

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DERMATO-VENEROLOGIE**

TEZĂ DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CĂLIN GIURCĂNEANU

Student-doctorand

NICHITA MIRELA

2019

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DERMATO-VENEROLOGIE

***CORELAȚII CLINICO-PATOLOGICE ÎN DIAGNOSTICUL CANCERELOR
DE PIELE***

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CĂLIN GIURCĂNEANU

Student-doctorand

NICHITA MIRELA

2019

CUPRINS

Introducere	5
Rezultate	10
Date generale	10
1. Carcinom bazocelular	10
2. Carcinom spinocelular	10
Date clinice	11
Date privind localizarea leziunilor	11
1.Carcinom bazocelular	11
2.Carcinom spinocelular	11
Date privind dimensiunea tumorală	12
1. Carcinom bazocelular	12
8.6.3.2.2. Carcinom spinocelular	13
8.6.3.2.3.Melanom malign	13
8.6.3.3. Date privind subtipul tumoral	13
8.6.3.3.1.Carcinom bazocelular	13
8.6.3.3.2. Carcinom spinocelular	14
8.6.3.3.3. Melanom malign	14
8.6.3.4. Date privind tipul rezecției și recidive	15
8.6.3.4.1. Carcinom bazocelular	15
8.6.3.4.2. Carcinom spinocelular	15
9. Expresia EGFR în carcinomul spinocelular.....	15
9.1.Context general și importanța problemei	15
9.2.Scopul lucrării și obiective specifice	16
9.3.Metodologie	16
9.4.Rezultate	17
9.4.1.Date generale	17
9.4.2. Date demografice	21
9.4.3. Date clinice	21
9.4.4.Date histologice	21
9.4.5. Corelații EGFR-parametri clinico-patologici.....	21

9.4.5.1.Reacția membranară la nivelul epiteliului nelezional	21
9.4.5.2.Reacția citoplasmatică la nivelul epiteliului nelezional	22
9.4.5.3. Reacția membranară la nivelul epiteliului tumoral	22
9.4.5.4. Reacție citoplasmatică intratumorală	22
8.7.Discuții.....	23
Bibliografie selectiva:	33

Introducere

Cancerul de piele este cel mai frecvent cancer în populația albă și reprezintă 1/3 din cancerele diagnosticate în întreaga lume. Incidența cancerelor de piele a crescut de 3-4 ori în ultimile decade și se află în continuă creștere, în contextul creșterii duratei de viață, îmbătrânirii populației și continuării comportamentelor de expunere la soare. Cancerele de piele reprezintă o povara semnificativă pentru sistemele de sănătate, cazurile avansate fiind asociate cu morbiditate, mortalitate și costuri medicale ridicate.

Cele mai frecvente cancere cutanate sunt carcinomul bazocelular, ce reprezintă 75 % din cazurile de cancer cutanat și carcinomul spinocelular care reprezintă 20% din cazurile de cancer cutanat, și deși melanomul reprezintă mai puțin de 5 % din cazurile de cancer cutanat, este responsabil de 75 % din decesele cauzate de cancerele cutanate.

Incidența carcinoamelor cutanate crește cu 3-6% în medie anual în Europa. Incidența carcinoamelor cutanate în populația albă din emisfera nordică este 25/100000 /an. Mortalitate cauzată de cancerele de piele este de 3,5/100000/ an, iar vârsta medie de diagnostic este 59 ani. Riscul de a dezvolta carcinom bazocelular pe durata vieții este de 30%, iar riscul de a dezvolta carcinom spinocelular variază între 7 și 11 %.

Incidența melanomului s-a triplat în ultimii 40 ani, fiind de 13 cazuri noi/100 000 locuitori/an în Uniunea Europeană. Mortalitatea cauzată de melanom este 2.2/100 000/an în Uniunea Europeană și a crescut cu 44% în ultimii 30 de ani, mortalitatea ridicată datorându-se potențialului ridicat de metastazare și rezistenței la terapia clasică. Vârsta medie de diagnostic este 53 ani, melanomul fiind cel mai frecvent cancer la femei între 25 și 30 de ani. Riscul de a dezvolta melanom pe durata vieții este de 1:59.

Cancerele de piele sunt o problemă importantă de sănătate publică. Costurile anuale totale (medicale și sociale) estimate (în SUA și Europa occidentală) sunt: cele cauzate de morbiditate 39.2 Milioane USD pentru melanom , 28.9 Milioane USD pentru epitelioamele cutanate, iar cele cauzate de mortalitate 3.3 Miliarde USD pentru melanom, 1,0 Miliarde USD pentru epitelioamele cutanate.

Depistarea precoce este principala metodă de reducere a morbidității, mortalității și costurilor

economice și sociale ale cancerelor cutanate. Date epidemiologice precise despre cancerele cutanate epiteliale (Non-Melanoma Skin Cancer NMSC) lipsesc la nivel European și internațional. NMSC nu este inclus în majoritatea registrelor de cancer existente. Datele epidemiologice privind melanomul sunt incluse în registrele de cancer. Zece țări Europene nu au registru populațional de cancer funcțional (inclusiv registru de melanom), iar registrele existente oferă informații limitate privind indicii de gravitate a tumorilor în momentul diagnosticului (indice Breslow pentru melanom, histo-tipuri NMSC)

Date preliminare și experiența clinică sugerează că în România o mare proporție din cancerele de piele, atât MM cât și NMSC sunt diagnosticate tardiv, în stadii avansate, cu morbiditate și mortalitate înaltă. În România se află în pregătire registrul național pentru cancerul de piele de către Societatea Română de Dermatologie. Obținerea unor date sistematice precise privind incidența, prevalența și stadiul bolii în momentul diagnosticului și particularitățile clinico-patologice ale tumorilor cutanate în România reprezintă o prioritate în vederea orientării strategiilor viitoare de prevenție primară și secundară și reducere a morbidității și mortalității asociate acestor cancere.

Această lucrare își propune să verifice proporția reală a cazurilor cu prognostic defavorabil și diagnosticate tardiv în România și posibilele cauze ale întârzierii diagnosticării, în vederea adoptării unei strategii de îmbunătățire a diagnosticului precoce.

Cancerul de piele este o problemă importantă de sănătate publică, fiind cel mai frecvent cancer în populația albă. Incidența lor a crescut de 3-4 ori în ultimele decade și se află în continuă creștere, în contextul creșterii duratei de viață, îmbătrânirii populației și continuării comportamentelor de expunere la soare. Conform datelor OMS 1/3 din cancerele diagnosticate în întreaga lume sunt cancer cutanate.

Principalele forme de cancer de piele sunt Melanomul și Non-melanoma skin cancer (NMSC, epitelioame cutanate). Melanomul malign (MM) reprezintă sub 5% din cazurile de cancer cutanat și este responsabil de 75% din decesele cauzate de cancerele de piele. Carcinomul bazocelular CBC este cea mai frecventă formă de cancer cutanat (75%), urmată de Carcinomul spinocelular CSC (20%).

Cancerle de piele reprezintă o povară pentru sistemele de sănătate, fiind asociate cu morbiditate, mortalitate și costuri medicale ridicate în cazurile avansate. Depistarea precoce este principală modalitate de reducere a morbidității, mortalității și costurilor economice și sociale ale

cancerelor cutanate.

Date epidemiologice precise despre cancerle cutanate epiteliale (Non-Melanoma Skin Cancer NM SC) lipsesc la nivel European si internațional. NMSC nu este inclus în majoritatea registrelor de cancer, iar în 10 țări europene registrele de cancer nu sunt funcționale (inclusiv registrul de melanom). O altă problemă importantă a registrelor existente este faptul că acestea oferă informații limitate privind indicii de gravitate (indicele Breslow pentru MM, subtipurile histologice pentru NMSC)

În România Registrul Național de Cancer nu este funcțional, de aceea nu există date sistematice despre epidemiologia și particularitățile clinic-patologice ale cancerului cutanat, cu excepția unor rapoarte izolate, monocentrice.

Datele preliminare și experiența clinică sugerează că în România o mare proporție din cancerle de piele, atât MM cât și NMSC sunt diagnosticate tardiv, în stadii avansate, cu morbiditate și mortalitate înaltă.

Obținerea unor date epidemiologice precise privind incidența, prevalența si gravitatea tumorilor cutanate în România reprezintă o prioritate în vederea orientării strategiilor viitoare de prevenție și tratament, și de alocare a fondurilor și resurselor necesare reducerii morbidității, mortalității și impactului socio-economic al acestor cancere.

La ora actuală se află în pregătire registrul national al cancerelor de piele (Societatea Română de Dermatologie).

Teza de fata este structurata in doua parti principale. Parte generala trateaza detaliat caracteristicile epidemiologice, etiopatogenia, aspectele clinice, de diagnostic si tratament, precum si evolutia si prognosticul principalelor forme de cancere cutanate, si anume melanomul si NMSC.

