



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA", BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
ANATOMIE PATOLOGICĂ**

*Abordarea integrată clinico-patologică a pacienților cu
metastaze cutanate*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. COSTACHE MARIANA**

**Student-doctorand:
BELCIU (căs. BODOARCĂ) DIANA**

2023

CUPRINS

CUPRINS.....	i
<i>Lista cu lucrările științifice publicate.....</i>	<i>v</i>
<i>Lista cu abrevieri și simboluri.....</i>	<i>vi</i>
INTRODUCERE.....	1
I. PARTEA GENERALĂ.....	3
1. Elemente de anatomie și histologie ale țesutului cutanat.....	3
1.1. Epidermul.....	3
1.2. Membrana bazală.....	10
1.3. Dermul.....	10
1.4. Hipodermul.....	11
1.5. Anexele pielii.....	12
2. Considerații generale despre abordarea terapeutică a metastazelor cutanate.....	16
3. Studii specifice despre metastazele cutanate în diverse tipuri de cancer.....	19
Studiul 1. Aspecte clinice și macroscopice ale metastazelor cutanate.....	19
3.1 Neoplaziile maligne mamare.....	19
3.2 Neoplaziile maligne pulmonare.....	20
3.3 Melanom.....	22
3.4 Neoplaziile maligne tiroidiene.....	26
3.5 Neoplaziile maligne ale tractului gastro-intestinal.....	27
3.6 Neoplaziile maligne pancreatice, hepatice și de veziculă biliară.....	30
3.7 Neoplaziile maligne ale tractului reno-urinar.....	31

3.8	Neoplaziile maligne ale sistemului genital feminin.....	31
3.9	Neoplaziile maligne ale prostatei și sistemului genital masculin.....	32
3.10	Sarcoamele țesutului moale.....	33
Studiul 2. Aspecte de microscopie optică ale metastazelor cutanate.....		35
3.11	Neoplaziile maligne mamare.....	35
3.12	Neoplaziile maligne pulmonare.....	40
3.13	Melanom.....	41
3.14	Neoplaziile maligne tiroidiene.....	43
3.15	Neoplaziile maligne ale tractului gastro-intestinal.....	45
3.16	Neoplaziile maligne pancreatice, hepatice și de veziculă biliară.....	48
3.17	Neoplaziile maligne ale tractului reno-urinar.....	48
3.18	Neoplaziile maligne ale sistemului genital feminin.....	50
3.19	Neoplaziile maligne ale prostatei și sistemului genital masculin.....	54
3.20	Sarcoamele țesutului moale.....	55
Studiul 3. Aspecte imunohistochimice ale metastazelor cutanate.....		57
3.21	Neoplaziile maligne mamare.....	57
3.22	Neoplaziile maligne pulmonare.....	60
3.23	Melanom.....	60
3.24	Neoplaziile maligne tiroidiene.....	64
3.25	Neoplaziile maligne ale tractului gastro-intestinal.....	65
3.26	Neoplaziile maligne pancreatice, hepatice și de veziculă biliară.....	66
3.27	Neoplaziile maligne ale tractului reno-urinar.....	67

3.28 Neoplaziile maligne ale sistemului genital feminin.....	71
3.29 Neoplaziile maligne ale prostatei și sistemului genital masculin.....	71
3.30 Sarcoamele țesutului moale.....	72
4. Prognosticul și managementul metastazelor cutanate.....	74
4.1 Metastazele cutanate date de neoplaziile maligne mamare.....	74
4.2 Metastazele cutanate date de neoplaziile maligne pulmonare.....	76
4.3 Metastazele cutanate date de melanom.....	77
4.4 Metastazele cutanate date de neoplaziile maligne tiroidiene.....	78
4.5 Metastazele cutanate date de neoplaziile maligne ale tractului gastro- intestinal.....	80
4.6 Metastazele cutanate date de neoplaziile maligne pancreatice, hepatice și de veziculă biliară.....	81
4.7 Metastazele cutanate date de neoplaziile maligne ale tractului reno- urinar.....	82
4.8 Metastazele cutanate date de neoplaziile maligne ale sistemului genital feminin.....	82
4.9 Metastazele cutanate date de neoplaziile maligne ale prostatei și sistemului genital masculin.....	83
4.10 Metastazele cutanate date de sarcoamele țesutului moale.....	84
II. PARTEA SPECIALĂ.....	85
5. Ipoteza de lucru și obiectivele cercetării științifice.....	85
6. Material și metode.....	87
6.1 Etapele procesării histopatologice.....	87
6.2 Principii și tehnici imunohistochimice.....	88
6.3 Metode de analiză statistică.....	90

7. Rezultate.....	93
7.1 Descrierea lotului general de pacienți și a particularităților subploturilor studiate.....	93
7.2 Analiza statistică descriptivă a lotului studiat.....	123
7.3 Analiză de supraviețuire a lotului studiat.....	133
8. Discuții.....	202
8.1 Discuții referitoare la analiza statistică descriptivă.....	202
8.2 Discuții referitoare la analiza de supraviețuire.....	208
CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	217
Bibliografie.....	223
Anexe.....	245

I. INTRODUCERE

Conform Dicționarului explicativ al limbii române (DEX ediția a II-a revăzută și adăugită) din 2009, termenul de "METASTĂZĂ, *metastaze*, s. f., definește o apariție în cursul unei boli maligne a unui focar patologic secundar într-o regiune a corpului situată în altă parte față de focarul primitiv – din fr. *métastase*" [1]; astfel *metastazele cutanate* sunt caracterizate prin apariția și proliferarea la nivelul epidermului, dermului sau hipodermului [2] a unor celule maligne provenind de la un situs tumoral aflat la distanță, având ca mijloc de răspândire calea limfatică, sangvină sau diseminarea prin extensie directă [3].

Recunoașterea metastazelor cutanate presupune un indice mare de suspiciune din partea clinicianului, întrucât reprezintă o manifestare rar întâlnită în practica medicală [4], dar cu o importanță deosebită, semnificând un stadiu avansat al neoplasmului malign primar. Odată cunoscută originea neoplaziei maligne pot fi începute demersurile terapeutice la nivel local, dar și sistemic și se pot stabili factorii de stadializare și de prognostic.

Diverse studii din literatură [5–7] menționează procente variabile ale incidenței determinărilor secundare la nivelul pielii, acestea fiind cuprinse între 0,1% și 10%.

