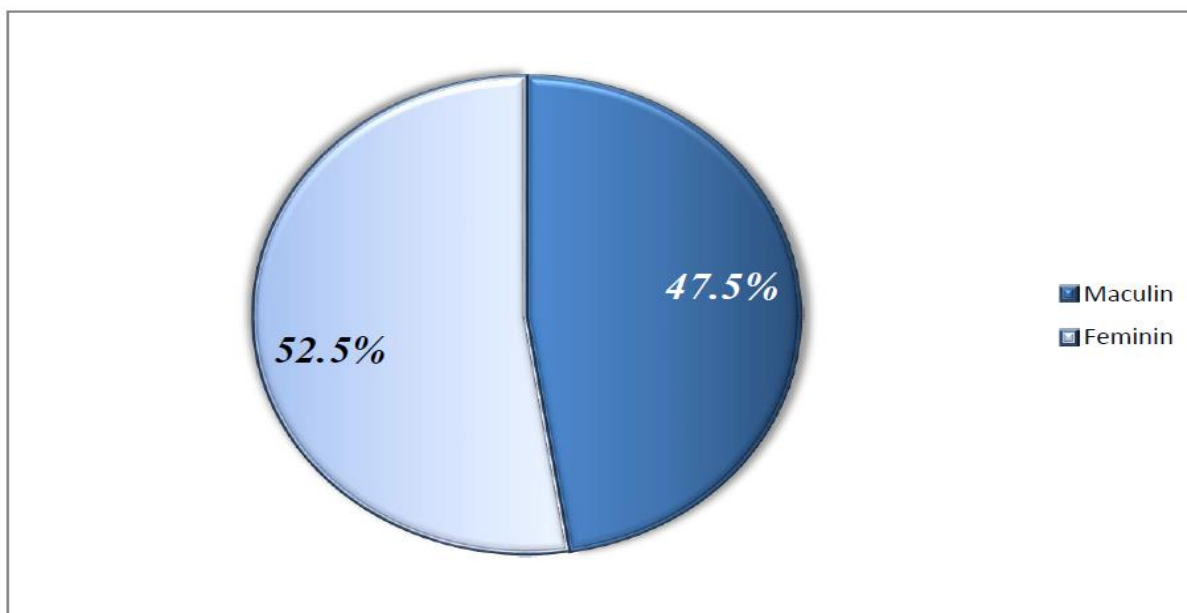
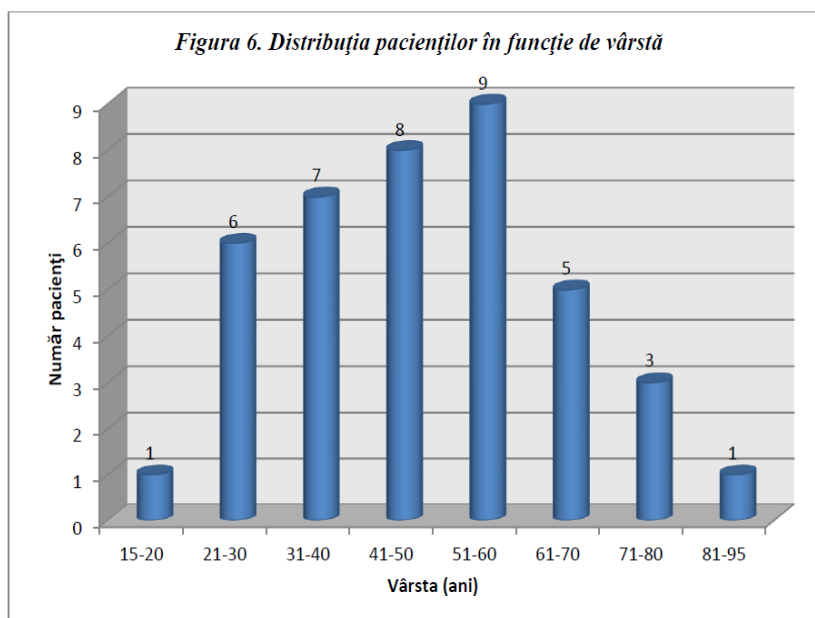
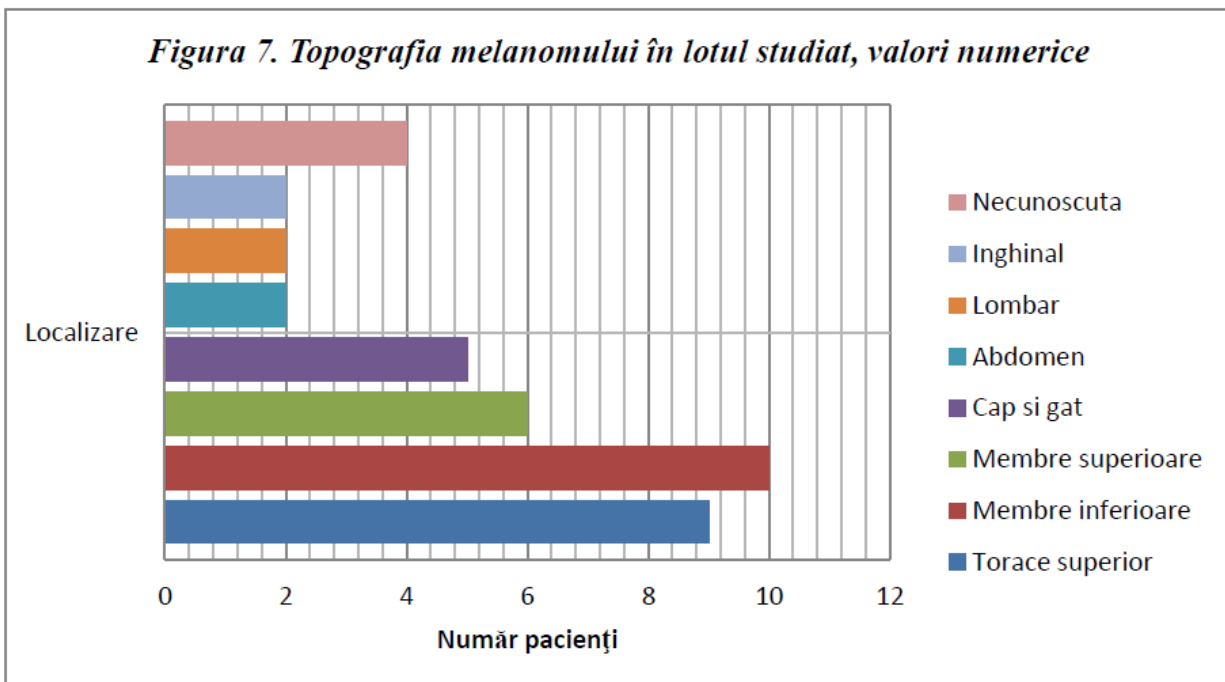


Figura 6. Distribuția pacienților în funcție de vârstă



Majoritatea pacienților (60%) s-au încadrat în intervalul de vârstă 30-60 ani, fiind pacienți tineri.

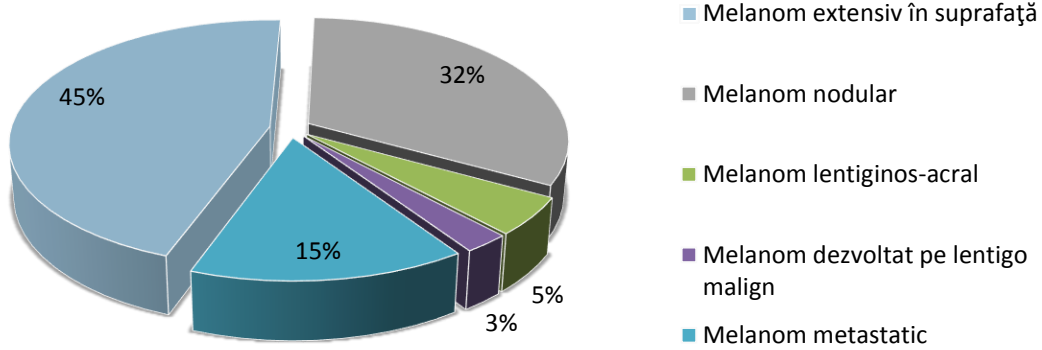
În ceea ce privește topografia leziunilor (*figura 7*), cea mai frecventă localizare a melanomului a fost la nivelul membrelor inferioare (25%) și a toracelui (22,5%), urmată de localizarea pe membrele superioare (15%).



Variabilele obținute din buletinele histopatologice au arătat următoarele frecvențe ale subtipurilor histologice (*figura 8*):

- melanom extensiv în suprafață 45%
- melanom nodular 32,5%
- melanom dezvoltat pe lentigo malign 2,5%
- melanom lentiginos-acral 5%
- melanom metastatic 15%.

**Figura 8. Distribuția pacienților din lotul de studiu în funcție de subtipul histologic tumoral**



Grosimea tumorală a variat semnificativ în lotul studiat (*tabelul VII*), fiind cuprinsă între 0,3 mm și 26 mm (*figura 9*). A existat o predominanță a melanoamelor cu grosime tumorală > 1 mm (groase) (65% din cazuri) (*figura 10*). Au fost excluși pacienții la care biopsia nu a fost efectuată (4 pacienți) și pacienții la care determinarea indicelui Breslow a fost absentă (5 pacienți).