Partea speciala a tezei descrie scopul, materialele si metodele si rezultatele studiului personal. Acesta reprezintă un studiu multicentric și interdisciplinar al tabloului epidemiologic și clinico-patologic al cancerelor de piele inregistrate într-o rețea de centre de referinta, , cu relevanta pentru estimarea situatiei naționale. Este un studiu retrospectiv sistematic, pe o perioada de 5 ani, din perspectiva clinică și patologică a cazurilor de cancer de piele confirmate histopatologic în rețeaua centrelor de anatomie patologică a Spitalului Universitar de Urgență Elias și a Spitalul Universitar de Urgență Militar Central Dr. Carol Davila, centre de referinta pentru diagnosticul si tratamentul tumorilor cutanate primare.

Obiectivul studiului a fost obținerea de date sistematice despre numărul de cazuri de cancere de piele confirmate histopatologic, tipurile tumorale, stadiul patologic la diagnostic, indicii de gravitate (indice Breslow melanom, tipare histopatologice a NMSC) și markerii de prognostic în cele două centre de referință din București, precum și dinamica acestora pe parcursul perioadei studiate. De asemenea, s-a avut în vedere și obținerea de date sistematice despre modul de raportare și circuitul diagnostic al cancerelor de piele în teritoriul de referință studiat. Datele obținute sunt în premieră la această scală, și prezintă semnificație informativă ridicată pentru estimarea situației epidemiologice la nivel național, precum și pentru formularea unor linii de acțiune pentru îmbunătățirea diagnosticării precoce și prevenției acestor tumori.

Au fost analizate cazurile confirmate histopatologic de: melanom (tumoră primară/metastază), carcinom bazocelular și carcinom spinocelular (conform clasificării OMS a Tumorilor 2006) în perioada 2011-2015 în centrele incluse în studiu.

Sursele de date au fost reprezentate de foile de observație și buletinele histopatologice cu diagnostic de cancer cutanat întocmite de laboratoarele de anatomie patologică ale Spitalului Universitar de Urgență Elias și ale Spitalului Universitar de Urgență Militar Central Dr. Carol Davila – centre universitare și medicale de referință națională, cu un procent mare de populație deservită.

S-a efectuat analiza raportării histopatologice, corelații clinico-patologice și analiza statistică a datelor. Pentru cancerele cutanate epiteliale au fost urmărite următoarele elemente de raportare histopatologică, stadializare și clasificare prognostică specificate în ghidurile actuale de bună practică Europene și internaționale: subtipul histologic, grosimea tumorală, tipul exciziei, nivelul de invazie, gradul de diferențiere al carcinoamelor spinocelulare și bazocelulare. Suplimentar au fost evaluați markeri experimentali de prognostic cum ar fi EGFR. În cazul melanoamelor s-au urmărit: indicele Breslow, nivelul de invazie Clark, prezența ulcerărilor, indicele mitotic, subtipul histopatologic, prezența microsateliților, marginile de rezecție laterală, marginile de rezecție în profunzime.

Analiza statistică a fost realizată, utilizând programele Microsoft Excel și SPSS®. Rezultatele descriptive au fost raportate ca procente, medii, deviații standard și mediane. S-a utilizat testul Chi-square, Students T-Test și analiza regresiei logistice pentru odds ratio.

Au fost urmărite următoarele etape: elaborarea bibliografiei și documentației științifice, colectarea datelor histopatologice : analiza/bilanțul procesului de colectare, identificarea

obstacolelor în colectarea datelor complete și ajustarea în conformitate a protocolului de colectare, constituirea bazei de date clinico-patologice a studiului, asigurarea confidențialității și a protecției bazei de date, data clining/analiza bazei de date pentru eliminarea înregistrărilor invalide, analiza statistică a bazei de date conform parametrilor stabiliți (analiza statistică descriptivă și compararea loturilor de pacienți cu tumori avansate vs incipiente din punct de vedere al variabilelor identificate).

Rezultatele obținute sunt următoarele: estimarea în premieră a ratelor de incidență și a particularităților clinico-patologice a principalelor forme de cancer de piele confirmate histopatologic pe o durată de 5 ani în arealul studiat, cu perspective de extrapolare la nivel național; estimarea stratificării din punct de vedere al stadiului patologic la diagnostic al cancerelor cutanate diagnosticate în aceasta perioadă; caracterizarea modului de raportare diagnostică a cancerelor de piele din perspectiva armonizării cu recomandările actuale Europene și internaționale, identificarea modelului optim de intervenție pentru colectarea eficientă a datelor, în perspectiva structurării registrului de cancer cutanat aflat în curs de dezvoltare. Elementele de noutate și excelență ale studiului snt reprezentate de :

1. Temă de actualitate în cercetarea internațională și europeană. Cancerul și cancerul de piele sunt teme prioritare în Uniunea Europeană [7]; Evidența epidemiologică a NMSC, registrele de cancer, depistarea precoce sunt teme actuale [8]
2. Temă de mare necesitate în România: România este printre puținele țări din Europa fără registru de cancer național funcțional, datele sistematice despre epidemiologia și caracteristicile clinico-patologice ale cancerelor de piele sunt absente, diagnosticul în stadii avansate e o problemă, informațiile privind factorii de risc și motivele întârzierii diagnostice lipsesc, dar sunt de maximă necesitate pentru a putea elabora orice strategie de combatere a cancerelor cutanate
3. Caracter interdisciplinar (dermatologie, oncologie, histo-patologie, epidemiologie, statistică medicală, sănătate publică)
4. Abordare sistematică, pornind de la diagnosticul histo-patologic al situației epidemiologice, evitând abordarea monocentrică, pe toate cele 3 tipuri principale de cancer cutanat
5. Amploare mare a datelor studiate- în premieră națională un studiu la aceasta scală (studiu retrospectiv pe 5 ani, cu grad mare de acoperire a cazuisticii prin includerea a 2 centre principale de diagnostic al cancerelor de piele)

Rezultate

Date generale

Lotul studiat a fost alcătuit din 2494 de pacienți, dintre care 70.53% (1759 cazuri) au fost diagnosticați cu carcinom bazocelular, 16.35% (408 cazuri) –carcinom spinocelular și 13.12% cazuri de melanom malign (327 cazuri).

1. Carcinom bazocelular

Un total de 1759 pacienți diagnosticați cu CBC în perioada de timp menționată au fost incluși în acest studiu. Dintre cei 1759 pacienți, 1005 (57.13%) au fost bărbați și 754 (42.86%) au fost femei raportul pe sexe (M/F) fiind 1.33. Vârsta pacienților cu carcinom bazocelular la momentul diagnosticului a variat între 20 și 99 de ani, vârsta medie fiind 68.87 ± 12.452 ani. Observăm o creștere a numărului de cazuri de carcinom bazocelular odată cu înaintarea în vârstă, frecvența cea mai mare întâlnindu-se în decadele VI-VII.

2. Carcinom spinocelular

Un total de 408 carcinoame spinocelulare au fost diagnosticate și tratate în perioada 2011-2015 în centrele de referință menționate. 60.3% din cazurile de CSCc au fost înregistrate la bărbați, 39.7% la femei, cu un raport de 3:2 în favoarea sexului masculin. Vârsta pacienților cu carcinom spinocelular în momentul diagnosticului a fost cuprinsă între decadele III și X de viață, vârsta minimă fiind de 34 de ani, iar maximă 101. Numărul cazurilor de carcinom spinocelular crește odată cu înaintarea în vârstă, cu un număr maxim de cazuri în decada a VII-a.

3. Melanom malign

Un total de 327 de cazuri de melanoame au fost diagnosticate și tratate în perioada 2011-2015 în centrele de referință menționate cu un raport pe sexe de 1.109 F:B.

Vârsta pacienților cu melanom în momentul diagnosticului a variat între 21 și 94 de ani, cu o medie de 57.71 ± 15.022 de ani. S-a observat o creștere a numărului de cazuri, odată cu înaintarea în vârstă. Numărul maxim de cazuri regăsindu-se între decada V și VII de viață, . În seria noastră de cazuri au fost înregistrare 14 melanoame la pacienții tineri, cu vârsta sub 30 de ani.

Date clinice

Date privind localizarea leziunilor

1.Carcinom bazocelular

Majoritatea CBC din seria noastră de cazuri au fost localizate în regiunea capului și gâtului, cu un număr total de 1288 cazuri, reprezentând 77.2%. A doua cea mai frecventă localizare anatomică a CBC a fost trunchiul cu 297 de cazuri, reprezentând 17.8% din cazuri, urmat de membrele inferioare (50 cazuri - 3%) și membrele superioare (34 cazuri - 2%).

Analizând graficul de distribuția a cazurilor de carcinom bazocelular în funcție de localizare și sex, se constată conform testului **Pearson Chi-Square** că ponderea localizărilor raportate pe sexe este aproximativ egală, diferențele înregistrate nefiind semnificative statistic ($p=0.619$). Regiunea capului și gâtului reprezintă cea mai frecventă localizare a CBC la ambele sexe.

Dintre CBC localizate la nivelul extremității cefalice, cele mai multe au fost localizate la nivel nazal 283 de cazuri (22%) și în regiunea malară 209 cazuri (16.2%). Numărul cel mai mic de cazuri de CBC s-au dezvoltat la nivelul șanțului nazogenian (30 cazuri – 2.3%).