Metastazele cutanate pot mima diferite prezentări ale altor afecțiuni dermatologice (macule, plăci infiltrate sau indurate, tumori nodulare cu telangiectazii, leziuni discoide, papulo-scuamoase, buloase, pigmentate [8] ș.a), însă forma cea mai frecvent întâlnită este cea de *nodul solitar*, ferm, mobil, cu o creștere rapidă în dimensiuni, nedureros, situat la nivelul dermului sau țesutului subcutanat, având țesutul supraiacent de acoperire fie integru, fie erodat [9].

Lucrarea de față cu cuprinde o *parte generală*, dedicată noțiunilor teoretice cu date din literatura de specialitate despre *anatomia și histologia* țesutului cutanat (cu detalierea părților componente, ale fiecărui strat de la epiderm, derm până la hipoderm), date generale despre *abordarea terapeutică* a metastazelor cutanate (de la biopsie, la excizie chirurgicală și metode adjuvante precum radioterapia, chimioterapia, electro-chimioterapia, ablația prin radiofrecvență, terapia laser sau crioterapia [10]); ulterior am detaliat prin studii specifice *aspectele clinice și macroscopice* ale metastazelor cutanate, urmate de aspectele *microscopice și imunohistichimice*; în finalul părții generale am prezentat câteva date despre

prognosticul și managementul metastazelor cutanate, în funcție de originea cancerului primar.

În a doua parte a lucrării, în *partea specială*, am enunțat ipoteza de lucru și obiectivele cercetării, cu materialele și metodele utilizate, iar ulterior am prezentat rezultatele obținute, cu particularitățile subploturilor studiate și analizele de statistică descriptivă și de supraviețuire ale pacienților cu metastaze cutanate de diverse origini.

Prezentul studiu doctoral se încheie prin prezentarea *concluziilor finale și a contribuțiilor personale*, date ce conduc la o mai bună cunoaștere a implicațiilor pe care determinările secundare de la nivelul pielii le au în evoluția pacienților oncologici.

Direcțiile viitoare de cercetare presupun efectuarea unor studii asemănătoare celui de față, însă pe loturi mari de pacienți, pentru a vedea dacă rezultatele obținute în cadrul studiului actual au corespondent și se validează în populația generală.

II. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE ALE CERCETĂRII

Prezentul studiu doctoral are ca *scop* analiza aprofundată a cazurilor pacienților cu metastaze cutanate, pentru o mai bună înțelegere a caracteristicilor acestor determinări secundare și a implicațiilor lor prognostice.

Am efectuat un studiu de tip retrospectiv, observațional, nerandomizat pe un eșantion de 126 de cazuri (112 pacienți unici, unii având metastaze cutanate multiple, metacrone; la 3 pacienți nu au putut fi obținute date legate de supraviețuire, astfel că în final a rezultat un număr de 109 pacienți unici, pe care a fost făcută analiza de supraviețuire), în care pacienții au fost diagnosticați cu *metastaze cutanate* în evoluția unor neoplazii maligne cu origini diverse.

Datele au fost colectate din registrele și fișele de însoțire ale pieselor de biopsie și rezecție chirurgicală, dar și din baza de date informatică a secției de Anatomie Patologică a Spitalului Universitar de Urgență din București (SUUB), cazuri înregistrate în perioada noiembrie 2011 – mai 2018.

Pentru efectuarea analizei de supraviețuire a pacienților înrolați în studiu a fost necesară obținerea informațiilor cu privire la statusul acestora (decedați sau în viață) și a datei decesului - atunci când a fost cazul, deci o evidență a persoanelor la data de 08.01.2022 (momentul efectuării analizei statistice).

În ceea ce privește *criteriile de includere* în studiu, am introdus toate cazurile de metastaze apărute în diverse regiuni cutanate provenite din carcinoame, adenocarcinoame, melanoame, tumori neuroendocrine și sarcoame; cazuri diagnosticate histopatologic sau confirmate imunohistochimic și *am exclus* manifestările cutanate date de neoplaziile hemato-limfoide, pe cele care afectau doar țesutul moale profund sau doar mucoasele; totodată am exclus din baza de date atât cazurile la care nu erau disponibile informații histopatologice esențiale, cât și cazurile înregistrate înainte de noiembrie 2011 sau după luna mai 2018.

Obiectivul principal al studiului a fost acela de a cuantifica impactul apariției metastazelor cutanate în evoluția neoplaziilor maligne primare, impact măsurat cu ajutorul unui criteriu oncologic (supraviețuirea globală).

Obiectivele secundare ale studiului au fost reprezentate de: *identificarea* unor factori clinico-paraclinico-demografici care pot influența evoluția pacienților cu metastaze cutanate, dar și investigarea existenței unor *corelații* între diverși parametrii.

Criteriul principal de evaluare al studiului a fost *supraviețuirea globală (SG)* a pacienților, denumită și "*overall survival*", (*OS*), care reprezintă perioada de timp scursă de la diagnosticarea metastazelor cutanate până la decesul pacientului, indiferent de cauza acestuia, iar *criteriile secundare* au fost: valorile medii ale diverselor variabile continue clinice, paraclinice, demografice din studiu și frecvențele absolute și relative ale diverselor variabile categoricale clinice, paraclinice și demografice urmărite în studiu.

Au fost folosite atât metode din statistica inferențială, cât și metode din statistica descriptivă.

Nivelul de semnificație α din studiu a fost de 0,05, astfel că *valori p* mai mici de 0,05 au fost considerate semnificative statistic.

III. METODOLOGIA GENERALĂ DE CERCETARE

Probele de biopsie sau excizie chirurgicală recoltate și analizate în cadrul Departamentului de Anatomie Patologică al SUUB, au fost prelucrate prin metode specifice în vederea *examinării histopatologice și imunohistochimice*.

Examinarea în *microscopie optică* a necesitat o pregătire prealabilă a pieselor de rezecție; după prelevare acestea au fost transportate într-un mediu lichid (formol 10%), ulterior au fost orientate și prelucrate corespunzător pentru includerea în parafină. Pașii necesari examinării probelor au constat în: fixare, deshidratare, clarificare, includerea la parafină, secționare, deparafinare și colorare. După colorarea cupelor histopatologice s-a realizat deshidratarea și clarificarea, iar în final, pentru a putea fi examinat la microscop preparatul a fost uscat, montat și etichetat.

Unele probe au necesitat o *analiza imunohistochimică (IHC)*, metodă diagnostică complexă ce implică prelucrarea histopatologică a materialului prelevat, urmată de reacții biochimice și imunologice specifice de tip antigen-anticorp, cu scopul identificării cât mai precise a componentelor celulare și a țesutului de proveniență analizat.