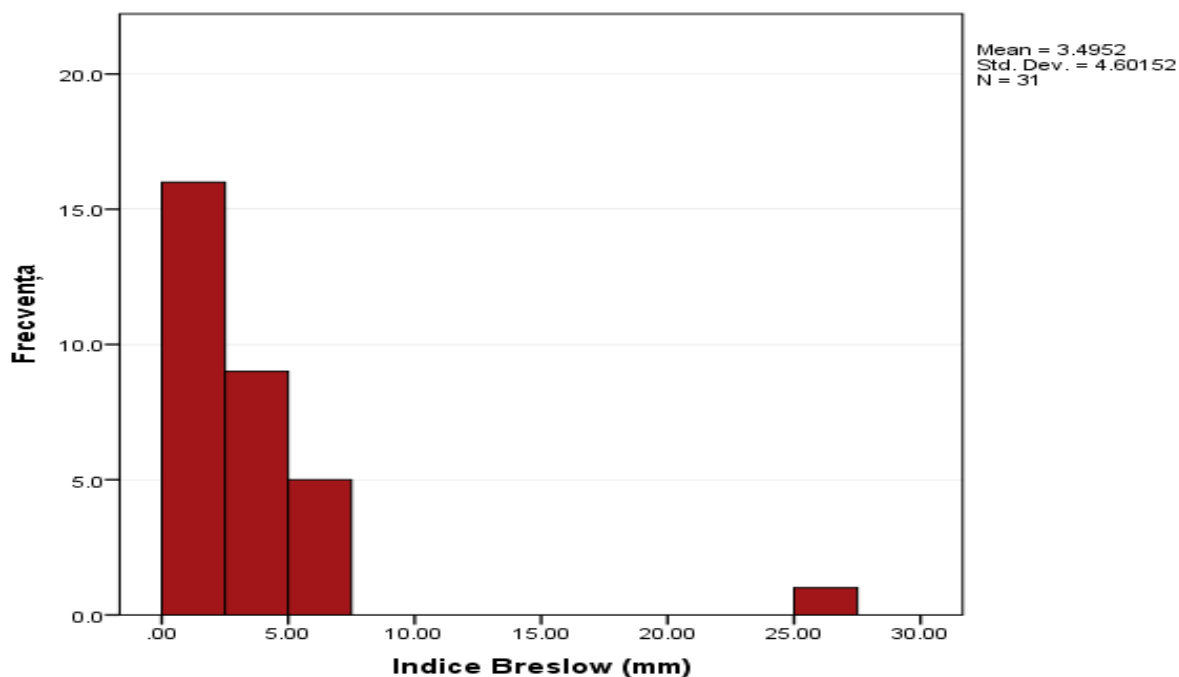
**Tabelul VII. Valoarea medie a grosimii tumorale pentru lotul studiat**

<b>Număr date</b>	<b>Valide</b>	31
	<b>Lipsă</b>	9
<b>Media</b>		3.4952
<b>Mediana</b>		2.3500
<b>Abaterea standard</b>		4.60152
<b>Minimum</b>		0.30
<b>Maximum</b>		26.00

**Figura 9. Concluzia examenului histopatologic în cazul melanomului nodular cu grosime tumorală de 26 mm**

**Concluzie:** Melanom malign nodular, ulcerat, invaziv în hipoderm cu interesarea focală a marginilor profunde și laterale de rezecție. Indice Breslow = 26 mm. Stadiul Clark V. Index mitotic = 11 mitoze/mm<sup>2</sup>. Invazie vasculară prezentă. Cod OMS: 8721/3. Stadializare pTNM: rT4bNx.

**Figura 10. Frecvența valorilor indicelui Breslow în lotul studiat**



Un număr total de 153 erori au fost identificate (*tabelul VIII*), unii pacienți prezentând erori multiple, în mai multe etape ale managementului clinic. Observația rezultată din aceste date a fost că majoritatea erorilor medicale nu sunt acte singulare, ci determină un lanț de evenimente adverse, perturbând schema logică de abordare a unui caz de melanom. Astfel, eroarea proximală duce la apariția inevitabilă a erorilor distale. Ca și exemplu, prelevarea unei biopsii incomplete

de către medicul dermatolog determină, inevitabil, stabilirea unei grosimi tumorale greșite de către medicul anatomo-patolog și ulterior o stadializare incorectă și un tratament inadecvat. Un alt exemplu este stabilirea unui diagnostic histopatologic greșit sau incomplet, ce va determina o stadializare și abordare terapeutică greșită de către medicul dermatolog. Este deci esențială identificarea tuturor erorilor și mai ales a erorii proximale.

*Tabelul VIII. Număr total erori identificate în fiecare etapă*

<i>Etapa erorii</i>	<i>Frecvența absolută</i>	<i>Frecvența procentuală (%)</i>	<i>Frecvența procentuală validă (%)</i>	<i>Procentul cumulativ (%)</i>
<b>Date valide</b>	1	37	24.1	24.1
	2	33	21.6	45.7
	3	42	27.5	73.2
	4	41	26.8	100.0
	Total	153	100.0	100.0

**1. Studiul erorilor identificate în etapa diagnosticului clinic și dermatoscopic**

Tabelul IX prezintă categoriile de erori incluse în această categorie, constând în stabilirea unui diagnostic clinic greșit și absența evaluării dermatoscopice a leziunilor tumorale.

***Tabelul IX. Categori erori de diagnostic clinic și dermatoscopic***

<i>Tip eroare</i>	<i>Număr pacienți</i>
<b>Diagnostic clinic greșit</b>	7
<b>Absența evaluării dermatoscopice</b>	30
<b>Total erori</b>	<b>37</b>

**1. Diagnostic clinic greșit:**

Grupul inclus în această categorie a cuprins 7 pacienți, cu vârste cuprinse între 25 și 74 ani, vârsta medie fiind de 52,14 ani. 5 pacienți au fost de sex masculin. 4 pacienți din această subcategorie au prezentat melanom metastatic, stadiul IV AJCC.

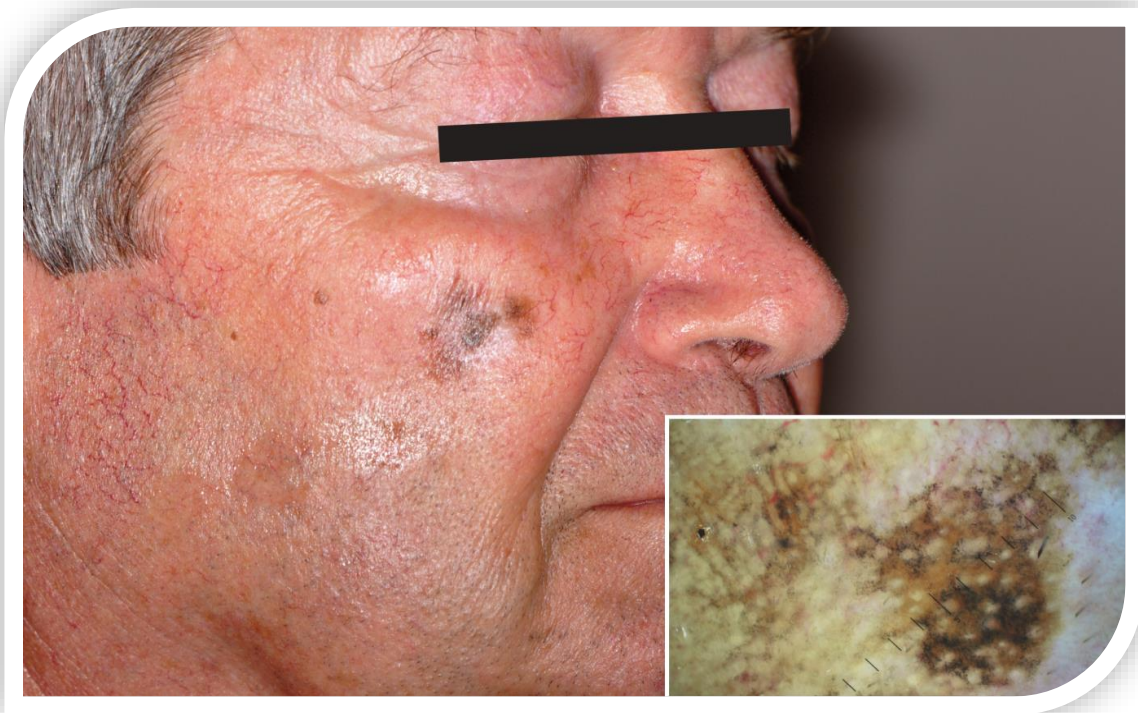
***Exemplu caz clinic inclus în etapa diagnosticului greșit:***

**Caz clinic 1:** Pacient T.A, 68 ani, de sex masculin, a prezentat în august 2012 leziune maculară hiperpigmentată, cu formă neregulată, localizată la nivelul obrazului drept, cu criterii dermatoscopice sugestive pentru diagnosticul de melanom dezvoltat pe lentigo malign (figura 11): pseudo rețea pigmentară, structuri romboidale, pigmentare asimetrică a deschiderilor foliculare, puncte și globule de culoare gri. Din istoricul pacientului, o ablație



laser a fost practică în urmă cu 7 ani pentru leziune pigmentară cu aceeași localizare, fără examinare dermatoscopică și fără prelevarea unei biopsii. Diagnosticul histopatologic a confirmat diagnosticul de melanom dezvoltat pe lentigo malign.

***Figura 11. Leziune recurentă post ablație laser, cu diagnostic histopatologic confirmat de melanom dezvoltat pe lentigo malign. Caz publicat în International Journal of Dermatology (Simionescu et al. 2016). Colecție Prof. Dr. Olga Simionescu și Dr. A. Avram***



**Discuții:** În aceste cazuri abordarea a fost complet diferită de cea indicată în ghidurile de diagnostic și tratament prin:

- lipsa evaluării dermatoscopice a leziunilor melanocitare pentru excluderea caracterului malign, în special la pacienții vârstnici;
- absența prelevării unei biopsii excizionale sau incizionale (în cazul leziunii faciale) și evaluarea histopatologică pentru confirmarea diagnosticului, pacienții fiind diagnosticați corect după o

perioada îndelungată de timp, în stadii mai avansate, cu apariția formelor invazive și chiar a metastazelor;

- asistența medicală primară nu a răspuns în mod corect nevoilor pacienților prin adresarea cazurilor către medicii specialiști de profil, întârziind astfel diagnosticul și tratamentul corect;
- lipsa colaborării pluridisciplinare;

Evitarea erorilor de diagnostic este cu atât mai importantă cu cât pacienții din studiul nostru sunt pacienți tineri, media de vârstă la cei cu erori de diagnostic fiind de 52,14 ani.

