

**Ion Mereuță
Iraida Iacovlev
Diana Eftodi**

**TUMORILE CUTANATE
MEZENCHIMALE:
EPIDEMIOLOGIE,
CLINICĂ,
MORFOLOGIE**

Chișinău, 2013



IMSP Institutul Oncologic din Moldova

USMF „N. Testemițanu”
din Republica Moldova



Ion Mereuță
Iraida Iacovlev
Diana Eftodi

TUMORILE CUTANATE
MEZENCHIMALE:
EPIDEMIOLOGIE, CLINICĂ,
MORFOLOGIE

CHIȘINĂU, 2013

CZU: 616.5-006.3-07

M 59

Autori:

Ion Mereuță, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Catedra Hematologie și Oncologie, Șef Laborator "Oncologie Generală" a IMSP IOM

Iraida Iacovlev, doctor habilitat în medicină, profesor universitar

Diana Eftodi, doctor în medicină

Recenzenți:

Aghiniei-Zbrazca Anca, profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa", Romania

Clim Constantin, doctor în medicină, conferențiar cercetător, IMSP Institutul Oncologic

Lucrarea este destinată medicilor oncologi, managerilor în sănătate, dermatologilor, medicilor de familie, studenților, rezidenților.

Sunt argumentate aspectele epidemiologice, clinice și morfologice ale tumorilor cutanate de origine mezenchimală și optimizarea procesului de diagnostic a acestor tumori.

Se argumentează noul domeniu multidisciplinar – dermatooncologia și managementul serviciului dermatooncologic în Republica Moldova.

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Mereuta, Ion.

Tumorile cutanate mezenchimale: epidemiologie clinica morfologie / Ion Mereuta, Iraida Iacovlev, Diana Eftodi. – Chisinau : S. n., 2013 (Tipogr. "Print-Caro"). – 152 p.

Bibliogr.: p. 117-131 (234 tit.). – 100 ex.

ISBN 978-9975-56-108-2.

616.5-006.3-07

CUPRINS

INTRODUCERE	6
-------------------	---

Capitolul I.

VIZIUNI CONTEMPORANE ASUPRA TUMORILOR CUTANATE

DE ORIGINE MEZENCHIMALĂ (<i>cercetare bibliografică</i>)	11
1.1. Ontogenia organului cutanat	11
1.2. Morfofiziologia organului cutanat	12
1.3. Definiția și evoluția criteriilor de clasificare a TCOM	15
1.4. Particularități epidemiologice ale TCOM	17
1.5. Particularități clinico-morfologice ale TCOM	23
1.6. Posibilități actuale în diagnosticul TCOM	35
1.7. Dermat oncologia – o știință interdisciplinară de actualitate și perspectivă	37
1.8. Concluzii	39

Capitolul II.

METODE DE INVESTIGAȚII	41
2.1. Caracteristica generală a cercetării	41
2.2. Metodologia de cercetare a materialului clinic	43
2.3. Metodele utilizate în diagnosticul tumorilor cutanate de origine mezenchimală	45
2.4. Prelucrarea matematico-statistică a materialului investigativ	47
2.5. Concluzii	48

Capitolul III.

PARTICULARITĂȚI EPIDEMIOLOGICE ALE TUMORILOR CUTANATE

DE ORIGINE MEZENCHIMALĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA **49** |

3.1. Morbiditatea prin tumori cutanate de origine mezenchimală în R. Moldova și ponderea tumorilor cutanate de origine mezenchimală maligne în structura generală a tumorilor cutanate maligne	49
3.2. Incidența tumorilor cutanate de origine mezenchimală benigne în conformitate cu tipurile histologice	51
3.3. Incidența tumorilor cutanate de origine mezenchimală maligne în conformitate cu tipurile histologice	54
3.4. Repartizarea tumorilor cutanate de origine mezenchimală maligne conform sexului și grupelor de vârstă	55
3.5. Repartizarea tumorilor cutanate de origine mezenchimală maligne conform zonelor economico-geografice ale R. Moldova	57
3.6. Concluzii	60

Capitolul 4.

PARTICULARITĂȚI CLINICE

ALE TUMORILOR CUTANATE DE ORIGINE MEZENCHIMALĂ	62
4.1. Particularități clinice ale tumorilor cutanate de origine mezenchimală benigne ..	62
4.2. Particularități clinice ale tumorilor cutanate de origine mezenchimală maligne ..	64
4.2.1. Sarcomul Kaposi	68
4.2.2. Dermatofibrosarcomul	71
4.2.3. Fibrosarcomul	75
4.2.4. Leiomiomasarcomul	75
4.2.5. Angiosarcomul	76
4.3. Concluzii	78

Capitolul V.

PARTICULARITĂȚI HISTOPATOLOGICE ȘI IMUNOHISTOCHIMICE

ALE TUMORILOR CUTANATE DE ORIGINE MEZENCHIMALĂ	79
5.1. Sarcomul Kaposi	79
5.2. Dermatofibrosarcomul protuberans	86
5.3. Fibrosarcomul	89
5.4. Leiomiomasarcomul	91
5.5. Angiosarcomul	91
5.6. Concluzii	94

Capitolul VI.

OPTIMIZAREA PROCESULUI DE DIAGNOSTIC

AL TUMORILOR CUTANATE DE ORIGINE MEZENCHIMALĂ	95
6.1. Algoritmul de depistare și diagnostic precoce al TCOM	95
6.2. Algoritmul de diagnostic imunohistochimic al TCOM	99
6.3. Managementul serviciului dermatooncologic al pacienților cu TCOM	102
6.4. Concluzii	105

REZULTATE OBTINUTE ȘI CONCLUZII	106
----------------------------------------------	------------

RECOMANDĂRI PRACTICE	116
-----------------------------------	------------

BIBLIOGRAFIE	117
---------------------------	------------

ANEXA 1	132
----------------------	------------

 Caracteristici epidemiologice și clinice ale pacienților cu TCOM

ANEXA 2	145
----------------------	------------

 Brevete de invenții și inovații

LISTA ABREVIERILOR

AS – angiosarcom

CIMO – Clasificarea Internațională a Maladiilor pentru Oncologie

DAB – diaminobenzidină

DFSP – dermatofibrosarcom protuberans

FS – fibrosarcom

HE – hematoxină și eozină

HHV –herpes virus uman

HIV – virusul imunodeficienței umane

HM – hematoxină Mayer

IMSP IO – Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Oncologic

LMS – leiomiosarcom

SK – sarcom Kaposi

TCOMB – tumori cutanate de origine mezenchimală benigne

TCOMM – tumori cutanate de origine mezenchimală maligne

TCOM – tumori cutanate de origine mezenchimală

OMS – Organizația Mondială a Sănătății

USG – ultrasonografie

*Ce este mai profund in om,
e pielea*

Paul Valery

INTRODUCERE

Tumorile maligne ale pielii, prin morbiditatea crescută și prin gravitatea potențială a lor, reprezintă un domeniu de interes științific și o problemă de importanță medico-socială. Acestea constituie circa 25% din totalul tumorilor maligne și sunt reprezentate în mare parte de tumorile de origine epitelială (90-94% din cazuri), urmate de tumorile de origine melanocitară (aproximativ 5% din cazuri) și tumorile de origine mezenchimală (aproximativ 1-5% cazuri) [20, 194, 232]. Creșterea morbidității prin tumori maligne cutanate în plan mondial este caracterizată prin sintagma „epidemia silențioasă a secolelor XX-XXI”. Ultimele decenii au înregistrat o creștere a incidenței carcinoamelor cutanate cu 4-8% anual în SUA, Canada, Europa și Australia, iar incidența melanomului s-a dublat la fiecare 10 ani în țările cu populație albă [66]. Această situație poate fi explicată prin participarea mai multor factori: creșterea expunerii la soare, modificarea modului vestimentar, longevitatea populației, diminuarea stratului de ozon. Pe parcursul ultimilor ani în Republica Moldova, ca și în majoritatea țărilor europene, incidența tumorilor maligne este într-o creștere moderată, iar tumorile maligne ale pielii se plasează pe locul patru pentru populația masculină și locul trei – pentru cea feminină, în structura morbidității prin tumori maligne [1].

Datorită incidenței înalte, carcinoamele și melanomul cutanat sunt studiate aprofundat la nivel mondial și național. În același timp, literatura de specialitate estimează foarte puține relatări integrale privind tumorile de origine mezenchimală. În Republica Moldova lipsește o analiză epidemiologică, clinico-histopatologică și imunohistochimică studiată în dependență de tipurile histologice ale tumorilor cutanate de origine mezenchimală și arealul geografic.

Tumorile cutanate de origine mezenchimală reprezintă un grup eterogen de tumori derivate din țesuturile conjunctive moi, non-epiteliale, dispuse în straturile subepidermale ale pielii și caracterizate prin diversitate clinicomorfologică. Acestea sunt considerate de către unii autori, parte componentă a tumorilor țesuturilor moi cu localizare în dermul cutanat, unde se găsesc vase sanguine, vase limfatice, mușchi piloerectori atașați la câte un folicul pilos, formațiuni nervoase [40, 89, 194, 211]. Conform localizării anatomice, tumorile maligne ale țesuturilor moi (sarcoamele) se pot dezvolta în organele viscerale (15%), retroperitoneu (15%), țesuturile moi superficiale și profunde ale extremităților și trunchiului (60%) sau în regiunea capului și gâtului (10%). Sarcoamele cutanate reprezintă 5-10% din totalitatea sarcoamelor [179]. Datorită spectrului larg histologic, terminologia TCOM este foarte vastă. Existența multitudinii de forme nozologice a condiționat dificultatea clasificării tumorilor țesuturilor moi ale pielii și ridică în continuare unele controverse în rândurile savanților. În prezent, în plan internațional, este utilizată clasificarea OMS a tumorilor țesuturilor moi din anul 2002 și clasificarea OMS a tumorilor pielii din anul 2005 [90, 135].

TCOM maligne sunt rare, având incidența 30 la 1 milion populație, iar cele benigne se întâlnesc destul de des, cu incidența de 100 ori mai mare, adică 3000 la 1 milion persoane [50]. În dependență, în primul rând, de tipul histologic al TCOM maligne, evoluția bolii este foarte variată, iar rata supraviețuirii de 5 ani constituie circa 65-75%. Deși majoritatea tumorilor apar spontan, au fost totuși identificați unii factori de risc, precum: factori genetici, imunodeficiența, iradierea, factori de mediu, infecții virale [87, 126, 133, 152, 173, 195, 225].

Studierea morbidității prin tumori, a demonstrat că TCOM maligne și benigne în Rusia reprezintă 21,7% din tumorile pielii, iar TCOM maligne în SUA reprezintă 8% din tumorile cutanate maligne înregistrate în cancer-registrele din țară [28, 221]. Un studiu efectuat în SUA pe un lot de peste 12 mii pacienți diagnosticați cu TCOM în perioada 1992-2004, a evidențiat următoarele tipuri histologice: sarcom Kaposi (71,1%), dermatofibrosarcom protuberans (18,4%), histiocitom fibros malign (5,3%), leiomiosarcom (2,2%), angiosarcom (1,6%) [194]. Conform acestui studiu, incidența pentru toate tipurile histologice ale TCOM a constituit 24,4 la 1 milion persoane, iar incidența calculată în particular pentru tipurile histologice, la 1 milion persoane, a fost următoarea: pentru sarcomul Kaposi – 17; dermatofibrosarcomul protuberans – 4,5; histiocitomu fibros malign – 1,5; leiomiosarcom – 0,6; angiosarcom – 0,4 [194].

Multiple studii confirmă, că sarcomul Kaposi este cea mai frecventă tumoare cutanată malignă de origine mezenchimală și cuprinde în mediu 43,5% dintre acestea. Numărul de cazuri mondiale de sarcom Kaposi estimat în 2002 a fost aproximativ 65 000 [176]. Studiile contemporane susțin, că

sarcomul Kaposi este un neoplasm al endoteliului limfovacular infectat cu HHV 8, care reprogreamază genele responsabile de reglarea dezvoltării vaselor limfatice [115].

Dermatofibrosarcomul protuberans, de asemenea, ocupă pondere înaltă printre TCOM, deși reprezintă doar 0,1% dintre toate tumorile maligne și 1% dintre sarcoamele de țesuturi moi (profunde și superficiale). Cercetările epidemiologice au stabilit incidența acestei tumori de 0,8-4,5 cazuri la 1 milion persoane anual la nivel mondial [37, 48, 70, 97]. Studii recente au estimat incidența anuală a dermatofibrosarcomului protuberans de 4,2 cazuri la 1 milion populație în SUA și 3 cazuri la 1 milion populație în Franța [70, 158].

Necesitatea studierii aprofundate a tumorilor cutanate, inclusiv a celor de origine mezenchimală, este condiționată de creșterea incidenței lor în ultimul timp. Analiza datelor din literatură privind domeniul de cercetare abordat, demonstrează elucidarea insuficientă a TCOM atât în aspect epidemiologic, cât și de diagnostic clinic și histologic. Deoarece TCOM reprezintă un grup eterogen de tumori, și nu o singură entitate independentă, este evident că metoda adecvată de tratament nu va fi aceeași pentru toate tipurile histologice de tumori, astfel aprecierea tipului histologic se află în corelare cu stabilirea ulterioară a tacticii corecte de tratament. De asemenea, există o categorie de pacienți reprezentată, în primul rând, de sexul feminin de vârstă tânără și medie, care se adresează primar la dermatolog, cosmetician-dermatolog sau chirurg, inclusiv în clinici private. Uneori acești pacienți cu tumori cutanate sunt tratați chirurgical în afara Institutului Oncologic, fără a se ține cont de necesitatea efectuării obligatorii a examenului histologic, ca urmare fiind stabilit un diagnostic clinic eronat [18]. Acest fapt impune sporirea vigilenței oncologice prin aprofundarea cunoștințelor în domeniul respectiv. Analizând cele relatate, se conturează problema cu privire la identificarea aspectelor epidemiologice, clinice și morfologice ale tumorilor cutanate de origine mezenchimală, care ar avea impact pozitiv asupra depistării precoce, stabilirii diagnosticului și aprecierii tacticii de tratament.

Autorii și-au pus scopul: studierea aspectelor epidemiologice, clinice și morfologice ale tumorilor cutanate de origine mezenchimală și optimizarea procesului de diagnostic al acestor tumori.

Au fost determinate următoarele obiectivele:

1. Elucidarea aspectelor epidemiologice ale tumorilor cutanate de origine mezenchimală, inclusiv identificarea incidenței și ponderii lor în structura generală a tumorilor cutanate maligne în Republica Moldova.

2. Determinarea spectrului de tumori cutanate de origine mezenchimală benigne și maligne prin identificarea și sistematizarea tipurilor histologice.

3. Evidențierea particularităților clinice ale tumorilor cutanate maligne de origine mezenchimală și evaluarea corelării diagnosticului clinic prezumtiv cu diagnosticul histopatologic definitiv.

4. Aprecierea particularităților histopatologice, imunohistochimice și determinarea criteriilor de diagnostic diferențial al tumorilor cutanate de origine mezenchimală.

5. Elaborarea unor strategii și măsuri pentru optimizarea procesului de diagnostic al tumorilor cutanate de origine mezenchimală.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute:

1. Pentru prima dată în Republica Moldova a fost efectuat un studiu complex cu privire la epidemiologia, tabloul clinic și morfologic al tumorilor cutanate de origine mezenchimală.

2. Un moment inedit a fost aprecierea incidenței TCOM benigne și maligne și ponderii TCOM maligne în structura generală a tumorilor maligne ale pielii în Republica Moldova.

3. A fost evaluat spectrul tipurilor histologice ale TCOM benigne și maligne, care formează un grup eterogen de tumori.

4. Au fost evidențiate particularitățile manifestării clinice a bolii în dependență de tipul histologic al TCOM maligne.

5. Prin analiza corelării între diagnosticul clinic prezumtiv și diagnosticul histopatologic definitiv de TCOM, a fost argumentată importanța efectuării obligatorii a examenului histopatologic al piesei postoperatorii.

6. Au fost evidențiate principalele particularități histopatologice și imunohistochimice ale TCOM. Prin aprecierea rolului anticorpilor pentru vimentină, CD 34, CD 31, CD 68, D2-40, desmină, actina mușchilor netezi ca markeri de diferențiere în TCOM, a fost elaborat algoritmul de diagnostic imunohistochimic al TCOM.

7. O inițiativă de premieră a fost argumentarea necesității implementării și dezvoltării unui domeniu medical multidisciplinar, neabordat în Republica Moldova ca o entitate clar definită, dar esențială în diagnosticarea și tratamentul tumorilor pielii – dermatooncologia. A fost formulat conceptul serviciului dermatooncologic în Moldova, a fost elaborat modelul de management dermatooncologic al TCOM, a fost elaborat algoritmul de depistare și diagnostic precoce al TCOM.

Semnificația teoretică și aplicativă a lucrării. Lucrarea se înscrie în cadrul strategic al Programului Național de Combatere a Cancerului în Republica Moldova și strategiei de cercetare a laboratoarelor științifice Oncologie generală și Morfologia tumorilor ale IMSP Institutul Oncologic. Rezultatele obținute în lucrare scot în evidență importanța cunoașterii tipurilor histologice ale TCOM și particularităților lor, pentru stabilirea corectă a diagnosticului clinic și confirmă rolul decisiv al investigațiilor histologice și imunohistochimice. A fost remarcată tangența între domeniile oncologie și dermatologie, ceea ce permite de a revedea într-o nouă abordare datele despre neoformațiunile pielii, prin dezvoltarea dermatooncologiei ca domeniu

interdisciplinar, cu scop de depistare a tumorilor cutanate de diverse origini, inclusiv celor de origine mezenchimală. Au fost propuse unele strategii noi în domeniu: managementul dermatooncologic al TCOM, a fost elaborat algoritmul de depistare și diagnostic precoce al TCOM, algoritmul de diagnostic imunohistochimic al TCOM.

Prin evidențierea particularităților epidemiologice, clinice și morfologice ale TCOM, cercetările din lucrare facilitează efectuarea diagnosticului diferențial între diverse neoformațiuni cutanate, moment de mare importanță în abordarea corectă a tacticii de tratament. Datele obținute în rezultatul studiului completează cunoștințele medicilor oncologi, morfologi, dermatologi, epidemiologi, medici de familie, chirurghi referitor la tipurile histologice ale TCOM, incidența și ponderea acestora în structura generală a tumorilor maligne ale pielii, aspectul clinic al tumorilor. A fost demonstrată importanța analizei histologice și imunohistochimice utilizând anticorpi pentru vimentină, CD 34, CD 31, CD 68, D2-40, desmină, actina mușchilor netezi ca markeri de diferențiere a TCOM. Constatarea discrepanței de 35,7% între diagnosticul clinic prezumtiv și cel histopatologic definitiv, cât și depistarea a 18,6% pacienți cu TCOM maligne tratați chirurgical inițial în altă instituție medicală decât Institutul Oncologic, fără analizarea morfologică a piesei postoperatorii, demonstrează elocvent necesitatea efectuării tratamentului chirurgical în instituție oncologică specializată cu examinare obligatorie histopatologică a pieselor postoperatorii și sugerează necesitatea optimizării procesului de diagnostic al TCOM și sporirea vigilenței oncologice. La moment, s-au acumulat suficiente argumente pentru a recomanda conlucrarea interdisciplinară a specialiștilor dermatologi, oncologi, morfopatologi la nivelul instituțiilor medico-sanitare publice și celor private prin organizarea unor activități practice de prevenire și diagnosticare precoce a tumorilor cutanate, inclusiv celor de origine mezenchimală (elaborarea unui „Program național de combatere a tumorilor cutanate maligne în R. Moldova”, campanii naționale de depistare a tumorilor cutanate, educarea continuă a populației privind factorii de risc în apariția tumorilor cutanate și vigilența oncologică). De asemenea, se vede necesară conlucrarea la nivelul catedrelor „Oncologie, hematologie și terapie de campanie” și „Dermatovenerologie” în cadrul USMF „N. Testemițanu”, pentru ameliorarea calității pregătirii profesionale, prin introducerea în procesul didactic a orelor de specializare a medicilor în domeniul dermatooncologiei și organizarea unor activități științifice interdisciplinare în această direcție (seminare, conferințe etc.).

Autorii

Capitolul I.

VIZIUNI CONTEMPORANE ASUPRA TUMORILOR CUTANATE DE ORIGINE MEZENCHIMALĂ (cercetare bibliografică)

Pielea constituie o structură de înveliș a organismului și reprezintă cel mai mare organ al corpului uman, fiind implicat în menținerea sănătății și a unei stări de echilibru intern ale organismului, în prezența unor factori constant variabili. La o persoană de statură mijlocie, suprafața pielii este de circa 1,5-2m², reprezentând aproximativ 16% din greutatea totală a corpului (între 11-18 kg). Grosimea tegumentului variază între 0,2-4 mm în funcție de aria topografică, sex și vârstă. Cele mai groase tegumente le prezintă palmele și plantele (2-4mm), iar cele mai subțiri – pleoapele (0,2 mm). Prin legăturile funcționale pe care le are cu țesuturile și organele interne și prin componentele care intră în structura ei complexă, pielea îndeplinește funcții importante de înveliș protector, apărare, neutralizare a substanțelor chimice nocive, excreție, reglare a temperaturii corpului, sensibilitate, funcția imunologică, este un rezervor de celule embrionare [125].

1.1. Ontogenia organului cutanat

Organul cutanat ia nastere de timpuriu în cursul embriogenezei, din cele două componente embrionare: foița ectodermică (din care se dezvoltă epidermul și anexele) și foița mezodermică (precursoare a dermului și hipodermului) [182].

În primele 30 de zile de gestație pielea embrionului se transformă din ectodermul unistratificat nediferențiat în stratul epidermal, joncțiunea dermo-epidermală, derm și hipoderm.

Epidermul se dezvoltă din luna a 2-a de viață intrauterină, structura sa devenind completă în lunile a 7-a și a 8-a ale sarcinii. Melanocitele iau naștere din melanoblaștii crestei neurale, migrează în derm, iar după 11-12 săptămâni de

gestație ajung în epiderm și dobândesc proprietăți melanogene, cu dezvoltarea unui aparat enzimatic specific, în jurul lunii a 5-a.

În derm sunt prezente la început celule mezenchimale nediferențiate, structurate pe de o parte – în sistemul fibrilar, iar pe de altă parte – în elemente celulare, în ordinea apariției fiind histiocitele și fibrocitele, ulterior – mastocitele [88].

La începutul perioadei de gestație, dermul e slab dezvoltat, fiind reprezentat de multiple focare de celule mezenchimale, înglobate într-o matrice scundă în colagen din acid hialuronic bazofil. Treptat, dermul devine mai puțin celular din contul măririi cantității de fibre de colagen și fibre reticulare. Către a 12-a săptămână de gestație, vasele sanguine încep să prolifereze, dar nu formează rețele bine organizate până la finele embriogenezei. Deja în a 5-a săptămână se depistează formațiuni nervoase în derm, care ulterior proliferează și formează o rețea de fibre fine, ce au ca terminații receptorii senzitivi (receptori de contact, Meissner – în dermul superficial; receptori de presiune, Pacini – în dermul profund și hipoderm) [125].

La termenul de 60-70 de zile a dezvoltării embrionului se conturează straturile epidermului, transformandu-se în epiteliu pavimentos stratificat. Tot în acea perioadă, granița dermo-epidermală, care era plată, începe a se ondula, formând vilozități ale epidermului. Acestea sunt rezultatul invaginării a mii de papile dermale, ce conțin structuri ale rețelei capilare. Anexele pielii se dezvoltă între lunile a 3-a și a 5-a, aparatul pilo-sebaceu fiind reprezentat la început de germenele folicular, care conține un strat germinativ, ulterior apare papila foliculară și bulbul, iar în final – firul de păr, care devine aparent în luna a 5-a. Glandele sudoripare și sebacee apar cu începere din luna a 4-a, primele – dintr-un mugure epidermic, care se înfundă în derm, celelalte – din porțiunea laterală a mugurelui folicular [190].

1.2. Morfofiziologia organului cutanat

În structura pielii, compusă din 3 straturi, intră atât țesuturile epiteliale ale epidermului, anexelor cutanate (glandele sudoripare, glandele sebacee, părul, unghiile) și sistemului melanoformator, cât și țesuturile conjunctive ale dermului și hipodermului (figura 1.1) [125]. Existau și opinii mai vechi ale unor autori care susțineau că, pielea este constituită numai din epiderm și derm, hipodermul fiind un țesut conjunctivo-adipos de legătură cu organele subiacente [231].

Epidermul are origine ectodermică și este un epiteliu pavimentos, stratificat cu cheratinizare, ondulat, aflat în continuă regenerare, alcătuit din cinci straturi de celule suprapuse, denumite din profunzime spre suprafață: bazal (germinativ), spinos, granulos, lucidum, cornos. Toate straturile provin din stratul germinativ, ale cărui celule, pe măsură ce se multiplică, sunt împinse spre suprafață, schimbându-și neconținut forma și structura. S-a apreciat că 90-95% din celulele

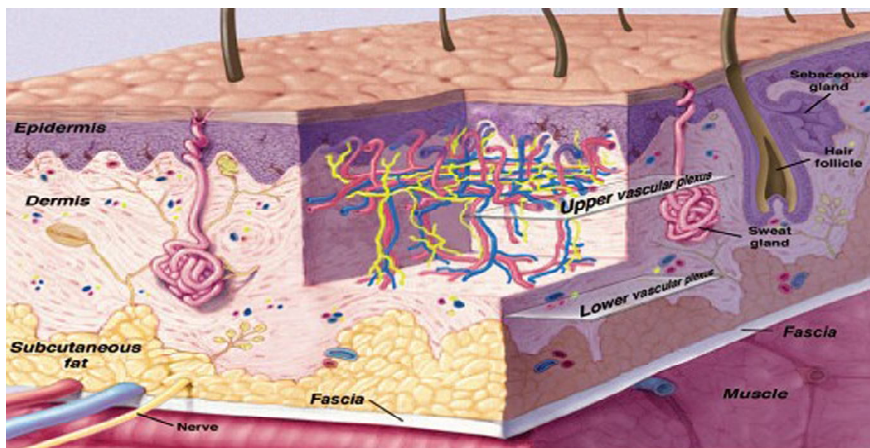


Fig. 1. Structura pielii

componente ale epidermului sunt keratinocite, 4-5% – melanocite, 4-5% – celule Langerhans și < 1% – celule Merkel [114].

Dermul este o structură conjunctivă în care se adăpostește o bogată rețea de vase sanguine, limfatice și terminații nervoase. Prin derm trec și canalele excretorii ale glandelor sudoripare, precum și firul de păr la care este anexată glanda sebacee. Se disting două zone ale dermului:

- dermul papilar (superficial), care este situat imediat sub membrana bazală, reprezintă aproximativ 1/5 din grosimea totală a dermului și este mai bogat în celule (fibroblaste, fibrocite, mastocite, histiocite, celule Lagerhans) decât în fibre (colagen, elastină, reticulină);
- dermul reticular (profund), denumit și dermul propriu-zis, care cuprinde 4/5 din grosimea totală a dermului, conține mai puține vase sanguine, dar mai multe fibre de colagen, de asemenea – fibroblaste, mastocite, terminații nervoase, vase limfatice, anexe epidermale.

Dermul este constituit dintr-un țesut conjunctiv lax. Atât dermul papilar, cât și cel reticular sunt formate din aceleași componente histologice și anume:

a) Substanța fundamentală (matricea intercelulară și interfibrilară), care ocupă spațiile dintre fibre și celule, are o structură amorfă și îndeplinește funcții importante în formarea scheletului, susținerea, sprijinul și alimentarea țesuturilor. Biochimic este constituită dintr-un amestec de mucopolizaharide, proteine, săruri minerale, apă. Originea substanței fundamentale este dublă: celulară și vasculară [88].

b) Fibrele conjunctive, care sunt de 3 tipuri:

- Fibrele de colagen sunt cele mai numeroase, reprezentând principalul component fibrilar al dermului (70-80%) și fiind singurele care se evidențiază

prin colorația de rutină HE. Fibrele de colagen sunt grupate în fascicule ce formează benzi ondulate, alungite și întretăiate în toate direcțiile. Fibrele sunt constituite din fibrile, care, la randul lor, sunt formate din protofibrile. Ele se caracterizează prin flexibilitate și rezistență la factorii mecanici și fizici.

- Fibrele reticulare sunt fibre fine, a căror structură macromoleculară se aseamănă cu cea a colagenului. Fibrele de reticulină sunt dispuse în formă de grilaj. Ele formează o rețea în substanța fundamentală a dermului în apropierea vaselor sanguine, sunt responsabile de elasticitatea pielii.