Această metodă (IHC) a fost utilizată mai ales pentru diagnosticarea cancerelor cu un grad scăzut de diferențiere, dar și a tumorilor rare. IHC permite atât analiza fenotipică, cât și determinarea histogenezei și proliferării neoplazice. IHC completează diagnosticul histopatologic atunci când colorațiile uzuale nu aduc informații despre originea determinărilor secundare și are rol predictiv important, în anumite cazuri.

Piesele de biopsie și de rezecție chirurgicală analizate în cadrul Departamentului de Anatomie Patologică al SUUB au fost evaluate, iar datele au fost înregistrate în fișele de însoțire ale materialelor prelevate, ulterior în registre și în sistemul informatic al spitalului. Accesând aceste surse, am alcătuit o bază de date cu pacienții ce au prezentat metastaze cutanate cu diverse origini, cazuri înregistrate din noiembrie 2011 până în luna mai 2018, pe care le-am analizat statistic în ianuarie 2022.

Pentru *analiza statistică*, în baza de date au fost introduse următoarele variabile:

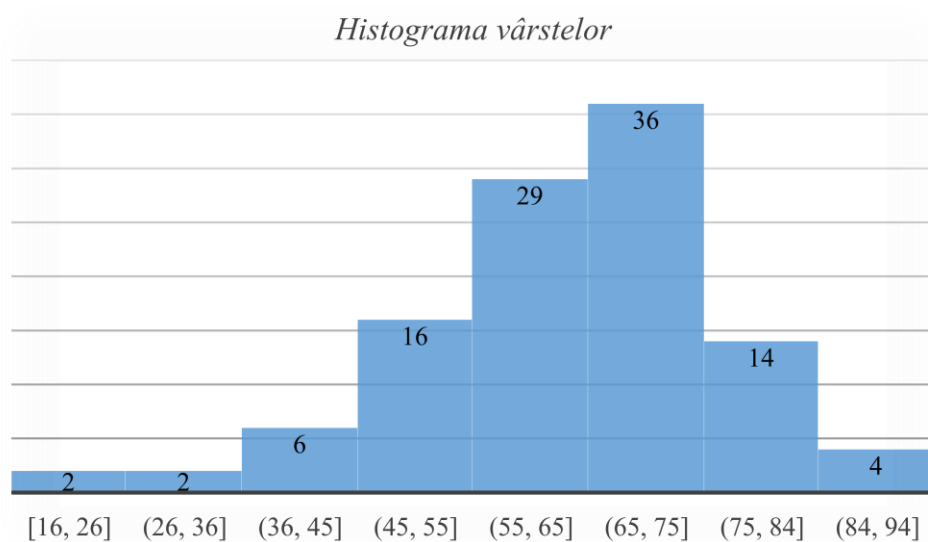
- data diagnosticului metastazei cutanate, data decesului pacienților, genul, vârsta, originea tumorii primare, localizarea metastazei cutanate - pe regiuni ale corpului (cap, gât, axilă, torace, abdomen, ombilic, membre); cea mai mare dimensiune a metastazei cutanate (sau suma dimensiunilor, în cazul leziunilor multiple);

- prezența sau absența: altui cancer concomitent; altor comorbidități (de tipul anemiei, diabetului zaharat de tip 2, hipertensiunii arteriale, dislipidemie, bolii coronariene ischemice); a metastazelor multiple (în afara localizării cutanate); a complicațiilor de tipul necrozei, ulcerației, eroziunii etc.;

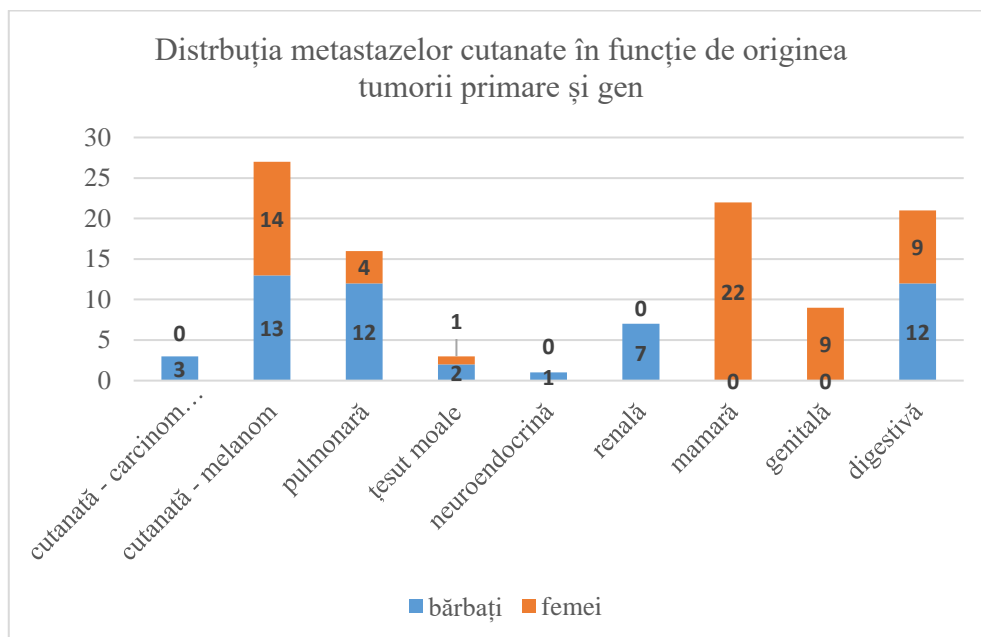
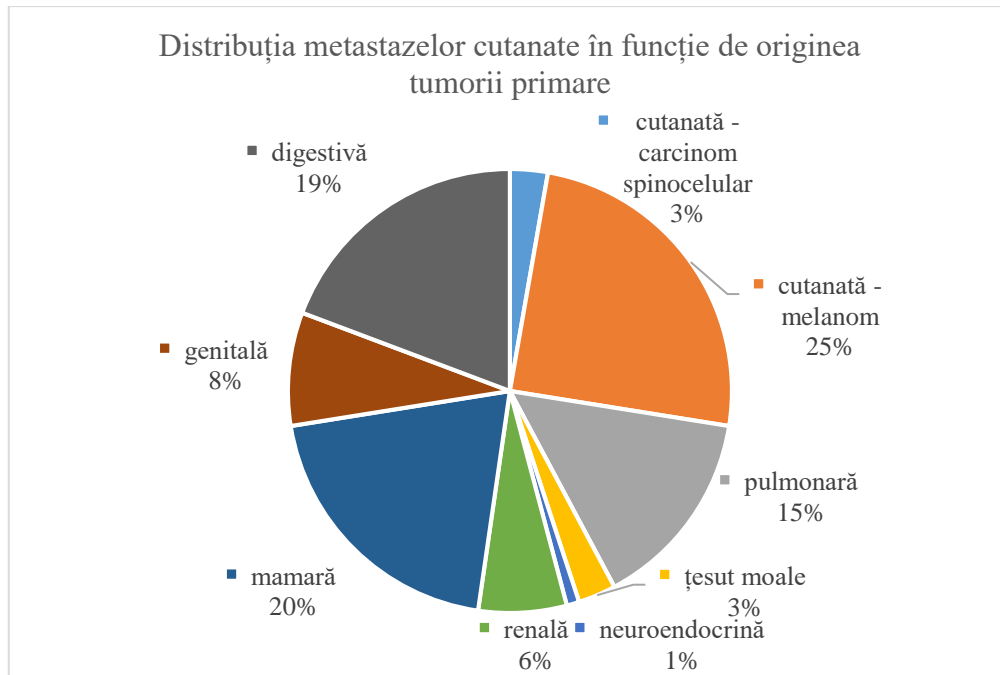
- date de laborator: fibrinogen, LDH, INR, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), colesterol total, trigliceride, proteine totale (PT), albumina, acidul uric, din hemograma: număr de eritocite, hemoglobina (HGB), hematocrit și indicii eritrocitari, număr de leucocite, formula leucocitară, număr de trombocite.