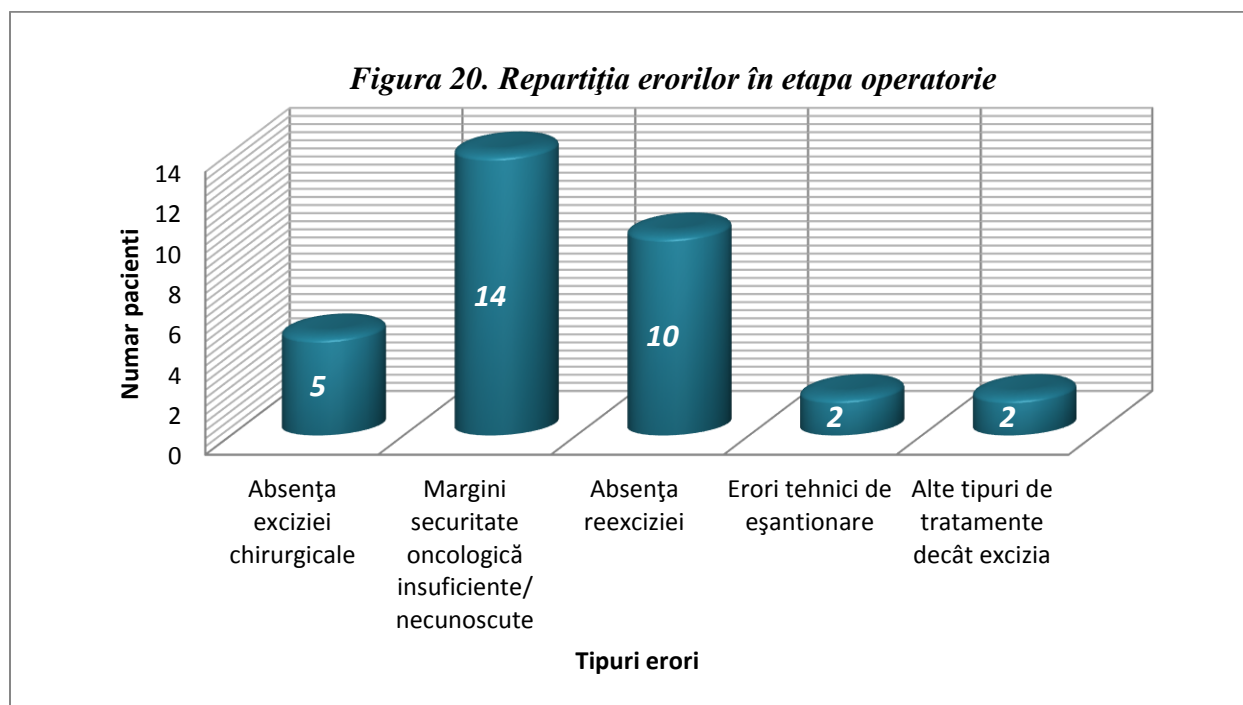
Majoritatea cazurilor de melanom metastatic din studiu (4 din 6) au fost încadrate în această categorie, a erorilor de diagnostic. Rezultă din analiza acestor cazuri că diagnosticul greșit are consecințe grave asupra evoluției pacienților. Cel de-al cincilea caz de melanom metastatic din lotul acestui studiu a prezentat tot o eroare de diagnostic, însă histopatologic și va fi prezentat ulterior. Cu cât eroarea medicală este efectuată mai la începutul schemei de abordare a melanomului cutanat, cu atât numărul de erori ulterioare este mai mare și impactul asupra bolii mai semnificativ. Diagnosticul greșit presupune lipsa oricărui tratament și investigație specifică pentru melanom și permite evoluția neinfluențată a acestuia spre metastazare și chiar deces.

## **2. Studiul erorilor identificate în etapa operatorie**

În această categorie au fost incluși 17 pacienți, cu vârste cuprinse între 19 și 74 ani, media vârstei fiind 48,76 ani; 7 pacienți au fost de sex masculin și 10 de sex feminin. Numărul total de erori a fost de 33. Clasificarea erorilor în etapa operatorie, precum și repartitia pacienților în funcție de aceste erori sunt detaliate în *tabelul XIII* și *figura 20*.

**Tabelul XIII. Repartiția erorilor în etapa operatorie**

Etapa operatorie	Subetape		Număr pacienți
	<b>Absența exciziei chirurgicale</b>	Tumora primară	4
		Metastaze	1
	<b>Margini de securitate oncologică</b>	Insuficiente	3
		Neprecizate în documentele medicale/ Necunoscute	11
		Absența reexciziei	10
	<b>Erori ale tehnicilor de eșantionare</b>	Multiple leziuni trimise în recipient comun pentru histopatologie	2
	<b>Alte tipuri de tratament decât excizia</b>	Ablația laser ca tratament primar	2
<b>Total erori</b>		<b>33</b>	



***Discuții.*** Absența exciziei chirurgicale, tratamentul standard al tumorii primare, a fost identificată în 4 cazuri, acest fapt datorându-se diagnosticului greșit. Lipsa acestui pas important a avut drept consecință absența diagnosticului de certitudine, stabilit prin examen histopatologic, a determinării factorilor de prognostic, a stadializării pacienților și implicit recomandări terapeutice neadecvate, determinând evoluția bolii.

O pacientă în vârstă de 50 ani, diagnosticată cu melanom cu IB=7 mm, a prezentat după 12 luni de la excizia chirurgicală a tumorii primare, o leziune de culoare negru-albăstrui la o distanță de aproximativ 3 mm de cicatricea postoperatorie inițială. Formațiunea nu a fost excizată, deși abordabilă clinic, opțiunea terapeutică fiind de inițiere directă a terapiei adjuvante cu Interferon în doze de 3 milioane UI de 3 ori pe săptămână timp de 6 luni.

Recomandările în privința marginilor de securitate oncologică, standardizate și incluse în toate ghidurile internaționale nu au fost respectate în cazul a 3 pacienți. Am corelat acest fapt cu absența indicelui Breslow în diagnosticul histopatologic. În aceste cazuri nu a fost însă recomandată reevaluarea lamelor histopatologice, doi pacienți prezentând ulterior melanom recurent.

Am încadrat ca erori ale tehnicilor de eșantionare 2 cazuri ce au constat în trimiterea către laboratorul de anatomie patologică, în același recipient, a mai multor leziuni melanocitare excizate. În ambele cazuri s-a stabilit diagnosticul de melanom pentru una dintre formațiuni, necunoscându-se localizarea exactă a acestuia în vederea reintervenției chirurgicale, astfel că s-a efectuat reexcizia tuturor formațiunilor. Acest tip de eroare face dificilă și urmărirea pacientului clinic și dermatoscopic.

### 3. Studiul erorilor în etapa diagnosticului histopatologic

Grupul de pacienți incluși în studiu în categoria de erori de diagnostic histopatologic a cuprins 22 cazuri (*tabelul XVII*). Media vârstei a fost de 51,27 ani, cu limitele cuprinse între 25 și 93 ani. Majoritatea pacienților incluși în această etapă au fost pacienți tineri (63,6%), cu vârste cuprinse între 25 și 55 ani. 64% dintre pacienți au fost femei, iar 36% bărbați (*tabelul XVIII*).

4. *Tabelul XVII. Pacienți cu erori în etapa diagnosticului histopatologic*  
5.

		<i>Frecvența absolută</i>	<i>Frecvența procentuală (%)</i>	<i>Frecvența procentuală validă (%)</i>	<i>Procentul cumulativ (%)</i>
<b>Date valide</b>	nu	18	45.0	45.0	45.0
	da	22	55.0	55.0	100.0
	Total	40	100.0	100.0	

*Tabelul XVIII. Distribuția pacienților în funcție de vârstă și gen*

<b>Gen</b>		<b>Masculin</b>	<b>Feminin</b>	<b>Total</b>
Vârsta	25-35	1	3	4
	36-45	1	4	5
	46-55	2	3	5
	56-65	2	1	3
	66-75	2	2	4
	76-85	0	0	0
	86-95	0	1	1

Subtipurile histologice predominante la pacienții din acest lot au fost melanomul nodular și melanomul metastatic (*tabelul XIX*).

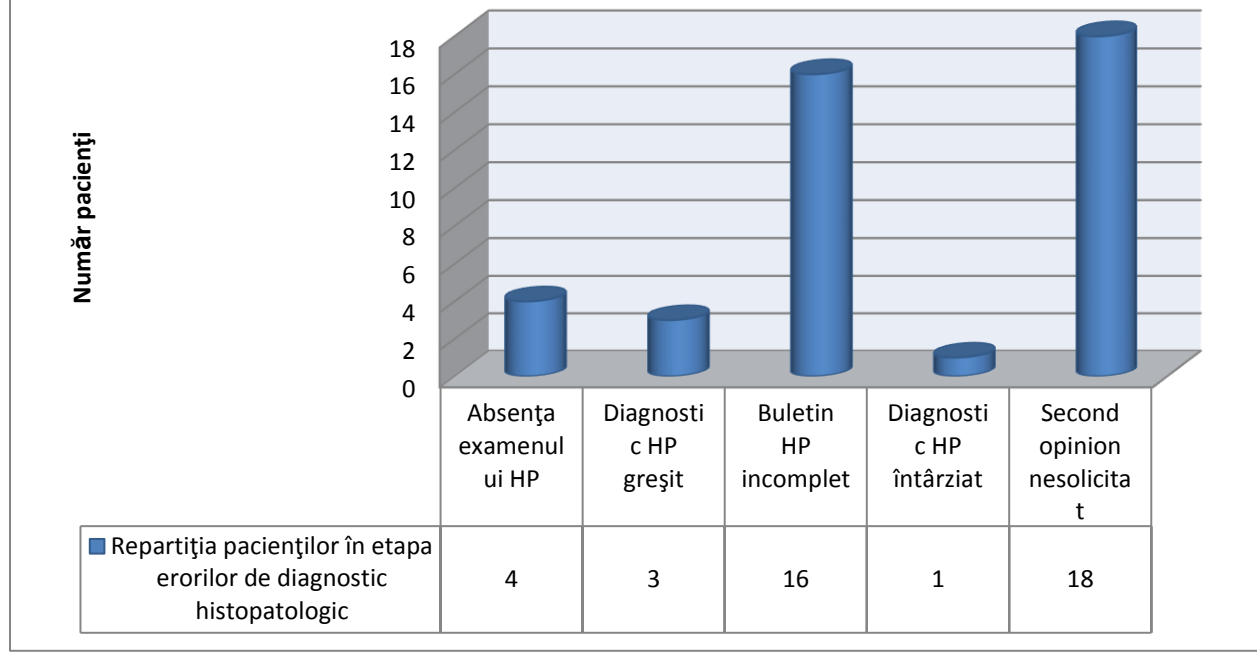
**Tabel XIX. Distribuția subtipurilor histologice de melanom decelate la pacienții incluși în grupul erorilor de diagnostic histopatologic**

Forma anatomo-patologică		Erori în etapa diagnosticului histopatologic		Total pacienți
		nu	da	
<b>Melanom extensiv în suprafață</b>		11	7	18
		61.1%	31.8%	45.0%
<b>Melanom nodular</b>		6	7	13
		33.3%	31.8%	32.5%
<b>Melanom lentiginos-acral</b>		0	2	2
		0.0%	9.1%	5.0%
<b>Melanom dezvoltat pe lentigo malign</b>		0	1	1
		0.0%	4.6%	2.5%
<b>Melanom metastatic</b>		1	5	6
		5.6%	22.7%	15.0%
<b>Total pacienți</b>		18	22	40
		100.0%	100.0%	100.0%

Am împărțit erorile histopatologice în următoarele subcategorii (*figura 21*):

1. Absența examenului histopatologic
2. Diagnostic histopatologic greșit
3. Buletin histopatologic incomplet
4. Diagnostic histopatologic întârziat
5. Absența recomandării second opinion dermatopatolog

**Figura 21. Repartiția pacienților în etapa erorilor de diagnostic histopatologic**



### 1. Absența examenului histopatologic

Examenul histopatologic a fost absent în 4 cazuri. În această categorie am inclus cei 2 pacienți pentru care s-a efectuat ablația laser a formațiunii tumorale ca primă abordare, fără prelevarea unei biopsii cutanate. De asemenea, am inclus cazul pacientului cu melanom metastatic, externat din spital fără excizia melanomului primitiv, localizat la nivelul umărului stâng. Am inclus pacienta cu melanom metastatic, prezentând multiple metastaze cutanate și tumora primitivă, tratată pentru boala Kaposi, fără diagnostic histopatologic.