- Fibrele elastice produse de fibroblaste reprezintă un conglomerat de fibre separate printr-o substanță amorfă lipomucoproteică. Aceste fibre sunt subțiri, sinuoase, mai mult sau mai puțin anastomozate. Ele reprezintă 1-3% din derm, dar au rol funcțional enorm prin rezistența și elasticitatea pe care o conferă pielii. Sunt compuse din aminoacizi, dintre ei cel mai important și cel mai prezent este glicoproteina [129].

c) Elementele celulare sunt reprezentate de: fibroblaste cu aspect alungit; elemente histiocitare, dintre care unele sunt fixe, iar altele – mobile, rotunde; mastocite. În număr mic în derm se pot întâlni și limfocite, monocite, plasmocite cu amplasare, în special, perivasculară, și celule cromafine (palide și de formă alungită). Celulele conjunctive sunt puțin numeroase, presărate rar, situate în substanța fundamentală și în ochiurile rețelei conjunctive și sunt reprezentate de două categorii de celule: autohtone și imigrate din alte țesuturi [88].

Elementul celular principal al dermului este fibroblastul. Aceste celule sintetizează componentele matricei intercelulare: colagen, elalina. Colagenul constituie 70% din masa dermului și e reprezentat de colagenul de tip I (85% din colagenul total) și de tip III (15%). Reînnoirea populației de fibroblaste are loc datorită celulelor stem mezenchimale proprii ale dermului, dar și celulelor stem ale măduvei osoase, ce ajung la piele prin fluxul sanguin [223].

Prin structura și componentele sale, funcția dermului este variată și complexă: asigură elasticitatea, tensiunea, rezistența la presiune, protecția mecanică a pielii, nutriția, termoreglarea prin modificarea fluxului sanguin în vasele sanguine din derm și transpirație prin glandele sudoripare ecrine, asigură sensibilitatea pielii datorită localizării terminațiilor nervoase în derm, intervine în repararea și remodelarea tegumentului.

Deoarece epidermul nu conține vase sanguine, dermul este responsabil de nutriția pielii, fiind străbătut de numeroase vase sanguine și limfatice, organizate în două plexuri. La granița dermo-hipodermică se află plexul vascular profund, din care se desprind vertical vasele comunicante, care ajung în plexul vascular superficial, situat în dermul papilar [190].

Inervația pielii este asigurată de terminații nervoase libere, ce se dispun în plexurile: hipodermic, dermic profund și superficial, precum și de terminații nervoase încapsulate.

Hipodermul reprezintă țesutul adipos subdermic, prezentat sub formă de lobuli delimitați de septuri fibroase provenite din derm, specializat în sinteza și depozitarea intracelulară a grăsimilor, cu rol de protecție mecanică și termică pentru organism și, în același timp, un suport pentru formațiunile glandulare, foliculare, vasculare și nervoase [125, 231].

1.3. Definiția și evoluția criteriilor de clasificare a TCOM

TCOM sunt tumori relativ rare, derivate din țesuturile conjunctive moi, non-epiteliale, dispuse în straturile subepidermale ale pielii și caracterizate prin eterogenitate clinico-morfologică.

Termenul „mezenchim” are origine greacă (*mesos* – mijlociu, *enchyma* – amestec) și definește țesutul conjunctiv embrionar, ce ia naștere prin proliferarea liberă a celulelor mezodermului și ocupă toate spațiile între epitelii. Originea mezenchimului este preponderentă din mezoderm – foița mijlocie a embrionului, situată între ectoderm și endoderm. Celulele mezenchimale au formă fusiformă sau stelată, fapt ce indică migrarea lor din locul de origine spre ariile, în care se vor reagera și specializa. Acestea sunt cele mai pluripotente celule ale embrionului care, ulterior, prin diferențiere în diverse localizări, vor da naștere diferitor tipuri de țesut conjunctiv, musculaturii netede, endoteliului vascular și celulelor sanguine. Termenul „sarcom” definește tumorile maligne de origine mezenchimală și are, de asemenea, origine greacă (*sarcos* – carne) [109, 114].

Existența multitudinii de forme nozologice a condiționat dificultatea clasificării tumorilor pielii și ridică până în prezent unele controverse în rândurile savanților. Datorită spectrului larg histologic, terminologia TCOM e foarte vastă. Criteriul de bază pentru cercetarea comparativă a multitudinii de tumori cutanate ar fi existența unei clasificări coordonate și acceptate la nivel internațional, ce ar corespunde cerințelor înaintate de oncologi, dermatologi, morfopatologi, chirurghi, radioterapeuți și specialiști în statistica medicală. Evident, o clasificare ar deveni comună și unanim acceptată, doar dacă la baza ei este pus principiul etiopatogenetic. Până în prezent, datorită neclarității în etiologia și patogenia multor tumori cutanate, a dilemelor cu privire la termeni și nozologii, majoritatea clasificărilor prezentate de autori în diferite țări sunt bazate pe principiile histologice și histopatogenice [182].

În diverse perioade de timp, cele mai acceptate și recunoscute clasificări ale tumorilor cutanate au fost cele propuse de J. Jadassohn (1914), J. Darter (1930), W. Lever (1948), A. C. Allen (1954), Д. И. Головин (1958), А. К. Апатенко (1973) [21, 22]. Fiecare dintre ele constituia corectarea și completarea precedentelor clasificări, prin precizarea particularităților morfologice ale tumorilor. J. Jadassohn, J. Darter, W. Lever și-au concentrat atenția asupra tumorilor cutanate epiteliale și abia în anul 1954, A. C. Allen a elaborat o clasificare, în care, pentru prima dată au fost evidențiate și neoformațiunile

dermului, incluzând vicii de dezvoltare, tumori benigne și maligne de diverse origini – pigmentare, vasculare, neurogene, derivate din țesutul conjunctiv, muscular, adipos.

Cercetările savanților ruși în domeniul tumorilor cutanate timp îndelungat rămâneau în urma celor internaționale. Excepție a constituit monografia lui Д. И. Головин „Эпителиальные опухоли кожи” publicată în 1958, cât și lucrarea compusă din mai multe volume „Руководство по патологической анатомии”, care descriau doar cele mai răspândite tipuri de tumori cutanate, cele mezenchimale fiind lăsate în umbră. Un aport important în oncologia dermatologică a avut publicarea în anul 1973, aproape simultan, a două monografii fundamentale în diagnosticarea tumorilor cutanate: „Эпителиальные опухоли и пороки развития кожи” de А. К. Апатенко și „Атлас диагностических биопсий кожи” de А. М. Вихерт [22, 24]. Atunci tumorile și leziunile pseudotumorale ale pielii au fost divizate din punct de vedere morfologic în 3 categorii mari în dependență de histogeneza lor: 1) tumori de origine epitelială, ce se dezvoltă din elementele epidermului și anexelor cutanate; 2) tumori de origine neuroectodermală; 3) tumori de origine mezenchimală – fibroblastice, lipoblastice, angioblastice, mioblastice și hematopoitice. În acest grup, de asemenea, au fost incluse neoformațiunile dezvoltate în piele, precum leiomiomul din elementele musculare ale pereților vasculari și glomus-angiomul. Ulterior, în 1977, А. К. Апатенко a publicat monografia „Мезенхимные и нейроэктодермальные опухоли и пороки развития кожи”, care rămâne în mare parte actuală și fundamentală în domeniul respectiv până în prezent [21].

În cercetările epidemiologice ale tumorilor maligne o importanță deosebită o are viziunea comună asupra proceselor tumorale. În anul 1950 Asociația internațională de combatere a cancerului a pus începutul studierii sistematizate și organizate a răspândirii geo-demografice a tumorilor maligne. Din anul 1960 cercetările epidemiologice ale tumorilor maligne au fost preluate de către OMS, iar din anul 1966 în această activitate s-a implicat și Agenția Internațională pe problemele cancerului din or. Lyon. Un aport incontestabil în aprobarea unanimă a nomenclaturii tumorilor cutanate a servit „Clasificarea histologică a tumorilor cutanate”, elaborată de OMS în 1974. Unii autori, totuși, consideră clasificarea OMS imperfectă din cauza divergențelor savanților cu privire la histogeneza tumorilor cutanate. În 1996 Б. А. Беренбейн a propus clasificarea clinico-morfologică a neoformațiunilor epiteliale și malformațiilor de dezvoltare ale pielii, în baza clasificării lui А. К. Апатенко, dar parțial modificată și completată [22, 23]. Dar și această clasificare a tumorilor cutanate este incompletă, deoarece nu conține tumorile non-epiteliale (mezenchimale) și leziunile pseudotumorale ale pielii.

Treptat, odată cu acumularea datelor contemporane despre ultrastructura și particularitățile imunohistochemice ale tumorilor cutanate, s-au schimbat părerile

savanților cu privire la histogeneza unor forme nozologice cunoscute de mult timp și au fost descrise tipuri noi de tumori, ceea ce a condus la apariția ediției a doua a „Clasificării histologice a tumorilor cutanate” a OMS în anul 1996.

TCOM pot fi considerate parte componentă a tumorilor țesuturilor moi, localizate în straturile pielii, dezvoltate preponderent din structurile dermului [40, 89, 194, 211]. Datorită acestui fapt, TCOM se regăsesc atât în clasificarea tumorilor țesuturilor moi, cât și în clasificarea tumorilor pielii, editate de OMS [90, 135]. TCOM cu origine din țesuturile moi superficiale, adică din piele, au evoluție clinică mai favorabilă decât tumorile țesuturilor moi originare în straturile mai profunde [137, 194].

Apariția unui volum semnificativ de informație, în baza studiilor molecular-genetice și citogenetice în ultimii 10-20 de ani, a avut impact asupra înțelegerii biologiei tumorilor și a dus la apariția unei clasificări noi a tumorilor țesuturilor moi, adoptată de OMS în 2002 și utilizată în prezent în plan internațional [90, 109]. Cele mai importante schimbări în clasificarea respectivă țin de categoriile comportamentului biologic și specifică două tipuri distincte de tumori cu malignitate intermediară: 1) local-agresive; 2) rareori metastazante. În această clasificare sunt incluse unele tumori foarte controversate, precum: histiocitomul fibros malign, care, de fapt, este considerat sarcom pleomorf nediferențiat; hemangiopericitomul, tumoare pe care multiple studii o califică drept tumoare fibroasă solitară. Totuși, pentru a nu cauza confuzii în practica clinică cotidiană a medicilor, grupul de lucru al OMS a evitat să introducă schimbări esențiale în nomenclatură, menținând în continuare scopul de studiere aprofundată a acestor tumori. Clasificarea tumorilor țesuturilor moi, adoptată în 2002 a recunoscut unele entități noi, care au fost cercetate detaliat, după apariția clasificării precedente din 1994, iar tendința de subclasificare minuțioasă și clinic relevantă a tumorilor țesuturilor moi este păstrată în continuare.

1.4. Particularități epidemiologice ale TCOM

Tumorile maligne ale pielii reprezintă circa 25% din toate tumorile maligne apărute la om [20]. Carcinomul bazocelular, carcinomul pavimentos și melanomul malign sunt mult mai frecvente decât tumorile maligne mezenchimale ale pielii, care constituie aproximativ 1-5% dintre toate tumorile maligne [194, 232]. Spre deosebire de TCOMM, care au incidența 30 la 1 milion populație, TCOMB se întâlnesc destul de des, având incidența de 100 de ori mai mare, adică 3000 la 1 milion persoane [50].

În structura morbidității prin tumori maligne a populației din Rusia, tumorile cutanate maligne non-melanomice reprezintă 11,9% și ocupă primul loc pentru ambele sexe, 9,8% pentru populația masculină (locul III după cancerul pulmonar și gastric) și 13,7% pentru populația feminină (locul II după cancerul mamar). Conform acestor date, tumorile cutanate non-melanomice sunt reprezentate atât

de tumorile de origine epitelială, cât și de cele non-epiteliale (mezenchimale), fără a fi stipulată ponderea fiecărui grup în parte [26, 27].

Un studiu recent din Rusia, orientat spre aprecierea morbidității prin tumori cutanate în dependență de tipurile histologice, a demonstrat că predomină tumorile epidermale (61,7%), urmate de tumorile țesuturilor moi ale pielii (21,7%), tumorile melanocitare (12,6%), tumorile țesutului limfoid (3%), tumorile anexelor pielii (1%) [28]. Dintre acestea, majoritatea sunt tumori benigne (61,1%), mai puțin - maligne (35,2%) și potențial maligne (3,7%).

În SUA tumorile non-epiteliale reprezintă 8% din tumorile maligne cutanate înregistrate în cancer-registrele din țară [221]. Un studiu efectuat în SUA ce include 12114 pacienți diagnosticați cu sarcoame cutanate în perioada anilor 1992-2004, a demonstrat că incidența acestora este mai înaltă la reprezentanții rasei de culoare (30,8 la 1 milion persoane anual) comparativ cu persoane de rasă albă (25 la 1 milion persoane anual) [194]. Printre tipurile histologice, cel mai frecvent se întâlnește SK (71,1%), urmat de DFSP (18,4%), histiocitom fibros malign (5,3%), LMS (2,2%), AS (1,6%), FS (0,2%). Raportul bărbați:femei constituie 25,5:1 pentru SK, 0,9:1 pentru DFSP, 4,7:1 pentru histiocitom fibros malign, 3,7:1 pentru LMS, 2:1 pentru AS [194]. Conform datelor literaturii mondiale, sarcoamele țesuturilor moi sunt rare și se întâlnesc mai des la bărbați (0,9-4,3 la 100 000 persoane, calculat la vârsta medie pe glob) decăt la femei (0,7-2,6 la 100 000), iar variațiile internaționale ale incidenței sunt ne semnificative [211]. Sarcoamele cutanate reprezintă 5-10% din totalul sarcoamelor.

În dependență, în primul rând, de tipul histologic al TCOMM, evoluția bolii este foarte diferită, iar rata supraviețuirii de 5 ani este circa 65-75%. Deși majoritatea tumorilor apar spontan, au fost totuși identificați unii factori de risc, precum: factori genetici, factori de mediu, infecții virale, imunodeficiența, iradierea, edemul limfatic cronic, expunerea la substanțe chimice, inclusiv ierbicide, iradierea terapeutică anterioară [87, 126, 133, 152, 225]. De exemplu, edemul limfatic cronic după mastectomie radicală poate fi cauza dezvoltării AS pe fond de imunosupresie locală [195]. De asemenea, au fost descrise cazuri de apariție a AS cutanat peste 18 luni după radioterapie pentru cancer mamar sau pe fondalul unor cicatrici ale pielii [173].

Cea mai frecventă TCOMB vasculară este hemangiomul, care poate fi capilar și caveros. Hemangiomul capilar se dezvoltă în rezultatul proliferării celulelor endoteliale, afectează în mod egal ambele sexe, iar în 1-2% cazuri se întâlnește la copii [32]. La majoritatea pacienților debutul procesului tumoral este în prima lună de viață, la ceilalți – nu mai târziu de vârsta de 9 luni [32]. În 75,6% tumoarea este identificată la naștere sau în primele luni ale copilului, în 24,4% - la vârstă mai mare.

Sarcomul Kaposi este cea mai frecventă TCOMM (în mediu 43,53%), conform studiilor internaționale. Există 4 forme ale SK: 1) clasică; 2) iatrogenă;

3) endemică (Africană); 4) HIV-asociată, etiologia căreia este studiată de mai multe decenii. Descoperirea unui nou tip de virus Herpes în 1994, numit human herpesvirus 8 (HHV) sau herpesvirus asociat cu sarcomul Kaposi, care este un cofactor dobândit în dezvoltarea SK a deschis noi orizonturi de cercetare, tratament și prevenire a tumorii [61, 140, 191]. Tot mai mult se presupune că SK este un neoplasm al endoteliului limfovacular infectat cu HHV 8 care reprogramează genele responsabile de reglarea dezvoltării vaselor limfatice [115]. După cum susțin savanții Ariyosi (1998), Goedert (2002), Grossman (2002), cofactorii genetici și/sau de mediu au rol important în declanșarea SK clasic după infectarea cu HHV, ceea ce modifică legătura între seroprevalența HHV și incidența tumorii. Pe parcursul secolului XIX, SK era considerat o afecțiune rară, deși la sfârșitul secolului XIX – începutul secolului XX se înregistra o incidență crescândă [49]. SK se întâlnește preponderent la bărbații în etate în Europa de Est și regiunea Mării Mediterane. În America de Nord și Europa de Nord această tumoare este mai rară [52, 193]. În țările Africii Centrale în anii '50 ai secolului trecut s-a înregistrat o incidență înaltă a SK endemic (African), iar din 1979 a crescut incidența printre persoanele imunocompromise, precum recipienții de transplant de organe [178] și persoane HIV-infectate [234]. Numărul de cazuri mondiale de SK în 2002 a fost estimat la aproximativ 65 000 [176].

Incidența SK de tip clasic este influențată de localizarea geografică, etnie, perioada de timp, vârstă, sex. Din cauza faptului că SK tipic evoluează lent, deseori este dificilă aprecierea exactă a debutului bolii, prin urmare este dificilă diferențierea corectă a incidenței de prevalență. De obicei în cancer-registre sunt înregistrate toate formele SK și doar unele încercări au fost făcute de a diviza SK clasic de celelalte tipuri, în special de SK asociat cu SIDA.

Variații etnice și geografice

Deși se cunoaște că SK clasic se întâlnește frecvent la populația bazinului Mării Mediterane și la evrei, nu este bine elucidat dacă acest fenomen reflectă caracteristici etnice sau geografice. Cercetările efectuate în SUA au demonstrat o incidență crescută a tipului clasic al tumorii printre evreii născuți în țările Europei de Est și bazinului Mării Mediterane, menționând, totuși, că următoarea generație de evrei din America are risc mai mic de a dezvolta tumoarea, comparativ cu părinții lor imigrați în SUA [193]. Populația din Israel este una dintre cele mai afectate de SK de tip clasic, astfel înregistrându-se 2107 de cazuri timp de 39 ani (în perioada 1960-1998) cu un raport bărbați:femei de 2,33:1 [105]. Valori similare ale incidenței SK clasic, însă estimate pe perioade mai scurte, s-au înregistrat în sudul Italiei [67, 68, 96]. Mai mulți savanți (Gao et al., 1996, Chatlyne și Ablashi, 1999, Schulz, 1999, Antman și Chang, 2000) au condus studii în baza populației statului Israel, care este un centru al imigranților din diverse țări, și au relevat morbiditate variabilă printre imigranți sugerând un rol important al diferențelor

geografice în prevalența HHV [94]. De asemenea, s-au constatat valori identice ale incidenței SK clasic la evreii născuți în Israel și la predecesorii lor, fapt ce sugerează existența unui agent infecțios ca factor de risc, care e transmis vertical sau dobândit pe parcursul vieții [118].

Incidența SK clasic în țările europene diferă mult. Cifre mici au fost înregistrate în Marea Britanie (0,14 la 1 milion populație bărbați și femei), Danemarca (0,4 la 1 milion bărbați și 0,22 la 1 milion femei); indici medii – în Franța, Spania, Suedia (4,0 la 1 milion bărbați și 1,4 la 1 milion femei); valori mai înalte – în Italia (10,5 la 1 milion bărbați și 2,7 la 1 milion femei), Grecia (5,8 la 1 milion bărbați și 3,7 la 1 milion femei) [78, 96, 103, 111, 218]. Cea mai înaltă incidență în Europa a fost înregistrată în Italia în rândul populației a 2 insule mediteraniene: Sardinia (24,3 la 1 milion bărbați și 7,7 la 1 milion femei) și Sicilia (30,1 la 1 milion bărbați și 5,4 la 1 milion femei) [42, 67, 71, 96]. Valorile relativ înalte ale morbidității prin SK din ultimul timp în regiunile industrializate din nordul Italiei sunt atribuite numărului mare de imigranți din sudul Italiei, unde incidența este foarte înaltă [95]. De asemenea, multiple cercetări demonstrează incidență înaltă a SK printre italienii imigrați în America de Nord și America de Sud [193]. În mod similar, incidență înaltă a fost observată în Australia printre imigranții din Marea Britanie, din Europa de Sud și de Est, deși, în general, incidența SK era mică în această țară (0,29 la 1 milion bărbați și 0,09 la 1 milion femei) [103, 124]. În SUA în perioada precoce epidemiei de SIDA, incidența SK era mai mare (2,9 la 1 milion bărbați și 0,7 la 1 milion femei) comparativ cu Marea Britanie și Australia, însă mai mică decât în Europa de Sud [52]. În America de Nord în anii '50 ai secolului XX practic nu exista SK la persoanele de culoare, dar incidență înaltă era printre imigranții din regiunea Mării Mediterane și Europei de Est [52, 193].

Tendențe în diferite perioade de timp

Datele mai multor studii sugerează o incidență crescută a SK clasic în anii 1960 – mijlocul anilor 1970 [78, 112, 118]. Totuși există unele dubii cu privire la acest fenomen, nefiind absolut clar dacă numărul cazurilor de SK clasic s-a mărit cu adevărat sau, de fapt, a scăzut numărul erorilor de diagnostic al acestei tumori. Incidența crescută înregistrată timp de două decenii până la apariția epidemiei de SIDA se datorează, probabil, nu doar ameliorării în anii 1960 a serviciului medical acordat și serviciului statistic de înregistrare a informației medicale, dar și inducerii iatrogene a deficiențelor imune (de exemplu, administrarea corticosteroizilor etc.) [39, 159, 178, 219]. În ultimul timp există o tendință stabilă de creștere a incidenței SK printre persoanele ce au primit anterior tratament imunosupresiv și transfuzii sanguine [78].

Diferențe de vârstă

Când durata medie a vieții era mai mică decât în prezent, SK clasic era diagnosticat la vârsta 40-60 ani și doar sporadic – la vârsta de până la 30 de ani.

Varsta medie de diagnostic a SK clasic în anii 50-60 ai secolului trecut a fost între 60-70 ani. În lume au fost descrise cazuri ocazionale de SK la copii. Conform studiilor desfășurate în Europa și SUA, doar 4-8 % cazuri de SK clasic se întâlnesc la persoane sub vârsta de 50 ani [96, 112, 218]. Varsta medie de debut a bolii în Israel este 67 ani (variind între 11-98 ani) cu variații ne semnificative în dependență de țara de origine a persoanei [117, 118]. În perioada 1961-1989 în Israel 13% cazuri luate la evidență reprezentau persoane cu vârsta până la 55 ani și 0,3% cazuri – cu vârsta până la 15 ani.

Diferențe de gen

Mai multe studii au demonstrat incidența crescută a SK clasic printre bărbați comparativ cu femeile, fapt ce sugerează că genul este un factor de risc în apariția tumorii [96, 103]. Această particularitate a fost observată chiar de către savanții care au descris-o inițial – Kaposi și De Amicis. Înainte de apariția cancer-registrelor naționale cu înregistrarea datelor statistice, raportul bărbați:femei era considerat 10-15:1. Studiile epidemiologice au dovedit că acest raport este mai mic: în SUA – 4:1, în Israel raportul constituia 2,6:1 pentru evreii născuți în această țară și 4,3:1 printre imigranții evrei din Europa Centrală [118]. În general, cercetările demonstrează că raportul bărbați:femei este mai mic în populația cu incidență mică a SK [103, 112, 124].

Neoplasme primare multiple, incluzând SK clasic

Asocierea SK clasic cu alte tumori poate servi drept indice clinic al unui mecanism imunologic alterat. Asocierea SK cu limfomul non-Hodgkin, limfomul Hodgkin, mielomul multiplu și melanomul malign a fost descrisă acum 100 de ani, înainte de apariția epidemiei de SIDA [116, 119]. Au fost conduse mai multe studii în SUA și Suedia ce au inclus pacienți cu tumori sincrone sau metacrone, dintre care o tumoare era SK non-SIDA-asociat [51, 78]. Conform cancer-registrelor naționale ale țărilor de nord și certificatelor de deces ale pacienților din Marea Britanie a fost descoperită o tendință de dezvoltare mai frecventă a limfomului non-Hodgkin după diagnosticarea SK clasic, comparativ cu indicii prognozați [103, 110]. În Italia nu a fost evidențiat un atare fenomen, iar datele clinicilor din SUA au demonstrat că riscul apariției unei patologii maligne (în special limfom non-Hodgkin și leucemii) este de 20 de ori mai înalt la pacienții cu SK clasic în anamneză [91, 119].

O atenție deosebită se acordă în ultimul timp tumorilor fibrohistiocitare ale pielii, în special diagnosticului diferențial al lor [227, 228]. Numeroase subtipuri histologice ale neoplasmelor mezenchimale dermale/subcutanate cu diferențiere fibroblastică, miofibroblastică și histiocitară se regăsesc în ultima clasificare a tumorilor cutanate (OMS, 2005) și deseori pot fi întâlnite în combinație în cadrul aceleiași tumori, iar denumirea „tumori fibrohistiocitare” exprimă similaritatea morfologică a celulelor tumorale cu fibroblastele sau histiocitele din care au originea [86, 135].

Dermatofibrosarcomul protuberans reprezintă circa 0,1% dintre toate tumorile maligne la om, însă este una dintre cele mai frecvente TCOMM și este principalul reprezentant al tumorilor fibrohistiocitare maligne. Pentru prima dată tumoarea a fost diagnosticată clinic de Taylor în anul 1890, iar în 1924 a fost descrisă ca entitate nozologică aparte de către Ferrand și Darier, care au numit-o dermatofibrom progresiv sau recidivant [212]. Hoffman a inventat oficial termenul dermatofibrosarcom protuberans în anul 1925.

Fiind o tumoare a țesuturilor moi cu localizare cutanată, au fost efectuate numeroase studii pentru determinarea ratei DFSP în cadrul sarcoamelor de țesuturi moi. Savanții Kransdorf, Chang et al. au apreciat rata DFSP între 2 și 6% din totalul tumorilor de țesuturi moi [60].

Incidența DFSP la 1 milion populație, estimată în diverse cercetări este următoarea: conform savanților Bendix-Hansen et al. – 0,8, conform lui Tsu et al. – 4,5 în Marea Britanie, conform altui studiu bazat pe datele cancer registrului regiunii West Midlands din Marea Britanie incidența DFSP este 1,8 [48]. Datele lui Ah-Weng et al. în 2002 au demonstrat că incidența DFSP este 2,1 la 1 milion populație masculină și 1,5 la 1 milion populație feminină, ceea ce confirmă presupunerile anterioare ale savanților că DFSP se întâlnește mai des la bărbați decât la femei [37]. Studiile epidemiologice efectuate de Koh et al. în 1995, Gloster în 1996, Criscione și Weinstock în 2007 au stabilit că incidența DFSP este de 0,8-4,2 cazuri la 1 milion persoane anual [70, 97]. Un studiu recent bazat pe datele a 9 cancer-registre din SUA din perioada anilor 1973-2002, indică incidența anuală a DFSP de 4,2 cazuri la 1 milion populație [70]. Conform datelor cancer-registrului populației din Franța din perioada 1982-2002, incidența DFSP constituie 3 cazuri la 1 milion persoane anual [158].

DFSP este o tumoare local agresivă cu o rată înaltă a recidivării. Majoritatea recidivelor apar în primii 3 ani după excizia primară a tumorii. Deși metastazele sunt rare (1-4%), aproape întotdeauna acestea sunt asociate cu recidivare locală și prognostic nefavorabil. Majoritatea pacienților cu metastaze decedază timp de 2 ani. Rata supraviețuirii de 5 ani pentru pacienții cu DFSP constituie 99,2% [56, 138].

Diferențe de vârstă

Deși există o mare variație în vârsta pacienților, tumoarea apare predominant la adulți de la 20 până la 50 ani [141]. În baza unui lot de 159 pacienți tratați la Memorial Sloan-Kettering Cancer Center din SUA, Bowne et al. au estimat vârsta medie a pacienților fiind de 39 ani (între 12 și 79 ani) [55]. Uneori tumoarea apare la copii, foarte rar – la nou-născuți sau chiar în perioada prenatală [55, 62, 144, 145, 146, 149, 181, 188, 206, 216, 217, 224]. Morbiditatea prin DFSP la copii este, probabil, subestimată, deoarece mulți pacienți sunt diagnosticați în adolescență, deși boala a debutat în copilărie. DFSP la copii clinic poate semăna cu o placă atrofică, angiom, neurofibrom

[62, 149]. Spre exemplu, Weinstein et al. au descris 6 cazuri care inițial nu au fost recunoscute ca DFSP [224]. Specialiștii au remarcat, că aceste leziuni, aparent inocente, pot fi neglijate mult timp [149].

Studiile recente efectuate de Ah-Weng et. al confirmă datele mai vechi prezentate de Taylor, Helwig și McPeak et al., demonstrând că vârsta la care pacienții cu DFSP se adresează primar la medic este între 30 și 50 ani, în mediu 36 ani [37]. Timpul de la apariția tumorii până la adresarea la medic se extinde de la câteva săptămâni până la decenii, cel mai des având durata de câțiva ani. Au fost descrise cazuri de existență a tumorii timp de 50 ani (Hoffman, 1925) sau chiar 70 ani (Phelan, Juado, 1963). În 30-50% cazuri diagnosticarea tumorii are loc peste 10 ani de la apariția ei pe piele. În timpul gravidității tumoarea își intensifică dezvoltarea.