IV. PARTEA SPECIALĂ – SINTEZA CAPITOLELOR

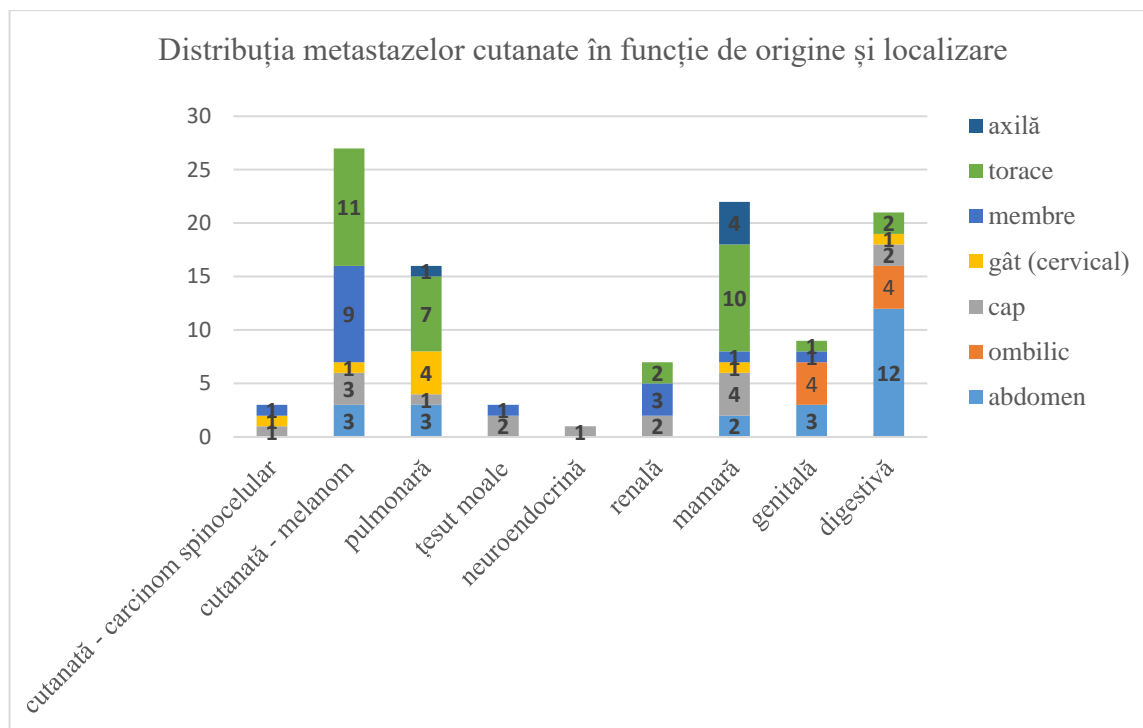
În *capitolul 7.1* al tezei de doctorat am prezentat *date despre lotul general de pacienți* cu metastaze cutanate, 109 pacienți unici (unii cu determinări secundare multiple) cu informații despre vârsta lor, distribuția metastazelor, prezența complicațiilor. Dintre aceștia 59 au fost femei și 50 bărbați, cu vârste cuprinse între 16 și 94 de ani – a căror distribuție a fost reprezentată în histograma următoare:



Am analizat numărul de pacienți cu metastaze cutanate în funcție de țesutul de origine al tumorii primare, ulterior și în funcție de gen și am putut observa faptul că pe primul loc, adică în 28% din cazuri, au fost cancerurile cu origine cutanată (27 de pacienți având melanom, iar 3 pacienți, carcinoame spinocelulare), urmate de cancerurile mamare (22 paciente), digestive (21 pacienți), pulmonare (16 pacienți), genitale (9 paciente), renale (7 pacienți), de țesut moale (3 pacienți) și neuroendocrine (1 pacient), distribuție reprezentată grafic în figurile următoare.



În ceea ce privește localizarea metastazelor, cele mai multe determinări secundare cu punct de plecare *cutanat* (melanoame și carcinoame spinoceleulare) au apărut la nivelul toracelui și membrilor, cele cu punct de plecare *mamar* și *pulmonar* au apărut de asemenea cu precădere toracal, iar cele cu punct de plecare *digestiv* la nivelul abdomenului, după cum se poate observa în figura următoare.



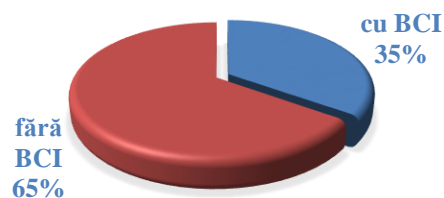
O parte din lotul de pacienți, 40 la număr (procentual 37%), au prezentat *complicații* la nivelul țesutului analizat de tipul suprainfecțiilor, ulcerăției sau necrozei, însă cei mai mulți (69 de pacienți, adică 63%) au avut tegumentul integru.