2.Carcinom spinocelular

Majoritatea cazurilor de CSCc (284 de cazuri) au fost localizate la nivelul capului și gâtului, reprezentând 75.9%. A doua cea mai frecventă localizare anatomică a CSCc a fost trunchiul 13.6% (51 de cazuri). Numărul cel mai mic de cazuri de CSCc a fost localizat la nivelul membrelor inferioare (19 cazuri), reprezentând 5.1% din cazuri. Aceeași proporție regăsindu-se la nivelul membrelor superioare (5.3%), cu un număr de 20 de cazuri.

Atât la femei, cât și la bărbați majoritatea CSc apărute la nivelul extremității cefalice au fost localizate la nivel labial și malar.

Analizând distribuția cazurilor de carcinom spinocelular în funcție de vârstă, constatăm că prevalența CSc-ul localizat la nivelul extremității cefalice crește odată cu înaintarea în vârstă, prevalența maximă regăsindu-se în decada VI de viață. Testul **Pearson Chi-Square** a observat existența unor diferențe semnificative între grupuri ($p<0.001$), iar testele Z cu corecție **Bonferroni** au arătat că în privința CSc localizat la **nivel auricular și periauricular**, localizarea la pacienții

cu vârsta între 80-89 de ani (21.2%) sau mai mare sau egală cu 90 de ani (18.2%) este semnificativ mai mare comparativ cu localizarea la pacienții cu vârsta între 60-69 de ani (0%) sau mai mică de 50 de ani (0%).

3. Melanom malign

În seria noastră de cazuri cele mai multe melanoame s-au dezvoltat la nivelul trunchiului (130 de cazuri – 46.8%). La nivelul membrelor distribuția a fost egală (60 de cazuri – 21.6% la nivelul membrelor superioare și 60 de cazuri – 21.6% la nivelul membrelor inferioare). Cea mai rară localizare a melanomului malign a fost regiunea cefalică (28 de cazuri – 10.1%).

În ceea ce privește distribuția cazurilor de melanom în funcție de localizare și vârstă, testul **Pearson Chi-Square** a arătat faptul că diferențele observate între grupuri nu sunt semnificative ($p=0.052$), astfel că vârsta pacienților nu a influențat semnificativ localizarea melanoamelor. Se observă faptul că: în grupul localizărilor de la nivelul capului și gâtului, cele mai frecvente au fost la pacienții cu vârsta între 70-79 de ani (32.1%) și 60-69 de ani (28.6%), în grupul localizărilor de la nivelul trunchiului, cele mai frecvente au fost la pacienții cu vârsta între 60-69 de ani (30.8%) și 50-59 de ani (26.9%), iar la nivelul membrelor superioare/inferioare localizarea cea mai frecventă a fost la pacienții cu vârsta între 60-69 de ani (23.3% membre superioare / 28.3% membre inferioare), urmată apoi de pacienții cu vârsta între 50-59 de ani (18.3% membre superioare/ 23.3% membre inferioare).

Date privind dimensiunea tumorală

1. Carcinom bazocelular

În seria de cazuri cu carcinom bazocelular diametrul tumoral a variat între 0,1cm și 9 cm, cu diametrul mediu de 1.47 ± 1.01 cm la femei și 1.56 ± 1.14 cm la bărbați, diferențele observate între sexe nefiind semnificative statistic, conform testului **Mann-Whitney U** ($p=0.251$). 44.7% din cazuri au avut diametrul tumoral ≤ 1 cm, 36.5% din cazuri au avut diametrul cuprins între 1 cm și 2 cm. Carcinoame bazocelulare, cu diametrul mai mare de 3 cm au reprezentat 5.8% din numărul total de cazuri incluse în studiu.

8.6.3.2.2. Carcinom spinocelular

În seria de cazuri cu carcinom spinocelular diametrul maxim al tumorii a variat de la 0,1-11,5 cm. 40.7% dintre CSCc au avut diametrul maxim ≤ 1 cm în momentul diagnosticului.

Diametrul tumorii nu e influențat de sexul pacienților. Se constată conform distribuției generale a diametrului tumoral că majoritatea pacienților au diametrul tumoral sub 1.1 cm, atât femei (46.1%) cât și bărbați (36.8%), cazuri frecvente de asemenea înregistrându-se la pacienții cu diametrul tumoral între 1.1-2 cm, femeile fiind 21.6% din totalul femeilor și bărbații 32.6% din totalul bărbaților cu CSc.

Comparând valoarea medie a diametrului tumoral a pacienților cu carcinom spinocelular raportată la categoria de vârstă și sex, se observă că în toate categoriile de vârstă, valoarea diametrului tumoral raportată la sex nu a diferit semnificativ statistic, conform testelor **Mann-Whitney U** ($p > 0.05$). Cele mai mari valori ale diametrului tumoral au fost înregistrate la femeile cu vârsta sub 50 de ani (2.825 ± 4.12 cm) și peste 90 de ani (2.933 ± 0.901 cm), în timp ce la bărbați, cele mai mari valori au fost înregistrate la bărbații cu vârsta între 80-89 de ani (2.273 ± 1.453 cm) și peste 90 de ani (3.33 ± 1.154 cm), diferențele observate fiind nesemnificative statistic.

8.6.3.2.3. Melanom malign

Datele privind dimensiunea tumorală, au fost disponibile în 214 cazuri. Diametrul mediu tumoral, în momentul diagnosticului fost de 1.777 cm, cu un minim de 0,2 cm și un maxim de 9 cm. Cele mai multe melanoame au avut diametrul cuprins între 0.6 și 2 cm.

Diametrul tumorii nu e influențat de sexul pacienților. Se constată conform distribuției generale a diametrului tumoral că majoritatea pacienților au diametrul tumoral între 0.6-1 cm, atât femei (31.2%) cât și bărbați (17.6%), cazuri frecvente de asemenea înregistrându-se la pacienții cu diametrul tumoral între 1.1-1.5 cm.

8.6.3.3. Date privind subtipul tumoral

8.6.3.3.1. Carcinom bazocelular

Examinarea histopatologică, a arătat că subtipul cel mai frecvent de CBC a fost cel ulcerat

cu un număr total de 601 cazuri (45.6%), urmat de subtipul nodular simplu cu un număr de 224 de cazuri (17%) , superficial cu un număr de 165 de cazuri (12.5%) și adenoid chistic 145 de cazuri (11%). Cele mai rar întâlnite subtipuri histopatologice au fost : vegetant 1 caz (0.1%), morfeiform și keratozic, câte 3 cazuri fiecare (0.2%) și pigmentat 8 cazuri (0.6%).

Vârsta și sexul nu au modificat ponderea unor anumite tipuri de carcinom bazocelular.

Examinarea histopatologică a invaziei în profunzime a carcinoamelor bazocelulare, a arătat că invazia este prezentă la doar 33.6% din cazuri – 366 cazuri, în condițiile în care doar pentru 61.9% din toate cazurile de carcinom bazocelular au existat date cu privire la evidențierea invaziei în profunzime.

Vârsta pacienților care au carcinom bazocelular nu a influențat invazia tumorală în profunzime.

8.6.3.3.2. Carcinom spinocelular

În seria de cazuri de carcinoame spinocelulare cel mai frecvent subtip histopatologic a fost CSC invaziv (191 cazuri – 46.8%), urmat de CSC keratinizat (95 de cazuri – 23.3%) și Bowen(83 de cazuri – 20.3%).

Analizând buletinele histopatologice, s-a constatat că cel mai frecvent grad histologic în seria noastră de cazuri a fost G2 (moderat diferențiat - 105 cazuri – 32%) urmat de G1 (bine diferențiat -94 de cazuri – 28.7%) și forma in situ cu 85 de cazuri – 25.9%. Cele mai puține cazuri au fost de CSCc G3 (slab diferențiat - 44 de cazuri – 13.4%).

8.6.3.3.3. Melanom malign

Informații referitoare la subtipul histologic au fost disponibile în 258 de cazuri. Dintre acestea 230 au fost tumori primare, iar 27 cazuri au reprezentat metastaze cutanate de melanom. Dintre tumorile primare, cel mai frecvent subtip histologic a fost cel nodular (93 de cazuri – 40.4%), urmat de subtipul extensiv în suprafață (78 de cazuri – 33.9%) și melanom in situ (27 de cazuri - 11.7%). În seria noastră a fost un singur caz de melanom acromic (0.4%) și un singur caz de melanom cu regresie completă (0.4%). Alte subtipuri histologice de melanom întâlnite: melanon

papilomatos (16 cazuri – 7%), melanom acral (10 cazuri – 4.3%) și lentigo malign (4 cazuri – 1.7%).

Subtipurile histologice au avut distribuții aproximativ egale pentru ambele sexe cu o ușoară preponderență la sexul feminin a melanomului in situ (17F:10M), a subtipului nodular (48F:45M) și acral (8F:2M). Subtipul papilomatos a avut o prevalență ușor mai mare la sexul masculin (7F:9M).

8.6.3.4. Date privind tipul rezecției și recidive

8.6.3.4.1. Carcinom bazocelular

Date privind tipul tumorii (primară/recidivă) au fost disponibile în 1354 din cazurile de CBC incluse în studiu. Dintre acestea 4.28% au fost recidive (58 de cazuri), restul fiind tumori primare.

97.84% din cazurile de CBC incluse în studio au fost excizate chirurgical. Pentru 2.16% din cazuri s-a practicat biopsie în scopul stabilirii diagnosticului.