Diferențe de sex

Conform unor studii, inclusiv ale lui Lindner et al. și Bowne, nu există predilecție de gen în apariția DFSP, distribuția conform sexelor fiind aproape egală [55, 141]. Alte studii susțin că există o ușoară predominare masculină. De exemplu, un studiu vast, care include 902 pacienți cu DFSP, condus de Rutgers et al., a evaluat că 514 (57%) pacienți erau bărbați și 388 (43%) – femei, raportul bărbați:femei constituind circa 3:2 [196].

Diferențe de rasă

Cercetările precedente au descris cazuri de DFSP la persoane de toate rasele, fără a evidenția vre-o predilecție rasială. Totuși, un studiu recent, condus de Criscione și Weinstock în 2007, a descoperit o incidență aproape dublă la persoane de culoare (6,5 cazuri la 1 milion populație) comparativ cu incidența la persoane de rasă albă și caucazieni (3,9 cazuri la 1 milion populație) [70]. O variantă pigmentară neordinară a DFSP, numită tumoarea Bednar a fost depistată, predominant, la pacienții de culoare [188].

1.5. Particularități clinico-morfologice ale TCOM

Clasificarea tumorilor vasculare se bazează pe structura lor histologică, ținând cont de evoluția clinică și gradul de anaplazie a celulelor tumorale. În mezenchim, la etapele inițiale ale embriogenezei, se evidențiază un grup de celule, supranumite în unele surse ca „insulițele vasculare”, care ulterior sunt supuse unor schimbări complicate și duc la formarea endoteliului vascular [109, 231]. Tumorile vasculare au la bază proliferarea elementelor vasculare și pot fi clasificate în conformitate cu linia de celule (celule endoteliale, celule glomice, pericite), cu dimensiunile vaselor din care proliferază tumoarea (capilare, venule, arteriole, vene, artere) și cu tipul lor (vase sanguine, limfatice) [63, 82, 132, 165].

În ultimul timp, în literatura de specialitate, au apărut noi descrieri și precizări cu privire la histogeneza unor tumori vasculare, de exemplu, a hemangiopericitomului. De asemenea, au fost evidențiate tipuri noi ale tumorilor

vasculare, ce au asemănare histologică cu SK, cum ar fi hemangioendoteliomul caposiform, limfangioendoteliomul benign și altele [82, 115, 123, 130].

Cea mai frecventă TCOMB a vaselor sanguine este hemangiomul, elementele cutanate caracteristice ale acestuia fiind nodulul sau placa de dimensiuni 1-8 cm [82]. Se pot întâlni leziuni multiple. Culoarea formațiunii tumorale este roșie-aprinsă (în caz de localizare superficială) sau vișinie-închisă (în caz de localizare profundă). Palpator se apreciază tumoarea de consistență moale sau destul de dură, în dependență de componentul ce predomină în procesul tumoral – vascular sau conjunctiv. De obicei tumoarea este localizată pe față și gât, mai rar pe membre, trunchi și mucoasa cavității bucale. Uneori poate cuprinde o întreagă regiune anatomică. Histologic se determină proliferarea celulelor endoteliale în vasele dermului și țesutului adipos subcutanat. Cu cât mai superficial este localizată tumoarea, cu atât mai pronunțată este proliferarea. În cazul localizării profunde, proliferarea poate lipsi [32]. În stadiile inițiale tumoarea e compusă din cordoane de endoteliocite, ce proliferază, în care, pe alocuri, se pot vizualiza spații foarte înguste. În stadii mai avansate lumenul capilarelor este mai lat, iar endoteliul e aplatisat. În stadiul de regresie în stroma tumorală se dezvoltă țesut fibros, care compresează și înlocuiește capilarele nou-formate. Acest fapt duce la retragerea și chiar dispariția focarelor tumorale [33]. Rareori poate apărea hemoragie profuză din tumoare. Avansarea procesului poate duce la transformarea hemangiomului capilar în cel cavernos. Hemangiomul cavernos afectează în proporții egale bărbații și femeile. Clinic se prezintă printr-o formațiune de consistență moale spongioasă, suprafață netedă, însă poate fi lobulară, cu hipercheratoză sau verucoasă. În cazul localizării profunde se apreciază culoare obișnuită a pielii, iar când tumoarea are un caracter exofit – culoare roșie cu nuanță cianotică. Se localizează mai frecvent în regiunea articulațiilor. Histologic se determină cavități largi, tapetate cu celule endoteliale aplatisate și umplute cu sânge. În tumoare pot fi implicate vene, capilare și vase limfatice. Se cunosc 2 tipuri de hemangioame: cu diferențiere arterială sau venoasă a peretelui vascular. Primul tip se întâlnește mai rar, apare de obicei la adulți. Din cauza pereților îngroșați ai vaselor, tumoarea are culoare violacee. De asemenea, în profunzimea dermului se găsesc multe vase nou-formate de tip arterial. În procesul dezvoltării tumorii sunt implicate toate elementele peretelui vascular. În special, este pronunțată și neuniformă hiperplazia elementelor musculare ale vaselor care, totuși, își păstrează lumenul. Hemangiomul cu diferențiere venoasă se caracterizează prin prezența în derm și hipoderm a unor cavități de formă neregulată, tapetate cu un strat de endoteliocite aplatisate, despărțite una de alta prin fascicule. Uneori, în urma proliferării adventițiale, aceste fascicule se îngroașă [32, 132].

Sarcomul Kaposi este o patologie vasculară cu potențial malign scăzut reprezentată cel mai frecvent prin leziuni cutanate. Aspectul morfologic al SK „obișnuit” este comun pentru toate cele 4 forme epidemiologice ale SK [37].

Leziunile cu localizare extracutanată ale SK, deseori, diferă histologic de analogii lor de pe piele, de exemplu recent a fost descris SK „in situ”, ce afectează vasele limfatice mediastinale [130]. În ultimele decenii, totuși, există tendința de lărgire a spectrului histologic [120, 201]. Ca urmare, a crescut numărul variantelor clinice și/sau histologice ale SK, descrise în literatură, iar pentru simplificarea cercetării leziunilor cutanate din SK, a fost propusă divizarea acestora în 4 grupe mari: 1) leziuni ordinare ale SK, evidențiate în progresarea bolii (stadiul de pată, placă și nodular); 2) variantele SK descrise în literatura mai veche (SK anaplazic, telangiectazic, cateva variante limfedematoase); 3) variantele SK descrise mai recent (SK hipercheratozic, cheloidal, micronodular, asemănător granulomului piogen, echimotic și intravascular); 4) leziunile SK apărute ca urmare a tratamentului (de obicei – în regresia bolii, rareori – în agravare) [100].

Tabloul histologic al **SK cutanat obișnuit (tipic)**, ce se dezvoltă de la pată spre placă și în final – stadiile nodulare este bine cunoscut de către morfopatologi [35, 197].

Variante descrise în literatura mai veche

SK anaplazic, uneori denumit SK pleomorf, este puțin descris în literatură, posibil, datorită faptului că e rar întâlnit. Aspectul malign al SK, caracterizat printr-un număr crescut de mitoze și pleomorfism celular a fost descris pentru prima dată în 1959 de Cox și Helwig. Particularitățile histologice anaplastice au fost descrise în baza următoarelor forme ale SK: clasic, African și SIDA-asociat [59, 69, 163, 199]. SK anaplazic este clinic remarcabil prin agresivitatea sa locală, tendința spre invadare în profunzime și capacitate metastatică crescută. Tumorile cu trăsături histologice anaplastice asociate cu SIDA apar mai des în regiunile anatomice periferice. Diagnosticul diferențial histologic se face cu multiple alte neoplasme maligne cu celule fusiforme, inclusiv unele sarcoame (de exemplu, LMS, rabdomiosarcom cu celule fusiforme, tumoarea malignă a tecii nervilor periferici, FS), melanomul apigmentat cu celule fusiforme și carcinomul cu celule fusiforme [101, 102]. AS ar putea fi luat, de asemenea, în considerare, în special, dacă sunt identificate eritrocite printre celulele fusiforme considerabil atipice. Pentru a diferenția entitățile menționate mai sus și a confirma prezența SK deseori e necesar un tablou clar al reacțiilor imunohistochimice [102]. Nu se exclude faptul că, o parte din cazurile de SK anaplazic descris în literatura mai veche, înainte de apariția imunohistochimiei, să nu fie de fapt cazuri adevărate de SK.

SK limfedematos este reprezentat prin cateva variante, care pot avea un aspect clinic înșelător, asemănător unei pustule. Terminologia utilizată în literatură pentru aceste variante este confuză. A fost făcută o încercare de a clasifica aceste entități, ce includ variantele asociate cu vasele limfatice dilatate (SK asemănător limfangiomului și limfangiectazic) și/sau variante caracterizate prin edem dermal superficial (SK pustulos superficial și intraepidermal) [172].

SK asemănător limfangiomului, numit și SK limfangiomas, este o variantă rară, întâlnită în toate patru grupe epidemiologice ale pacienților cu SK [123,157,172,185]. Aspectul morfologic asemănător limfangiomului poate apărea în leziunile din stadiile de pată, placă și nodular [172]. Se consideră că această variantă se întâlnește în mai puțin de 5% din cazurile de SK [72]. Deși multe surse nominalizează că Ronchese și Kern sunt primii care au descris aceste leziuni în 1957, primul caz apare în literatura de specialitate în 1923, prezentând o femeie cu vârsta de 66 ani cu leziuni pustuloase pe piele, histologic fiind analogice limfangiomului *circumscriptum* [54].

SK limfangiectazic se prezintă histologic intratumoral și peritumoral prin vase limfatice dilatate cu perete subțiat, care sunt mult mai mari decât în SK asemănător limfangiomului, dar mai puțin neregulate și anastomotice [172]. Limfangiectazia pronunțată din dermul superficial poate da naștere leziunilor pustuloase (*pseudo-pustula*).

SK pustulos a fost descris pentru prima dată la începutul secolului al XX-lea [50]. Leziunile pustuloase se observă frecvent în cadrul SK limfedematos, însă nu este semn obligatoriu [50, 159]. În majoritatea cazurilor, termenul „pustulos” are mai mult semnificație clinică decât histologică, odată ce pseudo-pustulele apar ca urmare a limfangiectaziei și/sau SK asemănător limfangiomului, implicând stratul superficial al dermului [172]. Aceste pustule tensionate sunt observate clinic datorită edemului peritumoral în stratul superficial al dermului. În alte cazuri, totuși, pot apărea pustule veritabile subepidermale și intraepidermale, în concordanță cu SK, care se observă clinic datorită progresării pustulei subepidermale sau datorită resorbției edemului limfatic și reepitelizării pustulei subepidermale [172].

SK telangiectazic a înregistrat puține cazuri descrise în literatură, de exemplu, la un bărbat cu timom și miastenia gravis supus tratamentului de lungă durată cu imunosupresive [208]. Termenul „telangiectazic” se datorează telangiectaziilor semnificative asociate multiplilor noduli cutanați și nu particularităților histologice ale tumorii. Histopatologic, se observă trăsături obișnuite SK nodular, fără ectazii vasculare remarcabile pe fundal [208].

Variante contemporane

SK hipercheratozic (verucos) este o variantă clinico-morfologică rară, care poate fi indusă de edemul limfatic al țesuturilor moi la pacienții cu SIDA [38, 108]. Epidermul frecvent fibrozat este acoperit de acantoză epidermală verucoasă și hipercheratoză. Însă, tumoarea se poate localiza relativ profund în derm, accentuând insuficiența biopsiilor superficiale prin răzuire pentru stabilirea diagnosticului. Ocazional, schimbări epidermale verucoase pot fi întâlnite la examenul histologic al SK asemănător limfangiomului. Rareori, aceste schimbări pot implica întregul membru inferior, manifestându-se ca elefantiazis verucos [198]. Însăși edemul limfatic cronic poate da naștere hiperplaziei epidermale

veruciforme și hipercheratozei, însoțite de activitate fibroblastică crescută, subțierea pereților vaselor sanguine și limfactice din derm [184].

SK cheloidal este o variantă extrem de neordinară a SK, în literatură fiind raportate doar câteva cazuri clinice în anul 1994 [202]. Leziunile sunt dur-elastice, aranjate liniar [120]. Din punct de vedere histologic, se remarcă o expansiune dermică prin colagenul dens, hialinizat, cu o oarecare asemănare cu un cheloid. Se consideră, că în această variantă neobișnuită a SK citochinele au un rol cheie în evoluția schimbărilor stromei cheloidale [202].

SK micronodular este o variantă recent descrisă, caracterizată histologic printr-o proliferare mică, neincapsulată, circumscrișă a celulelor fusiforme în dermul reticular. Deși în lucrarea lui Kempf et al. sunt descrise leziuni cutanate micronodulare la un pacient cu SK clasic, leziuni similare sunt ocazional întâlnite și în SK asociat cu SIDA [128].

SK asemănător granulomului piogen este un nou tip al SK, caracterizat prin leziuni nodulare și micronodulare mici, superficial localizate, care pot fi proeminente, provocând formarea unui manșon epidermal periferic [222]. Leziunile traumatizate pot fi supuse ulcerării, se poate asocia inflamația și, de aceea, poate fi confundat cu granulomul piogen adevărat. Situația poate fi și mai complicată, deoarece granulomul piogen veritabil poate însuși adăposti zone kaposiforme. SK asemănător granulomului piogen trebuie, de asemenea, diferențiat de angiomatoza bacilară, deoarece aceasta poate adopta uneori o structură similară granulomului piogen la vizualizare la putere mică a microscopului [101, 102].

SK echimotic se caracterizează prin proliferare intradermală a leziunii, însoțită de o largă extravazare a eritrocitelor [203]. Purpura pronunțată deseori umbrește particularitățile histologice ale SK situat subiacent. În diagnosticul diferențial trebuie de ținut cont și de hemoragia intratumorală, cauzată de însuși procedeul biopsiei. Clinic această variantă a SK asociat cu SIDA se manifestă prin pete cutanate, asemănătoare petelor din pitiriazis sau unei echimoze [45, 203].

SK intravascular a fost evidențiat prin câteva cazuri în literatură, inclusiv la 4 pacienți cu SK clasic și 2 – cu SK asociat cu SIDA [143]. Examinarea histologică a acestor puține exemplare a demonstrat o proliferare exclusiv intravasculară solidă a celulelor fusiforme. Reacțiile imunohistochemice pentru desmină și actina mușchilor netezi a confirmat proliferarea intravenoasă. Diagnosticul diferențial histologic se face cu hiperplazia endotelială papilară intravasculară, granulomul piogen intravenos, fasciita intravasculară, angioendoteliomul intralimfatic papilar (tumoarea Dabska) și miopericitomul intravascular [171].

Variante ale SK influențate de tratament

SK regresiv este, de obicei, consecința administrării tratamentului retroviral la pacienții HIV-infecțiați [177, 229]. Particularitățile clinice ale regresiei tumorii includ: aplatizarea leziunilor, reducerea dimensiunilor, schimbarea culorii de la

roșu-aprins la macule brun-oranj, delimitarea conturului leziunilor nodulare [84]. În unele cazuri, unica dereglare histopatologică este creșterea densității capilare în derm în jurul vaselor native ale dermului și anexelor cutanate, însoțite de un infiltrat perivascular din celule plasmatiche mari. Regresie completă sau parțială a leziunilor SK poate fi obținută, de asemenea, după administrarea preparatelor chimioterapice [169,170]. Examinarea histologică a leziunilor parțial regresate denotă celule fusiforme reziduale în jurul vaselor native din straturile mijlociu și superior al dermului, cât și reducerea semnificativă a numărului celulelor fusiforme tumorale în dermul nou-format [170].

Rareori, se dezvoltă SK *progresiv* în urma tratamentului cu corticosteroizi, cu retuximab sau în cadrul sindromului inflamator al reconstituirii imune, remarcat la pacienții HIV-infecțati supuși terapiei antiretrovirale [168].

Angiosarcomul este o tumoare malignă rară, apărută din celulele endoteliului vaselor sanguine și limfatice, caracterizată prin tendință crescută la metastazare și sensibilitate scăzută la tratament. Ponderele acestei tumori în structura sarcoamelor este de 1-4 % [47]. Aproape 60% din AS afectează pielea și țesuturile moi, iar 40% – ficatul, oasele, splina, glanda mamară [85]. În toate cazurile, AS se dezvoltă din celule endoteliale [63, 137, 165]. Clinic se deosebesc 4 tipuri ale tumorii: 1) AS asociat cu stază limfatică cronică a membrelor; 2) AS idiopatic al feței și părții piloase a capului; 3) AS primar al glandei mamare; 4) AS cutanat postradiațional.

Sinonime ale AS asociat cu stază limfatică cronică a membrelor sunt: limfangiosarcomul, limfangioendoteliomul malign, sindromul Stewart-Treves. Acest sindrom a fost descris în 1948 de oncologii americani Stewart și Treves în baza monitorizării a 6 pacienți cu elefantiazis al membrelor superioare apărut după mastectomie. În 90% staza limfatică a membrului superior e precedată de mastectomie, pe motiv de cancer mamar. Mai rar aceasta apare în urma traumei, infecției sau sindroamelor congenitale [161], afectând membrele inferioare [148]. Se presupune că dezvoltarea AS pe fondul stazei limfatice e condiționată de unii cancerigeni ce se acumulează în cantități mari în membrul afectat în condițiile drenării limfatice insuficiente, factori angiogeni, dereglarea imunității locale, acțiunea radiației ionizante. Totodată, apariția tumorii în afara ariilor de iradiere sugerează ideea, că radiația ionizantă este doar un cofactor ce mărește riscul dezvoltării stazei limfatice de fond. Conform datelor literaturii de specialitate, AS apare la 0,45% femei ce au supraviețuit peste 5 ani după mastectomie. Staza limfatică se dezvoltă pe parcursul primului an după operație, dar tumoarea – peste 1-27 ani (în mediu 10 ani) [167]. Unele studii au evidențiat perioade similare de dezvoltare a AS pe fond de stază limfatică după tratamentul maladiei Hodgkin, melanomului sau cancerului de col uterin, la bolnavi cu vârsta medie de 62-68 ani. AS asociat cu staza limfatică cronică se localizează mai des în regiunile humerală, cubitală, mai rar - pe antebraț, uneori pe peretele anterior al cutiei

toracice sau membre inferioare. Leziunile pot fi solitare sau multiple. La debutul bolii elementele cutanate au culoare violacee și seamănă cu echimoze. Cu timpul, leziunile se măresc în dimensiuni, confluează, formează un nodul polipos cu suprafața erodată sau ulcerată, cu eliminări sero-hemoragice. Uneori, procesul patologic poate cuprinde toată suprafața umărului și cutiei toracice [233].

AS idiopatic se întâlnește mult mai rar decât AS asociat cu staza limfatică cronică, iar până în anul 1983 în literatură erau descrise 80 cazuri [139]. Tumoarea se manifestă printr-un nodul solitar, de formă neregulată, de culoare violacee sau roșie intensă. Se dezvoltă mai des pe partea piloasă a capului decât pe față. La periferia tumorii pot apărea noduli sateliți mici. Tumoarea ulcerează, rapid se extinde pe suprafața capului, pe față și gât. Durata medie a vieții este 20 luni după stabilirea diagnosticului [139]. Tumoarea metastazează repede în ganglionii limfatici cervicali, apoi în plămâni și ficat. Histologic, la periferia leziunii, elementele tumorale sunt mai diferențiate și formează structuri vasculare, care, deseori, anastomozează între ele și sunt tapetate cu unul sau mai multe straturi de celule endoteliale mari de formă cubică.

Dermatofibrosarcomul protuberans, numit și dermatofibrosarcomul Darier-Ferrand, este o tumoare malignă cutanată de origine mezenchimală, nodulară sau multinodulară, cu potențial metastatic redus, însă tendință înaltă de recidivare și agresivitate locală [134]. Etiologia tumorii nu e clară definitiv, însă unii cercetători susțin, că în 10-20% cazuri ea se dezvoltă pe pielea traumatizată prin combustii termice și chimice, terapie radiantă, intervenții chirurgicale repetate, în locurile vacinărilor, pe fond de cicatrice postcombustională sau după contact cu compuși de arsenic [37, 43, 200]. Se consideră că celula de origine a DFSP este o celulă stem dermică sau o celulă mezenchimală nediferențiată, ce are trăsături fibroblastice [83, 207]. Diverse surse susțin că în rolul celulei de origine pretinde a fi fibroblastul, miofibroblastul, histiocitul, iar majoritatea autorilor consideră că celulele de bază ale DFSP sunt fibroblastele cu sinteză activă de collagen într-o rețea citoplasmatică bine dezvoltată. Cu timpul, celulele canceroase proliferază într-un mod imprevizibil, asimetric, infiltrând dermul și țesuturile subcutanate, inclusiv țesutul adipos subcutanat, fascia, mușchii, oasele [131]. Celulele tumorale sunt caracterizate prin translocare cromosomală t (17;22) și imunoreactivitate pozitivă la vimentină și CD34 [81, 122].

Primele cercetări ale DFSP, conduse de Pack și Tabah (1951), Taylor și Helwig (1962), McPeak (1967), Roses (1986), Hajdu (1979) au relevat că tumoarea apare mai frecvent pe regiunile superioare ale trunchiului, în special – regiunea supraclaviculară [192]. Conform datelor lui Taylor și Helwig, Chang et al., localizarea de preferință a DFSP este spatele, regiunea humerală, mai rar – membrele superioare și încă mai rar – fața, partea piloasă a capului, membrele inferioare, organele genitale externe [60]. Câteva studii menționează, că 42-72% de tumori apar pe trunchi, 16-30% – membrele superioare, 10-16% – regiunea

capului și gâtului [58, 81]. Rezultate asemănătoare au fost obținute de Enzinger și Weiss, studiind un lot de 853 pacienți. Conform acestora, cea mai afectată parte a corpului este trunchiul (47%), membrele superioare (20%), membrele inferioare (18%), capul și gâtul (14%) [86]. Deși DFSP se dezvoltă deseori pe trunchi, totuși pielea glandelor mamare nu e o localizare frecventă [56, 79, 183, 213]. Aceste cazuri necesită atenție deosebită în efectuarea diagnosticului diferențial cu tumorile glandei mamare.

Din cauza progresării lente, diagnosticarea tumorii poate fi întârziată. Lindner et al. au estimat, că evoluția simptomelor clinice a durat între 6 luni și 30 ani (în mediu 6,4 ani) până la adresarea pacientului la medic [141]. Bowne et al. au determinat următoarele dimensiuni ale tumorilor: < 5 cm la 134 pacienți (84%), 5-10 cm – 21 pacienți (13%), > 10 cm – 4 pacienți (3%).

Microscopic, DFSP se prezintă prin celularitate înaltă, compusă din celule fusiforme uniforme, ușor atipice, cu nuclee alungite și hiperchromatice, aranjate radial, formand un aspect de „fagure de miere”, atunci când infiltrază țesutul adipos subcutanat [162]. Cele mai evidente particularități histologice ale DFSP se determină la periferia tumorii, unde celulele tumorale se extind ca niște tentacule printre fibrele normale de collagen, septurile țesutului adipos, fascie și mușchi [97, 186]. Aceste proliferări nu pot fi vizualizate macroscopic și pot fi greu apreciate histologic, deoarece mimează țesutul adiacent dermal și/sau septurile de țesut conjunctiv [230]. În stroma tumorilor primare și recidivante se pot vizualiza schimbări mixoide [57]. Celulele tumorale înconjoară etanș anexele cutanate, fără a le distruge. La debutul bolii, în stratul superior al dermului se poate vizualiza o zonă îngustă, formată din fibre de collagen aranjate compact, reprezentând o zonă de demarcare între infiltratul neoplazic sau inflamator al dermului subiacent și epidermul intact [141]. Această zonă limitrofă este numită „grenz zone” (din l. germană „grenze” – linie de hotar, limită) și poate fi identificată histopatologic în mai multe afecțiuni cutanate (neoplasme, granulom eozinofilic facial, lepră).

În forma de placă a DFSP se vizualizează celule tumorale înguste cu nuclee mari, alungite, înglobate aproape uniform în stroma de collagen, paralel suprafeței pielii, în timp ce figurile mitotice sunt rare. În forma nodulară a DFSP particularitățile histologice sunt mai evidente, iar gradul atipiei celulare e mai înalt decât în forma de placă. Forma nodulară se caracterizează prin prezența unor benzi scurte de celule fusiforme intersectandu-se radial. Celulele au pleomorfism nuclear scăzut, iar elementele secundare, precum celule gigante, siderofagi, celule ale inflamației cronice sunt rare.

Aprecierea histologică a extinderii locale a tumorii poate fi dificilă din cauza fibrozei sau schimbărilor apărute intraoperator. Radicalitatea operației se apreciază prin excizia integrală a proliferărilor digitiforme, care se extind de la masa tumorală spre periferie. Se consideră, că excizia neradicală a acestor proliferări

oculte mărește rata recidivării DFSP la pacienții, care sunt considerați operați radical.

Din punct de vedere morfologic, DFSP este o tumoare variabilă, în literatură fiind descrise câteva tipuri rare de tumori, care au fost considerate drept variante histologice ale DFSP: DFSP cu arii de FS; DFSP cu arii de FS și schimbări mioide/miofibroblastice; DFSP cu arii de histiocitom fibros malign; DFSP mixoid; DFSP cu celule granulocitare; DFSP atrofic; DFSP sclerizat; fibroblastom cu celule gigante; tumoarea Bednar; DFSP combinat. Majoritatea variantelor morfologice ale DFSP nu se deosebesc prin evoluția clinică, dar trebuie cunoscute pentru a le diferenția de alte tumori [227].

Transformările de FS sau histiocitom fibros malign în DFSP sunt fenomene rare, dar cu certitudine pot exista [90, 226]. Într-un număr mic de cazuri DFSP conține arii de sarcom, în care atipia celulară este mai pronunțată, cu nuclee hiper cromatice și mai multe figuri mitotice. Pe parcursul ultimilor decenii au fost efectuate câteva studii ale DFSP cu arii de FS sau histiocitom fibros malign, care au constatat, că schimbările de sarcom în cadrul DFSP reprezintă o formă de progresare a tumorii, asociată cu pronostic mai nefavorabil, recidivare și metastazare mai frecventă comparativ cu DFSP ordinar [57, 77, 80, 99, 154, 214, 230].

DFSP cu arii de FS este o formă neoplazică întâlnită în 10-15% cazuri, în care se regăsesc în combinație schimbări microscopice de DFSP, cât și de FS [55, 210]. Szollasi et al. au evaluat aspectul clinico-morfopatologic al DFSP ordinar și al DFSP cu arii de sarcom (FS sau histiocitom fibros malign) [214, 215]. Durata monitorizării pacienților a fost suficientă, incluzând cel puțin 3 ani postoperator – perioadă, în care apar majoritatea recidivelor [99, 154]. Studiul a inclus 87 cazuri de DFSP, dintre care în 8 (9,2%) cazuri s-au evidențiat schimbări de sarcom (5 – cu arii de FS și 3 – cu arii de histiocitom fibros malign). Nu s-au evidențiat diferențe vădite cu privire la localizarea tumorilor și vârsta pacienților cu DFSP ordinar și celor cu DFSP cu arii de sarcom. În toate cazurile s-a recurs la tratament chirurgical prin excizie lărgită a tumorii, iar indicele recidivării a constituit 15% pentru DFSP ordinar. În cazurile DFSP cu transformări, ariile de sarcom au constituit o parte importantă (25-70%) din volumul tumorii [214]. Diagnosticarea histopatologică s-a bazat pe descrierile savanților Weiss și Goldblum [227, 228]. DFSP ordinar constă din celule tumorale uniforme, fusiforme cu nuclee înguste, aranjate radial, cu depozitări intercelulare de colagen și capilare mici întâlnite pe toată suprafața. Ariile superficiale ale tumorii conțin mai puține celule, iar celulele fusiforme sunt separate prin fibre de colagen. În porțiunile mai profunde ale tumorii, celulele fusiforme proliferază și extind septurile fibroase dintre lobulii adipoși, formând aspectul „fagurelui de miere”. În ariile de FS se apreciază celularitate sporită, celulele nu sunt aranjate radial, ci fascicular, iar fasciculele se intersectează în unghi de 45°. Nucleele celulelor tumorale în aceste arii sunt

mai mari decât în DFSP ordinar. În ariile de FS se determină polimorfism moderat cu activitate mitotică crescută. Deseori, ariile de FS se găsesc în partea subcutanată a tumorii și nu în derm.

Goldblum et al. au studiat 18 cazuri de DFSP cu arii de sarcom, inclusiv 17 – DFSP cu arii de FS și 1 – DFSP cu arii de histiocitom fibros malign, dintre care 15 erau tumori primare și 3 – recidive tumorale. Ariile de sarcom au constituit 20-80% din volumul tumorii intergre (în mediu 60%). În toate 18 cazuri ariile de DFSP erau imunohistochimic CD34 pozitive, iar în 9 cazuri și ariile de sarcom erau CD34 pozitive [99].