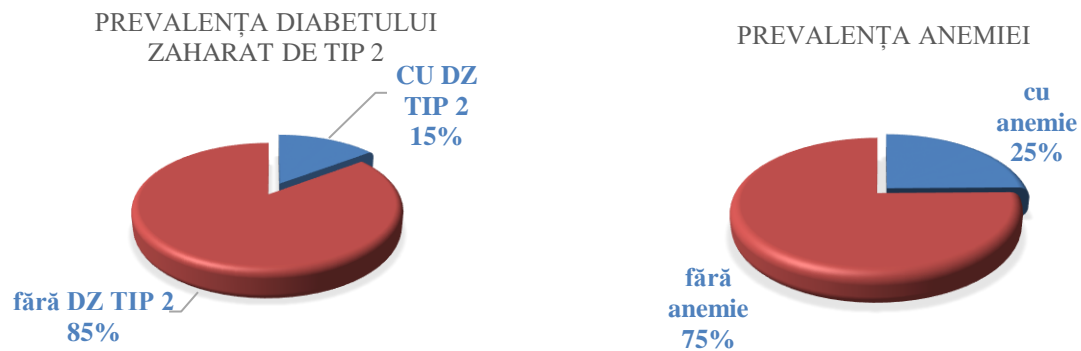
Din punctul de vedere al comorbidităților, din cei 109 pacienți doar 48 prezentau *hipertensiune arterială esențială*, 38 de pacienți prezentau *boală coronariană ischemică*, 16 pacienți aveau *diabet zaharat de tip 2*, 27 de pacienți prezentau *anemie* (definită ca o valoare a hemoglobinei mai mică de 11,9 g/dL pentru femei și 13,6g/dL pentru bărbați sau o valoare a hematocritului sub 35% în cazul femeilor și 40% în cazul bărbaților), după cum urmează.

PREVALENȚA
HIPERTENSIUNII ARTERIALE



PREVALENȚA BOLII
CORONARIENE ISCHEMICE





În *capitolul 7.1* al acestei teze am adus o privire de ansamblu asupra întregului lot de pacienți, 109 la număr și am descris particularitățile fiecărui subplot studiat. Ulterior, am inclus și informații despre *particularitățile subploturilor de metastaze cutanate studiate*, în funcție de originea histopatologică a fiecărui caz, cu date despre gen, localizare, supraviețuire și caracteristici distinctive.

În *capitolul 7.2*, am efectuat o *analiză statistică descriptivă* a variabilelor pe care le-am urmărit în studiu, cu date incluse în cele 8 tabele ale capitolului, luând în calcul numărul total al metastazelor cutanate "N=126", unele apărute la momente diferite în timp și înregistrate la date diferite, analizate transversal în cadrul acestui studiu.

Pentru *variabilele de interval* (de ex. vârsta pacienților, dimensiunea metastazelor, valori ale analizelor de laborator) am evaluat: *media, mediana, minimul, maximul și intervalul distribuțiilor*, în vreme ce pentru *variabilele categoricale* (ca de ex. genul, originea tumorii maligne primare, localizarea, numărul, dimensiunea acestora, complicațiile, prezența metastazelor concomitente) am evaluat: *frecvențele absolute* (număr din numărul total de cazuri incluse în studiu) și *frecvențele relative* (sub formă de procente %) ale distribuțiilor.

În *capitolul 7.3* al tezei am efectuat o *analiză de supraviețuire de tip inferențial*, în prima jumătate de tip *Kaplan-Meier*, iar în cea de-a doua am utilizat două modele de analiză: *modelul regresiei simple Cox* și *modelul Cox-Aalen*.

În acest capitol au fost incluși *109 pacienți unici* ("N=109") spre deosebire de analiza anterioară, unde au fost luate în considerare toate cazurile de metastaze cutanate, unele metacrone, 126 la număr.

Se poate observa că există o neconcordanță în ceea ce privește originea neoplaziei primare, în acest capitol la analiza de supraviețuire neexistând niciun *neoplasm malign tiroidian*, ca origine pentru metastazele cutanate. Acest lucru se datorează faptului că un pacient a avut un neoplasm malign pulmonar, diagnosticat anterior celui tiroidian, iar conform standardelor analizei de supraviețuire perioada de supraviețuire începe la momentul diagnosticului primului neoplasm; cel de-al doilea pacient cu *cancer tiroidian* a fost pierdut din urmărire (în total 3 pacienți din cei 112 au fost excluși din baza de date, întrucât nu au putut fi obținute date legate de supraviețuire, rămânând 109 pacienți unici incluși în studiu).

Prima parte a analizei de supraviețuire fost o *analiză de tip Kaplan-Meier*, care a constatat în determinarea următoarelor statistici:

- *supraviețuirea mediană* ("median survival") definită ca perioada de timp estimată pentru care ne așteptăm ca jumătate dintre pacienți să fie încă în viață
- *media restrictivă de supraviețuire* ("restricted median survival time", RMST), o statistică caracteristică studiilor de supraviețuire care nu sunt încă încheiate (de exemplu, studii ce au pacienți la care încă nu a survenit *evenimentul de interes*, în cazul nostru *decesul* și care este definită ca valoarea integralei de sub curba de supraviețuire, intervalul de integrare fiind pe axa de timp, cuprins între 0 și un punct de interes
- *frecvențele absolute și relative* ale evenimentului de interes (în cazul nostru *decesul*)
- *numărul de pacienți la risc* ("number at risk") – pacienții supraviețuitori, cu risc de deces

De asemenea, am testat influența unor parametri demografico-clinico-paraclinici asupra supraviețuirii, folosind *testele de tip log-rank și Peto (log-log-rank)*, pentru *variabilele categoricale* folosindu-se categoriile acestor variabile, în vreme ce pentru

variabilele continue au fost create două categorii, folosindu-se ca valoare de referință ("cut-off") mediana distribuției variabilei continue (pentru omogenitate și pentru a avea un număr suficient de pacienți în fiecare categorie). Au fost de asemenea reprezentate grafic curbele de supraviețuire, care ne indică probabilitatea unui pacient de a fi supraviețuitor la un interval de timp dat.

A două parte a analizei de supraviețuire a constat în folosirea următoarelor modele:

Modelul regresiei simple Cox a permis compararea a două sau mai multe rate de hazard (sau de risc în timp) de apariție a decesului, model care presupune că ratele de hazard (HR) pentru predictorii sunt constante în timp (efectul predictorilor este constant în timp) – modelul fiind unul de tip multiplicativ. Din punct de vedere clinic, *regresia Cox* pleacă de la premiza că la orice moment în timp, după diagnostic sau începerea terapiei, există anumite variabile demografice, clinice sau paraclinice (adică predictorii) care influențează supraviețuirea pacienților; modelul *regresiei Cox* presupune că acțiunea acestor predictorii nu se modifică pe parcursul perioadei de supraviețuire; de exemplu, dacă un predictor (de tipul localizării tumorii maligne primare la nivel pulmonar versus localizarea la nivel mamar) crește de 2 ori hazardul de deces (HR) la 3 luni de la diagnostic și la 12 luni de la diagnostic localizarea la nivel pulmonar va crește de 2 ori hazardul de deces, față de localizarea de la nivel mamar. Pentru regresia simplă Cox a fost estimat *raportul ratelor de hazard (HR)*.