### 2. Diagnostic histopatologic greșit

**Caz clinic 1:** Pacient A.I, 48 ani, sex feminin, în anul 2009 s-a practicat, în secția de Chirurgie Generală, rezecția unui polip canal anal și excizia unei leziuni melanocitice localizată în regiunea vulvo-perineală. Diagnosticul greșit de melanom nodular a fost stabilit pentru o leziune melanocitică localizată în regiunea vulvo-perineală. Diagnosticul histopatologic al leziunii melanocitare a fost: melanom nodular, Clark IV, limita operatorie invadată tumoral, ulterior practicându-se reexcizie cu margini totale de siguranță de 2 cm și plastie cutanată cu

lambou. A doua și a treia opinie histopatologică au stabilit diagnosticul de nev melanocitic benign, cu confirmare imunohistochimică.

**Caz clinic 2:** Pacient M.M., sex feminin, 51 ani, în anul 2008 s-a practicat excizia chirurgicală în serviciul de chirurgie plastică a unei formațiuni tumorale paranazal drept, rotund-ovalară, culoare roz, diagnosticul histopatologic fiind de papilom. În 2011, pacienta a prezentat adenopatie laterocervicală dreaptă pentru care s-a efectuat biopsie excizională. Diagnosticul histopatologic al piesei biopsice a fost discordant, cu 3 diagnostice diferite stabilite în 3 centre:

1. Carcinom parotidian slab diferențiat
2. Adenocarcinom papilar
3. Metastază ganglionară de melanom, diagnostic stabilit în Viena

În 2012, pacienta s-a prezentat pentru consult de specialitate dermatologic. În urma unei anamneze riguroase a relatat formațiunea tumorală excizată în antecedente. Revizuirea lamelor histopatologice ale formațiunii paranazale de către un dermatopatolog cu experiență în diagnosticul formațiunilor melanocitice a stabilit diagnosticul de melanom nodular neulcerat cu IB= 4,1 mm. Ulterior pacienta a urmat chimioterapie cu Dacarbazină, radioterapie și tratament sistemic cu Ipilimumab, în cadrul unui studiu clinic.

**Caz clinic 3:** Pacient I.I., 60 ani, sex feminin, a prezentat formațiunea tumorală hiperpigmentată, localizată la nivelul gambei drepte, cu aspect clinic de melanom extensiv în suprafață cu nodul de creștere pe verticală, pentru care au fost stabilite 3 diagnostice histopatologice: melanom extensiv în suprafață cu IB= 1,26 mm, nev nevocelular joncțional displazic și lentigo malign în cadrul aceleiași buletin histopatologic.

### ***3. Buletin histopatologic incomplet***

În privința buletinelor histopatologice incomplete, am evaluat prezența principalilor parametri histologici dovediți esențiali ca factori de prognostic și incluși în protocoalele internaționale de evaluare a specimenelor biopsice în melanomul cutanat (*tabelul XX*):



**Tabelul XX. Parametrii evaluați în etapa buletinului histopatologic incomplet**

<i>Eroarea</i>	<i>Număr pacienți</i>
<i>Absența determinării grosimii tumorale</i>	5
<i>Grosime tumorală greșit determinată</i>	6
<i>Subtip histologic nedeterminat</i>	4
<i>Absența ratei mitotice</i>	8
<i>Absența statusului microsatelitozei</i>	3
<i>Absența statusului ulcerației</i>	4
<i>Margini chirurgicale neprecizate</i>	5

În 31,4% din cazurile acestei categorii nu a fost evaluată corect sau a lipsit grosimea tumorală a melanomului, parametru histologic esențial pentru stadializare și stabilirea prognosticului și tratamentului corect.

Am observat, de asemenea, că recomandările protocoalelor internaționale de raportare histopatologică a melanomului nu sunt cunoscute și adoptate uniform în România, reprezentând astfel o sursă importantă de erori. Astfel, în majoritatea buletinelor histopatologice incluse în studiu, au lipsit parametrii histologici importanți descriși în partea generală a tezei și recomandați de protocoalele internaționale.

#### **4. Diagnostic histopatologic întârziat**

În această categorie am inclus un pacient tânăr, în vârstă de 30 ani, de sex feminin, al cărui diagnostic histopatologic al formațiunii tumorale localizate la nivelul brațului drept a fost întârziat timp de 42 zile, timp în care pacientul a fost extrem de anxios, contactând frecvent medicul. Diagnosticul a fost de melanom nodular localizat la nivelul brațului drept, cu grosime tumorală de 4 mm (*figura 23*).

**Figura 23. Diagnosticul histopatologic al tumorii**

Histopatologic	Macroscopie: Fragment tegument de 1/1/0.5 cm prezentand formatiune nodulara de 7 mm in diametru maxim. Microscopie: Proliferare tumorala de tip melanom malign nodular cu zona de ulceratie, superficiala, indice Breslow = 4 mm, indice Clark IV, 3 mitoze /mmp, fara prezenta de invazie vasculara sau neurala, infiltrat inflamator limfoplasmocitar intra si peritumoral. Margini de resectie laterale la 0.5 si 2.5 mm; in profunzime 3 mm.
----------------	--

### **5. Absența recomandării second opinion dermatopatolog**

În majoritatea acestor cazuri, deși diagnosticul histopatologic a fost incomplet, nu a fost recomandată de către medicul specialist reanalizarea probelor de un alt dermatopatolog.

#### **Exemplu caz clinic inclus în această categorie:**

**Cazul 1:** Pacientul P.C., sex masculin, 21 ani, a prezentat în 2009 o formațiune tumorală parasternal stâng, pentru care s-a efectuat excizie chirurgicală în serviciul de chirurgie plastică. Rezultatul examenului histopatologic a fost de melanom ulcerat, Clark II, fără determinarea subtipului histologic și a indicelui Breslow. Medicul specialist dermatolog a recomandat bilanț general (CT, ecografie) și înregistrare oncologică, fără să recomande reexaminarea histopatologică și fără stadializarea pacientului. În martie 2009 pacientul a solicitat second opinion histopatologic, diagnosticul fiind de melanom nodular ulcerat, Clark IV, IB= 2,89 mm. IHC: S100, Melan A, Ki67 pozitiv.

S-a practicat limfoscintigrafie și SLNB axilar stâng cu rezultatul: absența metastazelor de melanom. În 2012 pacientul a prezentat adenopatie axilară stângă. S-a practicat reexcizia cicatricei postoperatorii și limfadenectomie radicală axilară stângă. La examenul histopatologic, piesa reexciziei a prezentat metastază în tranzit de melanom, iar grupul ganglionar axilar stâng a prezentat metastază de melanom. În 2012 și 2013 PET/CT-ul nu a identificat modificări cu substrat oncologic.

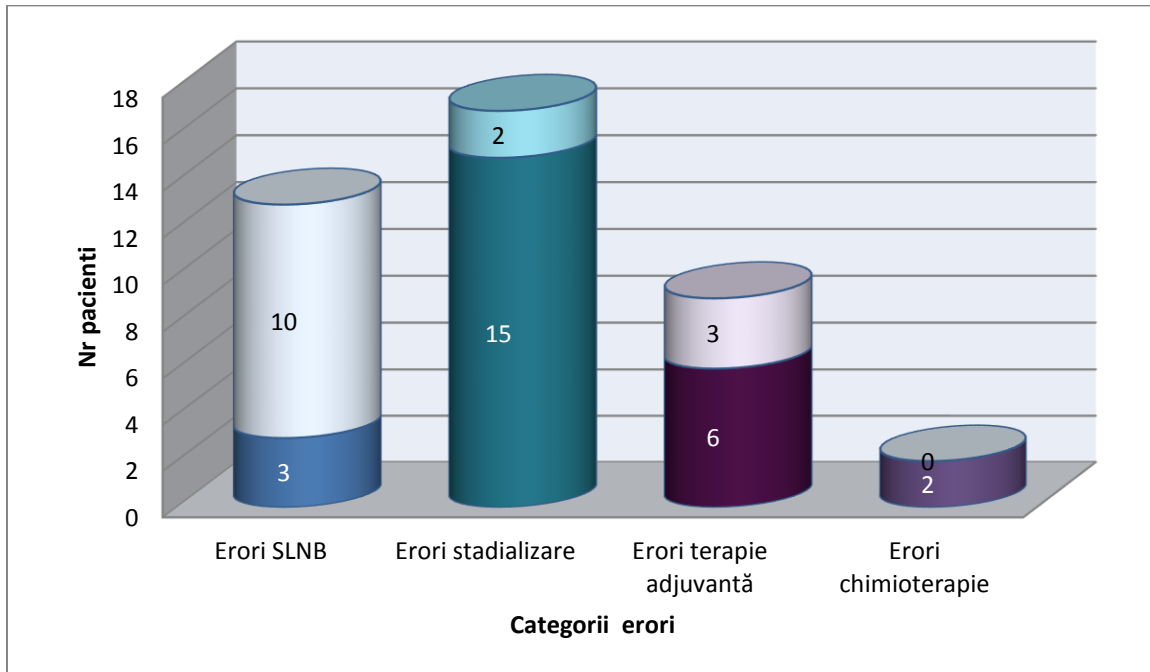
**3. Studiul erorilor identificate în etapa managementului postoperator**

În această categorie am inclus 33 pacienți. Am împărțit erorile din această etapă în următoarele categorii: erori ale biopsiei ganglionului santinelă, erori ale stadializării, erori ale terapiei adjuvante, erori administrare chimioterapie, absența follow-up-ului (*tabelul XXII*). Numărul erorilor identificate în fiecare subetapă sunt prezentate în figura 24.