Un alt studiu, bazat pe 27 de cazuri de DFSP, a depistat că 4 cazuri reprezentau DFSP cu arii de FS [77]. Monitorizarea pacienților timp de 12-125 luni a relevat apariția recidivelor locale repetate la 2 din cei 4 pacienți cu DFSP cu arii de FS. Un pacient a dezvoltat metastaze pulmonare și a decedat peste 49 de luni după stabilirea diagnosticului. La ceilalți 2 pacienți nu s-a atestat recidivare sau metastazare a tumorii primare. Tumorile recidivante s-au caracterizat prin mărirea ariilor de FS, densității celulare, atipiei celulare, activității mitotice. Reacțiile imunohistochimice au relevat CD34 pozitiv în toate cazurile în ariile de DFSP, iar în ariile de FS – în 3 cazuri. În baza datelor proprii și reverderii literaturii, Díaz-Cascajo et al. au concluzionat, că DFSP cu arii de FS este o variantă rară de DFSP, cu potențial mai înalt de recidivare și metastazare, comparativ cu DFSP ordinar [77].

Rareori, *DFSP conține arii focalizate de histiocitom fibros malign*. Savañții au decis ca tumorile, ce au particularități ale histiocitomului fibros malign, pleomorfism celular difuz pronunțat și atipie nucleară să fie considerate *fibroxantom atipic* - dacă procesul e limitat la nivelul dermului sau *sarcom pleomorf dermal* - când e implicat și stratul subcutanat. Spre regret, încă nu s-a stabilit care ar fi numărul de celule atipice sau pleomorfe, cât și gradul atipiei, drept criterii de diferențiere între DFSP și sarcomul pleomorf. Celulele tumorale pot avea pleomorfism ușor și atipie în unul sau două câmpuri microscopice, iar tumoarea totuși rămâne clasificată ca DFSP. Dacă atipia și pleomorfismul e mai sever, tumoarea e considerată sarcom pleomorf sau DFSP cu schimbări de sarcom pleomorf [214, 228].

Fibroblastomul cu celule gigante este considerat de mai mulți autori o variantă juvenilă a DFSP, fapt confirmat prin aspect morfologic similar cu DFSP, coexistența lor ocazională, translocare cromosomală identică, pozitivitatea markerului imunohistochimic CD34, tendința spre recidivare frecventă. Deși mai rar ca în DFSP, în fibroblastomul cu celule gigante se pot întâlni arii de FS [98]. Studiile efectuate de Enzinger, Shmookler și discipolii lor, le-au permis să concluzioneze, că există suficiente dovezi morfologice, imunofenotipice, moleculare, ce confirmă legătura între DFSP și fibroblastomul cu celule gigante [121].

DFSP atrofic este o variantă a DFSP, ce prezintă mai mari dificultăți în diagnosticare datorită aspectului clinic neordinar. Leziunea are suprafață netedă, posibil cu o placă violacee în centru. Savantul Fujimoto a remarcat, că deși aspectul clinic al DFSP atrofic se deosebește de DFSP ordinar, tabloul histologic corespunde cu DFSP, iar dermatologii, oncologii, morfopatologii trebuie să țină cont de aceasta [93].

Tumoarea Bednar este o variantă pigmentată a DFSP și constituie circa 5% din toate tipurile de DFSP. Tumoarea a fost inițial descrisă ca neurofibrom pigmentat, iar particularitățile citogenetice erau până nu demult necunoscute. Se caracterizează prin prezența scundă (1-5%) a melanocitelor dendritice în cadrul unui DFSP ordinar. Hiroshi et al. au identificat un cromosom inelar supranumerar în tumoarea Bednar, care este compus din secvențe ale cromosomilor 17 și 22, demonstrând, că tumoarea Bednar și DFSP au particularități cromosomiale identice [109, 164].

Studiile citogenetice ale fibroblastomului cu celule gigante și tumorii Bednar demonstrează că acestea au origine similară cu DFSP și, mai probabil, sunt variante morfologice ale DFSP, decât entități nozologice separate [205]. Au fost descrise puține cazuri de prezență concomitentă a schimbărilor de FS și pigmentate în cadrul unui DFSP [53].

Evoluția clinică a DFSP este lentă, însă cu siguranță progresivă, cu apariția multiplilor noduli sateliți, invadare locală agresivă și recidivare frecventă după intervenție chirurgicală, însă metastazare rară (1-5%) [127, 151]. Tumoarea poate recidiva repetat peste mulți ani după înlăturarea tumorii primare. În literatură sunt înregistrate variații mari ale ratei recidivării (13-60%) [97, 151]. Printre factorii predispozanți ai recidivării se numără: subtipul histologic, indicele mitotic înalt, celularitatea, mărirea tumorii, localizarea în regiunea capului și gâtului, recidivare precedentă [55, 79, 147]. Formele obișnuite ale DFSP, inclusiv variantele mixoide, rareori metastazează și cauzează decesul pacientului. În același timp, DFSP cu arii de FS sau de histiocitom fibros malign metastazează în circa 15% cazuri și sunt cauza letalității în 5,8% cazuri [104, 154].

Se presupune, că rata recidivării depinde de mărirea tumorii, dar în special – de radicalitatea tratamentului chirurgical. Tratamentul de elecție al DFSP este excizia cu margini lărgite a tumorii, care menține rata recidivării sub 10% [141]. Există divergențe între părerile savanților cu privire la relația între mărirea tumorii și marginea exciziei chirurgicale. De exemplu, Roses et al., Ratner et al. neagă interdependența acestor doi parametri [186, 192]. Parker și Zitelli, din contra, au demonstrat că tumorile cu dimensiuni până la 2 cm pot fi excizate în siguranță la distanță de 1,5 cm de la marginea tumorii, iar tumorile mai mari de 2 cm trebuie excizate la hotarul de 2,5 cm [175]. În mediu, rata recidivării DFSP ordinar după excizie local lărgită constituie 18% [228], inclusiv pentru tumorile din regiunea trunchiului aceasta variază între 0-21% [55, 209], iar din regiunea capului și gâtului – 50-75% [106, 209].

De obicei, în tumorile recidivante se păstrează structura tumorii primare, însă unii autori consideră, că recidivele tumorale degenerază în forme mai agresive, cu arii de FS, cu potențial mai înalt de metastazare regională și la distanță [48, 80, 99, 154, 192, 228]. Invadarea tumorii în fascia profundă și straturile subiacente ei, mărește riscul recidivării postoperatorii. Acest fapt a fost demonstrat de savanții Hobbs, Roses, Parker și Zitelli, prin efectuarea exciziei micrografice (tehnica Mohs) a tumorilor, ce invadau fascia profundă, stratul muscular până la periost [113, 175, 192].

Studiile anterioare relatează, că majoritatea recidivelor apar în scurt timp după excizia tumorii: 50% din recidive se înregistrează în primii 2 ani postoperator, iar 80% - în primii 3 ani. Durata medie de apariție a recidivelor, conform savanților Chang et al. constituie 38 luni (1-100 luni), conform lui Bowne et al. - 32 luni, Smola et al. - 21 luni (6-36 luni) [55, 60]. Uneori, tumoarea recidivează, peste o perioadă mai îndelungată, chiar de 20 ani după excizia tumorii primare [37, 192]. Cel mai des recidivează tumorile localizate în regiunea capului și gâtului, posibil, datorită dificultății tehnice mai mari de asigurare a radicalității operațiilor pe aceste regiuni [43, 147]. Mai mulți autori susțin, că excizia tumorii controlată micrografic (tehnica Mohs) este metoda optimă de tratament chirurgical, urmată de indici scăzuți ai recidivării [37, 97, 107, 186]. Haycox et al. au revăzut literatura de specialitate mondială existentă până în anul 1997 și au evidențiat, că rata recidivării, în diverse studii, a fost 2,4-8,3% la pacienții supuși exciziei tumorii controlată micrografic [107]. Studiile mai recente ale lui Gloster et al., Ratner et al. și Ah-Weng confirmă indicele mic al recidivării DFSP după excizia controlată micrografic prin metoda Mohs [37, 97, 186].

Deși este local agresiv, DFSP metastazează foarte rar. De obicei, metastazarea tumorii este precedată de evoluție îndelungată a bolii și recidivare multiplu repetată. În mediu, riscul metastazării constituie 5%, inclusiv 1% - în ganglionii limfatici regionali și 4% - metastaze la distanță. Acest indice este mai mare în cazul exciziei incomplete a tumorii sau prezenței ariilor de FS în cadrul DFSP. Smola et al. susțin, că riscul metastazării constituie mai puțin de 1%, iar Roses et al. și Rutgers et al. au estimat acest indice fiind de 4-6% [192, 196]. Afectarea ganglionilor limfatici regionali reprezintă un semn de pronostic nefavorabil și majoritatea pacienților decedază timp de 2 ani. Plămânii sunt cea mai frecventă localizare a metastazelor hematogene, apărute uneori tardiv, chiar peste 9 ani după excizia tumorii primare. Au fost descrise și cazuri de sfârșit letal din cauza invadării directe a tumorii în țesutul cerebral [43].

Leiomiomul este reprezentantul benign al tumorilor țesutului muscular [135]. Se prezintă macroscopic sub formă de nodul solitar sau multiplu, bine delimitat, ce variază ca mărime de la câțiva milimetri până la 20-30 cm, are consistență fermă [29, 32, 50, 85]. Microscopic se observă țesut muscular neted fără atipie, dispus în vârețuri, formând nodulii bine delimitați, asemenea țesutului conjunctiv

în fibrom și FS. Leiomiiosarcomul (LMS) este o tumoră malignă localizată în orice structură ce conține țesut muscular neted (în piele, peretele vascular, spațiul retroperitoneal, uter, organele genitale externe) și nu se dezvoltă în urma malignizării leiomiomului [36, 133]. LMS subcutanat reprezintă 2-3% din sarcoamele țesuturilor moi superficiale și apare de obicei din peretele muscular al venelor mari. Macroscopic are dimensiuni variabile – de la mici până la foarte mari, de culoare albă pe suprafața de secțiune. Microscopic, tumora este formată din celule musculare netede, alungite, cu citoplasma fibrilară [150, 180, 220]. Modelul de creștere este specific: benzi și fascicule alternante de celule intersectându-se chiar în unghi drept pe suprafața de secreție; prezența unui număr mic de mitoze și celule mari, bizare [89, 92, 109, 137].

1.6. Posibilități actuale în diagnosticul TCOM

Examenul histologic rămâne a fi cea mai concludentă probă de diagnostic a tumorilor cutanate, având rol decisiv pentru diagnosticul diferențial. Uneori, chiar și diagnosticarea histopatologică a TCOM este dificilă, din cauza mai multor factori: incidența mică a tumorilor, originea lor din celule embrionare primitive, ce permite dezvoltarea multiplelor tipuri morfologice, anaplazia morfologică, eterogenitatea populației de celule în cadrul unei tumori. Noutățile tehnice intervenite în ultimii ani au făcut ca metodele moderne (microscopia electronică, imunohistochimia, citogenetica) să devină un sprijin puternic pentru laboratoarele de histopatologie. Totuși, probabil, nici o altă tehnică nu a revoluționat morfopatologia în ultimii 50 de ani, precum a făcut-o imunohistochimia [40, 65, 109, 137, 179]. Progresele din imunohistochimie au permis descoperirea unei mari varietăți de subtipuri de sarcoame, ceea ce a dus la diminuarea erorilor de diagnostic. În diagnosticul pozitiv al tumorilor de țesuturi moi (mezenchimale) și diferențial (stabilirea fenotipului tumoral al diferitelor tipuri de tumori și a tipului tumoral benign sau malign), în prezent se utilizează multipli markeri imunohistochimici, dintre care mai frecvent pentru tumorile stromale – vimentina, S 100, CD 34, CD 117; tumorile musculare – actina mușchiului neted, desmina, calponina; tumorile vasculare – CD31, CD34, factorul VIII; pentru tumorile de nervi periferici – proteina glială fibrilară acidă, neurofilamente, enolaza neuronal specifică; pentru tumorile neuroendocrine – cromogranina, sinaptofizina; pentru tumorile mezoteliale – calretinina, antigenul de membrană epitelială, citokeratina 5/6; markeri epiteliali – citokeratinele CK 5/6, CK 7, CK8, CK 19, 34βE12, MNF 116; markeri pentru angiogeneza tumorală – CD105, VEGFR 1, VEGFR 2; factori de proliferare – Ki 67, PCNA, p53 [75, 155, 189].

CD 34 (antigenul celulei precursorare hematopoietice) este o proteină transmembranară glicolică, exprimată în celulele stem hematopoietice, celulele endoteliale vasculare, unele subgrupe de fibroblaste, observate în special în regiunile perivasculare și perianexiale în piele și țesuturi moi [34]. Vasele limfatice

de obicei prezintă o expresie mai slabă [155]. CD 34 este expresat ferm în SK și variabil – în AS și hemangioendoteliom epitelioid (în 50% cazuri). Reactivitatea CD 34 într-o serie de tumori stromale gastrointestinale, lipidice, fibroblastice și sarcom epitelioid, de asemenea, îi limitează valoarea în calitate de marker celular endotelial, dar extinde aria de aplicare a sa în determinarea subtipurilor altor tumori mezenchimale [65].

CD 31 este considerat cel mai specific marker pentru tumorile vasculare, deci – cel mai sensibil pentru celulele endoteliale. CD 31 este exprimat în toate celulele endoteliale, trombocite și subgrupe de celule hematopoietice [63, 82, 132]. Totuși, histiocitele pot fi uneori pozitive, constituind o capcană ascunsă în diagnosticul imunohistochimic [153]. CD 31 se determină în 80-100% cazuri de AS, SK și hemangiom, însă poate fi pozitiv și în unele tipuri de carcinom, mezoteliom, cât și în artrita reumatoidă [73, 142, 166]. De asemenea, tumorile vasculare epitelioid (hemangioendoteliomul epitelioid și angiosarcomul epitelioid) sunt pozitive în 85-95% cazuri [74, 75, 132, 155].

Uneori, este dificilă diferențierea histologică între tumorile fibrohistiocitare benigne (dermatofibrom), tumorile fibrohistiocitare maligne (DFSP) și alte tumori benigne cu structură fibrohistiocitară (neurofibrom, leiomiom, fasciita nodulară). Imunohistochimic, tumorile fibrohistiocitare expresează vimentina, cheratina, desmina, proteinele neurofilamentelor, CD 68, factorul XIIIa, însă nu există markeri specifici care le diferențiază cu certitudine, de aceea depistarea acestora se efectuează prin metoda excluderii altor tumori în procesul diagnosticului diferențial. Totuși, markerul CD 34 (antigenul celulelor precursorare hematopoietice) este pozitiv în DFSP, fapt ce îl diferențiază de alte tumori fibrocitare [34]. FS nu expresează CD 34, astfel CD 34 este negativ în ariile respective în cadrul DFSP cu arii de FS [99].

Factorul XIIIa (F-13a, fibrinaza) este forma intracelulară a factorului stabilizator al fibrinei, producerea căruia poate fi inhibată de procesul neoplazic. Este expresat de celulele histiocitare de tipul dendrocitelor, care mai expresează CD 34. Factorul XIIIa este pozitiv în dermatofibrom și negativ în DFSP. Pentru diferențierea DFSP de tumorile epiteliale (inclusiv, carcinomul spinocelular) sunt utilizați markerii epiteliali – citokeratinele, iar pentru diferențierea DFSP de SK – markerii endoteliali, precum Ulex europaeus Lectin, factorul Von Willebrand (factorul VIII) [122].

CD 68 se determină în lisosomii monocitelor, neutrofilelor granulocitare, cât și în hepatocite, celulele parenchimului renal, melanocite; astfel, poate fi expresat în orice tumoare, ce conține granule de lizosomi sau fagolizosomi. CD 68 este pozitiv în 50% cazuri de histiocitom fibros malign, de aceea nu poate fi considerat marker imunohistochimic specific, ce dovedește originea histiocitară a tumorii [75, 98, 216].

Anticorpus monoclonal anti- α -actina mușchiului neted reacționează cu izoforma α a actinei mușchiului neted și marchează specific celulele musculare

netede, celulele mioepiteliale și miofibroblastii, determinând apariția imunomarcajului citoplasmatic. Acest marker este expresat în tumorile originare din țesutul muscular neted, însă poate fi expresat și în fibromatoză, fasciita nodulară, bogată în miofibroblaste, și leziunile mioepiteliale [76, 92]. Studiile au demonstrat, că leiomiomul și LMS prezintă, aproape întotdeauna, reacție pozitivă la actina mușchiului neted, iar în 70% – reacție pozitivă la desmină [174]. S-a dovedit, că leiomiomul și LMS nu reacționează la CD 34, dar pot avea reacție pozitivă la citokeratine, antigenul epitelial membranar, proteina S-100, Leu-7 [156].

1.7. Dermatooncologia – o știință interdisciplinară de actualitate și perspectivă

Creșterea semnificativă a incidenței cancerului cutanat în ultimele 3 decenii este caracterizată prin sintagma „epidemia silențioasă a secolelor XX-XXI”. Această situație poate fi explicată prin participarea mai multor factori: creșterea expunerii la soare, modificarea modului vestimentar, longevitatea populației, diminuarea stratului de ozon [187, 204]. Pe parcursul ultimilor ani în Republica Moldova, ca și în majoritatea țărilor europene, incidența tumorilor maligne este într-o creștere moderată [26, 27, 64].

O parte semnificativă dintre tumorile pielii (de origine mezenchimală, epitelială, melanocitară) constituie, în continuare, o provocare pentru lumea medicală internațională, iar singura posibilitate de îmbunătățire a calității diagnosticului și tratamentului în acest domeniu este colaborarea permanentă între centre specializate – oncologie, dermatologie, morfopatologie. Aceste recomandări sunt evidențiate în ghidurile internaționale moderne, dedicate patologiilor respective [44, 46, 179]. Complexitatea și variabilitatea mare a leziunilor cutanate benigne, premaligne și maligne a constituit, o lungă perioadă de timp, un factor de întârziere nu doar a diagnosticului individual, dar și a posibilității de obținere a unor date structurate, cu privire la criteriile comune de prognostic.

La baza fondării dermatooncologiei ca specialitate a stat fuziunea celor două specialități fundamentale: oncologia și dermatologia. Necesitatea dezvoltării acestei discipline a devenit evidentă când, în pofida numeroaselor rezultate obținute la nivel global, nu se putea face o evaluare prognostică și predictivă, datorită lipsei unor criterii unificate de caracteristici diagnostice [31, 44, 64, 160]. În ultimul timp, în unele țări, predomină tendința de conlucrare a specialiștilor, unificată în societăți naționale și internaționale de dermatooncologie. Înființarea acestora este motivată, pe de o parte, de necesitatea reunirii specialiștilor cu preocupări comune, în dorința schimburilor de idei pe aceeași temă și pentru a tinde împreună spre performanțe maxime profesionale. Pe de altă parte, apare necesitatea unei evidențe la nivel național a diferitor forme de tumori, inclusiv

TCOM, prin elaborarea unui registru național al tumorilor maligne cutanate. Un alt obiectiv ține de necesitatea ridicării nivelului educațional sanitar al populației, în ideea prevenirii și depistării precoce a tumorilor maligne cutanate [160, 204]. În Europa funcționează Asociația Europeană de Dermato-Oncologie, care este o organizație independentă non-profit dedicată promovării, coordonării și îmbunătățirii activităților clinice, de laborator și de cercetare în domeniul tumorilor cutanate, inclusiv prevenirea primară și secundară, depistarea precoce, diagnosticul clinic, cercetare clinică și experimentală. În România, în anul 2010, a fost constituită Societatea Română de Dermato-Oncologie, membrii căreia sunt oncologi, dermatologi, anatomopatologi, chirurghi. Președintele societății, prof. Cosgarea R. susține, că România se consideră una din puținele țări europene care nu are evidență statistică complexă și corectă a tumorilor cutanate, de aceea dezvoltarea dermatooncologiei este esențială în prezent [3]. De asemenea, se ține cont de dezvoltarea laturii oncologic-chirurgicale. Chirurgia dermatologică oncologică ia amploare în clinicile medicale private atât peste hotare, cât și în R. Moldova [46, 136].

În Rusia, în baza secției de dermatovenerologie a Institutului Clinic Științific al regiunii Moscova în numele lui M. F. Vladimirkii (“МОНИКИ”), în anul 1984, prof. Беренбейн В.А. a înființat laboratorul dermatooncologic, care în 1988 a fost redenumit ca „secția de dermatovenerologie și dermatooncologie”, condusă în prezent de o persoană notorie în acest domeniu – prof. Молочков В. [23, 25, 31]. În Republica Moldova tumorile cutanate, inclusiv cele de origine mezenchimală sunt tratate în IMSP Institutul Oncologic în secțiile Oncologie generală, Oncopediatrie, sub conducerea prof. Mereuță I., cât și în secțiile Cap și gât, Microchirurgie, conduse de acad. Țîbîrnă Gh.

Rezultatele bune ale tratamentului sunt direct proporționale cu diagnosticarea precoce a tumorilor pielii, însă nu întotdeauna se reușește atingerea acestui obiectiv [41]. Ținând cont de posibilitățile contemporane ale medicinei și de localizarea vizuală a tumorilor cutanate maligne, indicii depistării lor se consideră scăzuți. Un studiu din Rusia a stabilit, că doar 64% din dermatologi și mai puțin de 50% din medicii clinicieni, nefiind oncologi sau dermatologi, au reușit să stabilească corect diagnosticul clinic de melanom malign cutanat [30]. Din numărul total de pacienți supuși controlului profilactic de orice profil, doar 10,7% constituiau bolnavii cu melanom și 19% – cu alte tumori cutanate maligne [27]. În prezent, în multe țări dezvoltate, se desfășoară acțiuni de amploare în vederea specializării medicilor nu doar de profil general, dar și de specialități “înguste” pentru depistarea tumorilor cutanate maligne, iar pentru lărgirea orizontului de cunoștințe al populației, pe larg se utilizează mass-media electronică.

În anul 2003, în Rusia, s-a încercat unificarea celor două servicii, când dermatovenerologii din Academia Medicală „I. M. Secenov” din Moscova, “МОНИКИ” și Institutul de Cercetări Științifice în dermatologie și imunopatologie

din Ural împreună cu oncologii din Institutul Oncologic de Cercetări științifice în numele lui P. A. Herzen din Moscova, au publicat „Îndrumări metodice ale Ministerului Sănătății din Federația Rusă, dedicată algoritmului activității comune a serviciului dermatologic și oncologic la toate etapele de acordare a asistenței medicale specializate bolnavilor cu patologie oncologică a pielii”. Pentru prima dată a fost expusă tactica de tratament, profilul și nivelul instituției medicale, principiile monitorizării ambulatorii ulterioare, delimitând rolul serviciului dermatologic pentru suportul domeniului oncologic [28, 29, 30, 31]. Însă, acțiunea nu poate fi considerată pe deplin finalizată, fără aprobarea unor documente normative ale Ministerului Sănătății, în baza principiilor propuse. Printre publicațiile importante în acest domeniu, trebuie menționată lucrarea “Дерматоонкология” (sub redacția Г. Галил-оглы, В. Молочков, Ю. Сергеев, 2005), fondată pe material clinic și morfologic unical, pe metode de diagnostic și tratament al tumorilor și leziunilor pseudotumorale, elaborate în Rusia și peste hotarele ei [25]. În Republica Moldova studii referitoare la diagnosticul, tratamentul, managementul, morfopatologia, epidemiologia tumorilor cutanate sunt conduse de către savanții autohtoni Țîbîrnă Gh., Mereuță I., Cernat V., Iacovlev I., Ciornii A., Grejdianu T. [1, 2, 7, 14, 16, 17, 18, 19]. Primele colaborări între serviciul oncologic și cel dermatologic au fost inițiate de prof. Mereuță I. și prof. Mușet. Gh., consolidate prin editarea unei monografii cu privire la depistarea tumorilor cutanate [13].

1.8. Concluzii

1. Tumorile cutanate maligne constituie o problemă medicală cu impact major socio-economic, ocupând locul III-IV în structura morbidității oncologice în Republica Moldova și fiind asociate cu morbiditate și mortalitate în creștere. Tumorile cutanate maligne sunt reprezentate în mare parte de tumorile de origine epitelială și melanocitară, mai puțin – de tumorile de origine mezenchimală (TCOM) și neuroectodermală. TCOM se dezvoltă din țesuturile conjunctive moi, non-epiteliale, dispuse în straturile subepidermale ale pielii și pot fi considerate parte componentă a tumorilor țesuturilor moi cu localizare în dermul cutanat.

2. Particularitățile epidemiologice ale TCOM sunt condiționate de vârsta, sexul, starea imunologică și patologiile comorbide ale individului, precum și de un șir de factori suplimentari: apartenența etnică și rasială, aria geografică, mediul ambiant, modul de viață, ereditatea, factori virali. Conform datelor literaturii internaționale, incidența medie pe glob a TCOM maligne este 30 la 1 milion, iar a celor benigne – 3000 la 1 milion persoane, adică de 100 de ori mai mare.

3. Multiple studii demonstrează că TCOM reprezintă un grup de leziuni poli-etologice, cu manifestări clinice și morfopatologice variabile în dependență de tipul histologic al tumorii. Efectuând reviu literaturii de specialitate, am constatat o diversitate de opinii cu privire la termeni și nozologii, condiționate

de neclarități cu privire la etiologia și patogenia unor TCOM. Divergențele savanților cu privire la histogeneza tumorilor cutanate creează uneori dileme în tactica de conduită diagnostică și terapeutică.

4. Dintre TCOMM cel mai frecvent întâlnit este SK. În prezent nu există clasificări histologice acceptate ale SK, fiind descrise doar unele corelații clinico-morfologice și particularități histopatologice ale acestor leziuni cutanate. Manifestările cutanate neobișnuite și cele maculare incipiente ale SK necesită examinări minuțioase pentru a nu fi confundate cu alte patologii cutanate oncologice, dar și cu leziuni cutanate non-oncologice.

5. Prin analiza revistei literaturii de specialitate a fost evidențiată existența unor probleme în depistarea, diagnosticul precoce și evidența TCOM. Diagnosticul se bazează pe examenul morfologic, iar metodele imunohistochimice constituie un ajutor suplimentar pentru diagnostic și clasificare. Studiarea insuficientă a TCOM argumentează interesul sporit din ultimul timp față de aceste tumori. Importanța și actualitatea cercetării este relevantă prin necesitatea completării lacunelor existente în domeniul dermatoncologiei, cu referință la TCOM.

Capitolul II.

METODE DE INVESTIGAȚII

2.1. Caracteristica generală a cercetării

Studiul a fost efectuat în baza laboratoarelor științifice „Oncologie generală” și „Morfologia tumorilor” ale IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova. Conform datelor registrului secției „Morfologia tumorilor”, în perioada ianuarie 2004 – decembrie 2010 au fost investigate histologic piese tisulare obținute de la 5044 pacienți cu tumori cutanate, inclusiv: 2646 tumori maligne de origine epitelială, 685 tumori maligne de origine melanocitară, 1708 tumori de origine mezenchimală (inclusiv 129 – maligne și 1579 – benigne), 5 tumori maligne de origine neuroectodermală. Reieșind din scopul lucrării și pentru realizarea sarcinilor trasate, în studiul aspectelor epidemiologice a fost analizat numărul total de bolnavi cu tumori cutanate maligne de origine epitelială, mezenchimală, melanocitară și neuroectodermală, diagnosticați la IMSP Institutul Oncologic pe parcursul celor 7 ani. Astfel, pentru studierea indicilor epidemiologici ai TCOM, inclusiv ponderii TCOMM în cadrul tumorilor cutanate maligne, studiul a cuprins în total 5044 bolnavi cu tumori cutanate, dintre care 1708 – cu TCOM (benigne și maligne), iar studierea aspectelor clinice, morfologice și imunohistochimice s-a axat în special pe cei 129 pacienți primari luați la evidență cu diagnosticul de TCOMM confirmat morfologic pe durata anilor 2004-2010.

Studiul s-a realizat în mai multe etape:

Etapa I „Strategia efectuării cercetării”

- Definirea problemei, scopului și obiectivelor studiului.
- Determinarea volumului, dimensiunilor eșantionului de studiu și materialelor de cercetare.

- Elaborarea listei indicilor specifici, ce reflectă dimensiunile studiului descriptiv și analitic al pacienților depistați cu TCOM pentru populația Republicii Moldova.

Etapa II „Acumularea materialului”

- Elaborarea registrelor de acumulare a materialului de studiu.
- Extragerea informației din documentele oficiale de evidență: fișa medicală

a bolnavului în staționar (formular nr. 003/e), fișa medicală a bolnavului de ambulator (formular nr. 025/e), rezultatul investigației histopatologice (formular nr. 014/e).