8.6.3.4.2. Carcinom spinocelular

95.35% din CSCc din seria noastră de cazuri au fost excizate chirurgical. 4.65 % din CSCc au fost supuse biopsiei excizionale în scopul stabilirii diagnosticului prin examen histopatologic. Dintre cazurile supuse biopsiei excizionale 6.2% au prezentat excizie completă

Pentru CSCc excizate chirurgical, au fost obținute margini libere de celule tumorale în 79.1% din cazuri. Re-excizia a fost practică în cazurile cu margini pozitive.

9. Expresia EGFR în carcinomul spinocelular

9.1.Context general și importanța problemei

Carcinomul spinocelular (CSC) este al II-lea cel mai frecvent cancer de piele după carcinomul bazocelular. Majoritatea CSC-urilor sunt tratate chirurgical și/ sau prin radioterapie. Există însă forme agresive de carcinoame spinocelulare , cu metastaze loco-regionale sau la distanță, care pot genera probleme terapeutice- eficiența chimioterapiei fiind inconstantă în CSC metastatic.

Apariția terapiilor moleculare țintite, adresate unor căi de semnalizare intracelulară ridică un interes particular. Utilizarea acestor terapii în CSC metastatic ar putea crește supraviețuirea și îmbunătăți prognosticul și calitatea vieții la pacienții cu CSC metastatic.

EGFR-ul prezintă o supraexpresie sau o activitate aberantă în majoritatea tumorilor, inclusiv în cancerele de cap și gât [3]. În prezent au fost dezvoltate strategii de blocare a EGFR-ului prin anticorpi anti EGFR (ex: Cetuximab, Panitumumab) , care blochează domeniul extracelular al receptorului și împiedică legarea liganzilor sau prin mici molecule inhibitoare EGFR (ex: erlotinib, gefitinib), care blochează activitatea tirozin kinazelor și prin urmare activarea căilor de semnalizare, responsabile de creșterea tumorală [4,5].

9.2.Scopul lucrării și obiective specifice

Scopul acestui studiu a fost obținerea datelor privind expresia EGFR-ului în carcinomul spinocelular cutanat

Obiective:

- Aprecierea expresiei EGFR în carcinomul spinocelular cutanat
- Analiza comparativă a expresiei EGFR în epiteliu tumoral versus epiteliu non-lezional
- Date privind localizarea EGFR-ului în celulele tumorale (membrană/ citoplasmă)
- Corelații dintre expresia EGFR și parametrii clinico-patologici (vârstă, sex, localizare, dimensiune și invazie tumorală)

9.3.Metodologie

Am realizat un studiu retrospectiv, pe 19 probe histopatologice cu diagnostic anatomopatologic de carcinom spinocelular din Spitalul Unversitar de Urgență Elias, București.

Protocolul de studiu este în conformitate cu prerogativele etice ale Declarației de la Helsinki din 1975, respectând în aceeași măsură și standardele Good Clinical Practice (GCP).

Surse de date:

1. Laboratoarul de anatomie patologică al Spitalului Unversitar de Urgență Elias, București
2. Dosarele medicale din baza de date a Clinicii de Dermato-Oncologie Elias

Criterii de includere în lot:

- Diagnostic de carcinom spinocelular confirmat histopatologic
- Prezența probei histopatologice
- Acceptarea de a participa în studiu prin semnarea formularului de consimțământ informat, prezent în foaia de observație, de către pacienți sau reprezentanții legali ai acestora.

Tipul de date analizate:

Din dosarele medicale ale pacienților și buletinele histopatologice ale pacienților incluși în studiu au fost prelucrate următoarele date: Vârsta, Sexul, Diagnosticul, Data diagnosticului, Dimensiuni tumorale apreciate clinic, Diametrul tumoral maxim apreciat clinic, Localizarea tumorii, Tipul tumorii: primară/recidivă, Subtipul histologic, Gradul de diferențiere histologică, Invazia tumorală, Prezența/absența ulcerăției.

19 probe , cu diagnostic histopatologic de carcinoma spinocelular au fost trimise la laboratorul de anatomie patologică a Institutului național Victor Babeș, București pentru examen imuno-histochimic.

Colaborări în cadrul cercetării:

Catedra de epidemiologie și statistică medicală a UMF Carol Davila

Laboratorul de histo-patologie al Spitalului Universitar de Urgență Elias, București

Clinica de Dermato-oncologie Elias

9.4.Rezultate**9.4.1.Date generale**

Pentru acest studiu au fost selectate 19 de probe histopatologice cu diagnostic de carcinom spinocelular. Datele primite de la laborator au fost introduse în Tabel.I.

NR CRT.	LOCALIZAR E	REACTIE MEMBRANARA	REACTIE CITOPLASMATICA	OBSERVATII
1	<i>epiteliu non-lezional</i>	completa, intensa, in 2/3 bazale epiderm	moderata, granulara, focala	
	<i>tumora</i>	completa, intensa (atat la periferie, cat si in centrul tumoral)	difuza moderata + focal granulara, intensa	Granulatii fine si granulatii mari
2	<i>epiteliu non-lezional</i>	cvasicompleta, intensa, in 1/3 bazala epiderm + la niv foliculilor pilosi pana la 2/3 bazale	0	
	<i>tumora</i>	cvasicompleta, intensa	0	fara reactie in centrul tumoral
3	<i>epiteliu non-lezional</i>	completa, slaba, in 2/3 bazale epiderm	difuza, slaba, in 1/3 bazala epiderm	
	<i>tumora</i>	cvasicompleta, slaba	0	fara reactie in centrul tumoral
4	<i>epiteliu non-lezional</i>	completa, slaba, in 2/3 bazale epiderm	difuza, in 1/3 bazala epiderm	
	<i>tumora</i>	completa, slaba	slaba, difuza, in periferia tumotala	centrul tumoral cu reactie membranara f slaba
5	<i>epiteliu non-lezional</i>	completa, slaba, in toata grosimea epidermului	0	
	<i>tumora</i>	completa, moderata, difuza	0	
6	<i>epiteliu non-</i>	nu exista pe lama		

	<i>lezional</i>			
	<i>tumora</i>	completa, slaba	0	fara reactie in centrul tumoral
7	<i>epiteliu non-lezional</i>	completa, slaba, in 1/3 bazala epiderm	0	
	<i>tumora</i>	completa, moderata	focala, moderata, fin granulara	fara reactie in centrul tumoral
8	<i>epiteliu non-lezional</i>			
	<i>tumora</i>			
9	<i>epiteliu non-lezional</i>	0	focala, slaba, fin granulara	
	<i>tumora</i>	0	0	
10	<i>epiteliu non-lezional</i>	incompleta, slaba, focala, in 1/3 bazala	0	
	<i>tumora</i>	cvasicompleta, slaba, difuza SAU DOAR LA NIVELUL DESMOZOMILOR?		
11	<i>epiteliu non-lezional</i>	incompleta, slaba, in 1/3 bazala epiderm + reactie completa, intensa, la niv foliculilor pilosi	focala, slaba	
	<i>tumora</i>	incompleta, slaba	0	fara reactie in centrul tumoral
12	<i>epiteliu non-lezional</i>	incompleta, slaba, in 1/3 bazala epiderm	0	
	<i>tumora</i>	completa, moderata	0	fara reactie in centrul tumoral

13	<i>epiteliu non-lezional</i>	incompleta, slaba, in 1/3 bazala epiderm	0	
	<i>tumora</i>	incompleta, moderata	focala	fara reactie in centrul tumoral
14	<i>epiteliu non-lezional</i>	0	0	
	<i>tumora</i>			
15	<i>epiteliu non-lezional</i>	incompleta, slaba, in 2/3 bazale epiderm	0	
	<i>tumora</i>	incompleta, moderata, difuza	difuza, slaba	
16	<i>epiteliu non-lezional</i>	incompleta, moderata, difuza in 1/3 bazala epiderm + focala in 2/3 medie epiderm	0	
	<i>tumora</i>	incompleta, slaba, difuza	0	
17	<i>epiteliu non-lezional</i>	focala, slaba, in 2/3 bazale epiderm	slaba, in 1/3 bazala epiderm	
	<i>tumora</i>	incompleta, moderata	0	fara reactie in centrul tumoral
18	<i>epiteliu non-lezional</i>	completa, moderata, in 1/3 bazala epiderm	0	
	<i>tumora</i>	completa, intensa la periferia tumorală + completa, slaba in centrul tumoral		
19	<i>epiteliu non-lezional</i>	completa, slaba, in 2/3 bazale epiderm	0	
	<i>tumora</i>	slaba, la periferia		fara reactie in

		tumorală		centrul tumoral
--	--	----------	--	--------------------

Tabel.I Profilul expresiei EGFR în epiteliu nonlezional și în tumoră , la pacienți cu diagnostic histopatologic de carcinom spinocelular

9.4.2. Date demografice

Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 64-96 de ani , cu vârsta medie de 74.28 ± 8.85 ani. Distribuția pe sexe a fost aproximativ egală,

9.4.3. Date clinice

Date privind localizarea tumorii au fost disponibile în 16 cazuri. Dintre acestea 12 (75%) au fost localizate la nivelul extremității cefalice (cele mai multe la nivelul buzei inferioare - 4 cazuri (33.3%), 2 cazuri la nivel genital (12.5%) și câte 1 caz la nivelul membrelor (6.3%). Dimensiunile tumorale au fost cuprinse între 0,3 cm-3 cm.