***Tabelul XXII. Clasificarea erorilor în etapa postoperatorie***

<b>Tipul erorii</b>	<b>Subetape</b>	<b>Număr pacienți</b>
<b><i>Erori ale biopsiei ganglionului santinelă (SLNB)</i></b>	Indicație greșită	<b>3</b>
	Absența indicației	<b>10</b>
<b><i>Erori de stadializare</i></b>	Absența stadializării AJCC/TNM	<b>15</b>
	Erori investigații paraclinice pentru stadializare	<b>2</b>
<b><i>Erori terapie adjuvantă</i></b>	Indicație în absența stadializării	<b>6</b>
	Absența indicației	<b>3</b>
<b><i>Erori administrare chimioterapie</i></b>	Administrare fără stadializare, în alte stadii decât IV	<b>2</b>
<b><i>Lipsa urmăririi pacienților</i></b>		<b>33</b>

Figura 24. Repartiția pacienților în funcție de prezența erorilor postoperatorii



**Discuții.** Biopsia ganglionului santinelă a fost indicată pentru melanom cu grosime tumorală de 0,3 mm. Unui pacient i s-a practicat SLNB bilateral, deși indicele Breslow a fost de 0,4 mm, rezultatul fiind negativ.

Pentru pacientă diagnosticată clinic cu melanom, medicul chirurg a recomandat SLNB după excizia tumorală, fără așteptarea rezultatului histopatologic cu stabilirea diagnosticului de certitudine și a grosimii tumorale.

Procedura nu a fost indicată pentru 10 pacienți din studiu, diagnosticați cu melanom cu indice Breslow cuprins între 1,4 și 2,9 mm.

În privința investigațiilor paraclinice de stadializare precum tomografia computerizată, PET-CT-ul, RMN-ul, scintigrafia osoasă, acestea au fost dinstcordante în cazul a două paciente în diagnosticarea metastazelor la distanță.

6 pacienți ce au beneficiat de terapie adjuvantă cu interferon nu au fost stadializați; dintre aceștia trei pacienți nu aveau corect determinată grosimea tumorală la examenul histopatologic. În schimb, 3 pacienți cu indicație de terapie adjuvantă nu au primit recomandarea tratamentului cu interferon.

Regimurile terapeutice cu IFN utilizate în tratarea pacienților din acest studiu au fost destul de variate, atât ca doze cât și ca timp de administrare (*tabelul XXIII*), fapt ce evidențiază o abordare neuniformă în diferite centre din țară.

***Tabelul XXIII. Regimuri terapeutice cu Interferon utilizate la pacienții din studiu***

<i>Nr. Crt.</i>	<i>Doza Interferon</i>	<i>Durata tratamentului</i>
1	3 mil UI X3/ sapt	6 luni
2	3 mil UI X3/ sapt	12 luni
3	15 mil UI/ sapt	6 luni
4	38 mil UI 5 zile/sapt 4 sapt, apoi 25 mil U de 3x/sapt 48 sapt	52 luni
5	6mil UI X3/sapt	6 luni

În privința chimioterapiei, aceasta a fost indicată pentru 2 pacienți fără stadializare și fără confirmarea metastazelor la distanță.

În acest studiu, Dacarbazina a fost utilizată pentru 8 pacienți, Cisplatinul pentru 2 pacienți.

Unii pacienți au avut posibilitatea efectuării tratamentului în alte țări din Europa, cu noi agenți aprobați precum: Ipilimumab, Dabrafenib, Trametinib, cu rezultate superioare chimioterapiei cu Dacarbazină.

***Studiul comparativ între ghidul național de diagnostic și tratament al melanomului cutanat și ghidurile internaționale***

În temeiul prevederilor Hotărârii Guvernului numărul 144/2010, Ministerul Sănătății emite ordinul 1218 din 16 septembrie 2010, în cadrul articolului 1, aprobându-se ghidurile de practică medicală pentru specialitatea dermato-venerologie prin cele 29 anexe, anexa 21 reprezentând ghidul de diagnostic și tratament pentru melanom.

Am analizat și comparat ghidul național de diagnostic și tratament al melanomului cutanat, propus de Ministerul Sănătății, cu ghidurile propuse în:

- Statele Unite ale Americii (ghidul 2013 NCCN- National Comprehensive Cancer Network, societate non profit formată din 27 centre mondiale de cancer, dedicată cercetării, educației și îngrijirii pacienților);
- Europa ( ghidul elaborat de ESMO (Societatea Europeană pentru Oncologie Medicală) în 2010 și ghidul european elaborat de EADO (Asociația Europeană de Dermato-Oncologie) și EORTC ( Organizația Europeană pentru Cercetare și Tratament în Cancer) în 2010).

Am luat în considerare fiecare etapă a abordării cazurilor de melanom, prezentând recomandările acestora în privința diagnosticului clinic și dermatoscopic, diagnosticul histopatologic, stadializarea, tratamentul chirurgical al tumorii primare, indicațiile biopsiei ganglionului sentinelă, terapia adjuvantă, tratamentul sistemic al melanomului metastatic și supravegherea pacienților.

***1. Diagnosticul clinic și dermatoscopic***

Regula ABCD (A- asimetrie lezională pe cele 2 axe, B (borders) - margini neregulate, C- culori multiple, neuniforme, D- dimensiuni > 6 mm) este o metodă de screening larg utilizată și recomandată pentru a selecționa leziunile suspecte, susținută de dovezi de sensibilitate și specificitate importante pentru diagnosticarea melanomului.

Ghidul românesc, ghidul european și ghidul ESMO adaugă regulii ABCD criteriul E- evoluția leziunii, fie prin apariția nodulilor, fie prin apariția fenomenului de regresie lezională (Garbe et al. 2012; ordin 2027/ms/2007).

Dermatoscopia a devenit astăzi o tehnică de examinare indispensabilă, numeroase studii și meta- analize validând acuratețea superioară a dermatoscopiei față de examenul clinic.

Atât ghidul național cât și ghidul european ESMO recomandă dermatoscopia ca și metodă de explorare diagnostică. Ghidul EADO-EORTC prezintă inclusiv criteriile specifice pentru melanom precum rețeaua pigmentară atipică, voalul alb-albastru, streaks, patternul vascular polimorf, punctele și globulele neregulate etc. Ghidul NCCN nu menționează dermatoscopia (Avram 2015).

## ***2. Diagnosticul histopatologic***

Examenul histopatologic stabilește diagnosticul de certitudine. Acesta reprezintă însă de cele mai multe ori o provocare, cu dificultăți în diferențierea entităților benigne și maligne. Astfel, toate ghidurile internaționale analizate recomandă stabilirea diagnosticului histopatologic de către un dermatopatolog sau anatomo-patolog experimentat în interpretarea leziunilor melanocitice.

Se recomandă biopsia excizională a leziunilor suspecte, oferind astfel patologistului un specimen biopsic ce permite o evaluare corectă a parametrilor histologici, precum și a marginilor de excizie. Efectuarea biopsiei de tip shave prezintă riscul de a compromite microstadializarea, însă se acceptă pentru cazurile cu suspiciune clinică de grad scăzut.

Ghidul NCCN și ghidul românesc recomandă biopsia incizională pentru cazurile în care cea excizională este neadecvată, pentru leziuni foarte extinse, leziuni localizate facial, plantar, auricular, regiune distală deget sau subunghial, aceasta fiind efectuată din regiunea ce prezintă clinic cea mai mare grosime tumorală.

În ceea ce privește evaluarea histopatologică, există o foarte mare variabilitate în raportare, așa cum a demonstrat și acest studiu. Parametrii histologici esențiali pentru un diagnostic histopatologic corect, dar și complet, pentru stadializarea tumorală, dar și importanții

factori de prognostic în melanomul cutanat, se regăsesc în toate ghidurile internaționale. Indicele Breslow (grosimea tumorală) nu trebuie să lipsească, acesta fiind esențial pentru stadializarea TNM și AJCC și indicația biopsiei ganglionului santinelă. Pe lângă grosimea tumorală, statusul ulcerației, microsatelitoza și statusul marginilor de excizie chirurgicală trebuie evaluate și raportate în buletinele histopatologice. Deși nu reprezintă o condiție esențială, și alți parametri sunt recomandați a fi incluși, oferind clinicianului informații prognostice: prezența sau absența fazei de creștere verticală, a infiltratului inflamator tumoral, a invaziei angio-limfatice și a regresiei.

La acest capitol, ghidul din România prezintă recomandări și informații sumare cu privire la evaluarea histopatologică (*tabelul XXIV*).