- Completarea anchetelor, care conțin datele de identificare ale pacienților cu TCOM (nume, prenume, patronimic, anul nașterii, domiciliul); data internării primare; diagnosticul clinic prezumtiv; acuzele prezentate la internare; informația din anamnezicul maladiei; expunerea examenului clinic; rezultatele investigațiilor instrumentale și de laborator; data și volumul intervenției chirurgicale suportate.

Etapa III. „Prelucrarea informației”

- Gruparea și sistematizarea materialului acumulat pentru studiu în tabele analitice.

- Calcularea indicilor cantitativi și calitativi ai cercetării.

- Prezentarea grafică a rezultatelor cercetării.

Etapa IV. „Analiza și evaluarea rezultatelor obținute în cadrul studiului”

- Evaluarea morbidității prin TCOM benigne și maligne a populației Republicii Moldova în conformitate cu tipurile histopatologice.

- Evidențierea particularităților morfologice ale TCOMM și determinarea particularităților clinice la pacienții depistați cu aceste maladii neoplazice.

Etapa V. „Argumentarea științifică a aspectelor epidemiologice, clinice și morfologice ale pacienților cu TCOM”

Studiul epidemiologic a vizat distribuția bolnavilor după:

- forma nozologică;

- vârstă;

- sex;

- mediul de proveniență (urban, rural);

- zonele economico-geografice și unitățile administrativ-teritoriale ale Republicii Moldova;

- anii înregistrării pacienților cu tumori respective;

- sporul de creștere în dinamică.

Studiul clinico-evolutiv s-a bazat pe:

- istoricul bolii;

- durata de la apariția primelor simptome până la adresarea primară la medic;

- repartizarea pacienților în dependență de instituția medicală la care s-a efectuat tratamentul chirurgical inițial;

- corelarea între diagnosticul clinic prezumtiv și cel histopatologic definitiv;

- tratamente anterioare efectuate și eficiența lor;

- frecvența recidivelor primare, secundare, terțiare etc. și intervalul de la ultimul tratament;

- asocierea TCOMM cu alte patologii oncologice sau imunodeficitare;

- localizarea anatomică a tumorii;

- aspectul clinic al tumorii: culoarea, consistența, suprafața, dimensiunile, marginile;

- prezența tumorii solitare sau multiple;
- prezența sau lipsa ulcerării.

Pentru *studiul histopatologic* s-a ținut cont de următorii parametri:

- clasificarea histopatologică a tumorilor pielii (OMS, 2005) și țesuturilor moi (OMS, 2002);

- protocolul descrierii macroscopice și microscopice a piesei postoperatorii;
- tipul histopatologic al TCOMB;
- tipul histopatologic al TCOMM;
- histogeneza altor tumori cutanate maligne: epiteliale, melanocitare, neuroectodermale;

- imunofenotipizarea tumorilor prin aplicarea anticorpilor monoclonali pentru aprecierea particularităților histopatologice și imunohistochemice ale TCOM.

2.2. Metodologia de cercetare a materialului clinic

Studiul efectuat s-a bazat pe elaborările științifice moderne pentru studierea particularităților epidemiologice, clinice și morfologice ale TCOM. Drept unitate de estimare (evidență) statistică s-a considerat persoana domiciliată în mediul urban sau rural, selectată pentru a reprezenta colectivitatea statistică examinată, care este pacient cu tumoră cutanată malignă indiferent de originea ei, inclusiv cu TCOM malignă sau benignă diagnosticat în IMSP Institutul Oncologic în intervalul de timp 2004-2010.

Cercetarea descrisă în lucrare, după caracterul său, este descriptivă (integrală și selectiv reprezentativă) și analitică.

Cercetarea epidemiologică descriptivă integrală s-a efectuat în funcție de persoană, loc și timp, utilizând trei tipuri de comparații: 1) demografică (vârstă, sex); 2) economico-geografică (Nord, Centru, Sud); 3) temporală (2004-2010). Prin studiul integral a fost efectuată analiza tipurilor histologice ale TCOM benigne și maligne la pacienții diagnosticați în IMSP Institutul Oncologic în intervalul de timp 2004-2010, ce a permis să determinăm frecvența acestor maladii în diferite zone economico-geografice ale Republicii Moldova.

Cercetarea selectiv-reprezentativă a pus în evidență variabilitățile distribuției pacienților cu TCOM în dependență de forma nozologică, topografia tumorii, intervalul de timp de la apariția maladiei până la adresarea la medic, instituția medicală la care s-a efectuat tratamentul chirurgical inițial, particularitățile clinice, morfologice, imunohistochemice. Studiul selectiv s-a realizat în funcție de timp, loc și persoană. A fost luată în considerare metodologia de cercetări descriptive asupra parametrilor epidemiologici ai tipurilor histologice ale TCOM, pentru populația Republicii Moldova.

La proiectarea eșantionului de studiu epidemiologic descriptiv s-a ținut cont de următoarele principii generale:

- în primul rând, am utilizat eșantionarea probabilistică, adică toți membrii populației analizate au posedat probabilitatea de selecție cunoscută, fiind mai mare decât zero;

- în al doilea rând, eșantionul a fost autoponderat, deci nici o componentă a populației nu a reprezentat intenționat o proporție mai mare sau mai mică în întregul eșantion decât proporția sa în populație.

Selectarea eșantionului reprezentativ a fost realizată în baza următoarelor principii de lucru:

- 1) unitățile care se extrag din totalitatea de origine nu trebuie să se repete;

- 2) unitatea de cercetare trebuie să fie aleatorie pentru totalitatea statistică generală;

- 3) rezultatele obținute trebuie să fie concludente pentru întreaga colectivitate statistică.

Volumul eșantioanelor reprezentative pentru studiul epidemiologic descriptiv al pacienților cu TCOM maligne și benigne diagnosticați în intervalul de timp 2004-2010 a fost determinat utilizând formula irevocabilității selective, propusă de Mureșanu P. [15]:

$$n = \frac{N \cdot t^2 \cdot P \cdot q}{N \cdot \Delta x^2 + t^2 \cdot P \cdot q} \quad (2.1)$$

unde:

n – este volumul eșantionului reprezentativ; numărul de pacienți cu TCOM maligne sau benigne ce alcătuiesc eșantionul de cercetare epidemiologică;

N – numărul totalității generale a pacienților cu TCOM maligne sau benigne cu diagnostic confirmat histologic în intervalul de timp 2004-2010;

$t = 1,96$, criteriul “Student” (t) – pentru atitudinea nivelului de încredere de 95% ;

P și q – probabilitatea și contra-probabilitatea de apariție a fenomenului cercetat;

“ x^2 – este eroarea limită admisă; acceptăm eroarea de 0,05 (“ $x^2 = 5\%$);

Luând în considerare faptul că „ n ” este maxim când produsul „ Pq ” este maxim și ținând cont de faptul că $0 \leq P \leq 1$ și $q = 1 - P$, produsul este maxim atunci când $P = q = 0,5$.

În cazul TCOM benigne, introducând cifrele în formulă obținem:

$$n = \frac{1579 \cdot 1,96^2 \cdot 0,5 \cdot 0,5}{1579 \cdot 0,05^2 + 1,96^2 \cdot 0,5 \cdot 0,5} = 309$$

În cazul TCOM maligne, introducând cifrele în formulă obținem:

$$n = \frac{129 \cdot 1,96^2 \cdot 0,5 \cdot 0,5}{129 \cdot 0,05^2 + 1,96^2 \cdot 0,5 \cdot 0,5} = 95$$

Astfel, volumul necesar al eșantionului reprezentativ pentru studiu constituie 309 pacienți cu TCOM benigne și 95 pacienți cu TCOM maligne cu diagnosticul confirmat histologic.

Însă, pentru obținerea unei veridicități cât mai înalte, în studiu au fost incluși toți cei 1579 de pacienți cu TCOM benigne și 129 – cu TCOM maligne, care au fost diagnosticați și înregistrați în intervalul de timp 2004–2010 în laboratorul științific “Morfologia tumorilor” al IMSP Institutul Oncologic.

Metodologia de structurare a prezentei investigații științifice s-a fundamentat pe compararea formelor clinico-morfologice, diagnosticate în conformitate cu Clasificarea Internațională a Maladiilor pentru Oncologie (CIM-O), ediția a treia, dezvoltată de un grup de lucru reunit de IARC/OMS (publicată în limba română în 2005), prin care bolnavii cu TCOMM au fost divizați în loturi de studiu în dependență de forma nozologică: 40 (31,0 %) pacienți cu DFSP; 57 (44,2 %) – SK; 14 (10,9 %) – FS; 11 (8,5 %) – LMS și 7 (5,4 %) – AS. Toți pacienții au fost supuși intervenției chirurgicale de diagnostic (biopsie excizională) sau tratament (excizie sau electroexcizie cu sau fără autodermoplastie) a tumorii pielii. Tratamentul a fost individualizat, urmărindu-se satisfacerea a cel puțin două imperative: terapia sa fie curativă și să antreneze o minimă repercusiune funcțională și estetică.

2.3. Metodele utilizate în diagnosticul tumorilor cutanate de origine mezenchimală

1. Metode de apreciere clinică a procesului tumoral.

a) Acuzele la adresarea primară (prezența tumorii, prurit, disconfort, ulcerare, sangerare etc.).

b) Anamnestical maladiiei (durata, evoluția simptomelor, adresările anterioare la medic, tratamentul suportat, rezultatele investigațiilor citologice și morfologice anterioare etc.).

c) Examenul clinic (inspecția și palparea tumorii, palparea ganglionilor limfatici regionali).

2. Metode de excludere a metastazelor (USG ganglionilor limfatici regionali, USG organelor interne, radiografia cutiei toracice, alte investigații prin indicații individuale).

3. Metode de apreciere a patologiilor concomitente (SIDA, etc.) conform indicațiilor individuale.

4. Examen histopatologic al piesei postoperatorii.

5. Examen imunohistochimic al tumorilor care prezintă dificultăți în stabilirea diagnosticului histopatologic.

Mai detaliat vor fi descrise doar investigaciile de diagnostic specific, utilizate în lucrare.

Examenul histopatologic

Examenul histopatologic al țesuturilor excizionate este tehnica cu cea mai mare specificitate, ce pune la dispoziție detalii tisulare și celulare de înaltă rezoluție. Toate TCOM (1741 piese postoperatorii de la 1708 pacienți) incluse în studiu, au fost investigate histologic. În acest scop, după descrierea macroscopică, piesele tisulare au fost fixate în soluție de formalină 10%. Materialul biologic excizional a fost ulterior prelucrat pentru includerea la parafină – deshidratat în soluție de alcool cu concentrație crescândă, incubat în xilen și inclus în parafină. Din piesele incluse în parafină au fost tăiate secțiuni seriate cu grosimea de 4 μm cu ajutorul unui microtom rotativ, fiecare secțiune fiind transportată pe o cascadă de apă din dreptul cuțitului microtomului într-o baie de apă rece. De aici secțiunile au fost culese cu o lamă din sticlă și depuse pe suprafața unei băi de apă caldă (39°C). Aici suprafața secțiunilor s-a îndreptat iar înainte de topirea completă a parafinei, secțiunile au fost preluate pe lame acoperite cu polilizină. Secțiunile tisulare obținute din blocurile de parafină au fost colorate cu Hematoxină și Eozină. Piesele tisulare prelucrate au fost stocate în arhiva secției Morfologia tumorilor a IMSP Institutul Oncologic.

Examenul imunohistochimic

Pentru studiul imunohistochimic am utilizat același material biologic folosit și pentru investigațiile histologice, care reprezintă TCOM confirmate histopatologic prin investigațiile de rutină descrise anterior.

Imunohistochimia reprezintă un grup de procedee de imunomarcaj, capabile să demonstreze prezența diverselor substanțe în celule, bazate pe capacitatea anticorpilor specifici de a se lega de antigenele corespunzătoare, reacția fiind vizibilă numai când anticorpii sunt etichetați cu un marker, care fie absoarbe, fie emite lumina, producând, astfel, contrast sau culoare. Tehnica de imunohistochimie propriu-zisă a cuprins un algoritm standard, cu unele variații în funcție de anticorpii folosiți:

- Pentru reacțiile imunohistochimice, secțiunile obținute din blocurile de parafină au fost deparafinate în băi de xilen și băi de alcool. Deparafinarea secțiunilor a început cu plasarea acestora în termostat la temperatura de 57± C timp de 60 min, urmând dizolvarea parafinei în două bși succesive de xilen, câte 10 min în fiecare, rehidratarea în baie de alcool (cate 10 min în fiecare baie) cu concentrație descrescândă (100%, 96%, 80%, 70%) _și în două bși succesive de apă distilată.

- La următoarea etapă s-a efectuat demascarea antigenelor din secțiunile tisulare, care constă în plasarea lamelor cu secțiuni într-un vas care conține soluția pentru demascare (Epitope Retrieval Solution, cod K 5204, Dako) și incubarea în cuptorul cu microunde la 95-97°C timp de 30 min.

- Pentru evitarea colorării nespecifice de fond a urmat blocarea peroxidazei endogene cu apă oxigenată 3% timp de 5 min.

- După spălarea în apă distilată timp de 5 min, s-a efectuat incubarea cu anticorpii monoclonali primari (anticorpi pentru vimentină, CD 34, CD 31, D2-40, CD 68, desmină, actina mușchilor netezi) timp de 40 min la temperatura de cameră.

- După spălarea cu soluție tampon (Wash Buffer, Dako) de 3 ori câte 5 min, a urmat aplicarea sistemului de vizualizare EnVision/HRP/DAB (Dako), care conține anticorpi secundari și cromogenul – 3,3'-diaminobenzidina (DAB). Durata incubării cu anticorpi secundari a fost de 40 min și a vizualizării antigenului cu DAB – de 10 min.

- După aceasta a urmat spălarea cu apă distilată, colorarea nucleelor celulare cu hematoxilina Mayer și acoperirea secțiunilor cu lamele, aplicandu-se pentru lipirea acestora balsamul de Canada.

Pentru imunofenotipizarea sarcomului Kaposi au fost aplicați anticorpii monoclonali la vimentină (clona V9, Dako), CD 34 (clona QBEnd10, Dako) și D2-40 (clona D2-40, Dako). Cazurile ce reprezentau dermatofibrom cu suspecție la malignizare au fost investigate cu anticorpii primari pentru vimentină (clona V9, Dako), CD 68 (clona KP1, Dako) și CD 34 (clona QBEnd10, Dako). Pentru efectuarea diagnosticului diferențial între leiomiom și alte tipuri histologice ale TCOM, în special pentru diferențierea de fibrosarcom au fost aplicați anticorpii primari la vimentină (clona V9, Dako), desmină (clona D33, Dako) și actina mușchilor netezi (clona 1A4, Dako). Pentru imunofenotipizarea angiosarcomului am aplicat anticorpii pentru vimentină (clona V9, Dako), CD 34 (clona QBEnd10, Dako), D2-40 (clona D2-40, Dako), CD 31 și actina mușchilor netezi (clona 1A4, Dako).

2.4. Prelucrarea matematico-statistică a materialului investigativ

Rezultatele investigațiilor au fost prelucrate computerizat prin metodele de analiză descriptivă. Pentru prelucrarea datelor primare a fost utilizat „motorul” tabelar Excel din pachetul MS Office XP la computerul personal. Analiza statistică a materialului a constat în gruparea și sistematizarea datelor primare, calcularea ratelor, indicilor de proporție și raport, crearea șirurilor variaționale, aprecierea mediei aritmetice, devierii standard, erorii standarde a ratelor și mediei. Aprecierea semnificației statistice în cazul indicilor cantitativi s-a realizat prin calcularea criteriului Student (t). Pentru aprecierea semnificației statistice în cazul indicilor calitativi s-au utilizat criteriile Fisher și „hi-pătrat”, pentru indicii cantitativi – pragul de semnificație. Calculul matematic a fost efectuat aplicând programul statistic „Primer of Biostatistics, Version 4.03” pentru computerul personal. Prin metoda de comparație au fost obținute rezultatele studiului clinic în funcție de

sex și grupa de vârstă. La prelucrarea statistică s-a aplicat un set de operațiuni, efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice: sistematizarea materialului primar s-a realizat prin procedee de centralizare și grupare statistică, în urma cărora s-au obținut indicii primari și seriile de date statistice; estimarea parametrilor și verificarea ipotezelor statistice s-a efectuat prin calcularea erorilor și gradului de veridicitate „p”. Prezentarea datelor statistice s-a realizat prin procedee tabelare și grafice.

2.5. Concluzii

1. Rezumând cele expuse mai sus, menționăm că studiul nostru este bazat pe analiza rezultatelor investigațiilor și tratamentului a 5044 pacienți cu tumori cutanate, inclusiv 129 pacienți cu TCOM maligne și 1579 – cu TCOM benigne, 2646 – cu tumori de origine epitelială maligne, 685 – cu tumori de origine melanocitară maligne și 5 – cu tumori de origine neuroectodermală maligne. Toți pacienții au fost investigați și tratați în IMSP Institutul Oncologic din Moldova în perioada anilor 2004–2010.

2. În scop de diagnostic au fost utilizate metode eficiente și performante, precum examenul histopatologic și imunohistochimic, rezultatele cărora au servit drept bază pentru elaborarea unor algoritme de diagnostic al acestor tumori.

3. Studiul a fost realizat pe un eșantion reprezentativ, cu utilizarea metodelor și procedeele metodologice conform scopului și obiectivelor preconizate. Materialul acumulat a fost analizat statistic, ceea ce a permis sistematizarea datelor, formularea concluziilor și recomandărilor practice. În concluzie, selectarea eșantioanelor reprezentative ale cercetării permite să confirmăm, că rezultatele studiului efectuat sunt veridice și pot fi aplicate în practica și știința medicală.

Capitolul III.

PARTICULARITĂȚI EPIDEMIOLOGICE ALE TUMORILOR CUTANATE DE ORIGINE MEZENCHIMALĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA

3.1. Morbiditatea prin tumori cutanate de origine mezenchimală în R. Moldova și ponderea tumorilor cutanate de origine mezenchimală maligne în structura generală a tumorilor cutanate maligne

Pe parcursul celor 7 ani de studiu au fost supuși intervențiilor chirurgicale, investigațiilor histologice și au fost înregistrați în secția Morfopatologie a IMSP Institutul Oncologic 1708 pacienți cu TCOM, inclusiv 1579 (92,4±0,6%) – cu tumori benigne și 129 (7,6%±0,6%) – cu tumori maligne (P<0,001), raportul acestora constituind 12,2:1 (tabelul 3.1, figura 3.1).

Tabelul 1. Repartizarea pacienților cu TCOM conform grupului histologic

Grup histologic	Număr abs.	% ±m
TCOM maligne	129	7,6±0,6
TCOM benigne	1579	92,4±0,6
t		99,9
p		<0,001
Total	1708	100

În scopul aprecierii locului și ponderii TCOMM în structura generală a tumorilor maligne ale pielii în Republica Moldova, a fost efectuată o analiză a tuturor tumorilor maligne ale pielii, tratate chirurgical și înregistrate în laboratorul Morfologia tumorilor al IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 2004-2010. Rezultatele studiului sunt prezentate în tabelele 3.2, 3.3, A 1.1, A 1.2 și figurile 3.2, 3.7. În total, în această perioadă au fost înregistrate 3465 cazuri de tumori maligne cutanate. Cele mai frecvente au fost tumorile cutanate maligne de origine epitelială – 2646 cazuri, 76,4±0,7% și incidența cumulativă în perioada studiată de 73,8%_{ooo}. Aceste tumori au fost reprezentate în 24,8±0,8% prin carcinom

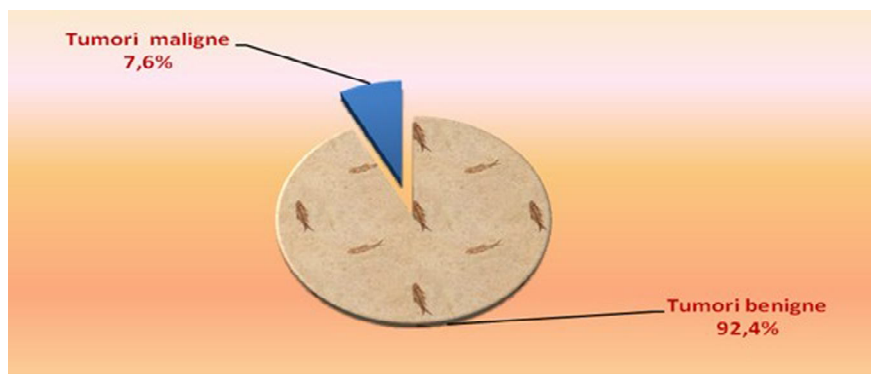


Fig. 2. Structura TCOM (%)

pavimentos, $72,5 \pm 0,8\%$ – carcinom bazocelular, $1,1 \pm 0,2\%$ – carcinom metatipic, $1,6 \pm 0,2\%$ – carcinom al anexelor cutanate. Pe locul doi în această structură s-au plasat tumorile cutanate maligne ale sistemului melanocitar, reprezentate prin melanomul malign – 685 pacienți, $19,8 \pm 0,7\%$ și $19,1\%_{000}$. S-a constatat, că ponderea TCOMM a constituit $3,7 \pm 0,3\%$ din numărul total al tumorilor cutanate maligne în perioada studiată, reprezentată prin 129 pacienți și $3,6\%_{000}$. Ultimul loc în această structură include 5 tumori cutanate maligne de origine neuroectodermală ($0,1 \pm 0,06\%$ și $0,14\%_{000}$), reprezentate prin tumoarea Merkel. În total, incidența cumulativă a tumorilor cutanate maligne pentru perioada de studiu a constituit $96,7\%_{000}$, media anuală fiind de $13,8\%_{000}$.

Tabelul 3.2. Repartizarea tumorilor maligne cutanate conform histogenezei

Histogeneza tumorii	abs.	% $\pm m$
Mezenchimală	129	$3,7 \pm 0,3$
Epitelială	2646	$76,4 \pm 0,7$
Melanocitară	685	$19,8 \pm 0,7$
Neuroectodermală	5	$0,1 \pm 0,06$
Total tumori	3465	100

Raportul numărului de pacienți cu TCOMM înregistrați în perioada de studiu, față de numărul total de pacienți cu celelalte tumori cutanate maligne (non-mezenchimale), înregistrate în această perioadă constituie 1:26, față de tumorile cutanate maligne de origine epitelială este 1:20 și față de melanomul malign – 1:5. În dinamică, s-a atestat o creștere a incidenței tumorilor cutanate maligne de la 447 ($12,4\%_{000}$) în a. 2004 la 551 ($15,4\%_{000}$) în a. 2010, sporul de creștere fiind $+23,3\%$ (tabelul A 1.2). Rezultatele studiului confirmă o creștere a incidenței tumorilor pentru fiecare tip histologic în parte. Numărului total al TCOMM a crescut de la 15 ($0,42\%_{000}$) în a.2004 la 23 ($0,64\%_{000}$) în a.2010 cu un spor în

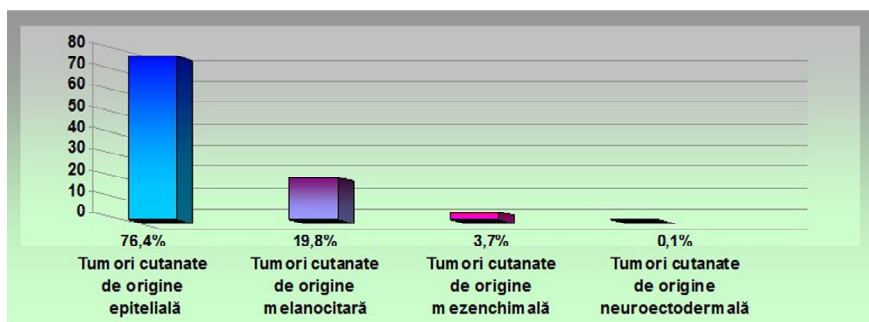


Fig. 3.2. Ponderea TCOM maligne în structura generală a tumorilor maligne cutanate

creștere de +53,3%. De asemenea, s-a atestat creșterea numărului total al tumorilor cutanate maligne de origine epitelială de la 346 (9,6‰) în a.2004 la 422 (11,8‰) în a.2010 cu un spor creștere în această perioadă de +22%. Indicii respectivi ai melanomului malign au crescut în această perioadă în cifre absolute de la 86 (2,4‰) în a.2004 până la 105 (2,9‰) în a.2010 cu sporul de creștere de 22,1%.

Tabelul 3.3. Raportul tumorilor cutanate maligne de origine mezenchimală și non-mezenchimală

Originea tumorilor	N. abs.	% ±m
Tumori maligne cutanate de origine mezenchimală	129	3,7 ±0,3
Tumori maligne cutanate de origine non-mezenchimală	3336	96,3 ±0,3
Total	3465	100

3.2. Incidența tumorilor cutanate de origine mezenchimală benigne în conformitate cu tipurile histologice

Repartizarea TCOMB în conformitate cu tipurile histologice și dinamica incidenței lor, a relevat că cel mai frecvent tip histologic a fost hemangiomul, diagnosticat în 888 cazuri, ce constituie 56,2±1,2% în structura generală a TCOMB, incidența cumulativă în perioada 2004-2010 fiind de 24,8‰, iar incidența medie anuală în intervalul de timp menționat a constituit 3,6‰. Pe locul doi s-a plasat dermatofibromul, pentru care indicii enumerați anterior au fost următorii: 538 – numărul absolut de cazuri și 34,1±1,2% – ponderea în structura TCOMB, 15,0‰ – incidența cumulativă a tumorii în perioada de studiu și 2,1‰ – incidența medie anuală. Locul trei a fost ocupat de fibrom, cu indicii respectivi: 57 cazuri, 3,6±0,5%, 1,7‰ și 0,2‰. În ordine descrescătoare,

acești indici au fost mai mici pentru lipom, fibrolipom, angiofibrom. Dintre acestea mai rar s-a întâlnit angiofibromul, respectiv în 17 cazuri, cu $1,1 \pm 0,3\%$ în structura TCOMB, incidența cumulativă a perioadei studiate – $0,47\%_{000}$ și incidența medie anuală – $0,07\%_{000}$. Alte tipuri histologice, întâlnite și mai rar au fost reunite într-o rubrică comună, care a constituit $1,7\%$ din TCOMB. Indicii epidemiologici menționați sunt reprezentați grafic în figura 3.3 și tabelele A.1.3. și A.1.4. În total, incidența cumulativă a TCOMB în perioada de studiu a constituit $44,3\%_{000}$. Anual au fost înregistrați în mediu câte 225 pacienți cu TCOMB, incidența medie anuală fiind de $6,3\%_{000}$.

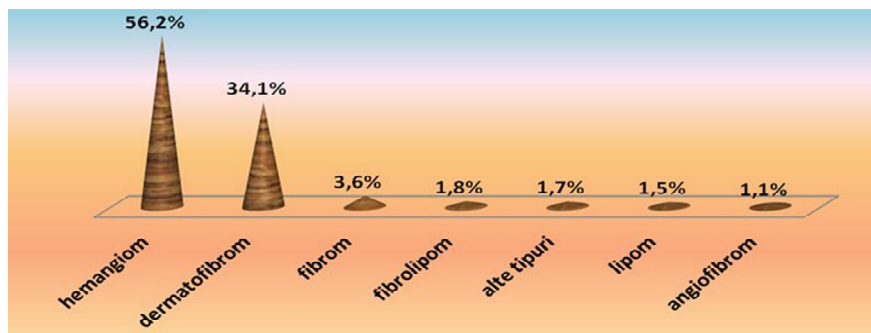


Fig. 3.3. Repartizarea TCOM benigne conform tipurilor histologice

Studiul nostru a relevat creșterea incidenței TCOMB de la $4,9\%_{000}$ în a. 2004 până la $7,4\%_{000}$ în a. 2010, sporul de creștere constituind $+52,3\%$ (tabelul A 1.3, A 1.4, figura 3.4). Fibromul, lipomul, fibrolipomul și alte tipuri histologice au înregistrat sporul de creștere de $+66,6\%$, dermatofibromul: $+59\%$, angiofibromul: $+50\%$ și hemangiomul: $+46,5\%$.