9.4.4.Date histologice

Dintre cele 18 probe incluse în studiu, 9 au fost moderat diferențiate (50%) , 7 bine diferențiate (38.9%) și 2 slab diferențiate (11.1%),

9.4.5. Corelații EGFR-parametri clinico-patologici

9.4.5.1.Reacția membranară la nivelul epitelului nelezional

Dintre cele 18 probe examinate, reacția membranară în epiteliul nelezional a fost prezentă în 15 cazuri (83.3%). Dintre acestea, 8 au prezentat reacție membranară completă în epiteliul nelezional (2 cazuri cu reacție intensă, 2 cu reacție moderată și 4 cu reacție slabă), 6 au prezentat reacție membranară incompletă în epiteliul nelezional (1 caz cu reacție moderată și 5 cazuri cu reacție slabă) și 1 caz a prezentat reacție membranară focală, slabă în epiteliul nelezional, conform **Tabel I.**

9.4.5.2. Reacția citoplasmatică la nivelul epiteliului nelezional

Reacția citoplasmatică la nivelul epiteliului nelezional a fost observată în 5 dintre probele examinate (27.8%). Dintre acestea, 1 caz a prezentat reacție difuză (20%) și 4 reacție focală (1 caz cu reacție focală moderată și 3 cazuri cu reacție focală slabă).

9.4.5.3. Reacția membranară la nivelul epiteliului tumoral

Reacția membranară în tumoră a fost observată în 16 din cele 18 cazuri studiate (88.9%). Dintre acestea 10 au prezentat reacție membranară intratumorală completă (în 4 cazuri intensă, în 3 cazuri moderată și în 3 cazuri slabă) și 6 au prezentat reacție membranară intratumorală incompletă (moderată în 3 cazuri și slabă în 3 cazuri), conform **Tabel I**.

9.4.5.4. Reacție citoplasmatică intratumorală

Reacția citoplasmatică intratumorală a fost observată în 5 dintre cazurile examinate. Dintre acestea, 3 au prezentat reacție citoplasmatică intratumorală difuză (2 dintre ele reacție slabă și 1 reacție moderată) și 2 cazuri au prezentat reacție citoplasmatică intratumorală focală, conform **Tabel I**.

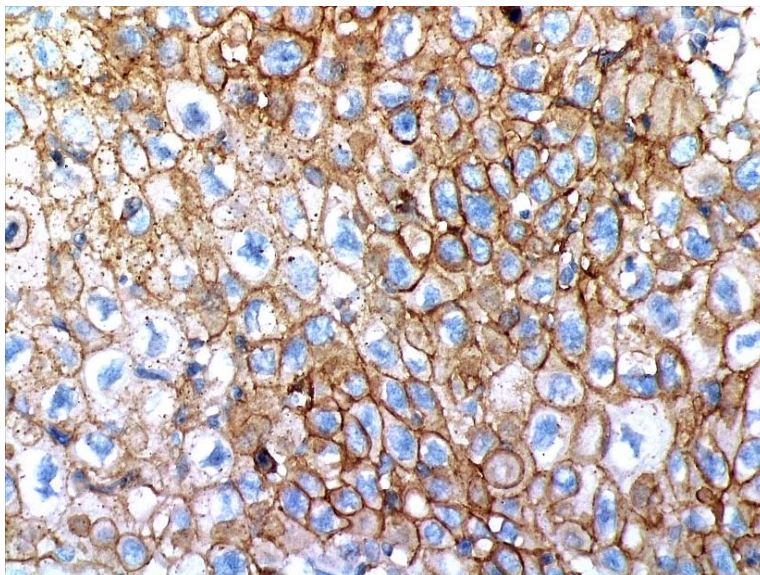


Fig.1. Colorație imunohistochimică EGFR (40X). Fragment de carcinom scuamos în colorație imunohistochimică EGFR, cu reacție membranară completă, intensă și slabă citoplasmatică (sunt aspecte granulare artefactuale).

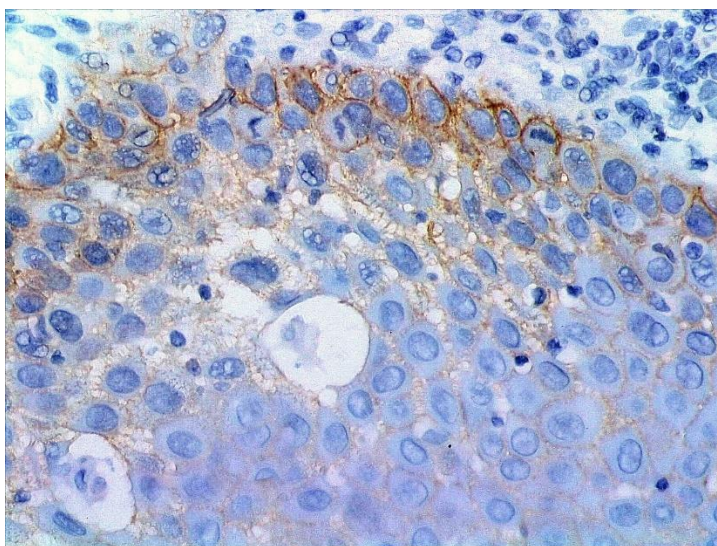


Fig.2. Colorație imunohistochimică EGFR (40X). Fragment din carcinom scuamos în colorație EGFR, cu reacție membranară incompletă, slabă/ moderată, la periferia tumorii.

8.7.Discuții

În concordanță cu datele disponibile din literatura de specialitate, CBC a fost cel mai frecvent tip de cancer diagnosticat în studiul nostru în perioada 2011-2015, reprezentând aproximativ 71% din toate carcinoamele cutanate.

În studiul nostru, am observat o predominanță a CBC la bărbați (57%) față de femei (43%), raportul pe sexe (M/F) fiind de 1,33. O serie de studii anterioare a raportat o frecvență mai mare a CBC la bărbați față de femei și au atribuit această predilecție expunerii ocupaționale și recreaționale mai mare la radiația ultravioletă [3, 4-8]. Mai mult, în afara expunerii la radiația ultravioletă, și alți factori de risc cum ar fi factorii genetici, fototipul deschis, expunerea la substanțe chimice toxice, radiații ionizante, imunosupresie, iritație cronică, inflamație cronică, joacă roluri importante în dezvoltarea acestui tip de cancer [3].

Vârsta medie la diagnostic a fost mai mare la bărbați (69,6 ani) față de femei, ne semnificativ statistic, conform Fig.5. Deși CBC poate apărea la orice vârstă, de obicei afectează vârstnicii, în majoritatea cazurilor apărând după vârsta de 50 de ani [3, 9-10]. Aceasta se datorează

mai ales efectelor cumulative a expunerii la soare care conduc la alterarea ADN-ului [3, 12] și scăderii supravegherii imune și capacității ADN-ului de regenerare odată cu creșterea vârstei [11].

Diametrul tumorilor a fost cuprins în intervalul 0,1 – 9 cm, diametrul mediu fiind mai mare la bărbați ($1,56 \pm 1,14$) față de femei ($1,47 \pm 1,01$). Această diferență poate fi explicată prin atenția crescută a femeilor la problemele de piele, în special în regiunea capului și gâtului, ceea ce le face să caute sfatul medicului mai repede decât bărbații.

Caracterizarea histopatologică a CBC este esențială pentru stabilirea prognosticului și planificarea tratamentului. Cum era de așteptat, CBC nodulo-ulcerativ a fost cel mai frecvent subtip la pacienții noștri (62,56 %), urmat de subtipul superficial (12,52 %), subtipul adeno-chistic (11 %), subtipul infiltrativ (7,89 %) și subtipul metatipic (4,85 %). Subtipurile morfeiform și infiltrativ au fost detectate și la grupe de vârstă mai mici, iar testul a aratat că diferențele între grupuri nu au fost semnificative, adică vârsta nu a modificat ponderea unor anumite tipuri HP, conform Fig. 72. Frecvența subtipurilor histopatologice de CBC nu a fost diferită semnificativ între bărbați și femei, așa cum este ilustrat și în Fig. 73.

În privința potențialului invaziv al CBC, cele mai multe tumori din studiul nostru s-au extins în dermul profund, în timp ce 1.8% s-au extins în hipoderm și 1.7% din CBC au invadat musculatura subiacentă., conform Fig 74. Invazia perineurală a fost observată doar în 0.6% din cazuri, după cum arată Fig. 74. Majoritatea CBC invazive în profunzime au fost prezente la pacienții de peste 60 de ani, conform Fig. 75, totuși unele tipuri de invazie sunt mai frecvente la pacienții de peste 70 de ani. Niciun CBC metastatic nu a fost diagnosticat în perioada menționată în studiul nostru.

Discutii-CSC

În concordanță cu datele de incidență disponibile, CSCc a fost al doilea cel mai frecvent cancer de piele diagnosticat în studiul nostru pe o perioadă de 5 ani, însumând 408 cazuri, reprezentând 16% din lotul de 2495 de cazuri de pacienți cu cancer de piele.