Al doilea model utilizat a fost *modelul Cox-Aalen* care estimează, diferit de modelul Cox, efectul unui predictor asupra supraviețuirii pacientului, estimarea fiind similară cu cea folosită în epidemiologie; la fiecare moment în timp este estimată o *incidență cumulată a deceselor* (numărul de decese care s-a produs până la acel moment, *incidența cumulată* fiind calculată folosind un coeficient și o constantă aditivă), folosind estimatorul Kaplan-Meier pentru determinarea curbei de supraviețuire. Avantajul acestui model este că poate fi folosit și atunci când nu se presupune o influență constantă în timp a predictorului asupra supraviețuirii. Pentru modelul Cox-Aalen a fost estimat *raportul incidențelor cumulate*.

V. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

1. Prezentul studiu aduce în atenție o patologie cu prezentare clinică variată, referindu-se la determinările secundare de la nivel cutanat date de diverse tipuri de cancer, polimorfism ce îngreunează diagnosticul precoce și influențează supraviețuirea.
2. Metastazele cutanate sunt diseminări la distanță ale celulelor neoplazice, ce pot fi situate la nivelul unuia sau mai multor straturi ale pielii; aceste determinări secundare apar în evoluția unor neoplasme maligne viscerale dar și cutanate, iar frecvența lor (raportându-ne la alte localizări) este foarte scăzută.
3. Lucrarea de față cuantifică impactul apariției determinărilor secundare cutanate, utilizând ca și instrument de măsură data decesului pacienților cu cancer, analizând astfel supraviețuirea lor.
4. În acest studiu am investigat corelațiile existente între localizarea tumorii maligne primare și determinările secundare, între originea tumorii primare și numărul determinărilor secundare, cât și între diverse variabile demografice, clinice și paraclinice.
5. Am inclus în studiu metastazele situate în epiderm, derm și hipoderm date de melanoame, carcinoame și adenocarcinoame, sarcoame, tumori neuroendocrine, excluzând cazurile situate exclusiv la nivelul hipodermului, cele care apăreau în zonele cu mucoase epiteliale, metastazele cutanate date de neoplazii hemato-limfoide și cele înregistrate în afara intervalului nov. 2011 – mai 2018.
6. Acest studiu doctoral aduce în prim plan informații statistice importante cu privire la durata supraviețuirii pacienților cu metastaze cutanate, de la momentul diagnosticului determinării secundare până la exitus.
7. Data decesului pacienților înrolați în studiu (analizată în ianuarie 2022) necesară studiului de supraviețuire a fost furnizată de către Direcția pentru Evidența Persoanelor și Administrarea Bazelor de Date din cadrul Ministerului Afacerilor Interne, aceste informații fiind prelucrate conform Regulamentului UE nr. 2016/679 al Parlamentului și Consiliului European.
8. Studiul efectuat a fost de tip observațional, retrospectiv, nerandomizat în cadrul căruia au fost evaluate 126 de cazuri de metastaze cutanate metacrone, identificate la 109 persoane, înregistrate în baza de date obținută din arhivele secției de Anatomie Patologică ale Spitalului Universitar de Urgență din București; cele 126 de probe prelucrate

histopatologic și imunohistochimic au reprezentat toate înregistrările referitoare la determinările secundare de la nivelul pielii analizate în perioada noiembrie 2011 – mai 2018.

9. Efectuarea cercetării doctorale a fost posibilă prin exprimarea acordului pacienților cu privire la prelevarea, prelucrarea și utilizarea în studii clinice a probelor de biopsie și intervenție chirurgicală, respectând normele etice ale Declarației de la Helsinki din 1975, revizuite în 2008(5); studiul a primit Avizul Comisiei de Etică a Spitalului Universitar de Urgență din București (cu numărul de înregistrare 31673 din data de 01.07.2020).

10. În studiul nostru am concluzionat că cele mai frecvente neoplasme maligne primitive ce pot determina metastaze cutanate au fost: melanomul, cancerul de sân, tumorile maligne digestive și cancerurile bronho-pulmonare.

11. Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de 64 de ani, cel mai tânăr pacient având doar 16 ani, iar cel mai vârstnic 94 de ani.

12. În lotul studiat am observat o ușoară predominanță a genului feminin.

13. Peste jumătate dintre pacienții cu metastaze cutanate au avut determinări secundare și cu alte localizări.

14. Mai puțin de jumătate dintre pacienții cu metastaze cutanate au avut leziuni multiple la nivelul pielii.

15. Dimensiunea medie a metastazelor cutanate a fost de aproximativ 26 mm, leziunile variind mult ca formă și suprafață; o treime dintre ele au prezentat și complicații locale.

16. Aproximativ unul din zece pacienți a prezentat în antecedentele personale patologice o altă neoplazie malignă decât cea generatoare de metastaze la nivelul pielii (asociind astfel cancere concomitente).

17. Un sfert din cei 109 pacienți prezentau anemie la momentul diagnosticului metastazelor cutanate.

18. Mai puțin de jumătate dintre pacienți aveau dislipidemie sau hipertensiune arterială esențială.

19. În lotul studiat, 15% dintre pacienți au fost diagnosticați anterior cu diabet zaharat tip 2, iar o treime din totalul celor 109 pacienți aveau boală coronariană ischemică.

20. Analizele de laborator au pus în evidență valori medii normale pentru INR, fibrinogen, acidul uric, proteinele totale, leucocite, limfocite, neutrofile, trombocite, hemoglobină, iar valorile medii ale LDH și VSH la 1h au fost crescute.

21. Am observat o asociere între localizarea tumorii maligne primare și cea a metastazelor cutanate, astfel încât metastazele cutanate au fost regăsite în zone situate în

apropierea tumorii maligne primare; de exemplu melanoamele au dat frecvent metastaze la nivelul membrelor și toracelui; tumorile maligne de sân au dat metastaze la nivelul capului, gâtului și toracelui, situație similară cu localizarea metastazelor pentru neoplazmele maligne bronho-pulmonare, în vreme ce tumorile maligne digestive și genitale au metastazat cel mai frecvent la nivelul abdomenului.