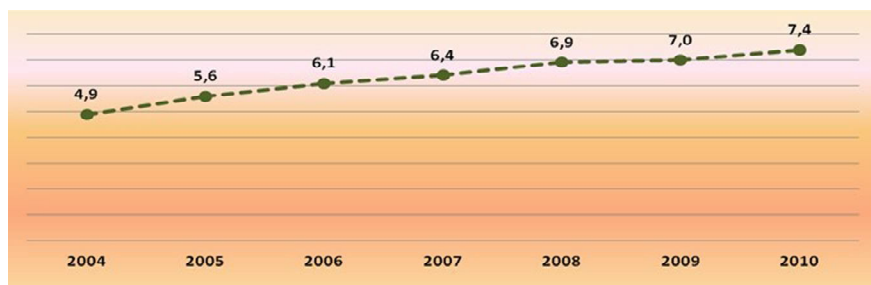


Fig. 3.4. Dinamica incidenței TCOM benigne înregistrate în 2004-2010 (%₀₀₀)

În total, TCOMB au afectat preponderent femeile ($62,1 \pm 1,8\%$), mai rar – bărbații ($37,9 \pm 0,7\%$), $P < 0,001$. Acești indici au variat în dependență de tipurile

histologice. Cea mai mare variație femei:bărbați a fost apreciată în caz de lipom: $87,5\pm 6,7\%$ la femei și $12,5\pm 6,7\%$ la bărbați ($P<0,01$), urmată de fibrolipom, respectiv cu $78,6\pm 7,7\%$ și $21,4\pm 7,7\%$ ($P<0,001$), dermatofibrom – $69,3\pm 2,0\%$ și $30,7\pm 2,0\%$ ($P<0,001$). Raportul afectării sexului feminin față de cel masculin a fost mai mic în cazurile de fibrom – $59,6\pm 6,5\%$ și $40,4\pm 6,5\%$ ($P<0,05$), hemangiom – $57,0\pm 1,7\%$ și $43,0\pm 1,7\%$ ($P<0,001$). Numai angiofibromul a fost înregistrat mai frecvent la bărbați ($58,8\pm 11,9\%$) decât la femei ($41,2\pm 11,9\%$) ($P<0,5$) (tabelul A 1.5).

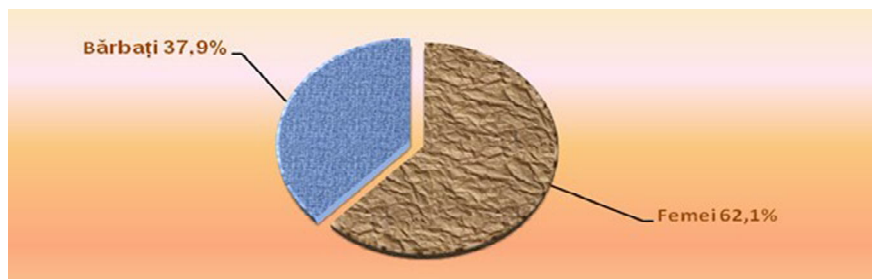


Fig. 3.5. Repartizarea TCMB benigne conform sexului

Repartizarea tipurilor histologice ale TCMB în conformitate cu grupele de vârstă este prezentată în tabelul A 1.6 și figura 3.6. Rezultatele studiului au relevat că, TCMB au fost diagnosticate la vârsta <19 ani în 173 cazuri, ce constituie $11,0\pm 0,8\%$ din totalul pacienților cu TCMB. Cei mai înalți indici în acest grup de vârstă revin fibromului ($21,1\pm 5,4\%$), urmat de dermatofibrom ($12,6\pm 1,4\%$) și lipom ($12,5\pm 6,7\%$). În grupul de vârstă 20-29 ani au fost înregistrate 220 cazuri, ce constituie $13,9\pm 0,9\%$, indicii cei mai mari revenind dermatofibromului ($19,5\pm 1,7\%$), angiofibromului ($17,6\pm 9,2\%$) și fibromului ($15,8\pm 4,8\%$). În grupul de vârstă 30-39 ani au fost 231 bolnavi ($14,6\pm 0,9\%$), cel mai frecvent fiind diagnosticat angiofibromul ($23,5\pm 10,3\%$), dermatofibromul ($18,4\pm 1,6\%$) și fibromul ($17,5\pm 5,0\%$). În grupul de vârstă 40-49 ani s-au înregistrat 224 pacienți ($14,2\pm 0,9\%$), iar cei mai mari indici au fost stabiliți pentru angiofibrom ($17,6\pm 9,2\%$), lipom ($16,7\pm 7,6\%$), fibrom ($15,8\pm 4,8\%$). Grupul de vârstă 50-59 ani a întrunit 241 pacienți ($15,3\pm 0,9\%$). Indicii cei mai înalți au fost în cazurile de dermatofibrom ($18,2\pm 7,6\%$), fibrom ($15,8\pm 4,8\%$) și hemangiom ($13,7\pm 1,2\%$). În grupul de vârstă 60-69 ani s-au înregistrat 208 cazuri, ce constituie $13,2\pm 0,8\%$, iar cel mai frecvent au fost întâlnite următoarele tipuri histologice: hemangiomul ($14,6\pm 1,2\%$), fibrolipomul ($14,3\pm 6,6\%$) și fibromul ($14,0\pm 4,6\%$). Grupul de vârstă 70-79 ani a întrunit mai puțini pacienți – 157 ($9,9\pm 0,7\%$). Hemangiomul s-a plasat pe primul loc ($13,5\pm 1,1\%$) în acest grup de vârstă, locul doi revenind angiofibromului ($11,8\pm 7,8\%$), urmat de fibrolipom ($10,7\pm 5,8\%$). TCMB au fost

diagnosticate cel mai rar în grupul de vârstă de 80 și mai mulți ani – 125 pacienți ($7,9 \pm 0,7\%$), iar în dependență de tipurile histologice acest indice a fost mai înalt pentru fibrolipom ($14,3 \pm 6,6\%$), urmat de hemangiom ($13,0 \pm 1,1\%$) și lipom ($12,5 \pm 6,7\%$). În concluzie, putem menționa, că TCOMB au fost înregistrate cel mai frecvent în grupul de vârstă 50-59 ani ($15,3 \pm 0,9\%$), iar cel mai rar s-au întâlnit la vârsta de peste 80 ani ($7,9 \pm 0,7\%$).

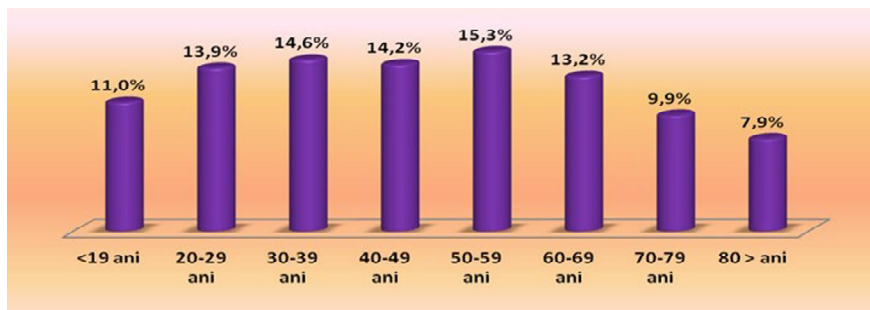


Fig. 3.6. Repartizarea pacienților cu TCOM benigne conform grupelor de vârstă

3.3. Incidența tumorilor cutanate de origine mezenchimală maligne în conformitate cu tipurile histologice

Studiul cuprinde 129 pacienți cu diagnosticul de TCOMM, confirmat morfologic pe parcursul a 7 ani (2004-2010). Pe primul loc, în ordine descrescătoare, în structura tipurilor histologice ale TCOMM se plasează SK, înregistrat în 57 cazuri ($44,2 \pm 4,3\%$), cu incidența cumulativă a perioadei studiate de $1,6\text{‰}$ (figura 3.7).

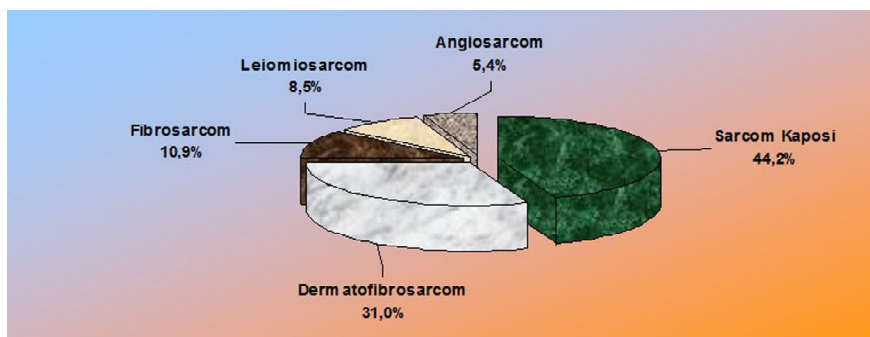


Fig. 3.7. Repartizarea procentuală a tipurilor histologice ale TCOM maligne

DFSP s-a înregistrat în 40 cazuri ($31,0 \pm 4,1\%$ și $1,1\text{‰}$), FS – 14 cazuri ($10,9 \pm 2,7\%$ și $0,39\text{‰}$), LMS – 11 cazuri ($8,5 \pm 2,4\%$ și $0,3\text{‰}$). Cel mai rar, în 7 cazuri, a fost înregistrat AS ($5,4 \pm 2,0\%$ și $0,19\text{‰}$).

Pe parcursul anilor de studiu s-a atestat o creștere a numărului total al acestor tumori de la 15 în a.2004 până la 23 în a.2010. Respectiv, a crescut incidența TCOMM de la 0,42‰ la 0,64‰, cu un spor în creștere de +53,3% (figura 3.8). Incidența medie anuală pentru TCOMM a constituit 0,5‰, anual fiind diagnosticată în mediu câte 19 pacienți cu tumori respective.

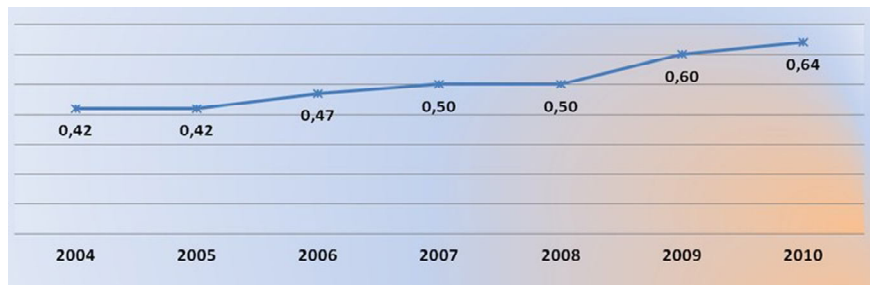


Fig. 3.8. Dinamica incidenței TCOM maligne în anii 2004-2010 (%‰)

Evaluarea incidenței medii anuale în dependență de tipurile histologice ale TCOMM a demonstrat, că cel mai frecvent a fost SK (8 cazuri sau 0,24‰), urmat de DFSP (6 cazuri sau 0,16‰). În mediu anual au fost înregistrate câte 2 cazuri de FS și 2 – LMS, incidența medie anuală constituind respectiv câte 0,04‰. Cel mai rar a fost AS – 1 caz în mediu anual sau 0,02‰ (tabelul A 1.2).

Analizând dinamica indicilor epidemiologici pentru fiecare tip histologic în parte, am constatat, că pentru LMS sporul în creștere a constituit +100% – de la 1 caz (0,03‰) în a.2004 la 2 (0,06‰) în a.2010 (tabelul A 1.7). Pe locul doi în această ordine s-a plasat DFSP – de la 4 (0,11‰) la 7 cazuri (0,19‰), sporul de creștere constituind +75%. Pentru FS sporul de creștere a fost +50% – de la 2 cazuri (0,06‰) până la 3 (0,08‰). O dinamică pozitivă, dar mai lentă s-a depistat în caz de SK – de la 7 (0,19‰) la 10 (0,3‰) cu sporul de creștere +42,8%. În cazul AS nu a fost apreciată nici o dinamică, deoarece incidența (0,03‰) a rămas la același nivel, sporul în dinamică constituind 0%.

3.4. Repartizarea tumorilor cutanate de origine mezenchimală maligne conform sexului și grupelor de vârstă

Repartizarea pacienților cu TCOMM conform sexului a demonstrat afectare egală a bărbaților și femeilor, întrucât sexul masculin a fost reprezentat de 65 persoane (50,4±4,4%) și cel feminin – 64 persoane (49,6±4,4%), $P>0,5$. Un criteriu important în studiul epidemiologic este repartizarea TCOMM conform sexului și vârstei în dependență de tipurile histologice (tabelul A 1.8, A1.9).

SK a afectat 33 de femei (57,9±6,5%) și 24 de bărbați (42,1±6,5%), $P<0,05$. DFSP s-a întâlnit mai frecvent la bărbați – 24 cazuri (60,0±7,7%), mai rar la

femei – 16 cazuri ($40,0 \pm 7,7\%$), $P < 0,05$. FS a fost înregistrat, de asemenea, mai frecvent la bărbați – 9 cazuri ($64,3 \pm 12,8\%$) comparativ cu femeile – 5 cazuri ($35,7 \pm 12,8\%$), $P < 0,05$. LMS s-a întâlnit la 6 bărbați ($54,5 \pm 15,0\%$) și 5 femei ($45,5 \pm 15,0\%$), $P < 0,05$. Dintre cele 7 cazuri de AS, care este cel mai rar tip histologic în acest lot de studiu, 2 cazuri au fost înregistrate la bărbați ($28,6 \pm 17,0\%$) și 5 – la femei ($71,4 \pm 17,0\%$), $P < 0,05$. Astfel, s-a constatat, că deși în structura generală a TCOMM, bărbații și femeile sunt afectați cu aceeași frecvență, totuși, unele tipuri histologice (FS, DFSP, LMS) au afectat mai des bărbații, iar altele (AS, SK) – femeile (figura 3.9).

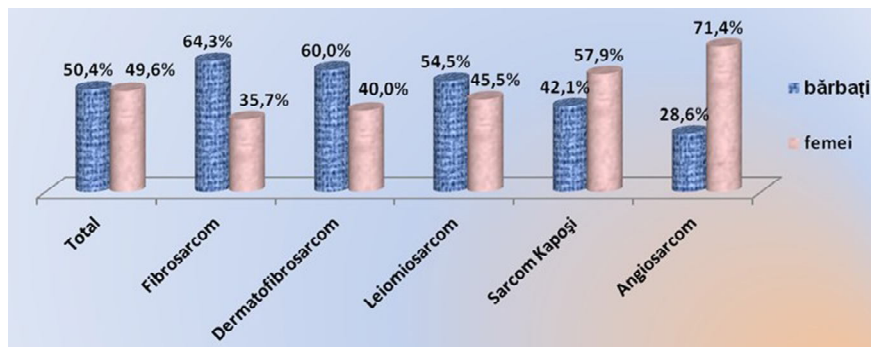


Fig. 3.9. Repartizarea pacienților cu TCOM maligne conform sexului

Din numărul total de 129 pacienți cu TCOMM, 6 persoane ($4,6 \pm 1,8\%$) au avut vârsta până la 19 ani, 8 ($6,2 \pm 2,1\%$) au fost în grupul de vârstă 20-29 ani, alți 8 ($6,2 \pm 2,1\%$) – în grupul de vârstă 30-39 ani. În grupul de vârstă 40-49 ani au fost înregistrați 21 pacienți ($16,3 \pm 3,3\%$), în vârstă 50-59 ani – 30 ($23,3 \pm 3,7\%$), în vârstă 60-69 ani – 27 ($20,9 \pm 3,6\%$), iar în grupul de vârstă de peste 70 ani – 29 cazuri ($22,5 \pm 3,7\%$) (tabelul A 1.9, fig. 3.10).

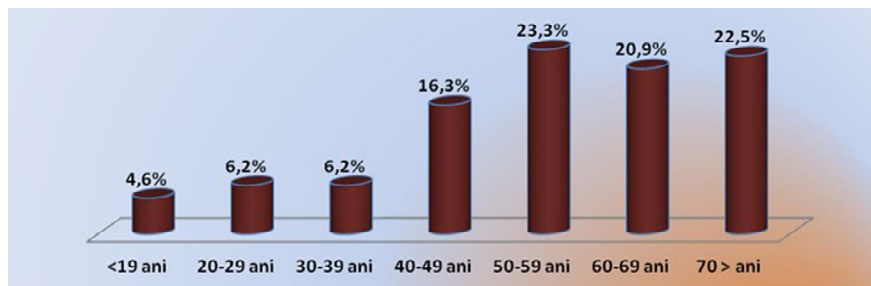


Fig. 3.10. Repartizarea pacienților cu TCOM maligne conform grupelor de vârstă

Analizând corelarea între tipul histologic al TCOMM și vârsta pacientului, am constatat, că SK a afectat cel mai frecvent persoane de 70 și mai mulți ani ($36,8 \pm 6,4\%$), 50-59 ani ($26,3 \pm 5,8\%$) și 60-69 ani ($19,3 \pm 5,2\%$). DFSP a afectat mai des pacienți mai tineri, cu vârsta de 40-49 ani ($32,5 \pm 7,4\%$), apoi pe cei cu vârsta de 50-59 ani ($22,5 \pm 6,6\%$) și 60-69 ani ($20,0 \pm 6,3\%$), iar grupele de vârstă 20-29 ani și peste 70 ani au fost afectate cu aceeași frecvență – câte $7,5 \pm 4,2\%$. FS a fost înregistrat cu aceeași frecvență în toate grupele de vârstă – câte $14,3 \pm 9,3\%$. În cazurile de LMS, grupele de vârstă 50-59 ani și peste 70 ani au fost cele mai afectate – câte $27,3 \pm 13,4\%$ fiecare, iar 40-49 ani și 60-69 ani – câte $18,2 \pm 11,6\%$. AS s-a întâlnit în majoritatea cazurilor ($57,1 \pm 18,7\%$) la 60-69 ani, celelalte grupe de vârstă au întrunit câte $14,3 \pm 13,2\%$ fiecare, cu excepția grupurilor de vârstă până la 19 ani, 40-49 ani și peste 70 ani, în care nu a fost înregistrat nici un caz. În concluzie, în majoritatea cazurilor ($66,7\%$) TCOMM au fost diagnosticate la vârsta de 50 și mai mulți ani și doar în $33,3\%$ cazuri – până la 50 ani.

3.5. Repartizarea tumorilor cutanate de origine mezenchimală maligne conform zonelor economico-geografice ale R. Moldova

Repartizarea pacienților cu TCOMM în conformitate cu mediul de proveniență, prezentată în tabelul A 1.10, demonstrează, că 100 pacienți au fost din mediul rural ($77,5 \pm 3,7\%$), restul 29 ($22,5 \pm 3,7\%$) – din mediul urban ($P < 0,05$). Conform tipurilor histologice, acești indici au constituit respectiv pentru SK – $78,9 \pm 5,4\%$ și $21,1 \pm 5,4\%$ ($P < 0,01$), DFSP – $80,0 \pm 6,3\%$ și $20,0 \pm 6,6\%$ ($P < 0,01$), FS – $71,4 \pm 14,0\%$ și $28,6 \pm 12,0\%$ ($P < 0,05$), LMS – $72,7 \pm 13,4\%$ și $27,3 \pm 13,4\%$ ($P < 0,05$), AS – $71,4 \pm 17,0\%$ și $28,6 \pm 17,0\%$ ($P < 0,05$). Deci, analizând separat tipurile histologice ale TCOMM, fiecare dintre ele a afectat mai frecvent populația din mediul rural, comparativ cu cel urban. Conform repartizării procentuale pe zone economico-geografice ale Moldovei, s-a constatat, că majoritatea pacienților erau din zona de Centru ($46,5\%$), mai puțini - din zona de Nord ($27,1\%$) și zona de Sud ($26,4\%$) (tabelul A 1.11, figura 3.11).

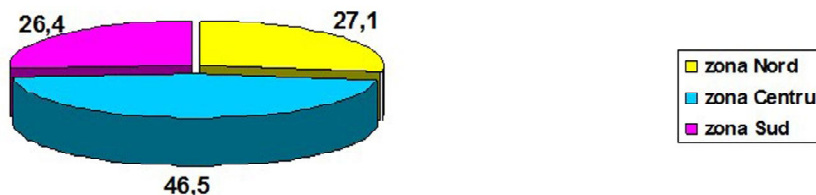


Fig. 3.11. Repartizarea pacienților cu TCOM maligne conform zonelor economico-geografice ale R. Moldova (%)

Analizând corelarea între tipurile histologice ale TCOMM și zonele economico-geografice, am constatat, că în zona de Nord cel mai frecvent a fost

SK ($37,1 \pm 8,1\%$), apoi DFSP ($25,7 \pm 7,3\%$) și LS ($17,2 \pm 6,3\%$). În zona de Centru pe primul loc a fost SK ($45,0 \pm 6,4\%$), locul doi – DFSP ($38,4 \pm 6,2\%$), locul trei – FS ($10,0 \pm 3,8\%$). Zona de Sud a fost reprezentată în $50,0 \pm 8,5\%$ prin SK, $23,5 \pm 7,2\%$ – DFSP, $11,8 \pm 5,5\%$ – FS.

Prezintă interes repartizarea TCOMM la 100 000 populație (figura 3.12). Cea mai înaltă incidență cumulativă a TCOMM pentru perioada anilor 2004-2010 s-a înregistrat în zona de Sud – $6,2\%_{000}$, urmată de zona de Centru – $5,6\%_{000}$ și zona de Nord – $3,4\%_{000}$.



Fig. 3.12. Repartizarea pacienților cu TCOM maligne conform zonelor economico-geografice ale R. Moldova (%₀₀₀)

Studiul a continuat prin repartizarea la 100 000 populație a pacienților cu TCOMM conform unităților administrativ-teritoriale ale celor 3 zone economico-geografice ale R. Moldova.

În zona de Nord acești indici au fost mai mari în raioanele Glodeni – $6,4\%_{000}$, ce constituie $11,4 \pm 5,3\%$ în structura generală a zonei, urmat de Ocnița – $5,3\%_{000}$, respectiv $8,6 \pm 4,7\%$, Drochia – $4,4\%_{000}$ și $11,4 \pm 5,3\%$. Unitățile administrativ-teritoriale ale zonei de Nord cu cei mai mici indici au fost: Edineț – $1,2\%_{000}$ și $2,8 \pm 2,8\%$, Briceni – $2,6\%_{000}$ și $5,7 \pm 3,9\%$, Râșcani – $2,8\%_{000}$ și $5,7 \pm 3,9\%$ (tabelul 3.4).

În zona de Centru indicii cei mai mari au fost în raioanele: Dubăsari – $8,9\%_{000}$, ce constituie $8,3 \pm 3,6\%$ în structura generală a zonei, Rezina – $5,7\%_{000}$ și $5,0 \pm 2,8\%$, Nisporeni – $5,0\%_{000}$ și $5,0 \pm 2,8\%$, Șoldănești – $4,6\%_{000}$ și $3,3 \pm 2,3\%$, Criuleni – $4,1\%_{000}$ și $5,0 \pm 2,8\%$. Unitățile administrativ-teritoriale ale zonei de

Tabelul 3.4. Repartizarea pacienților cu TCOM maligne conform unităților administrativ-teritoriale ale zonei de Nord (% , ‰)

Unitate administrativă	n abs.	% ± m	‰
Bălți	5	14,3±5,9	3,4
Briceni	2	5,7±3,9	3,6
Dondușeni	2	5,7±3,9	4,3
Drochia	4	11,4±5,3	4,4
Edineț	1	2,8±2,8	1,2
Fălești	3	8,6±4,7	3,2
Florești	3	8,6±4,7	3,3
Glodeni	4	11,4±5,3	6,4
Ocnita	3	8,6±4,7	5,3
Rașcani	2	5,7±3,9	2,8
Sangerei	3	8,6±4,7	3,2
Soroca	3	8,6±4,7	3,0
Total:	35	100	3,4

Tabelul 3.5. Repartizarea pacienților cu TCOM maligne conform unităților administrativ-teritoriale ale zonei de Centru (% , ‰)

Unitate administrativă	n abs.	% ± m	‰
Chișinău	24	40,0±6,3	3,1
Anenii Noi	1	1,7±1,6	1,2
Călărași	0	0,0	0,0
Criuleni	3	5,0±2,8	4,1
Dubăsari	5	8,3±3,6	8,9
Hancești	3	5,0±2,8	3,2
Ialoveni	4	6,7±3,2	4,0
Nisporeni	3	5,0±2,8	5,0
Orhei	3	5,0±2,8	2,4
Rezina	3	5,0±2,8	5,7
Strășeni	3	5,0±2,8	3,3
Șoldănești	2	3,3±2,3	4,6
Telenești	3	5,0±2,8	4,0
Ungheni	3	5,0±2,8	2,6
Total:	60	100	5,6

Centru cu cei mai mici indici au fost: Călărași – 0,0‰ și Anenii Noi cu 1,2‰ și 1,7±1,6% în structură (tabelul 3.5).

Cei mai înalți indici în zona de Sud s-au înregistrat în raioanele Leova – 7,4‰ și 11,8±5,5% în structură, urmat de raionul Basarabesca – 6,8‰ și 5,9±4,0%, Taraclia – 6,7‰ și 8,8±4,8%, Căușeni – 6,5‰ și 17,6±6,5%.

Unitățile administrativ-teritoriale ale zonei de Sud cu cei mai mici indici au inclus: Cahul – 1,6‰ și 5,9±4,0% în structură, Cantemir – 3,2‰ și 5,9±4,0% (tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Repartizarea pacienților cu TCOM maligne conform unităților administrativ-teritoriale ale zonei de Sud (% , ‰)

Unitate administrativă	n abs.	% ± m	‰
Basarabeasca	2	5,9±4,0	6,8
Cahul	2	5,9±4,0	1,6
Cantemir	2	5,9±4,0	3,2
Căușeni	6	17,6±6,5	6,5
Cimișlia	3	8,8±4,8	4,8
Leova	4	11,8±5,5	7,4
Ștefan-Vodă	3	8,8±4,8	4,2
Taraclia	3	8,8±4,8	6,7
UTA Găgăuzia	9	26,5±7,5	5,6
Total:	34	100	6,2

3.6. Concluzii

1. În perioada anilor 2004-2010 în IMSP Institutul Oncologic au fost diagnosticați anual în mediu câte 19 bolnavi cu TCOMM, iar în dinamică s-a înregistrat un spor de creștere a incidenței anuale de +53,3%. Ponderea TCOMM constituie 3,7% în structura generală a tumorilor cutanate maligne, acestea fiind precedate de tumorile de origine epitelială și melanocitară. În cadrul TCOM, tumorile maligne constituie 7,6±0,6% și au incidența medie anuală de 0,5‰, iar cele benigne – 92,4±0,6% (P<0,001), cu incidența medie anuală de 6,3‰, raportul lor fiind de 1:12. Cele mai frecvente tipuri histologice ale TCOMB au fost hemangiomul (56,2±1,2% și incidența medie anuală 3,6‰) și dermatofibromul (34,1±1,2% și 2,1‰).

2. TCOMM au fost reprezentate de următoarele tipuri histologice: SK (44,2±4,3% și incidența medie anuală 0,24‰), DFSP (31,0±4,1% și 0,16‰), FS (10,9±2,7% și 0,04‰), LMS (8,5±2,4% și 0,04‰), AS (5,4±2,0% și 0,02‰). TCOMM au afectat, în general, cu aceeași frecvență bărbații și femeile, iar repartizarea conform tipurilor histologice a demonstrat că FS, DFSP și LMS s-au întâlnit mai frecvent la bărbați, iar AS și SK – la femei. Majoritatea TCOMM (66,7%) au afectat pacienții cu vârsta de peste 50 ani și doar în 33,3% cazuri – persoane cu vârsta până la 50 ani, demonstrând că vârsta înaintată reprezintă un factor de risc în dezvoltarea acestor tumori.

3. Repartizarea pacienților cu TCOMM în conformitate cu mediul de proveniență a demonstrat, că 77,5±3,7% pacienți au fost din mediul rural, restul 22,5±3,7% – din mediul urban, (P<0,05). Conform repartizării procentuale pe

zone economico-geografice ale Moldovei, s-a constatat, că majoritatea pacienților erau din zona de Centru (46,5%). Cea mai înaltă incidență cumulativă a TCOMM s-a înregistrat în zona de Sud – 6,2‰, urmată de zona de Centru (5,6‰), iar cea mai mică incidență a fost înregistrată în zona de Nord (3,4‰). Repartizarea pacienților cu TCOMM la 100 000 populație conform unităților administrativ-teritoriale ale celor 3 zone economico-geografice a fost următoarea: în zona de Nord indicatorii cei mai măriți au revenit raionului Glodeni (6,4‰), în zona de Centru – Dubăsari (8,9‰), în zona de Sud – Leova (7,4‰).

Capitolul 4.

PARTICULARITĂȚI CLINICE ALE TUMORILOR CUTANATE DE ORIGINE MEZENCHIMALĂ

4.1. Particularități clinice ale tumorilor cutanate de origine mezenchimală benigne

TCOMB s-au prezentat prin formațiuni tumorale nodulare, cu contur regulat, de obicei fără infiltrarea țesuturilor din jur, majoritatea dintre ele caracterizate prin creștere lentă și doar unele – cu un tempou de creștere mai rapidă. Aceste tumori sunt bine delimitate, pot fi chiar incapsulate, au culoare și structură microscopică identică cu țesuturile din care provin, sunt de consistență variabilă (dură – adesea în caz de tumoare pediculată, bine incapsulată, formată din celule conjunctive adulte, foarte bogată în țesut conjunctiv dens; moale – când conține țesut conjunctiv imatur cu dispoziție laxă sau țesut adipos).