În seria noastră de cazuri, CSCc a afectat în măsură mai mare bărbații decât femeile, cu un raport pe sexe (M/F) de 3/2 (60% - bărbați, 40% - femei). Acest fapt este în concordanță cu rezultatele din studiile anterioare, care raportau o frecvență de 2-3 ori mai mare a CSCc la bărbați față de femei și care explicau această predilecție pentru sexul masculin prin expunerea UV

cumulativă de-a lungul vieții mai mare la bărbați (în special expunerea ocupațională) și mai puțin prin expunerea profesională la alți factori, ca funingine, uleiuri sau gudroane [13,14]. O primă estimare a factorilor de risc la pacienții cu cancer de piele non-melanocitar din România a fost realizată în grupul nostru [15].

CSCc este o boală a vârstnicilor, vârsta tipică la diagnostic fiind de 70 ani [13]. Incidența CSCc crește marcat odată cu vârsta. După vârsta de 75 ani, incidența CSCc este de 50-300 ori mai mare decât cea la indivizi cu vârsta mai mică de 45 ani [16,17]. Acest fapt se datorează în mare parte efectelor cumulative ale expunerii la UV. Radiația UV este un carcinogen complet, ce induce modificări la nivelul ADN-ului prin producția de dimeri de pirimidine, rezultând în mutații ale genei de supresie tumorală p53 și alterări ale unor factori ce reglează apoptoza (Bcl-2, Bcl-XL, BAG 1) [13]. Aceste modificări genetice, împreună cu perturbarea răspunsului imun cutanat la prezența celulelor tumorale produse tot de expunerea la radiații UV, duc la apariția cancerului de piele. Asemenea markeri genetici ar putea, în viitor, să fie folosiți ca indicatori ai evoluției bolii și răspunsului la tratament [18].

Diametrul tumorii a variat între 0.1 și 11.5 cm, diametrul mediu fiind de 1,88 cm, aproximativ egal la ambele sexe. Dimensiunea medie a CSCc a fost de 1,87 cm la bărbați și de 1,88 cm la femei ($p=0.224$), diferențele observate nu sunt semnificative statistic conform Figurii 60. Diametrul CSCc este, de asemenea, un factor de prognostic important, fiind cunoscut faptul că tumorile mai mari de 1.5 cm localizate pe buze sau cele mai mari de 2 cm localizate în altă zonă, au un prognostic mai prost și o rată mai mare de metastazare [13]. În timp ce pentru tumorile cu diametru mai mic de 2 cm rata metastatică este aproximată la 1%, aceasta crește semnificativ cu diametrul tumorii, ajungând la 9.2% pentru tumori cu diametrul între 2-5 cm și la 14.3% pentru tumori mai mari de 5 cm.

Gradul de diferențiere histologică este un alt aspect esențial pentru stabilirea prognosticului și planificarea tratamentului. CSCc slab diferențiate au un comportament mai agresiv, fiind raportate rate de recurență de 28.6-54% și rate de metastazare de 32.8%, în comparație cu 11.8-13.6%, respectiv 9.2% pentru CSCc bine diferențiat [13]. În studiul nostru, 20,8% din cazuri au fost CSCc in situ. 23% din CSCc au fost bine diferențiate, 25,7% au fost moderat diferențiate și 10,7% au fost slab diferențiate. În timp ce la pacienții cu vârsta sub 80 ani, tumorile bine diferențiate și cele moderat diferențiate au avut frecvențe similare, la pacienții cu vârsta peste 80 ani, tumorile moderat diferențiate au fost mai des întâlnite decât cele bine diferențiate. Conform

Fig. 79, tumorile slab diferențiate (G3) au avut maxim de frecvență la pacienții cu vârsta între 80-89, în timp ce G0,G1,G2 au avut maxim de frecvență între 70-79 de ani. Dar conform testului, nu au fost diferențe între grade în nici o categorie de vârstă și astfel nu putem afirma că la o anumită categorie de vârstă un anumit grad e mai des întâlnit. Ulcerația a fost o caracteristică frecventă, prezentă în 131 de cazuri (32 % din tumori). A fost observată cu precădere în cazul tumorilor moderat diferențiate, dar nu s-a corelat cu profunzimea invaziei.

În ceea ce privește profunzimea invaziei, 5.14 % din CSCc invazive din seria noastră de cazuri au implicat doar dermul superficial, 24.26 % s-au extins în dermul profund, 6.37 % au invadat hipodermul și 16.42 % musculatura subjacentă. Invazia în pătura musculară a fost semnificativ mai mare la bărbați, iar la femei e semnificativ mai mare invazia în dermul profund sau fără invazie, conform Fig. 84. Majoritatea acestor cazuri (86.7%) au fost CSCc localizate în regiunea capului și gâtului – conform Fig. 85, (73.9% - hipoderm, 95.4% - pătura musculară), și au avut diametrul mediu mai mare decât cel al tumorilor cu invazia limitată la nivelul dermului. (conform Fig. 86). În concluzie, tumorile cu invazie la dermul superficial au avut un diametru mediu mai mic ca cele cu invazie de la nivelul hipodermului . Așadar, aceste leziuni aveau mai mulți factori de risc intrinseci. Profunzimea invaziei influențează profund riscul de recurență locală și metastazare [13]. La CSCc cu invazie mai mică de 2 mm, metastazarea este foarte rară. La o invazie de 2-4 mm, rata de recurență raportată este de 5.3% și rata de metastazare este de 6.7% [13].

Rezumând, pacienții se prezintă adesea cu CSCc de dimensiuni mari, invazive, care ridică probleme terapeutice și care sunt asociate cu rate de recurență locală mai mari și potențial metastatic mai ridicat, implicând costuri crescute. Acest fapt este cu atât mai important într-o țară cu resurse limitate ca România.

Discuții Melanom

Melanomul cutanat este o tumoră malignă ce ia naștere prin proliferarea necontrolată a melanocitelor și este cea mai letală formă de cancer cutanat. În ciuda campaniilor de informare cu privire la factorii de risc pentru dezvoltarea melanomului și importanța diagnosticului precoce și a eforturilor susținute de screening al populației, incidența melanomului continuă să crească pe tot globul și mortalitatea prin melanom se menține foarte ridicată.

Similar datelor din literatura de specialitate, melanomul a fost, și în studiul nostru, cel mai puțin frecvent cancer de piele, cu un procent de 13,14% din totalul de 2495 de pacienți.

Spre deosebire de rezultatele studiilor efectuate până în prezent, în studiul nostru melanomul a afectat cu precădere sexul feminin, 47 % din pacienți fiind bărbați și 53% femei, cu un raport pe sexe F/B de 1,12. Aceasta ar putea fi rezultatul unei mai mari preocupări a femeilor față de problemele de sănătate și unei mai mari adresabilități a acestora la medic.

Vârsta pacienților cu melanom în momentul diagnosticului a variat între 21 și 94 de ani, cu o medie de 57.71 ± 15.022 de ani, fapt care ar putea sugera utilitatea instituirii unor programe de screening la pacienții cu vârste mai mici de 60 de ani pentru un diagnostic precoce de boală.

Distribuția cazurilor de melanom în funcție de grupa de vârstă a fost aproximativ egală pentru ambele sexe, neînregistrând diferențe semnificative ($p=0.272$).

În seria noastră de cazuri, cele mai multe melanoame s-au dezvoltat la nivelul trunchiului (130 de cazuri – 46.8%). La nivelul membrelor, distribuția a fost egală (60 de cazuri – 21.6% la nivelul membrelor superioare și 60 de cazuri – 21.6% la nivelul membrelor inferioare). Cea mai rară localizare a melanomului malign a fost regiunea cefalică (28 de cazuri – 10.1%).

Distribuția cazurilor de melanom raportată la localizare și sex, a demonstrat existența unor diferențe semnificative între grupuri: ponderea localizării la nivelul trunchiului (unde a fost cea mai frecventă localizare) este semnificativ mai mare în cazul sexului masculin (55.6%) comparativ cu sexul feminin (38.6%). În cazul melanomului, prognosticul este mai rezervat odată cu înaintarea în vârstă, la sexul masculin și la tumorile localizate la nivelul capului și gâtului comparativ cu cele localizate la nivelul membrelor .

Distribuția cazurilor de melanom în funcție de localizare și vârstă a arătat faptul că diferențele observate între grupuri nu sunt semnificative, astfel că vârsta pacienților nu a influențat semnificativ localizarea melanoamelor.

Diametrul mediu tumoral, în momentul diagnosticului a fost de 1.777 cm, cu un minim de 0,2 cm și un maxim de 9 cm.

Comparând valoarea medie a diametrului tumoral a pacienților cu melanom raportată la categoria de vârstă și sex, se observă că în toate categoriile de vârstă, valoarea diametrului tumoral raportată la sex nu a diferit semnificativ statistic.

Cele mai multe melanoame au fost diagnosticate în stadiul pT3 (Indice Breslow 1.51-4mm- 85 de cazuri -34.6%) și pT4 (Indice Breslow >4 mm- 63 de cazuri -25.6%). Analizând distribuția

cazurilor în funcție de subtipul histologic al melanomului și indicele Breslow, constatăm că singurele forme de melanom, diagnosticate în stadiile incipiente sunt: forma extensivă în suprafață (27 de cazuri pT1 (Indice Breslow $\leq 0,75\text{mm}$) – 79.4%) Pentru celelalte subtipuri histologice predomină diagnosticul tardiv, în stadii avansate de evoluție. Ca și în studiul nostru, datele de specialitate arată că sunt diagnosticate cu o grosime mai mică de 1 mm majoritatea melanoamelor extensive în suprafață și lentigo malign [19].