***Tabelul XXIV. Parametri de microstadializare histopatologică recomandați de ghiduri***

<b><i>Ghidul analizat</i></b>	<b><i>Autori</i></b>	<b><i>Anul publicării</i></b>	<b><i>Parametri histopatologici recomandați de ghiduri</i></b>
Ghidul național de diagnostic și tratament pentru melanom	Ministerul Sănătății	2010	Indicele Breslow Nivel de invazie Clark
Ghidul ESMO pentru diagnosticul, tratamentul și urmărirea pacienților cu melanom	Drummer et al.	2010	Grosimea tumorală maximă Nivelul de invazie Clark Rata mitotică Ulcerația tumorală Regresia tumorală Marginile chirurgicale



<p>Ghidul european interdisciplinar EADO și EORTC</p>	<p>Garbe et al.</p>	<p>2010</p>	<p><b>Absolut necesare:</b> Subtipul histologic Indicele Breslow Nivelul de invazie Clark Ulcerația</p> <p><b>Informații adiționale ce ar trebui determinate:</b> Rata mitotică Faza de creștere Infiltrat inflamator limfocitar dens Regresia Emboli limfatici Invazie vasculară sau perineurală</p>
---	---------------------	-------------	---

<p>Absolut necesare: <b>Subtipul histologic</b> <b>Indicele Breslow</b> <b>Nivelul de invazie Clark</b> <b>Ulcerația</b></p> <p>Informații adiționale ce ar trebui determinate: <b>Rata mitotică</b> <b>Faza de creștere</b> <b>Infiltrat inflamator</b></p>	<p><b>2013</b></p>	<p>Determinările minime: <b>Indicele Breslow</b> <b>Ulcerația histologică</b> <b>Rata mitotică</b> <b>Nivelul Clark pentru leziuni ≤1mm</b> <b>Marginile chirurgicale</b> <b>Microsatelitoza</b></p> <p>Factori adiționali recomandați, în conformitate cu recomandările AAD (American Academy of Dermatology): <b>Localizarea</b> <b>Regresia</b></p>
--	--------------------	--

<b>limfocitar dens</b> <b>Regresia</b> <b>Emboli limfatici</b> <b>Invazie vasculară</b> <b>sau perineurală</b>		<b>Infiltratul limfocitar tumoral</b> <b>Faza de creștere verticală</b> <b>Invazia angiolimfatică</b> <b>Neurotropismul</b> <b>Subtipul histologic</b> <b>Modificările desmoplazice</b>
--	--	--

## **1. Stadializarea**

Stadializarea melanomului propusă de AJCC este astăzi cel mai important reper, internațional acceptat, pentru stabilirea managementului postexcizie și a prognosticului pacienților. La baza recomandărilor stă analiza a peste 30.946 pacienți în stadiile I- III și 7972 pacienți în stadiul IV (Balch et al. 2009; Chu et al. 2013).

Ghidul românesc recomandă doar stadializarea TNM, nu și AJCC.

Biopsia ganglionului santinelă este cea mai sensibilă și specifică metodă de stadializare prin detectarea micrometastazelor la nivelul primei stații ganglionare, ce drenează limfa din regiunea aferentă localizării melanomului. Ea definește stadiul III AJCC. Deși există numeroase controverse, procedura este inclusă în ghidurile și protocoalele internaționale pentru pacienții cu melanom primitiv cu indice Breslow  $>1$  mm, dar și cu grosime tumorală între 0,76-1 mm, în prezența unor factori de prognostic nefavorabil (*tabelul XXV*).

Spre deosebire de celelalte ghiduri analizate, ghidul național nu prezintă indicații clare cu privire la deciziile terapeutice optime în cazul pacienților cu ganglion santinelă pozitiv.

**Tabelul XXV. Recomandările ghidurilor privind indicația SLNB**

<i>Ghidul analizat</i>	<i>Recomandări SLNB</i>
Ghidul național	SLNB pentru IB > 1mm
Ghidul ESMO	SLNB pentru IB > 1mm
Ghidul european interdisciplinar EADO și EORTC	SLNB pentru IB > 1mm Pentru IB < 1mm ce asociază ulcerație, Clark IV, fază de creștere pe verticală
Ghidul american NCCN	SLNB nu se recomandă în stadiul 0 SLNB nu este recomandat stadiului IA și IB cu excepția IB= 0,76-1 la pacienții cu risc înalt (ulcerația și rata mitotică >1 mitoza/mm <sup>2</sup> , invazia limfovasculară) SLNB recomandat pentru pacienții cu IB> 1 mm

În privința investigațiilor de extensie sistemică a bolii, în vederea stadializării pacienților, ghidul național prezintă toate tipurile de investigații ce se pot efectua la pacienții cu melanom (tabelul XXVI).

**Tabelul XXVI. Recomandările ghidurilor privind investigațiile paraclinice pentru stadializarea tumorală**

<p><i>Ghidul Ministerului Sănătății</i></p>	<p><i>Ghidul european interdisciplinar EADO și EORTC pentru diagnosticul și tratamentul melanomului</i></p>	<p><i>Ghidul american NCCN pentru melanom, versiunea 2.2013</i></p>	<p><i>Ghidul ESMO pentru diagnosticul, tratamentul și urmărirea pacienților cu melanom</i></p>
<p><b>Teste uzuale:</b> hemoleucogramă, LDH, TGO, TGP</p> <p><b>Palparea ariei ganglionare regionale:</b> - ganglioni palpabili: biopsie ganglionară și examen histopatologic - ganglioni nepalpabili: biopsierea ganglionului santinelă pentru tumori cu grosime peste 1 mm</p> <p><b>Ecografie ganglioni regionali</b> pentru melanom &gt; <i>in situ</i> Ecografie abdominală pentru melanom &gt; <i>in situ</i></p> <p><b>Examen radiologic toracic:</b> pentru tumori cu grosime Breslow &gt; 1 mm</p> <p><b>Examinări opționale:</b> CT/ PET-CT Rezonanță electromagnetică Microscopie confocală Ecografie cutanată</p>	<p><b>Ultrasonografie ganglionară</b></p> <p><b>Radiografie pulmonară</b></p> <p><b>Ecografie abdominală CT/PET/RMN</b> pentru pacienții cu risc crescut, în funcție de evaluarea clinică</p> <p><b>LDH, S-100</b> – ca markeri de recidivă utilizați în unele țări</p>	<p>Pacienții stadiul I și II nu necesită investigații paraclinice suplimentare</p> <p>Pacienții stadiul III: <b>CT/ PET-CT</b></p> <p><b>Ganglioni palpabili: biopsie sau FNA</b> (fine needle aspiration)</p> <p>Stadiul IV: <b>CT/RMN torace, abdomen, cerebral/ PET-CT FNA sau biopsia</b> leziunilor abordabile</p> <p><b>LDH</b></p> <p>Statusul <b>BRAF/ C-kit</b></p>	<p>Melanoamele cu risc scăzut, IB&lt; 1mm nu sunt necesare alte investigații</p> <p>Melanoamele cu risc înalt: investigații imagistice</p>

#### 4. Tratamentul melanomului

##### A. Chirurgical

Există un consens internațional în privința marginilor de securitate oncologică ale exciziei chirurgicale, stabilite prin numeroase studii clinice prospective randomizate.

Ghidul românesc recomandă însă margini de securitate oncologică de 3 cm pentru tumorile cu indice Breslow mai mare de 2 mm (*tabelul XXVII*).

**Tabelul XXVII. Recomandările ghidurilor privind marginile de excizie chirurgicală**

<i>Ghidul analizat</i>	<i>Recomandări privind marginile de excizie (cm)</i>
Ghidul național	<i>In situ:</i> 0,5 IB ≤ 1 mm: 1 IB > 1 până la ≤ 2 mm 2 IB > 2 mm 3
Ghidul ESMO	<i>In situ</i> 0,5 IB ≤ 2 mm 1 IB > 2 mm 2
Ghidul european interdisciplinar EADO și EORTC	<i>In situ</i> 0,5 IB ≤ 2 mm 1 IB > 2 mm 2
Ghidul american NCCN	<i>In situ</i> 0,5 IB ≤ 1 mm 1 IB = 1,01 - 2 mm 1-2 IB = 2,01 - 4 mm 2 IB > 4 mm 2

**B. Tratamentul chirurgical al metastazelor.** În cazul identificării micrometastazele ganglionare, este recomandată limfadenectomia ganglionară radicală (CLND) în toate ghidurile analizate, însă spre deosebire de ghidul românesc, cele internaționale prezintă aspecte legate de faptul că impactul acestei proceduri asupra supraviețuirii pacienților nu a fost demonstrat, fiind în continuare așteptate rezultatele studiului MSLT-II. Acestea indică limfadenectomia radicală datorită faptului că aproximativ 15% din pacienții SLNB pozitiv vor avea ganglioni non-santinelă pozitivi.

Ghidul național nu cuprinde indicații privind tratamentul chirurgical al macrometastazelor ganglionare, cutanate sau parenchimotoase abordabile. Protocoalele internaționale indică excizia chirurgicală a macrometastazelor ganglionare, incluzând țesutul limfatic înconjurător și excizia chirurgicală a metastazelor parenchimotoase solitare, inclusiv ale sistemului nervos central.

**C. Radioterapia.** Radioterapia nu este menționată în ghidul românesc. Indicațiile din ghidurile internaționale cuprind: leziuni primare ce nu pot fi excizate complet datorită localizării, aspectului funcțional și cosmetic, metastaze ganglionare inoperabile, metastaze cutanate extensive, metastaze osoase asociate cu simptomatologie, risc de fractură sau compresie, metastaze cerebrale.

**D. Terapia adjuvantă.** În ghidul național se recomandă ca terapia cu interferon să fie efectuată conform protocoalelor internaționale, fără prezentarea indicațiilor, regimurilor terapeutice sau a rezultatelor studiilor privind avantajele regimului cu doze mari de interferon.

**F. Terapia sistemică în melanomul metastatic.** Ghidul din România recomandă chimioterapia cu Dacarbazină, Vindesin și Fotemustin. Dacarbazina nu a demonstrat îmbunătățirea supraviețuirii la acești pacienți, iar reacțiile adverse sunt semnificative incluzând mielosupresie și riscul de a dezvolta malignități secundare. Celelalte ghiduri analizate recomandă utilizarea noilor agenți terapeutici ca primă linie de tratament precum inhibitorii BRAF, MEK, PD-1, CTLA-4, prezintă rezultatele obținute în studiile clinice cu aceste tratamente, precum și regimurile terapeutice optime (*tabelul XXVIII*).

**Tabelul XXVIII. Recomandările ghidurilor privind marginile de excizie chirurgicală**

<i>Ghidul analizat</i>	<i>Recomandări privind marginile de excizie (cm)</i>
Ghidul național	<p><i>Dacarbazină</i></p> <p><i>Vindesin</i></p> <p><i>Fotemustin</i></p>
Ghidul ESMO	<p><i>Vemurafenib la pacienții cu mutația BRAF pozitivă,</i></p> <p><i>Ipilimumab la pacienții fără această mutație</i></p> <p><i>Dacă acestea nu sunt disponibile, se vor utiliza</i></p> <p><i>Dacarbazina, Temozolamid, cu rezultate moderate</i></p>
Ghidul european interdisciplinar EADO și EORTC	<p><i>Vemurafenib, Dabrafenib la pacienții cu mutație BRAF</i></p> <p><i>V 600 E prezentă sau studii clinice cu inhibitori MAPK,</i></p> <p><i>PI3K</i></p> <p><i>Dacă boala progresează, Ipilimumab</i></p> <p><i>Melanoame BRAF negative, progresia bolii sub</i></p> <p><i>tratament cu inhibitori BRAF sau imunoterapie,</i></p> <p><i>chimioterapia poate fi instituită</i></p> <p><i>Inhibitori c-KIT la cei cu mutația prezentă</i></p>
Ghidul american NCCN	<p><i>Regimurile preferate: Ipilimumab, Vemurafenib, IL-2</i></p> <p><i>în doze mari sau studiu clinic</i></p> <p><i>Alte regimuri valabile: Dacarbazina, Temozolamid,</i></p> <p><i>Imatinib pentru melanoamele c-kit pozitive, Paclitaxel,</i></p> <p><i>polichimioterapia</i></p>

**G. Urmărirea pacienților.** Acest subiect rămâne în continuare în dezbatere, durata optimă pentru supraveghere fiind controversată și variabilă (*tabelul XXIX*).