Cele 1579 TCOMB au fost repartizate în conformitate cu localizarea anatomică (figura 4.1). Conform rezultatelor studiului, TCOMB au afectat preponderent regiunea capului și gâtului – 379 cazuri (24,0±1,1%), regiunea membrelor inferioare – 351 cazuri (22,2±1,0%) și a membrelor superioare – 283 cazuri (17,9±0,9%). Partea anterioară a toracelui cu peretele abdominal și partea posterioară a toracelui au fost afectate cu aceeași frecvență – respectiv 253 (16,0±0,9%) și 257 (16,3±0,9%) cazuri. Cel mai rar întâlnite au fost leziunile multiple – 56 cazuri (3,5±0,5%) (figura 4.2).

Analizând TCOMB prin corelarea tipurilor histologice cu localizarea anatomică a lor, s-a constatat, că fibromul afectează cel mai frecvent regiunea capului și gâtului (28,0±6,0%), partea posterioară a toracelui și membrele inferioare fiind implicate cu aceeași frecvență – câte 24,6±5,7% (tabelul A 1.12).

Dermatofibromul a afectat, în primul rând, regiunea membrelor inferioare (29,9±1,8%), urmată de partea posterioară a toracelui și partea anterioară a toracelui cu peretele abdominal, care s-au înregistrat aproape cu aceeași frecvență – 17,5±7,5% și 16,9±1,5%.

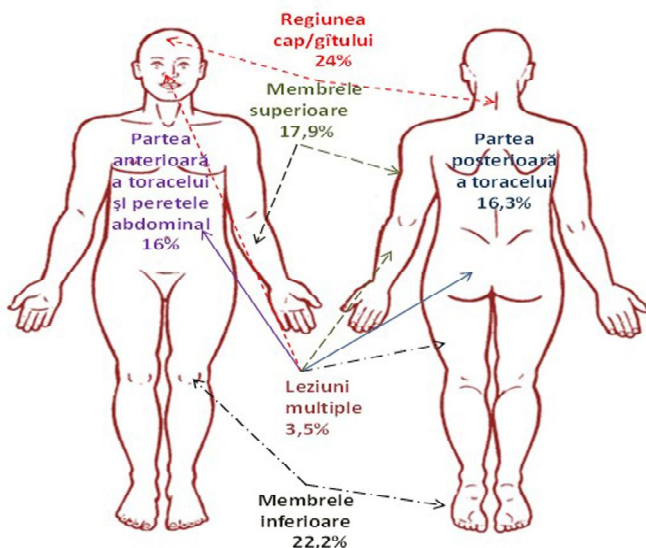


Fig. 4.1. Repartizarea topografică a TCOM benigne

Angiofibromul în majoritatea cazurilor a fost localizat în regiunea capului și gâtului ($47,1 \pm 12,1\%$), mai rar – pe membrele inferioare ($29,4 \pm 11,1\%$) și membrele superioare ($23,5 \pm 10,3\%$).

Lipomul cel mai frecvent s-a întâlnit pe membrele inferioare ($33,3 \pm 9,6\%$), apoi în regiunea capului și gâtului ($20,8 \pm 8,3\%$). Partea anterioară a toracelui și peretele abdominal și partea posterioară a toracelui au fost afectate cu aceeași frecvență – câte $16,7 \pm 1,6\%$.

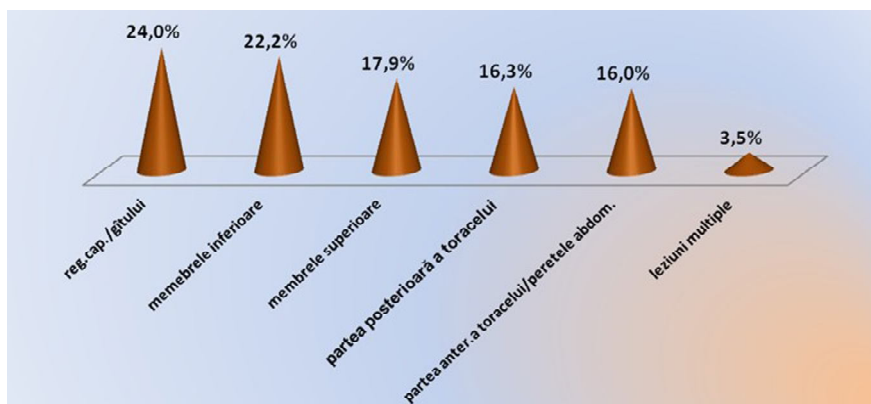


Fig. 4.2. Repartizarea TCOM benigne conform localizării anatomice (%)

În cazurile de fibrolipom în primul rând sunt afectate membrele inferioare ($39,3 \pm 9,2\%$), mai rar – membrele superioare ($25,0 \pm 8,1\%$) și partea anterioară a toracelui cu peretele abdominal ($17,9 \pm 7,2\%$).

Hemangiomul a afectat cel mai frecvent regiunea capului și gâtului ($29,3 \pm 1,5\%$), urmată de membrele superioare ($20,0 \pm 1,3\%$) și membrele inferioare ($16,5 \pm 1,2\%$).

4.2. Particularități clinice ale tumorilor cutanate de origine mezenchimală maligne

TCOMM sunt deseori denumite sarcoame, termen care include pe de o parte noțiunea de neoplazie mezenchimală, iar de altă parte – pe cea de malignitate. Acest termen reunește un grup de tumori distincte din punct de vedere al originii, evoluției clinice și respectiv, al abordării terapeutice. Din acest motiv am analizat particularitățile clinice și histopatologice ale celor 129 TCOMM atât ca un grup integral, dar și detaliat, în dependență de tipul histologic, rezultatele studiului fiind descrise în subcapitolele respective.

TCOMM pot avea cele mai diverse localizări, de aceea am studiat repartizarea lor în conformitate cu localizarea anatomică (tabelul A 1.13, figura 4.3).

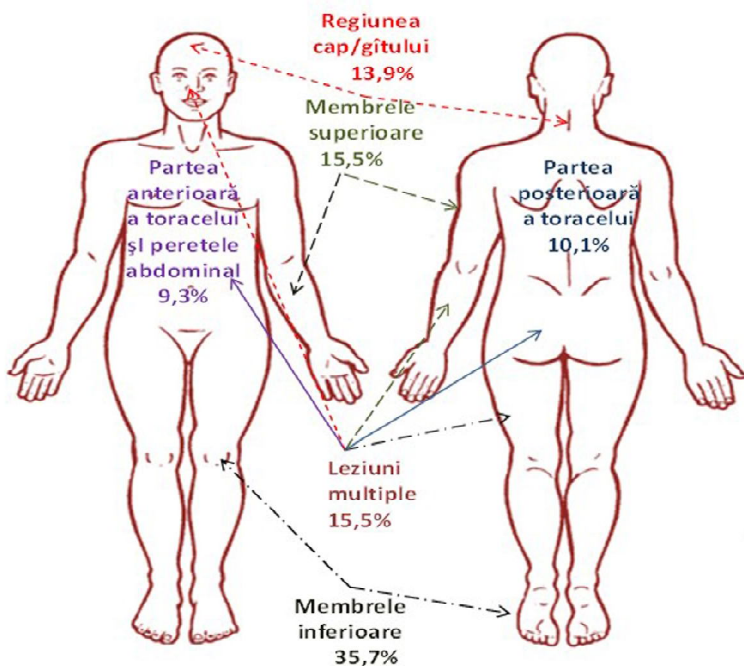


Fig. 4.3. Repartizarea topografică a TCOM maligne

Localizarea tumorilor în regiunea membrilor inferioare a fost constatată la 46 pacienți ($35,7 \pm 4,2\%$), membrele superioare au fost afectate în 20 cazuri ($15,5 \pm 3,2\%$). Leziuni multiple s-au înregistrat, de asemenea, în 20 cazuri ($15,5 \pm 3,2\%$) și trebuie de menționat, că acestea au fost reprezentate de SK. Tumorile au fost localizate în regiunea capului și gâtului în 18 cazuri ($13,9 \pm 3,1\%$), partea posterioară a toracelui – 13 cazuri ($10,1 \pm 2,6\%$), și partea anterioară a toracelui și peretele abdominal – 12 cazuri ($9,3 \pm 2,5\%$). Astfel, TCOMM au fost localizate cel mai frecvent pe membrele inferioare, urmate de membrele superioare, apoi – regiunea capului și gâtului (figura 4.4).

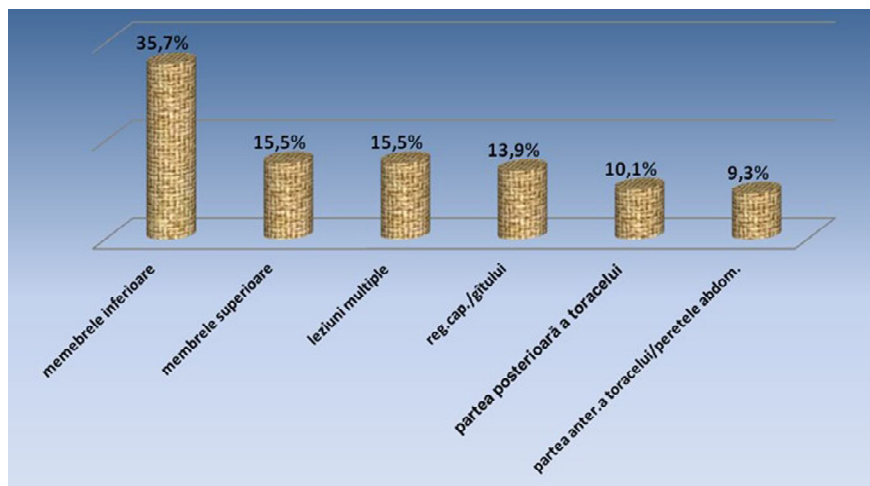


Fig. 4.4. Repartizarea TCOM maligne conform localizării anatomice (%)

Repartizând TCOMM conform dimensiunilor s-a constatat, că din numărul total de 129 pacienți, 48 pacienți ($37,2 \pm 4,2\%$) au avut tumori de dimensiuni până la 2 cm (tabelul A 1.14, figura 4.5). Tumori cu dimensiunile 2-5 cm au fost depistate la 46 pacienți ($35,6 \pm 4,2\%$), tumori de 5-8 cm – la 25 pacienți ($19,4 \pm 3,5\%$). Ultimul loc revine tumorilor de dimensiuni mai mari de 8 cm, înregistrate în 10 cazuri ($7,8 \pm 2,4\%$). Astfel, majoritatea (72,8%) TCOMM au avut dimensiuni <2 cm și 2-5 cm. Analiza mai detaliată a dimensiunilor tumorilor în conformitate cu tipurile histologice este redată în subcapitolele respective.

În scopul aprecierii evoluției TCOMM, s-a efectuat o analiză a lor în corelare cu durata de la apariția primelor simptome până la adresarea primară la medic (tabel A 1.15, figura 4.6). Cel mai des pacienții au fost diagnosticați în perioada 2-6 luni – 31 cazuri ($24,0\% \pm 3,8\%$). 26 bolnavi ($20,2 \pm 3,5\%$) s-au adresat la medic în primele 2 luni de la apariția primelor simptome, 21 ($16,3 \pm 3,3\%$) – în perioada 6-12 luni, 19 ($14,7 \pm 3,1\%$) – în perioada 1-2 ani. Adresarea tardivă la medic, în

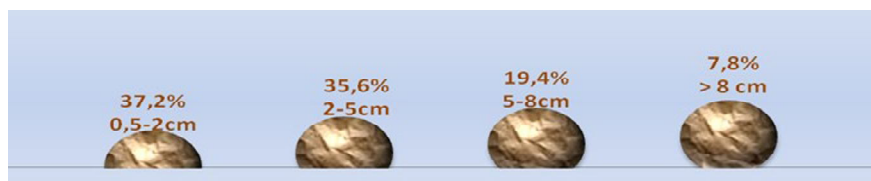


Fig. 4.5. Repartizarea TCOM maligne conform dimensiunilor

perioada 2-5 ani de la apariția primelor simptome a fost înregistrată în 18 cazuri ($14,0 \pm 3,1\%$), iar în perioada de peste 5 ani – în 14 ($10,9 \pm 2,7\%$). Astfel, în majoritatea cazurilor (60,5%), perioada de la apariția primelor simptome până la adresarea la medic a constituit până la 12 luni, iar durata mai mare de 12 luni a fost în 39,5% cazuri.

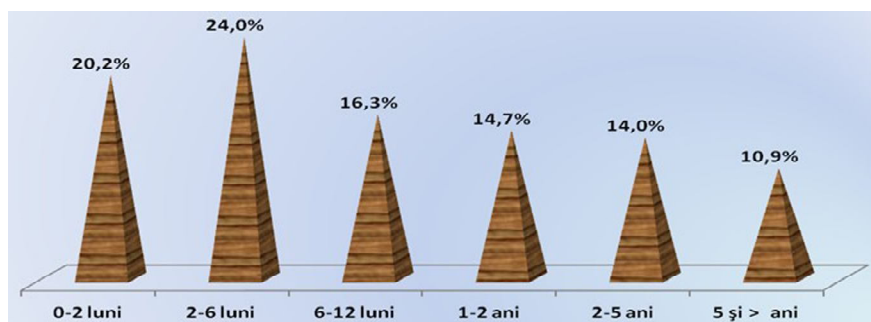


Fig. 4.6. Repartizarea pacienților cu TCOM maligne în conformitate cu durata de la apariția primelor simptome până la adresarea la medic

Pentru aprecierea posibilităților și corectitudinii diagnosticării pacienților, am efectuat o analiză a bolnavilor în dependență de instituția medicală, unde a fost efectuat tratamentul chirurgical inițial (tabelul A 1.16, figura 4.7).

În majoritatea cazurilor (105 din 129, ce constituie $81,4\% \pm 3,4\%$) pacienții au fost diagnosticați și tratați chirurgical inițial în IMSP Institutul Oncologic, iar 24 pacienți ($18,6 \pm 3,4\%$) – în alte instituții medicale ($P < 0,001$). Aceste cifre impun necesitatea sporirii vigilenței oncologice a medicilor din toate instituțiile medicale din Republica Moldova, pentru a depista maladiile oncologice și a îndrepta cât mai timpuriu pacienții la IMSP Institutul Oncologic, care la moment rămâne unica instituție medico-sanitară publică specializată în domeniul oncologiei în țară.

Dintre tipurile histologice ale TCOMM, am concluzionat că cel mai des a fost tratat inițial la Institutul Oncologic SK – în $94,7 \pm 2,9\%$ cazuri, urmat de AS cu $85,7 \pm 13,2\%$, LMS – $81,8 \pm 11,6\%$, DFSP – $70,0 \pm 7,2\%$, iar ultimul loc aparține FS – $57,1 \pm 13,2\%$. Indicele cazurilor operate inițial în alte instituții medicale a

fost apreciat cel mai înalt pentru FS ($42,9 \pm 13,2\%$), urmat de DFSP ($30,0 \pm 7,2\%$), LMS ($18,2 \pm 11,6\%$), AS ($14,3 \pm 13,2\%$) și SK ($5,3 \pm 3,0\%$), (pentru DFSP, LMS, AS și SK, $P < 0,001$; iar pentru FS, $P > 0,5$). O analiză mai amplă, separată pentru fiecare formă nozologică este relatată în subcapitolele respective.

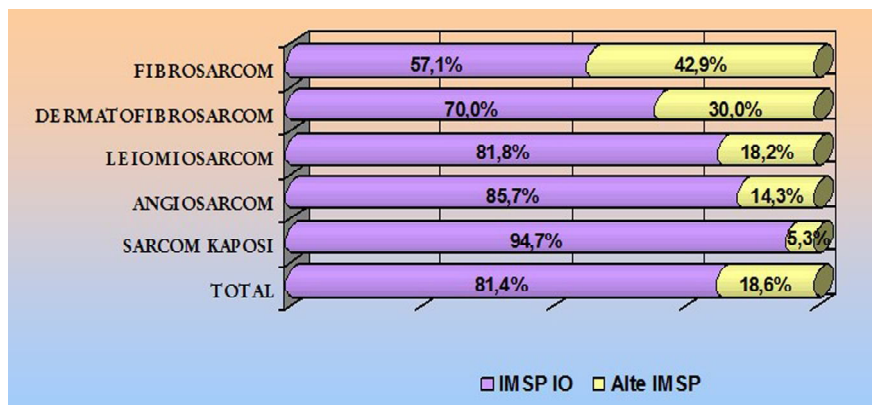


Fig. 4.7. Repartizarea pacienților cu TCOM maligne în dependență de instituția medicală, la care s-a efectuat tratamentul chirurgical inițial

De asemenea, pentru aprecierea posibilităților și corectitudinii diagnosticării clinice a TCOMM, a fost analizată corelarea diagnosticului clinic prezumtiv cu diagnosticul histopatologic definitiv (tabelul A 1.17, figura 4.8).

La 83 pacienți ($64,4 \pm 4,2\%$) dintre cei 129 cu TCOMM, a fost stabilit diagnosticul clinic prezumtiv de sarcom (cu sau fără specificarea tipului histologic), inclusiv în 56 din aceste 83 cazuri ($67,5\%$) a fost apreciată o coincidență totală (cu menționarea tipului histologic al tumorii), iar în celelalte 27 cazuri ($32,5\%$) a fost menționat diagnosticul clinic prezumtiv de sarcom fără specificarea tipului histologic.

În 23 cazuri din 129 ($17,8 \pm 3,4\%$) a fost stabilit diagnosticul clinic prezumtiv de alte tumori maligne. În restul 23 cazuri ($17,8 \pm 3,4\%$) a fost apreciat diagnosticul clinic prezumtiv de tumori benigne, deci acesta nu a coincis cu diagnosticul definitiv histopatologic de TCOMM. Acest fapt demonstrează necesitatea absolută a efectuării investigațiilor histopatologice după intervenții chirurgicale în toate cazurile de TCOM și sporirea vigilenței oncologice.

Studiul a inclus și analiza cazurilor de TCOMM, precedate de alte tumori maligne (tumori maligne primar multiple) sau asociate cu HIV/SIDA (tabelul A 1.18). Din numărul total de 129 pacienți, au fost depistați 7 pacienți ($5,4 \pm 1,9\%$), care au avut alte tumori maligne până la cele cutanate maligne mezenchimale, incluse în studiu. Astfel, în 2 dintre cele 7 cazuri ($28,6\%$) tumoarea precedentă a

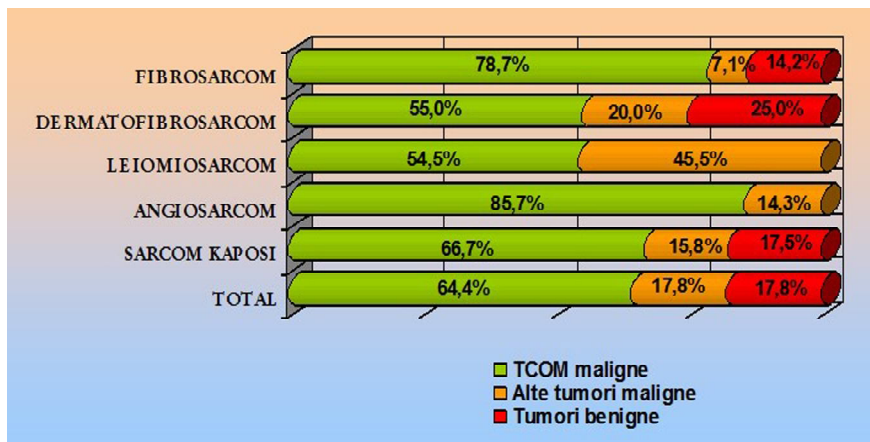


Fig. 4.8. Repartizarea TCOM maligne în dependență de tipurile histologice și corelarea diagnosticului clinic prezumtiv cu diagnosticului histopatologic definitiv

fost de asemenea cutanată și de aceeași origine – mezenchimală. Acestea au fost 2 cazuri de SK care au precedat într-un caz – DFSP (1 din 40 pacienți cu DFSP sau $2,5 \pm 2,4\%$) și în alt caz – AS (1 din 7 pacienți cu AS sau $14,3 \pm 13,2\%$), respectiv. În celelalte 5 cazuri din 7 (71,4%), tumorile maligne apărute până la TCOMM incluse în studiul actual, au fost de altă origine și localizare. Într-un caz, SK a fost precedat de limfom non-Hodgkin (1 din 57 pacienți cu SK sau $1,8 \pm 1,7\%$). În alt caz, DFSP a fost precedat de cancer al buzei inferioare (1 din 40 pacienți cu DFSP sau $2,5 \pm 2,4\%$). În 2 cazuri, LMS a fost precedat de alte tumori maligne, inclusiv unul ($9,1 \pm 8,6\%$) – de cancer al glandei mamare și unul ($9,1 \pm 8,6\%$) – de cancer al glandei salivare. În cazurile de FS, nu au fost înregistrate tumori maligne primar multiple.

De asemenea, 3 bolnavi cu SK din 129 cu TCOMM ($2,3 \pm 1,3\%$), aveau maladia imunodeficitară HIV/SIDA. Astfel, frecvența asocierii SK cu HIV/SIDA constituie 3 din 57 sau $5,2 \pm 2,9\%$, fapt ce corelează cu datele din literatură și confirmă rolul imunodeficienței în etiopatogenia acestei tumori.

4.2.1. Sarcomul Kaposi

SK este o tumoare malignă vasculară multifocală, manifestată prin formațiuni multipigmentate ale pielii. De obicei, SK clasic se manifestă primar prin macule bine delimitate, roșu-albăstrii, indolore, apărute cel mai des în regiunile distale ale membrului inferior. Leziunile inițiale în formă de pată și placă, deseori seamănă cu țesutul de granulație. În majoritatea cazurilor formațiunile cresc lent și pot fuziona formând plăci mai mari. Totuși, leziunile solitare rareori progresează spre dezvoltarea tumorilor nodulare, fungiforme, de culoare roșie-brună. Cu

timpul, formațiunile se pot eroda, sângera și chiar ulcera. La debutul bolii se atestă afectare unilaterală, însă ulterior se manifestă tendința de apariție bilaterală și multifocală a leziunilor, cu răspândire centripetă. Odată cu progresarea bolii, culoarea formațiunilor devine brună și suprafața verucoasă sau hipercheratotică. În stadii avansate se dezvoltă plăci vaste, parțial erodate și ulcerate, ce afectează picioarele, mâinile sau chiar întreaga suprafață a membrilor. Spre deosebire de leziunile „angiomatoase”, ce au consistență moale și spongioasă, tumorile în stadii mai avansate sunt dure și solide. Deseori e prezent edemul țesuturilor înconjurătoare, în special la nivelul membrilor inferioare, care uneori precede leziunile cutanate. Ca și leziunile cutanate, edemul este inițial unilateral, apoi implică simetric ambele membre. În afară de manifestările cutanate, pot fi afectate mucoasele, mai des a cavității bucale și tractului gastro-intestinal. Implicarea organelor interne în SK clasic este rară: conform datelor din literatură – aproximativ în 10% cazuri [49, 102, 123], iar în studiul nostru nu s-au întâlnit astfel de cazuri.

Dintre 57 pacienți cu SK, 33 au fost femei (57,9±6,5%) și 24 – bărbați (42,1±6,5%), $P < 0,05$. Analiza SK în dependență de localizarea anatomică a constatat afectarea membrilor inferioare în 42,1±6,5% cazuri, leziuni multiple au fost înregistrate în 35,1±6,3 cazuri, iar două regiuni anatomice – capul și gâtul, și membrele superioare au fost afectate în proporții egale, reprezentând câte 8,8±3,7% cazuri. Trebuie de menționat, că afectarea multifocală este o particularitate specifică a SK, spre deosebire de alte TCOMM.

S-a remarcat, că majoritatea (63,2±6,4%) leziunilor au fost de dimensiuni mici, până la 2 cm. În 29,8±6,1% cazuri leziunile au avut dimensiuni 2-5 cm și restul 7,0±3,4% au fost cu dimensiunile 5-8 cm.

Evaluarea duratei de la apariția primelor simptome până la adresarea la medic, a determinat că pacienții cu SK s-au adresat mai des în perioada 2-6 luni (31,6±6,2%), 1-2 luni (24,6±5,7%), mai rar – în perioada de 2-5 ani (14,0±4,6%). Celelalte perioade au fost înregistrate și mai rar. În majoritatea cazurilor, în 54 din 57 cazuri (94,7±2,9%), SK a fost supus inițial tratamentului chirurgical la IMSP Institutul Oncologic și numai în 3 cazuri (5,3±3,0%) – în alte instituții medicale ($P < 0,001$).

Analizând corelarea diagnosticului clinic cu cel histopatologic, am constatat coincidența lor în 38 din 57 cazuri verificate morfologic (66,6±6,2%), în care a fost stabilit diagnosticul clinic prezumtiv de sarcom (cu sau fără specificarea tipului histologic), inclusiv în 37 cazuri (64,9±6,3%) a fost stabilit diagnosticul de SK, iar 1 caz (1,8±1,8%) – sarcom (fără specificarea tipului histologic) (tabelul 4.1). În celelalte 19 cazuri s-au depistat divergențe între diagnosticul clinic și cel histopatologic. Astfel, în 9 cazuri (15,8±4,8%) diagnosticul clinic a reflectat o altă tumoră malignă, inclusiv 6 cazuri (10,5±4,1%) – carcinom cutanat, 3 cazuri

(5,2±3,0%) – melanom malign; iar în 10 cazuri (17,5±5,0%) a fost stabilit diagnosticul clinic preoperator de tumoare benignă, inclusiv 7 cazuri (12,3±4,3%) – hemangiom, 1 (1,8±1,8%) – angiofibrom, 1 caz (1,8±1,8%) – papilom și 1 caz (1,8±1,8%) – tumoare benignă, fără specificarea tipului histologic.

Tabelul 4.1. Corelarea diagnosticului clinic cu cel histologic la pacienții cu sarcom Kaposi

Diagnosticul clinic	abs.	%±m
Sarcom Kaposi	37	64,9±6,3
Sarcom	1	1,8±1,8
Melanom malign	3	5,2±3,0
Carcinom cutanat	6	10,5±4,1
Hemangiom	7	12,2±4,3
Angiofibrom	1	1,8±1,8
Papilom	1	1,8±1,8
Tumoare benignă, fără specificarea tipului histologic	1	1,8±1,8
Total	57	100

Conform datelor din literatură, menționate în reviu literaturii studiului nostru, este cunoscută și descrisă asocierea SK cu patologii imunodeficitare, inclusiv tumori maligne sau HIV/SIDA. Am constatat, că SK a fost precedat într-un singur caz din 57 (1,8±1,7%) de o altă patologie malignă, reprezentată prin limfom non-Hodjkin. Prezintă interes, de asemenea, 2 cazuri din 129 TCOMM (1,6±1,1%), în care SK a precedat alte două tumori de origine mezenchimală, incluse în studiul actual: într-un caz – DFSP și în alt caz – AS. În rezultatul analizei celor 129 pacienți cu TCOMM, maladia imunodeficitară HIV/SIDA a fost determinată la 3 bolnavi (2,3±1,3%) cu SK. Frecvența asocierii SK cu HIV/SIDA constituie 3 cazuri din 57, adică 5,2±2,9%.

Prezentăm un caz clinic, care este reprezentativ pentru tipul clasic de SK cu afectare cutanată, forma generalizată.

Caz clinic: Pacientul B., a. n. 1952, este la evidență la IMSP IO din ianuarie 2010 cu diagnosticul: Sarcom Kaposi, forma generalizată cu afectarea pielii membrilor superioare și inferioare (figura 4.9).

Cu suspecție la un proces malign, neidentificat morfologic, al pielii membrului inferior stâng, cu afectarea preponderentă a regiunii talocurale stângi, în ianuarie 2010 s-a efectuat electroexcizia tumorii. Histologia 4532-33/10: sarcom Kaposi cu ulcerare. Macropreparat: lambou cutanat cu dimensiuni 5x4 cm, în centrul căruia se determină o formațiune tumorală cu diametrul 1,2 ni de culoare roz-surie.

Peste un an, în ianuarie 2011 pacientul a fost internat repetat cu afectarea tumorală a pielii membrului superior stâng, preponderent a regiunii humerale

stângi și s-a efectuat excizia tumorii pielii regiunii humerale stangi. Histologia 1430-2/11: sarcom Kaposi. Macropreparat: pe piele se determină o formațiune tumorală bine delimitată dură, de culoare roșie cianotică, cu dimensiuni 1,2o2 ni. Postoperator pacientul a fost consultat de chimioterapeut și recomandat tratament polichimioterapic.



Fig. 4.9. Aspectul clinic al leziunilor de SK la pacientul B.