Observăm că cele mai multe cazuri de melanom (69 de cazuri -28.7%) au fost diagnosticate în stadiul IV Clark, un stadiu tardiv al evoluției, când leziunea invadează dermul reticular. Doar 18 cazuri (7.5%) de melanom au fost diagnosticate în stadiu incipient al invaziei tumorale Clark I. Melanomul extensiv în suprafață a fost singurul subtip histologic diagnosticat în stadiile Clark I și II, totuși numărul cel mai mare de melanoame extensive în suprafață au fost diagnosticate în stadiul Clark III. Celelalte subtipuri histologice au fost diagnosticate în stadii tardive, cel mai frecvent în stadiul Clark IV.

Dintre 259 de cazuri de melanom 40.9% au prezentat ulceratie. Toate aceste date semnaleaza ca in Romania melanoamele sunt diagnosticate in mare masura in stadii tardive, avansate, asociate cu mortalitate crescuta si cu costuri mari materiale si umane ale tratamentelor. Diagnosticul in peste 60% din cazuri a tumorilor la grosimi peste 1.5mm este in contrast cu situatia din tarile Europei de Vest, unde 60-70% din melanoame sunt diagnosticate la grosimi sub 1mm. Proportia ridicata de melanoame ulcerate chiar in zonele vizibile ale corpului- cefalic, membre, sugereaza un deficit important de educatie medicala si privind preventia in randul populatiei din tara noastra.

Melanomul nodular a fost subtipul care a evoluat cel mai frecvent cu ulceratie pe toate regiunile corpului, exceptând regiunea membrelor inferioare, unde numărul de cazuri a fost aproximativ egal cu cel al formelor ulcerate de melanom extensiv în suprafață.

Discutii EGFR

Există puține informații cu privire la markerii moleculari de prognostic pentru CSC. Pentru acest studiu au fost selectate 19 probe cu diagnostic histopatologic de carcinom spinocelular, dar o probă a fost exclusă din studiu având un alt diagnostic decât cel de CSC. Reacția imunohistochimică a EGFR a fost interpretată în funcție de intensitatea imunoclonării membranare versus citoplasmatică, atât în epiteliul tumoral, cât și în epiteliu non-lezional.

În studiul nostru, sexul nu a influențat nivelul de reacție membranară la nivelul epitelului nelezional. Totuși, se observă că în cadrul femeilor, ponderea cea mai mare o are reacția membranară completă (60%), în timp ce la bărbați, ponderea cea mai mare o are reacția membranară incompletă (37.5%). Intensitatea reacției membranare la nivelul epitelului nelezional nu a variat semnificativ statistic odată cu înaintarea în vârstă. Cele mai multe dintre tumorile localizate la nivelul extremității cefalice au prezentat reacție membranară incompletă în epitelul nelezional (6 cazuri -50%). Diferențele observate între grupuri nu sunt semnificative ($p=0.546$). Au fost două tumori aflate în stadiul de diferențiere G3 și ambele au prezentat reacție membranară la nivelul epitelului nelezional. Gradul de diferențiere histologică nu a influențat nivelul de reacție membranară de la nivelul epitelului nelezional. Ambele cazuri cu invazie la nivel muscular au prezentat reacție membranară în epitelul nelezional. Cele mai multe tumori cu invazie în dermul profund au prezentat reacție membranară în epitelul nelezional. Dintre tumorile cu invazie în dermul superficial, cele 2 cazuri au prezentat reacție membranară. Acestea nu au fost semnificative statistic ($p=0.469$). În concluzie, majoritatea probelor de țesut au prezentat reacție membranară la nivelul epitelului nelezional, dar în grade variate de intensitate: dintre cele 18 probe examinate, reacția membranară în epitelul nelezional a fost prezentă în 15 cazuri (83.3%) ; dintre acestea, 8 au prezentat reacție membranară completă în epitelul nelezional, 6 au prezentat reacție membranară incompletă în epitelul nelezional și 1 caz a prezentat reacție membranară focală, slabă în epitelul nelezional. Aceste rezultate sunt asemănătoare cu ale unui studiu referitor la expresia EGFR în leziunile de displazie epitelială de la nivel bucal [20].

Reacția citoplasmatică la nivelul epitelului nelezional a fost observată în 5 dintre probele examinate (27.8%). Dintre pacientele de sex feminin, 1 singur caz a prezentat reacție citoplasmatică difuză, comparativ cu 9 cazuri fără reacție citoplasmatică (90%). 4 dintre probele provenite de la pacienții de sex masculin au prezentat reacție citoplasmatică focală la nivelul epitelului nelezional (50%) și 4 cazuri nu au prezentat reacție (50%). Diferențele observate între grupuri au fost semnificative statistic. Raportat la reacția citoplasmatică focală de la nivelul epitelului nelezional, ponderea bărbaților cu această reacție (50%) este semnificativ mai ridicată comparativ cu ponderea femeilor (0%). Doar tumorile localizate la nivelul extremității cefalice au prezentat reacție citoplasmatică (25%). Niciuna dintre tumorile aflate în stadiu G3 de diferențiere nu a prezentat reacție citoplasmatică în epitelul nelezional. 2 din 10 tumori aflate în stadiul G2 (22.2%) au prezentat reacție citoplasmatică focală. 3 din 6 tumori aflate în stadiul G1 au prezentat

reacție citoplasmatică. Toate tumorile cu invazie la nivel muscular au prezentat reacție citoplasmatică focală la nivelul epiteliului nelezional (100%). 1 caz din 9 cu invazie în dermul profund (11.1%) a prezentat reacție citoplasmatică difuză. Niciunul dintre cazurile cu invazie în dermul superficial nu au prezentat reacție citoplasmatică. Diferențele observate între grupuri au fost semnificative statistic. În grupul pacienților cu reacție focală, ponderea localizărilor de la nivelul păturii musculare (100%) e semnificativ mai ridicată comparativ cu ponderea localizării de la nivelul dermului profund (0%). De asemenea, în grupul pacienților fără reacție, ponderea localizării de la nivelul dermului profund (88.9%) e semnificativ mai ridicată comparativ cu ponderea localizării de la nivelul păturii musculare (0%). În concluzie, reacția citoplasmatică la nivelul epiteliului nelezional a fost observată în foarte puține cazuri (27.8%), acest rezultat fiind asemănător cu ale studiului referitor la expresia EGFR în leziunile de displazie epitelială de la nivel bucal [20].

Reacția membranară în tumoră a fost observată în 16 din cele 18 cazuri studiate (88.9%). Dintre acestea 10 au prezentat reacție membranară intratumorală completă și 6 au prezentat reacție membranară intratumorală incompletă. Aproape toate probele provenite de la pacienți de sex feminin au prezentat reacție membranară intratumorală (9 cazuri din 10). 7 din 8 probe provenite de la pacienți de sex masculin au prezentat reacție membranară intratumorală (88.9%). Intensitatea reacției membranare intratumorale nu a variat semnificativ statistic odată cu înaintarea în vârstă. Cele mai multe dintre tumorile localizate la nivelul extremității cefalice au prezentat reacție membranară intratumorală. Celelalte localizări ale carcinomului spinocelular au prezentat reacție membranară intratumorală completă. Diferențele observate între grupuri nu au fost semnificative statistic. Toate tumorile aflate în stadiul G3 au prezentat reacție membranară intratumorală incompletă. De asemenea toate tumorile aflate în stadiul G2 au prezentat reacție membranară. 5 din 7 tumori - 71.4%, aflate în stadiul G1 au prezentat reacție membranară intratumorală. Diferențele observate între grupuri nu au fost semnificative statistic. Toate tumorile cu invazie la nivel muscular, au prezentat reacție membranară intratumorală. Toate tumorile cu invazie în dermul superficial au prezentat reacție membranară intratumorală incompletă – 100%. Cele mai multe dintre tumorile cu invazie în dermul profund au prezentat reacție membranară. Diferențele observate între grupuri nu au fost semnificative statistic. În concluzie, majoritatea probelor au prezentat reacție membranară în tumoră (88.9%). De asemenea, toate tumorile aflate în stadiul G3 și G2 și toate tumorile cu invazie la nivel muscular au prezentat reacție membranară în tumoră, dar

dintre tumorile aflate în stadiul G1, doar 71,4% au prezentat reacție membranară intratumorală. Toate acestea sugerează o creștere a procentului de reacție a EGFR la nivel membranar odată cu creșterea gradului tumoral, în conformitate cu majoritatea studiilor, dar datorită numărului mic de cazuri, nu am putut demonstra că rezultatele obținute au avut semnificație statistică.