***Tabelul XXIX. Recomandările ghidurilor analizate cu privire la urmărirea postdiagnostic a pacienților cu melanom***

<b><i>Ghidul analizat</i></b>	<b><i>Recomandări</i></b>
Ghidul național	Evaluare la 3-6 luni primii 5 ani, apoi anual
Ghidul ESMO	-evaluarea la 3 luni timp de 3 ani, apoi la 6-12 luni. - autoexaminarea pe tot parcursul vieții
Ghidul european interdisciplinar EADO și EORTC	Evaluare la 3 luni timp de 5 ani, apoi la 6 luni următorii 5 ani. Pentru melanoame <1 mm evaluare la 6 luni în primul an
Ghidul american NCCN	Stadiul 0- evaluare anuală Stadiul IA-IIA- evaluare la 3-12 luni timp de 5 ani, ulterior anual Stadiul IIB-IV – la fiecare 3-6 luni timp de 2 ani, la 3-12 luni următorii 3 ani, ulterior anual



## ***DISCUȚII***

Începând cu anul 1999, preocuparea la nivel global pentru siguranța pacienților și pentru prevenirea erorilor medicale a crescut semnificativ în urma publicării raportului “To err is human: building a safer health system” de către Institutul de Medicină din America (Donaldson 2008). Raportul a evidențiat costurile în vieți omenești, fiind situate pe locul 6 al cauzelor de deces, și costurile financiare ale erorilor medicale prevenibile. Un prim pas important în strategia de prevenire a erorilor medicale, propus de acest raport și de literatura internațională, este recunoașterea și descrierea acestor erori. În acest context se situează și lucrarea de doctorat de față, care încearcă să răspundă nevoii de a îmbunătăți managementul pacienților cu melanom cutanat.

Teza de doctorat abordează astfel un subiect complex și cu o importanță deosebită, atât pentru practica medicală cât și pentru siguranța pacienților. Studiul descrie cele mai frecvente erori întâlnite în managementul cazurilor de melanom cutanat, prezentând o serie unică de cazuri clinice, în comparație cu recomandările actuale ale ghidurilor internaționale de diagnostic și tratament a melanomului cutanat. Scopul principal al studiului a fost de a veni în ajutorul clinicienilor, de a învăța din greșeli pentru a le putea evita.

Analiza celor 40 de cazuri clinice a identificat un număr total de 153 de erori, observația rezultată din aceste date fiind că majoritatea erorilor medicale nu sunt acte singulare, ci determină un lanț de evenimente adverse, perturbând abordarea corectă a pacienților diagnosticați cu melanom. Erorile au fost încadrate în patru categorii principale: erori ale diagnosticului clinic, erori ale tratamentului chirurgical, erori ale diagnosticului histopatologic și erori în etapa postoperatorie.

Importanța vitală a diagnosticului corect a fost evidențiată în acest studiu prin faptul că majoritatea cazurilor de melanom metastatic au fost incluse în etapa erorilor de diagnostic clinic. Astfel, cu cât eroarea medicală este efectuată mai la începutul schemei de abordare a cazului, cu atât impactul negativ asupra morbidității și a ratei de supraviețuire a pacienților este mai semnificativ, cu apariția complicațiilor grave precum recurența și metastazarea.

Analiza documentației medicale a pacienților a relevat absența, în majoritatea cazurilor, a evaluării dermatoscopice, deși această tehnică este recomandată de ghidul românesc și de cele internaționale. Diagnosticul clinic greșit al leziunilor melanocitare a determinat în aceste cazuri absența exciziei chirurgicale și a evaluării histopatologice, rezultând progresia bolii.

Deși examenul histopatologic este esențial pentru stabilirea diagnosticului de certitudine, determinarea factorilor de prognostic și pentru stadializare, au existat discrepanțe majore între recomandările protocoalelor internaționale de raportare histopatologică și buletinele anatomo-patologice ale pacienților din studiu în care nu s-au identificat parametrii precum: subtipul histologic, grosimea tumorală, nivelul de invazie Clark, statusul ulcerăției, rata mitotică, microsatelitoza, invazia limfatică, vasculară sau perineurală, faza de creștere, regresia tumorală, infiltratul inflamator tumoral, necroza și evaluarea marginilor chirurgicale. Grosimea tumorală, cel mai important factor de prognostic în melanomul localizat, inclus în stadializările TNM și AJCC, nu a fost evaluată sau a fost greșit determinată în 31,4% din cazuri, făcând imposibilă stadializarea pacienților. Cu toate acestea, nu a fost solicitată o reevaluare histopatologică de către medicul curant.

Lipsa stadializării TNM sau AJCC, observată frecvent în lotul studiat, a avut drept consecință un plan terapeutic greșit în ceea ce privește recomandările biopsiei ganglionului santinelă și a terapiei adjuvante.

Regimurile terapeutice cu Interferon utilizate în tratarea pacienților cu melanom incluși în acest studiu au fost destul de variate, atât din punct de vedere al dozelor cât și al duratei de administrare, fapt ce evidențiază abordarea neuniformă în diferite centre din țară. Deși numeroase studii au concluzionat că tratamentul cu Interferon în doze mici nu oferă beneficii asupra riscului de recidivă sau a supraviețuirii pacienților, în România acestea sunt recomandate în continuare.

În privința terapiei sistemice pentru melanomul metastatic, opțiunile terapeutice sunt limitate în România la chimioterapia cu Dacarbazină, fapt ce subliniază încă o dată importanța unui management inițial corect al melanomului. Noile terapii ce au revoluționat tratamentul melanomului metastatic nu sunt disponibile în România prin rambursare de către sistemul național de sănătate.

Cazurile evaluate în acest studiu s-au remarcat prin complexitatea lor, fiind mult mai dificil de tratat, necesitând o bună colaborare pluridisciplinară, reevaluare histopatologică și investigații de extensie a bolii.

Numărul pacienților din lotul de studiu a fost limitat de criteriile de excludere, în principal lipsa documentației medicale complete. La nivel național, numărul acestor cazuri este în realitate mult mai mare, astfel că reprezintă o problemă de sănătate publică din perspectiva costurilor și a supraviețuirii pacienților.

Studiul comparativ al ghidului național cu cele mai importante protocoale internaționale pentru diagnosticul și tratamentul melanomului a evidențiat necesitatea ca medicii să adere la ghidurile internaționale, în special medicii tineri, fără o experiență clinică vastă.

## ***CONCLUZII***

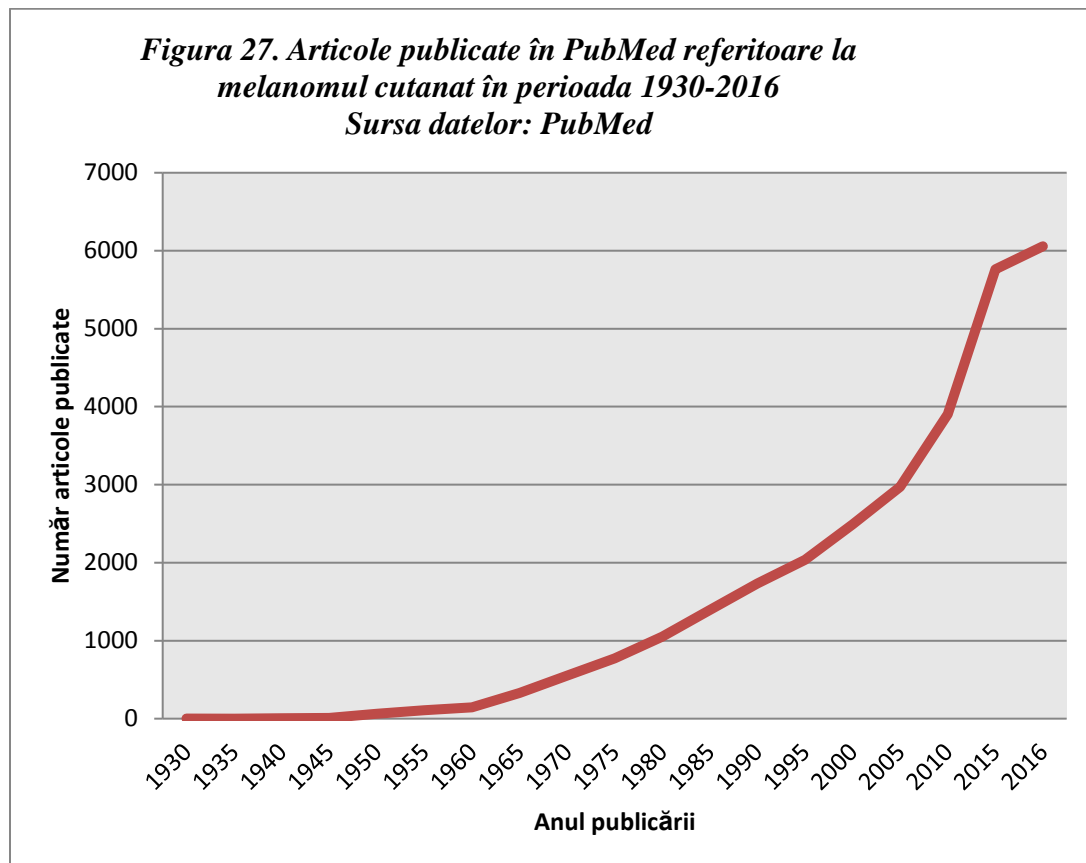
1. Diagnosticul corect și precoce al melanomului cutanat reprezintă un element esențial pentru prognosticul și supraviețuirea pacienților.
2. Diagnosticul clinic, efectuat ideal prin TBSE, trebuie completat de cel dermatoscopic în evaluarea leziunilor melanocitare.
3. Managementul melanomului este pluridisciplinar, necesitând o bună colaborare și comunicare între diverse specialități, ideal într-un Centru de Melanom, așa cum se întâmplă în foarte multe țări, evitându-se astfel decesul pacientului.
4. Ghidurile de diagnostic și tratament reprezintă instrumente de ajutor, care orientează clinicianul către o abordare corectă, bazată pe cele mai noi date din literatură. Acestea protejează de riscul de eroare medicală și consecințele acesteia manifestate ca prejudiciu, lucru benefic în primul rând pentru pacient.