22. La momentul analizei statistice a supraviețuirii (ianuarie 2022) peste 90% dintre pacienții diagnosticați cu metastaze cutanate în perioada 2011-2018 erau decedați; mai mult de trei sferturi dintre aceștia decedând în primii doi ani de la diagnosticul determinării secundare.

23. Vârsta pacienților nu a influențat statistic supraviețuirea.

24. Riscul de deces a fost asemănător atât pentru pacienții sub 64 de ani, cât și pentru cei care au depășit vârsta de 64 ani (valoarea aleasă reprezentând mediana lotului).

25. Prognosticul global al prezenței metastazelor cutanate a fost nefavorabil, cu o mediană de supraviețuire de aproximativ 6-7 luni și cu valoarea integralei de sub curba de supraviețuire (RMST) de 20 de luni, supraviețuirile mari fiind extrem de rare; în studiul nostru supraviețuirea la 2 ani a fost de aproximativ 21,1%, cea la 5 ani de aproximativ 5%, iar la 100 de luni de la momentul diagnosticului, în studiul nostru am observat doar 2 supraviețuitori (sub 2%).

26. Am observat, analizând statistic lotul general de pacienți, că femeile au avut o evoluție mai bună și o mediană a supraviețuirii de peste două ori mai mare față de bărbați (timpul estimat la care ne așteptăm ca 50% dintre femei să fie încă în viață a fost de 11 luni versus 5 luni la bărbați), având o mortalitate mai mică și o medie restrictivă de supraviețuire mai mare.

27. Riscul de deces a fost de două ori mai mare pentru bărbați, constant pe întregul interval de timp analizat, evoluția lor fiind mai severă, iar probabilitatea de supraviețuire scăzând accelerat în cazul acestora, comparativ cu femeile (posibil în legătură și cu originea tumorii primare în funcție de gen).

28. La pacienții studiați, doar pentru tumorile maligne mamare și pentru melanom au fost evidențiate supraviețuiri mai mari, semnificative statistic față de restul tumorilor maligne.

29. Așa cum am menționat anterior, supraviețuirea a fost mai bună pentru genul feminin, efectul părând a fi corelat cu evoluția favorabilă a tumorilor maligne mamare, prezente exclusiv la femei în studiul nostru (față de bărbați, la care au predominat procentual cancerile pulmonare, mult mai agresive).

30. S-a observat un prognostic mai bun pentru localizarea la nivelul membrelor a metastazelor cutanate (cu un procent mai mic de decese și o supraviețuire mai îndelungată), existând o corelație între neoplazia malignă primară (în cazul nostru - melanomul) și localizarea metastazelor cutanate la nivelul membrelor.
31. Am observat și o dependență de timp a localizării metastazelor la nivelul membrelor; în primele 80 de luni (6-7 ani) de la diagnostic, rata de deces a fost cu până la 5 ori mai scăzută față de localizarea metastazelor la nivelul capului și al gâtului; în concluzie, pe termen îndelungat situarea determinărilor secundare pe membre oferă un prognostic favorabil indiscutabil.
32. Apariția metastazelor cutanate la nivelul capului și al gâtului a fost asociată cu un prognostic nefavorabil (cu o probabilitate de supraviețuire în descreștere rapidă); cancerele care au metastazat cel mai frecvent în această zonă au avut origine diversă, jumătate dintre acești pacienți decedând după numai 4,5 luni de la diagnostic.
33. Rata de deces în cazul pacienților cu metastaze cutanate situate la nivelul capului și al gâtului a fost de peste 2 ori mai mare, comparativ cu cea a pacienților cu determinări secundare la nivelul membrelor.
34. Prezența metastazelor concomitente cu alte localizări decât cele cutanate, a fost asociată cu un prognostic sever, o mortalitate crescută, o mediană a supraviețuirii de trei ori mai mică față de pacienții având doar metastaze cutanate și un număr mediu al lunilor trecute de la diagnosticul metastazelor cutanate, până la deces de 2 ori mai mic.
35. În mod favorabil, rata de deces a fost de 2 ori mai scăzută la persoanele fără alte metastaze concomitente.
36. Am observat supraviețuiri mai mari de 20 de luni doar la acei pacienți care nu asociau metastaze în alte organe, determinările secundare cutanate nefiind amenințătoare de viață, comparativ cu cele viscerale.
37. Nu am observat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește supraviețuirea pacienților cu metastaze cutanate, față de cei care asociau și alte neoplazii maligne (în afara celei generatoare de determinări secundare la nivelul pielii); prin urmare, un alt cancer concomitent nu a reprezentat un factor de prognostic.
38. De asemenea, numărul de metastaze de la nivelul pielii (unice sau multiple) nu a fost un factor care să influențeze prognosticul pacienților.
39. Curbele de supraviețuire au fost similare indiferent de dimensiunea metastazelor cutanate (mai mari sau mai mici de 20 mm), teste nefiind cu semnificație statistică.

40. Anemia prezentă la momentul diagnosticului metastazelor cutanate, a fost asociată cu un prognostic grav și mortalitate crescută; jumătate dintre pacienții cu anemie au decedat după aproximativ două luni de la diagnostic, mediana de supraviețuire fiind de 3-4 ori mai mică față de cei fără anemie, iar valoarea integralei de sub curba de supraviețuire fiind de 4 ori mai mică.
41. Rata de deces a fost de peste 3 ori mai mare la pacienții cu anemie.
42. Prezența sau absența diabetului zaharat de tip 2 sau a bolii cardiace ischemice nu au influențat, din punct de vedere statistic, supraviețuirea sau prognosticul pacienților.
43. Existența oricărei complicații tegumentare la nivelul metastazelor (de tipul suprainfectării fungice sau bacteriene, a necrozei ori a ulcerăției) nu a influențat evoluția pacienților.
44. Supraviețuirea pacienților nu a fost influențată, din punct de vedere statistic, de valoarea fibrinogenului.
45. Un INR mai mare de 1,04 la diagnosticul metastazei a fost asociat cu o evoluție mai gravă, în special în prima parte a perioadei de după diagnostic (un risc de deces de 2,5 ori mai mare la cei cu INR crescut, în primele 10 luni).
46. O valoare a proteinelor totale mai mică sau egală cu 7,16 g/dL a fost un factor important de predicție negativ, pe o perioadă de aproximativ 1 an de la momentul diagnosticului.
47. Valoarea proteinemiei totale peste 7,16 g/dL a fost asociată cu o mediană a supraviețuirii și un RMST mai mare de 3 ori, comparativ cu cei a căror proteinemie a fost sub 7,16 g/dL.
48. Viteza de sedimentare a hematiilor nu a modificat din punct de vedere statistic durata supraviețuirii pacienților cu metastaze cutanate, indiferent dacă valoarea acestui parametru a fost mai mică sau mai mare de 30,5 mm/h.
49. Un număr mai mic de leucocite (sub 7.710/ μ L) a fost asociat cu o supraviețuire mai bună.
50. Am observat și o dependență de timp, semnificativă din punct de vedere statistic, a coeficientului pentru cei cu un număr mai mare al leucocitelor (de peste 7.710/ μ L), rata de deces la acești pacienți fiind de 2,8 ori mai crescută la 40 de luni.
51. Un număr mai mare de trombocite a fost asociat, de asemenea, cu o evoluție severă.
52. Pacienții din studiul nostru care au avut o valoare a trombocitelor de peste 259.000/ μ L, au prezentat un risc de deces de 1,5 ori mai crescut, comparativ cu cei care au