Reacția citoplasmatică intratumorală a fost observată în 5 dintre cazurile examinate (27,7%). 3 din 12 tumori localizate la nivelul extremității cefalice au prezentat reacție citoplasmatică intratumorală. Tumorile de la nivelul trunchiului nu au prezentat reacție citoplasmatică intratumorală. Diferențele observate între grupuri nu au fost semnificative statistic. Reacția citoplasmatică intratumorală focală a fost observată numai la tumorile în stadiu G1 de diferențiere (50%). Reacția citoplasmatică difuză a fost observată la câte un caz din stadiile G2 (11.1%) și G3 (50%). Diferențele observate între grupuri au fost observate ca fiind semnificative statistic. 1 caz din cele 2 cu invazie la nivel muscular a prezentat reacție citoplasmatică difuză (50%), celălalt caz nu a prezentat reacție citoplasmatică. Reacția citoplasmatică difuză s-a înregistrat și într-un caz cu invazie la nivelul dermului superficial (50%). Reacția citoplasmatică focală a fost prezentă în 2 cazuri cu invazie în dermul profund (25%) și un caz cu invazie în dermul superficial (50%). Celelalte tumori invazive nu au prezentat reacție citoplasmatică intratumorală. Diferențele observate între grupuri nu au fost semnificative statistic. În concluzie, doar un număr mic de probe au prezentat reacție citoplasmatică intratumorală (27,7%) indiferent de gradul tumoral.

Concluzii

1. Date epidemiologice precise despre cancerul cutanat epitelial (Non-Melanoma Skin Cancer NM SC) lipsesc la nivel European și internațional. NMSC nu este inclus în majoritatea registrelor de cancer existente. Datele epidemiologice privind melanomul sunt incluse în registrele de cancer, însă 10 țări europene nu au registru de cancer funcțional (inclusiv registru de melanom). În plus, registrele existente oferă informații limitate privind indicii de gravitate a tumorilor la diagnostic (indice Breslow pentru melanom, histo-tipuri NMSC). În România se află în pregătire Registrul Național de Cancer, dar acesta nu este încă funcțional. Nu există date sistematice la nivel de populație despre epidemiologia și

particularitatile clinico-patologice ale cancerului de piele in tara noastra, fiind disponibile doar rapoarte izolate, monocentrice.

2. Obținerea unor date sistematice precise privind incidenta, prevalenta și stadiul la diagnostic și particularitățile clinico-patologice ale tumorilor cutanate în România reprezintă o prioritate în vederea orientării strategiilor viitoare de prevenție primară și secundară și reducere a morbidității și mortalității acestor cancere. Căutarea personală din cadrul acestei teze de doctorat reprezintă un studiu multicentric și interdisciplinar al tabloului epidemiologic, clinico-patologic și evolutiv al cancerelor de piele într-un areal de referință națională, fiind unul dintre foarte puținele studii cu acest scop. Amploarea mare a datelor colectate face din acest studiu o premieră națională. Am efectuat un studiu retrospectiv pe o durată de 5 ani, cu grad mare de acoperire a cazisticii prin includerea principalelor centre de diagnostic patologic din areal.
3. Abordare sistematică, pornind de la diagnosticul histo-patologic al situației epidemiologice, evitând abordarea monocentrică, posibil biasată și caracter interdisciplinar (dermatologie, oncologie, histo-patologie, epidemiologie, statistică medicală, sănătate publică) au condus la elaborarea unui studiu de anvergură, ale cărui rezultate vor reprezenta o contribuție valoroasă în următoarele direcții:
 - Efortul de estimare acurată a situației reale actuale a cancerelor de piele în România, a particularităților de diagnostic și a costurilor economice și sociale ale acestor tumori;
 - Constituirea unei bazei informaționale și a unui etalon de evaluare pentru elaborarea viitoarelor strategii de ameliorare a managementului și prevenției cancerelor de piele în România și de reducere a morbidității și mortalității acestor tumori
 - Furnizarea de argumente bazate pe dovezi în elaborarea viitoarelor strategii de ameliorare a capacității diagnostice și de creștere a complianței la standardele europene de diagnostic, raportare și colectare a datelor pentru cancerele de piele
 - Optimizarea structurării și funcționării registrului de cancere ale pielii aflat în pregătire sub egida Societății Române de Dermatologie (SRD)
 - Susținerea efortului de implementare a registrului național de cancer
 - Racordarea la rețelele europene și internaționale de cercetare în domeniul epidemiologiei și prevenției primare și secundare a cancerelor de piele

4. Datele obtinute in acest studiu sugereaza ca in Romania o mare proportie din cancerele de piele, atat melanom, cat si NMSC sunt diagnosticate tardiv, in stadii avansate, cu morbiditate si mortalitate inalta. Acest studiu retrospectiv a demonstrat severitatea problemei pe care o pun cancerele de piele in populatia din Romania. Avand in vedere ca incidenta acestor cancer este de asteptat sa creasca datorita imbatranirii populatiei, persistentei factorilor de risc si imunosupresiei iatrogene, aceasta problema de sanatate publica cel mai probabil va continua sa se agraveze. Depistarea precoce este principala modalitate de reducere a morbiditatii, mortalitatii si costurilor economice si sociale ale cancerelor cutanate
5. Asadar, acest studiu subliniaza necesitatea unor programe nationale de screening pentru cancerele de piele si a unor campanii de educare a populatiei asupra riscului, preventiei si detectarii precoce a acestora, implementarea unor strategii eficiente pentru diagnosticul prompt si tratamentul corect al tumorilor cutanate si imbunatatirea inregistrarii lor si a screeningului epidemiologic cu scopul de a scadea povara economica, medicala si sociala a cancerelor cutanate in Romania.

Bibliografie selectiva:

1. Halna JM, Grandadam M, Bueni A. Epidemiologic study of skin cancers from french population (1988-1996). Report of cancer registration of "Haut Rhin" area. *Nouv Dermatol* 2000;19(1):48-55.
2. Vilar-Coromina N, Miró-Queralt J, Cano-Bautista A, Vilardell-Gil L, Torres Babié P, Marcos-Gragera R *Med Clin (Barc)*. Non-melanoma skin cancer: incidence time trends analysis in Girona, Spain, 1994-2007. 2011 Jul 9;137(4):145-51.
3. Hakverdi S, Balci DD, Dogramaci CA, Toprak S, Yaldiz M. Retrospective analysis of basal cell carcinoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77:251.

4. Lotfinejad S, Rashidi T, Eshghi MJ. Prevalence of malignant skin tumors among patients referring to URMI health centers, 1991-2001. *J Ardabil Univ Med Scien (JAUMS)* 2004;3:33–38.
5. Revenga Arranz F, Paricio Rubio JF, Mar Vázquez Salvado M, del Villar Sordo V. Descriptive epidemiology of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma in Soria (north-eastern Spain) 1998-2000: a hospital-based survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:137–141.
6. Hakimi N. The study of main factors of effective epidemiologic& etiologic on divulging basal cell carcinoma of head & neck in hospitalized patients with the same diagnosis in Shahid Beheshti Hospital in Zanjan city from 1993 to 2000. *J Zanjan Univ Med Scien and Health Services.* 2000;8:21–28.
7. Bastiaens MT, Hoefnagel JJ, Bruijn JA, Westendorp RG, Vermeer BJ, Bouwes Bavinck JN. Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors. *J Invest Dermatol.* 1998;110:880–884.
8. Raasch BA, Buettner PG, Garbe C. Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution. *Br J Dermatol.* 2006;155:401–407.
9. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral & Maxillofacial Pathology.* 3 th ed. China: Saunders Elsevier; 2009.
10. Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2007;157:47–51.
11. Bariani RL, Nahas FX, Barbosa MV, Farah AB, Ferreira LM. Basal cell carcinoma: an updated epidemiological and therapeutically profile of an urban population. *Acta Cir Bras.* 2006;21:66–73
12. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Fincham S, Coldman AJ, McLean DI, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 1995;131:157–163.
13. Najjar T. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *emedicine.* Available: URL <http://emedicine.medscape.com/article/1965430-overview#a1> [Accessed 01/04/17]
14. Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona, 1985–1996. *J Am Acad Dermatol,* 2001, 45(4):528-536.
15. Popescu I, Turcu G, Ghervase L, Giurcaneanu C, Forsea AM, Gender-related differences in the practices and attitudes of early detection in romanian skin cancer patients. *Acta Endocrinologica,* 2013, 9(3):419-428.

16. Karagas MR, Greenberg ER, Spencer SK, Stukel TA, Mott LA. Increase in incidence rates of basal cell and squamous cell skin cancer in New Hampshire, USA. New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Int J Cancer*, 1999, 81(4):555-559.
17. Gray DT, Suman VJ, Su WP, Clay RP, Harmsen WS, Roenigk RK. Trends in the populationbased incidence of squamous cell carcinoma of the skin first diagnosed between 1984 and 1992. *Arch Dermatol*, 1997, 133(6):735-740.
18. Petrica-Matei GG, Iordache F, Hainarosie R, Bostan M. Characterization of the tumor cells from human head and neck. *Rom J Morphol Embryol*, 2016, 57(2):791–799.
19. Demierre MF, Chung C, Miller DR, Geller AC. Early detection of thick melanomas in the United States: beware of the nodular subtype. *Arch Dermatol* 2005; 141:745
20. Paek SC, Sober AJ, Tsao H, et al. Cutaneous melanoma. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (Eds), McGraw Hill Medical, New York 2008. Vol I, p.1134.