5. Este necesară o abordare uniformă în România în ceea ce privește diagnosticul histopatologic al melanomului, cu raportarea completă și corectă a parametrilor histopatologici esențiali pentru stadializarea și prognosticul pacienților. Erorile din această etapă influențează vital stadializarea pacienților, deciziile terapeutice ale celorlalți medici specialiști și progresia bolii.
6. Un buletin histopatologic incomplet îl obligă pe medicul specialist dermatolog să solicite second opinion pentru diagnosticul histopatologic.
7. Toți pacienții cu melanom trebuie stadializați corect (TNM/AJCC), stadiul bolii reprezentând, la momentul diagnosticului, cel mai important factor predictiv pentru supraviețuire.
8. Este necesară îmbunătățirea redactării documentelor medicale ale pacienților cu melanom, incluzând descrierea dermatoscopică a leziunilor, marginile de securitate oncologică ale exciziei chirurgicale și stadializarea cazului.
9. Identificarea și descrierea erorilor de diagnostic și tratament ale melanomului cutanat reprezintă primul pas pentru limitarea perpetuării acestora. Studiile lor și a modalităților de prevenire determină o utilizare mai rezonabilă a timpului și resurselor decât repararea acestor cazuri complicate.
10. Cu cât eroarea medicală intervine mai devreme în schema de abordare a cazului, cu atât lanțul erorilor este mai complex.
11. Importanța învățării din aceste cazuri de melanom rezidă în aspectul medico-legal, ca potențiale surse de malpraxis, mai ales într-o perioadă în care încrederea populației în sistemul medical este în scădere. Partea generală a lucrării indică precis faptul că majoritatea articolelor internaționale care au studiat cele mai frecvente motive ale proceselor de malpraxis au inclus melanomul.
12. Majoritatea erorilor medicale sunt induse de lipsuri ale sistemului de sănătate, astfel că prevenirea lor și îmbunătățirea siguranței pacienților necesită o abordare complexă, atât la nivel individual cât mai ales la nivel de sistem medical.

13. Medicina românească trebuie să se alinieze celei internaționale prin punerea unei valori mai mari pe siguranța pacienților.
14. Conceptele prezentate în această lucrare sunt aplicabile tuturor specialităților, nu doar dermatologiei, în măsura în care se intersectează cu cazuri de melanom.

#### ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚII INOVATOARE ALE TEZEI

Teza de doctorat se remarcă prin importanța sub aspect teoretic și practic, dar și prin actualitatea subiectului care a format obiectul cercetării, fapt oglindit de interesul lucrărilor pentru melanom din PubMed, ilustrat în figura 27.



Este prima lucrare din România care abordează erorile medicale în melanom, această patologie reprezentând o mare provocare pentru medicul clinician, atât din punct de vedere al diagnosticului cât și al tratamentului. Provocarea este cu atât mai mare în România, unde diagnosticul în stadii cât mai precoce și tratamentul corect sunt aspecte vitale în condițiile opțiunilor terapeutice limitate pentru melanomul avansat.

Lucrarea propune totodată un protocol de diagnostic și tratament al melanomului cutanat, cu o abordare cât mai corectă și ușoară a cazurilor de melanom și evitarea erorilor identificate în acest studiu (Anexa 1).

**Bibliografie selectivă**

- Avram, A.M.D.V. & Clonția, L., 2015. COMPARAREA GHIDULUI NAȚIONAL DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL MELANOMULUI CU GHIDURILE INTERNAȚIONALE. CE LIPSEȘTE? *REVISTA MEDICALĂ ROMÂNĂ*, LXII(2).
- Balch, C.M. et al., 2009. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(36), pp.6199–206.
- Chu, V.H. et al., 2013. Impact of the 2009 (7th edition) AJCC melanoma staging system in the classification of thin cutaneous melanomas. *BioMed research international*, 2013, p.898719.
- Cojocaru F, 2008. Putin despre Hipocrate și mai mult despre malpraxis. *Medicina Interna*, (6).
- Comprehensive, N. & Network, C., 2013. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma.
- Donaldson, M.S., 2008. *An Overview of To Err is Human: Re-emphasizing the Message of Patient Safety*, Agency for Healthcare Research and Quality (US).
- Dummer, R. et al., 2012. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 23(August 2008).
- Dummer, R. et al., 2010. Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 21 Suppl 5(Supplement 5), pp.v194-7.
- Forsea, A.M. et al., 2012. Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. *The British journal of dermatology*, 167(5), pp.1124–30.
- Frishberg D.P, MD, Balch C, M. et al, 2012. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Melanoma of the Skin. *Skin.Melanoma*, (June).
- Garbe, C. et al., 2010. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 46(2), pp.270–83.
- Garbe, C. et al., 2012. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 48(15), pp.2375–90.
- Garbe, C. et al., 2016. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 63, pp.201–17. Grob, J.J. et al., 2015. Comparison of dabrafenib and trametinib

- combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-l. *The Lancet. Oncology*, 16(13), pp.1389–98.
- Larkin, J. et al., 2015. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England journal of medicine*, 373(1), pp.23–34.
- Leape, L.L. et al., 1993. Preventing medical injury. *QRB. Quality review bulletin*, 19(5), pp.144–9.
- Leiter, U., Eigentler, T. & Garbe, C., 2014. Epidemiology of skin cancer. *Advances in experimental medicine and biology*, 810, pp.120–40.
- Ministerul Sanatatii, 2007. ordin 2027/ms/26.11.2007. *Monitorul oficial*, (822).
- Publica, I.D.E.S. et al., 2008. Primul raport anual de cancer 2008.
- Rigel, D.S. & Carucci, J. a, 2000. Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century. *CA: a cancer journal for clinicians*, 50(4), pp.215-36-40.
- Schadendorf, D. et al., 2012. Advances and perspectives in immunotherapy of melanoma. *Annals of Oncology*, 23(SUPPL. 10), pp.x104-8.
- Scolyer, R.A. et al., 2013. Data set for pathology reporting of cutaneous invasive melanoma: recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR). *The American journal of surgical pathology*, 37(12), pp.1797–814.
- Shtivelman, E. et al., 2014. Pathways and therapeutic targets in melanoma. *Oncotarget*, 5(7), pp.1701–52.
- Simionescu, O. et al., 2016. Learning from mistakes: errors in approaches to melanoma and the urgent need for updated national guidelines. *International journal of dermatology*, 55(9), pp.970–6.



## LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

### *I. Articole/studii publicate in extenso în reviste de specialitate de circulație internațională*

1. Olga Simionescu, Andreas Blum, Mariana Grigore, Mariana Costache, **Alina Avram**, Alessandro Testori - Learning from mistakes: errors in approaches to melanoma and the urgent need for updated national guidelines, International Journal of Dermatology, volume 55, issue 9, pages 970-976, 2016; DOI: 10.1111/ijd.13165, Epub 2015 Dec 29. Impact Factor: 1.56, ISI Journal Citation Reports/Ranking: 2016: 38/63 (Dermatology), Online ISSN: 1365-4632

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijd.13165/full>

### *II. Articole/studii publicate in extenso în reviste de specialitate de circulație națională*

1. **Alina Mariana Avram**- Surgical treatment of cutaneous melanoma- to do and not to do, Acta Medica Transilvanica, volum 21, număr 2, 2016, CNCSIS indicativ: B+, indexată în baze de date internaționale: Index Copernicus, EBSCO, Ulrich's, Open J-Gate, Directory of Research Journal Indexing (DRJI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Genamics.

[http://www.amtsibiu.ro/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2877:surgical-treatment-of-cutaneous-melanoma-to-do-and-not-to-do&catid=51:nr-2-2016](http://www.amtsibiu.ro/index.php?option=com_content&view=article&id=2877:surgical-treatment-of-cutaneous-melanoma-to-do-and-not-to-do&catid=51:nr-2-2016)

2. **Alina Mariana Avram**; Olga Dana Simionescu; Mariana Costache; Mariana Grigore-Improving Melanoma Path Reports: the Importance of Histopathological Parameters in Diagnosis of Cutaneous Melanoma, *Maedica- a Journal of Clinical Medicine*, volume 10, number 3, 2015, ISSN: 1841-9038, e-ISSN: 2069-6116, ISSN-L: 1841-9038, CNCSIS Code: 751 | CNCSIS indicativ: B+  
<http://www.maedica.ro/improving-melanoma-path-reports-the-importance-of-histopathological-parameters-in-diagnosis-of-cutaneous-melanoma/>
  
3. **Alina Mariana Avram**, Veronica Dinu, Lavinia Clonția - Compararea ghidului național de diagnostic și tratament al melanomului cu ghidurile internaționale. Ce lipsește?, *Revista Medicală Română*, volumul LXII, numărul 2, paginile 143-149, 2015, ISSN: 1220-5478, eISSN: 2069-606X, ISSN-L: 1220-5478, Cod CNCS: 769, Creditare CNCS: categoria B+  
<http://rmj.com.ro/compararea-ghidului-national-de-diagnostic-si-tratament-al-melanomului-cu-ghidurile-internationale-ce-lipseste/>

### *III. Comunicări în cadrul unor manifestări științifice naționale*

1. **Alina Mariana Avram**, Olga Simionescu, Mariana Costache. *Erori în diagnosticul și tratamentul melanomului cutanat în România*”, Conferința Națională de Medicină de Familie, București, 25-28 martie 2015, prezentare orală

### *IV. Proiecte de cercetare-dezvoltare pe bază de contract/grant*

Cercetarea doctorală și postdoctorală prioritate a învățământului superior românesc (Doc-Postdoc). Numărul de identificare al contractului: POSDRU/159/1.5/S/137390. Beneficiar: Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București. Proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007 – 2013 Investește în oameni! Axa prioritară 1: Educația și formarea în sprijinul creșterii economice și dezvoltării societății bazate pe cunoaștere. Domeniul major de intervenție 1.5: Programe doctorale și post-doctorale în sprijinul cercetării.