avut un număr al trombocitelor sub $259.000/\mu\text{L}$, însă nu a existat și o dependență de timp cu semnificație statistică în această situație.

53. Analizând supraviețuirea întregului lot de pacienți, clasificat în funcție de originea tumorii primare, am concluzionat că cele mai agresive tumori maligne au fost cele cu origine renală - la bărbați și genitală - la femei, la care mortalitatea a fost de 100%, iar melanoamele și cancerele de sân au avut cei mai mulți pacienți supraviețuitori la momentul analizei statistice, deci mortalitatea cea mai scăzută.

54. Studiul nostru a avut și o serie de limitări, cea mai importantă fiind (în opinia noastră) faptul că nu toți pacienții au suferit evenimentul de interes (decesul), astfel că unele statistici (ca de exemplu RMST) nu au putut fi evaluate cu cea mai bună acuratețe.

55. Tot o limitare importantă a fost aceea că nu am putut urmări în dinamică evoluția pacienților (de exemplu prin controale la 3 luni și respectiv 6 luni), astfel că nu am putut avea o imagine completă a evoluției predictorilor, pentru foarte mulți pacienți fiind disponibile doar analizele de la momentul diagnosticului și data când pacientul a decedat.

56. O altă limitare a studiului a fost aceea de a descrie retrospectiv o serie mică de cazuri aparținând a 109 pacienți unici cu metastaze cutanate, iar unele subploturi (alcătuite de exemplu în funcție de originea histopatologică a tumorii maligne primare) au avut un număr foarte redus de pacienți, predispunând studiul la bias.

57. Studiul doctoral, fiind o investigație de tip retrospectiv, nu a putut include un grup martor de pacienți (pacienți cu cancer, dar fără metastaze cutanate) cu aceleași caracteristici și criterii de includere; prin urmare, nu putem preciza un răspuns cert la întrebarea dacă parametrii clinico-biologici analizați influențează sau nu apariția metastazelor cutanate.

Bibliografie selectivă

- [1] dex online. metastaza - definiție și paradigmă | dexonline. n.d.
- [2] Montagna W, Parakkal PF. The structure and function of skin. 3rd ed. New York and London: 1974.
- [3] Elder DE. Lever's histopathology of the skin. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
- [4] Liu V. Dermato-Oncology Study Guide. Essential. Iowa, USA: Springer International Publishing; 2021. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-53437-0>.
- [5] Spencer PS, Helm TN. Skin metastases in cancer patients. *Cutis* 1987;39:119–21.
- [6] Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:228–36. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(93\)70173-Q](https://doi.org/10.1016/0190-9622(93)70173-Q).
- [7] Gates O. Cutaneous Metastases of Malignant Disease¹. *Am J Cancer* 1937;30:718–30. <https://doi.org/10.1158/ajc.1937.718>.
- [8] Weedon D. Weedon's Skin Pathology: Third Edition. Elsevier Inc.; 2010. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3485-5.X0001-0>.
- [9] Brownstein MH, Helwig EB. METASTATIC TUMORS OF THE SKIN. *Cancer* 1972;29:1298–307. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197205\)29:5<1298::aid-cncr2820290526>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197205)29:5<1298::aid-cncr2820290526>3.0.co;2-6).
- [10] Hussein MRA. Skin metastasis: a pathologist's perspective. *J Cutan Pathol* 2010;37:e1–20. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0560.2009.01469.X>.

Lista lucrărilor științifice publicate

Articole publicate in extenso în reviste indexate ISI WEB of Science, Clarivate Analytics, fără factor de impact

1. **Belciu D**, Horodinschi RN, Costache M, Diaconu C. *An overview of skin metastases*. Proceedings of the 35th Balkan Medical Week, Atena, 25-27 septembrie 2018. FILOdiritto Editore, Italia. ISBN 978-88-85813-23-6 (vezi **Anexa 1**. a tezei) https://www.filodiritto.com/proceedings?field_cat_proc=&field_cat_proceedings_target_id=All&page=8

Studii publicate în volumele de rezumate ale unor manifestări științifice internaționale cu ISSN/ISBN

2. **Belciu D**, Costache M, Diaconu CC, Bodoarcă S. D2. *A case report and overview of recurrence in multiple skin metastases of malignant melanom*. Pg.S27. 22nd Balkan Medical Days, 26-29 septembrie 2019, Kyrenia, Cipru. Archives of the Balkan Medical Union 2019; 54(Suppl 1). ISSN 1584-9244 (print), 2558-815X (online) <https://umbalk.org/supplement-1-2019/> (vezi **Anexa 2**. a tezei)

Articole publicate in extenso în reviste indexate în baze de date internaționale (PUBMED, MEDLINE, SCOPUS etc.) cu cotație CNCSIS B(+)

3. **Belciu D**, Pătrașcu OM, Neacșu F, Diaconu CC, Bodoarcă S, Costache M. Skin metastases: three-year study of 50 cases in a university center. *Archives of the Balkan Medical Union* 2019; 54(1):97-103. ISSN 1584-9244 <https://doi.org/10.31688/ABMU.2019.54.1.13> (vezi **Anexa 3**. a tezei)
4. **Bodoarcă D**, Pătrașcu OM, Diaconu CC, Bodoarcă S, Costache M. The utility of usual serum tests for the prognosis of patients with cutaneous metastases. *Archives of the Balkan Medical Union* 2022; 57(1):45-53. ISSN 1584-9244 (print), 2558-815X (online) <https://doi.org/10.31688/ABMU.2022.57.2.06> (vezi **Anexa 4**. a tezei)