4.2.2. Dermatofibrosarcomul

DFSP s-a manifestat clinic ca tumoare nodulară sau multinodulară, caracterizată prin creștere infiltrativă lentă în straturile subiacente, cu tendință înaltă de recidivare locală după tratament chirurgical. DFSP s-a intalnit mai frecvent la bărbați – în 24 cazuri ($60,0\pm 7,7\%$) și în 16 cazuri la femei ($40,0\pm 7,7\%$), $P < 0,05$.

Tumoarea a avut aspect clinic de placă proiementă indurată sau nodul indurativ dermal și subcutanat. De obicei tumorile sunt solitare, dar pot fi și noduli multipli grupați pe o anumită regiune a corpului. Conform studiului nostru, DFSP a fost localizat în $22,5\pm 6,6\%$ pe partea posterioară a toracelui. Trei regiuni anatomice – capul și gâtul, partea anterioară a toracelui cu peretele abdominal, membrele inferioare au fost afectate cu aceeași frecvență, fiecare reprezentând câte $20,0\pm 6,3\%$. Mai puțin, în $17,5\pm 6,0\%$ cazuri au fost afectate membrele superioare. Inițial apare o papulă asimptomatică, care mai des este ignorată. Tumoarea se poate mări treptat până la nodul proiement sau se poate transforma într-o placă atrofică sau sclerotică. Pot fi evidențiate două stadii clinice ale neoformațiunii. Stadiul de placă se caracterizează prin apariția unei plăci indurative, posibil elevată, asimptomatică, după structură pare a fi cheloidală sau sclerodermală. Tumoarea e mobilă în raport cu straturile subadiacente. Acest stadiu tumoral poate dura câțiva ani sau chiar zeci de ani. Ulterior pe suprafața plăcii se formează noduli indolori de dimensiuni variabile. Nodulul e acoperit de piele intactă la suprafață, netedă, tensionată, subțiată, de culoare variabilă de la

brun roșcat până la roșu cianotic sau violacee, frecvent cu teleangiectazii sau hiperemie. Este caracteristică tendința de infiltrare în derm și stratul adipos subcutanat fără a proiemi în exterior și doar uneori poate apărea ulcerare, hemoragie, durere. În studiul nostru, DFSP a avut cel mai des, în $42,5 \pm 7,8\%$, dimensiuni de 2-5 cm, în $32,5 \pm 7,4\%$ – dimensiuni 5-8 cm, $17,5 \pm 6,0\%$ constituie tumorile cu dimensiuni mici, până la 2 cm, iar restul $7,5 \pm 4,2\%$ cazuri revin tumorilor mai mari de 8 cm.

Deseori tumoarea de dimensiuni mari, multinodulară rămâne a fi indoloură local și neînsoțită de simptome generale, ceea ce tergiversează, probabil, adresarea la medic. În acest context, studiul nostru a confirmat că pacienții cu DFSP se adresează la medic de obicei tardiv, în perioada 2-5 ani de la debutul clinic al bolii – în $22,5 \pm 6,6\%$ și chiar peste 5 ani – în $20,0 \pm 6,3\%$ cazuri. Acest fapt se datorează probabil evoluției lente a tumorii. Adresarea la medic în perioada de 2-6 luni se înregistrează în $17,5 \pm 6,0\%$.

Analiza bolnavilor în conformitate cu instituția medicală, unde s-a efectuat tratamentul chirurgical inițial a demonstrat, că 28 din 40 pacienți cu DFSP ($70,0 \pm 7,2\%$) au fost operați inițial la IMSP Institutul Oncologic, iar 12 ($30,0 \pm 7,2\%$) – în alte instituții medicale ($P < 0,001$). DFSP a fost precedat de alte tumori maligne în 3 din 40 cazuri ($7,5 \pm 4,1\%$), inclusiv într-un caz – de SK, în alt caz – de FS și în ultimul caz – de cancer al buzei inferioare (tabelul A 1.18).

Studierea corelării diagnosticului clinic prezumtiv cu cel histologic definitiv, prezentată în tabelul 4.2, a elucidat, că doar în 22 din 40 cazuri ($55,0 \pm 7,8\%$) de DFSP s-a apreciat diagnosticul clinic prezumtiv de sarcom, inclusiv în 13 cazuri ($32,5 \pm 7,4\%$) – DFSP, 2 ($5,0 \pm 3,4\%$) – FS, 7 ($17,5 \pm 5,4\%$) – sarcom. Alte tumori maligne au fost apreciate în 8 cazuri ($20,0 \pm 6,3\%$), inclusiv 6 ($15,0 \pm 5,6\%$) –

Tabelul 4.2. Corelarea diagnosticului clinic cu cel histologic la pacienții cu dermatofibrosarcom

Diagnosticul clinic	abs.	% \pm m
Dermatofibrosarcom	13	$32,5 \pm 7,4$
Fibrosarcom	2	$5,0 \pm 3,4$
Sarcom	7	$17,5 \pm 5,4$
Melanom malign	2	$5,0 \pm 3,4$
Carcinom cutanat	6	$15,0 \pm 5,6$
Hemangiom	2	$5,0 \pm 3,4$
Fibrolipom	2	$5,0 \pm 3,4$
Angiofibrom	2	$5,0 \pm 3,4$
Dermatofibrom	2	$5,0 \pm 3,4$
Nev pigmentat	1	$2,5 \pm 2,5$
Papilom	1	$2,5 \pm 2,5$
Total	40	100

carcinom cutanat, 2 (5,0±3,4%) – melanom malign, iar tumori benigne – in 10 cazuri (15,0±6,8%), inclusiv 2 (5,0±3,4%) – hemangiom, 2 (5,0±3,4%) – fibrolipom, 2 (5,0±3,4%) – angiofibrom, 2 (5,0±3,4%) – dermatofibrom, 1 (2,5±2,5%) – papilom și 1 (2,5±2,5%) – nev pigmentat.

Un criteriu important pentru DFSP reprezintă recidivarea tumorii. Conform studiului nostru, la 15 (37,5±7,6%) din numărul total de 40 pacienți cu DFSP s-au înregistrat 33 recidive tumorale, inclusiv la 10 pacienți (25,0±6,8%) a fost înregistrată o singură recidivă, la 1 pacient (2,5±2,4%) – 2 recidive, la 3 bolnavi (7,5±4,1%) – 3 recidive (tabelul A 1.19). Un interes deosebit prezintă un pacient, la care s-au dezvoltat 12 recidive, de aceea prezentăm acest caz clinic.

Caz clinic: Pacientul H., anul nașterii 1955, este la evidență la IMSP Institutul Oncologic cu diagnosticul: Dermatofibrosarcom al pielii capului T3N0M0 St III. Stare după tratament chirurgical repetat. Recidivare repetată a tumorii.



Fig. 4.10. Aspectul clinic al tumorii la pacientul H.

Datorită progresării locale continue a procesului tumoral, a fost supus tratamentului chirurgical repetat prin electroexcizie a tumorii pielii (cu/fără grefă cutanată, în dependență de caz) în anii 2004-2010 de 12 ori. Rezultate histologice: 20412-16/04; 54906-11/05; 3738-41/07; 54706-11/07; 71363-9/07; 44104-05/08; 23938-42/09; 48812-18/09; 67145-9/09; 18692-3/10; 43880-3/10; 67305-7/10: Dermatofibrosarcom.

Clinic, la fiecare adresare la medic in perioada 2004-2010 se determina formațiune tumorală nodulară cu dimensiuni variabile de la 0,5x1 cm pînă la 8x4 cm, de obicei plasată la hotarul țesuturilor proprii cu grefa pielosă aplicată anterior, de consistență dură, mobilă, indoloră, localizată în regiunea parietală pe stînga sau/și parieto-frontală sau/și parieto-occipitală (figura 4.10). Ganglionii limfatici regionali intacti.

Cea mai relevantă a fost, în opinia noastră, intervenția chirurgicală, efectuată la 22.11.2007: electroexcizia tumorii pielii capului cu suplinirea defectului prin grefă cutanată liberă (figura 4.11, 4.12). Macropreparat histologic: formațiune subcutanată cu dimensiuni 5,5x9cm, înălțime 2 cm, la secționare de culoare albicioasă, cu margini clare.



Fig. 4.11. Secvență intraoperatorie. Efectuată electroexcizia tumorii în limitele țesutului vizual sănătos, în profunzime până la periost.

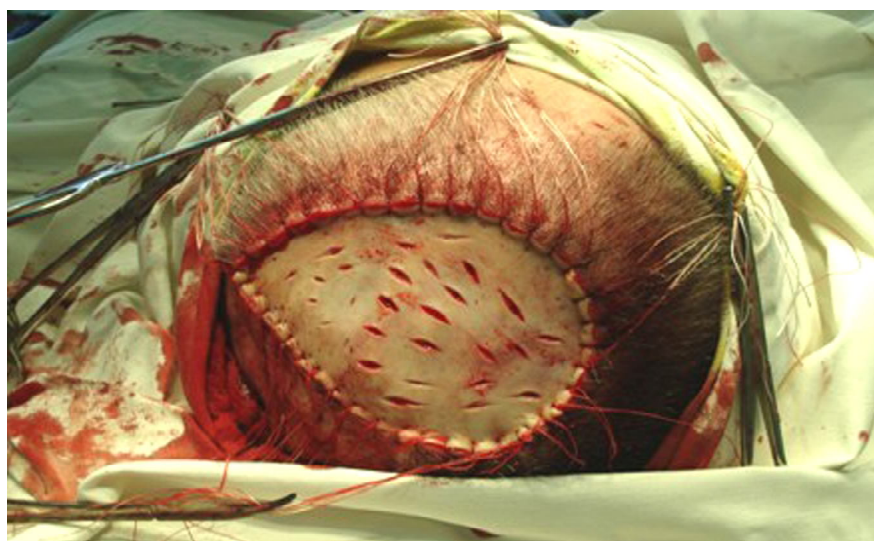


Fig. 4.12. Secvență intraoperatorie. Grefa cutanată prelevată în prealabil de pe brațul drept este aplicată pe defectul tegumentar al regiunii parietale a capului.

4.2.3. Fibrosarcomul

Studiul nostru a inclus 14 cazuri de FS, care s-au prezentat clinic printr-un nodul indurativ dermal și subcutanat, solitar, de consistență dură, uneori ulcerat, care a afectat preponderent membrele superioare ($42,9 \pm 13,2\%$), mai puțin membrele inferioare ($28,6 \pm 12,0\%$) și partea posterioară a toracelui ($21,4 \pm 10,9\%$).

FS, ca și DFSP, a fost înregistrat mai frecvent la bărbați – 9 cazuri ($64,3 \pm 12,8\%$) decat la femei – 5 cazuri ($35,7 \pm 12,8\%$), $P < 0,05$.

Tumoarea a avut mai des dimensiunile 2-5 cm ($35,7 \pm 12,8\%$). Tumorile cu dimensiuni 5-8 cm și mai mari de 8 cm au fost stabilite respectiv în câte $28,6 \pm 12,1\%$, restul $7,1 \pm 6,9\%$ au fost tumori de dimensiuni < 2 cm.

Pacienții cu FS s-au adresat la medic cel mai frecvent ($42,9 \pm 13,2\%$) in perioada 6-12 luni de la apariția primelor semne ale bolii. Adresabilitatea in perioadele 2-6 luni și 1-2 ani a înregistrat câte $21,4 \pm 11,0\%$. Restul $14,3 \pm 9,4\%$ reprezintă pacienții care s-au adresat la debutul bolii, adică în perioada 1-2 luni de la apariția simptomelor. FS a fost inițial operat la IMSP Institutul Oncologic doar in 8 din 14 cazuri inregistrate ($57,1 \pm 13,2\%$), iar in celelalte 6 cazuri ($42,8 \pm 13,2\%$) – in alte instituții medicale, de unde au fost ulterior direcționați la Institutul Oncologic pentru aprecierea corectă a diagnosticului și tacticii de tratament ($P > 0,5$).

Studierea corelării diagnosticului clinic cu cel histopatologic la cei 14 pacienți, reprezentată în tabelul 4.3, a elucidat: FS a fost apreciat preoperator ca și sarcom (cu sau fără specificarea tipului histologic) la 11 pacienți ($78,55\%$), inclusiv 3 ($21,4 \pm 11,0\%$) – FS, 7 ($50,0 \pm 13,4\%$) – sarcom și 1 ($7,15 \pm 6,9\%$) – DFSP. Un pacient ($7,15 \pm 6,9\%$) a fost diagnosticat preoperator cu o altă tumoră malignă – carcinom cutanat, iar la 2 pacienți ($14,3 \pm 9,3\%$) s-au apreciat tumori benigne, inclusiv la 1 ($7,15 \pm 6,9\%$) – fibromatoză agresivă și la 1 ($7,15 \pm 6,9\%$) – higrom.

Tabelul 4.3. Corelarea diagnosticului clinic cu cel histopatologic la pacienții cu fibrosarcom

Diagnosticul clinic	abs.	% \pm m
Fibrosarcom	3	$21,4 \pm 11,0$
Sarcom	7	$50,0 \pm 13,4$
Dermatofibrosarcom	1	$7,15 \pm 6,9$
Carcinom cutanat	1	$7,15 \pm 6,9$
Fibromatoză agresivă	1	$7,15 \pm 6,9$
Higrom	1	$7,15 \pm 6,9$
Total	14	100

4.2.4. Leiomiosarcomul

LMS a fost diagnosticat la 11 pacienți, inclusiv la 6 bărbați ($54,5 \pm 15,0\%$) și 5 femei ($45,5 \pm 15,0\%$), $P < 0,05$. In majoritatea cazurilor tumoarea a avut aspect clinic de nodul solitar bine delimitat, situat in profunzimea pielii, dur la palpare,

doar într-un caz tumoarea a reprezentat un conglomerat intradermic din câțiva noduli, iar în alt caz a fost dureroasă și ulcerată. În 5 cazuri (45,4±15%) tumoarea a fost localizată pe membrele inferioare, în 4 (36,4±14,5%) – în regiunea capului și gâtului, urmate de partea anterioară a toracelui cu peretele abdominal și membrele superioare – respectiv cu câte un caz (9,1±8,7%). Tumoarea a avut dimensiuni 2-5 cm în 4 (36,3±14,5%) cazuri, formațiuni cu dimensiuni <2 cm s-au întâlnit la 3 (27,3±13,4%) pacienți, iar cele cu dimensiunile 5-8 cm și mai mari de 8 cm au fost apreciate respectiv în câte 2 cazuri (18,2±11,6%).

Cu referință la timpul adresării pacientului la medic după apariția simptomelor, am constatat: perioadele 1-2 luni și 1-2 ani au fost apreciate cu una și aceeași frecvență – câte 3 cazuri (27,3±13,4%), urmate de perioada 2-6 luni cu 2 cazuri (18,2±11,6%). Cate un pacient (9,1±8,7%) s-a adresat în următoarele 3 perioade de timp: 6-12 luni, 2-5 ani, 5 și mai mulți ani.

LMS a fost tratat inițial chirurgical la IMSP Institutul Oncologic în 9 din 11 cazuri (81,8±11,6%) și numai 2 pacienți (18,2±11,6%) au fost operați inițial în alte instituții medicale ($P < 0,001$). Studiarea asocierii TCOMM cu alte tumori maligne, a scos în evidență, că LMS a fost precedat în 2 cazuri (18,2±11,6%) de alte tumori maligne, inclusiv într-un caz (9,1±8,6%) – de cancer al glandei mamare și în alt caz (9,1±8,6%) – de cancer al glandei salivare.

Analizând corelarea diagnosticului clinic prezumtiv cu cel histopatologic, am constatat: la 6 pacienți (54,5±15,0%) a fost apreciat diagnosticul prezumtiv de sarcom, inclusiv la 2 (18,2±11,6%) a fost stabilit inițial diagnosticul de LMS și la 4 (36,4±14,5%) – sarcom (fără specificarea tipului histologic). Ceilalți 5 pacienți (45,5±15,0) au fost diagnosticați cu alte tumori maligne, inclusiv 3 (27,2±13,4%) – melanom malign și 2 (18,2±11,6%) – carcinom (tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Corelarea diagnosticului clinic cu cel histopatologic la pacienții cu leiomiocarcom

Diagnosticul clinic	abs.	%±m
Leiomiocarcom	2	18,2±11,6
Sarcom	4	36,4±14,5
Melanom malign	3	27,3±13,4
Carcinom	2	18,2±11,6
Total	11	100

4.2.5. Angiosarcomul

Tumoarea se poate prezenta prin leziuni solitare sau multiple, dar în acest studiu toate cele 7 cazuri s-au manifestat clinic printr-un nodul solitar, de formă neregulată, consistență dur-elastică, de culoare violacee sau roșie intensă. La debutul bolii elementele cutanate au culoare violacee și se aseamănă cu echimoze. Cu timpul leziunile se măresc în dimensiuni, confluează, formează un nodul

polipos cu suprafața erodată sau ulcerată, cu eliminări sero-hemoragice. Din numărul total de 7 cazuri de AS, care este cea mai rară dintre TCOMM incluse în studiu, 2 cazuri au fost înregistrate la bărbați (28,6±17,0%) și restul 5 – la femei (71,4±17,0%), P<0,05. Tumoarea poate afecta orice regiune, deseori apare pe fondalul unui edem limfatic al țesuturilor. Studiul nostru a confirmat afectarea frecventă a membrelor inferioare, care s-a înregistrat în 5 (71,4±17,0%) cazuri, iar partea posterioară a toracelui și membrele superioare au fost afectate egal – respectiv în câte un caz (14,3±13,2%). În 3 (42,8±18,7%) cazuri tumoarea a avut dimensiuni 2-5 cm, în 2 (28,6±17,1%) – dimensiuni 5-8 cm, iar tumorile cu dimensiuni mai mari de 8 cm și respectiv mai mici de 2 cm au fost în câte un caz (14,3±13,2%).

În 3 (42,8%±18,7%) cazuri, pacienții s-au adresat la medic în primele 1-2 luni de la apariția primelor simptome. Alți 2 pacienți (28,6%±17,1%) s-au adresat în perioada 6-12 luni, un pacient (14,3%±13,2%) – în perioada 2-6 luni și încă unul (14,3%±13,2%) – în perioada 1-2 ani.

6 (85,7±13,2%) dintre cei 7 pacienți cu AS au fost operați inițial la IMSP Institutul Oncologic și numai 1 (14,3±13,2%) – în altă instituție medicală (P<0,01). Într-un caz din 7 (14,3±13,2%), AS a fost precedat de altă tumoră malignă, reprezentată prin SK.

Studierea corelării diagnosticului clinic prezumtiv cu cel histopatologic, a elucidat că la 6 (85,7%±13,2%) din 7 pacienți cu AS a fost stabilit diagnosticul clinic preoperator de sarcom, inclusiv 1 (14,3±13,2%) – AS, 2 (28,6±17,1%) – DFSP, 1 (14,3±13,2%) – FS, 1 (14,3±13,2%) – limfosarcom și 1 (14,3±13,2%) – sarcom, fără specificare histologică și numai într-un singur caz (14,3±13,2%) s-a apreciat diagnosticul clinic de tumoră benignă fără specificarea tipului histologic (tabelul 4.5).

Tabelul 4.5. Corelarea diagnosticului clinic cu cel histopatologic la pacienții cu angiosarcom

Diagnosticul clinic	abs.	%±m
Angiosarcom	1	14,3±13,2
Sarcom	1	14,3±13,2
Dermatofibrosarcom	2	28,6±17,1
Fibrosarcom	1	14,3±13,2
Limfosarcom	1	14,3±13,2
Tumoare benignă	1	14,3±13,2
Total	7	100

4.3. Concluzii

1. TCOMB au afectat preponderent regiunea capului și gâtului ($24,0 \pm 1,1\%$), regiunea membrelor inferioare ($22,2 \pm 1,0\%$) și regiunea membrelor superioare ($17,9 \pm 0,9\%$). Cel mai rar întâlnite au fost leziunile multiple ($3,5 \pm 0,5\%$). Analiza indicilor în dependență de tipurile histologice a constatat, că angiofibromul, hemangiomul și fibromul s-au întâlnit cel mai frecvent în regiunea capului și gâtului, respectiv în $47,1 \pm 12,1\%$, $29,3 \pm 1,5\%$ și $28,0 \pm 6,0\%$. Fibrolipomul, lipomul și dermatofibromul au afectat, în primul rând, regiunea membrelor inferioare, respectiv în $39,3 \pm 9,2\%$, $33,3 \pm 9,6\%$ și $29,9 \pm 1,8\%$ cazuri.

2. TCOMM au fost localizate preponderent ($35,7 \pm 4,2\%$) pe membrele inferioare. Clinic, leziunile s-au manifestat prin diferite aspecte, în dependență de tipurile histologice, confirmând eterogenitatea clinico-morfologică a TCOMM. Tumorile au avut predominant ($72,8\%$) dimensiuni mici și medii, adică < 2 cm și $2-5$ cm, restul $27,2\%$ au fost tumori mai mari de 5 cm. Excepție au constituit cazurile de FS, deoarece cea mai mare parte a tumorilor ($57,2\%$) au avut dimensiuni mai mari de 5 cm. În 7 cazuri ($5,4 \pm 1,9\%$) TCOMM au fost precedate de alte tumori maligne, inclusiv la 2 dintre acești 7 pacienți ($28,6\%$) s-a atestat asocierea tumorilor maligne de aceeași origine – mezenchimală. SK s-a dezvoltat în 3 cazuri din 57 ($5,2 \pm 2,9\%$) pe fondalul maladiei imunodeficitare HIV/SIDA.

3. În majoritatea cazurilor ($60,5\%$), perioada de la apariția primelor simptome ale TCOMM până la adresarea pacientului la medic a constituit până la 12 luni, iar durata mai mare de un an a fost apreciată în $39,5\%$ cazuri.

În $81,4 \pm 3,4\%$ cazuri, pacienții cu TCOMM au fost supuși tratamentului chirurgical inițial în IMSP Institutul Oncologic. Analiza acestui criteriu în dependență de tipul histologic, a evidențiat că SK a fost operat inițial în IMSP Institutul Oncologic în $94,7 \pm 2,9\%$, AS – în $85,7 \pm 13,2\%$, LMS – $81,8 \pm 11,6\%$, DFSP – $70,0 \pm 7,2\%$ și FS – $57,1 \pm 13,2\%$. În celelalte $18,6 \pm 3,4\%$ cazuri pacienții cu TCOMM au fost operați inițial în alte instituții medicale, apoi direcționați la Institutul Oncologic.

4. Corelarea diagnosticului clinic prezumtiv cu cel histopatologic definitiv de TCOMM, a demonstrat coincidența acestora în $64,4 \pm 4,2\%$, în care era stabilit diagnosticul clinic de sarcom (cu sau fără specificarea tipului histologic). În $17,8 \pm 3,4\%$ diagnosticul clinic prezumtiv corespundea altor tumori maligne, iar în restul $17,8 \pm 3,4\%$ – tumorilor benigne. Evidențierea divergențelor între diagnosticul clinic prezumtiv și cel histopatologic definitiv (în $35,6\%$ cazuri), cât și depistarea unui număr semnificativ ($18,6 \pm 3,4\%$) de pacienți tratați inițial în diverse instituții medicale din țară și nesupuși examinării morfologice, demonstrează necesitatea tratării pacienților cu TCOMM într-o instituție oncologică specializată, cu verificare histopatologică obligatorie a pieselor postoperatorii și sugerează necesitatea sporirii vigilenței oncologice.

5. Analizând cele mai frecvente forme clinice ale TCOMM (SK, DFSP, FS, LMS, AS), am căutat să analizăm mai departe și corespondentul lor histopatologic.

Capitolul V.

PARTICULARITĂȚI HISTOPATOLOGICE ȘI IMUNOHISTOCHIMICE ALE TUMORILOR CUTANATE DE ORIGINE MEZENCHIMALĂ

Tabloul microscopic al TCOMB este descris în literatura de specialitate, nu este foarte controversat și nu a prezentat probleme majore în plan de diagnostic histologic. În același timp, TCOMM, spre deosebire de TCOMB, prezintă un tablou histopatologic mult mai variabil și complicat, înaintând unele dificultăți în stabilirea diagnosticului.

5.1. Sarcomul Kaposi

SK s-a manifestat clinic ca leziuni cutanate, colorate cianotic sau brun închis, reflectând în majoritatea cazurilor faza evolutivă a procesului patologic (maculă, papulă, nodul), având, însă, în unele cazuri un aspect limfangioectatic,

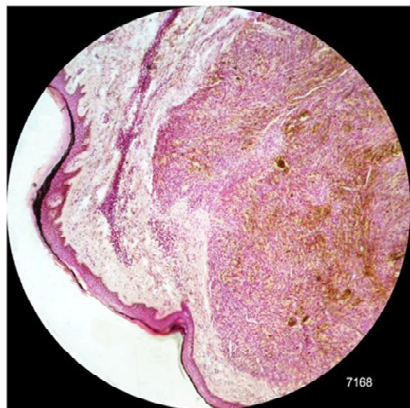


Fig. 5.1. SK cutanat. Dermul conține un focar tumoral voluminos cu mici arii hemoragice și depuneri de hemosiderină. Epidermul de la suprafața pielii formează proeminente acantozice. HE x 100.

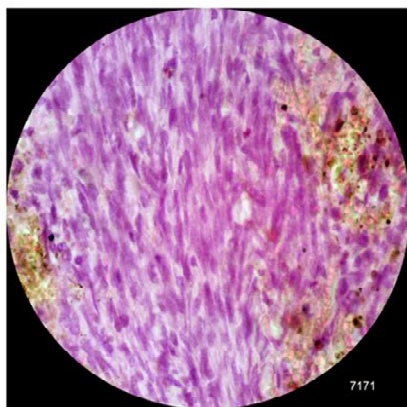


Fig. 5.2. SK cutanat, constituit din celule fusiforme și spații intercelulare cu eritrocite. HE x 400.

teleangioectatic, hiperkeratozic (verucos), de leziune buloasă, formațiune cheloidală sau formațiune asemănătoare cu granulomul piogen, uneori cu ulceratiune. Manifestările neobișnuite și cele maculare incipiente ale SK au necesitat examinări microscopice minuțioase pentru a nu fi confundate cu alte patologii cutanate.

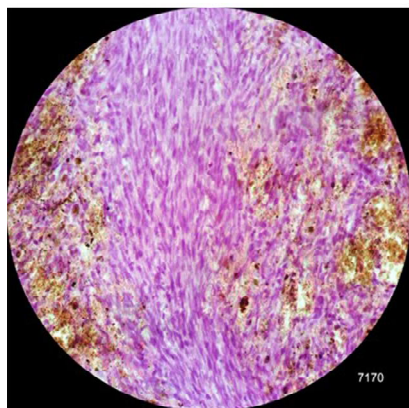


Fig. 5.3. SK cutanat. Printre celulele fusiforme, care formează fascicule, se observă spații cu eritrocite și hemosiderină. HE x 200.

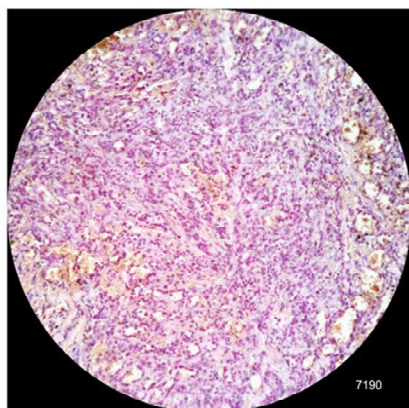


Fig. 5.4. SK cutanat, in care sunt prezente numeroase capilare. HE x 100.

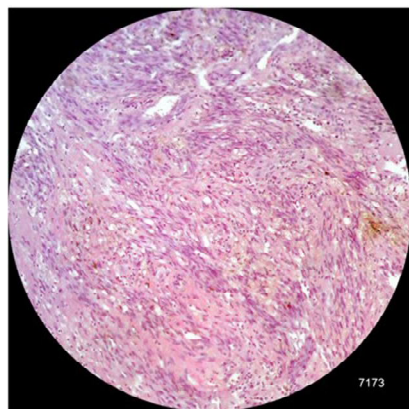


Fig. 5.5. SK cutanat, constituit din fascicule de celule fusiforme și numeroase vase, unele cu aspect matur. HE x 100.

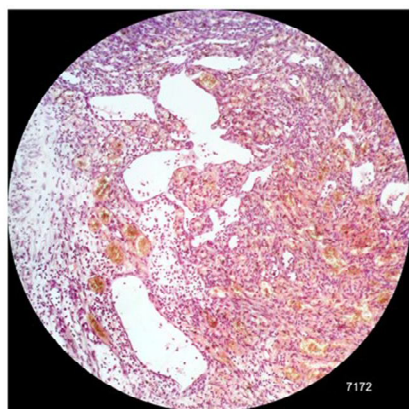


Fig. 5.6. SK cutanat, în care se observă structuri vasculare cavernoase și formațiuni glomerulare, alcătuite din celule conjunctive și multiple capilare cu diametrul mic. Structurile glomerulare se extind deseori în lumenul vaselor dilatate. HE x 100.

Cum am constatat histopatologic (fig. 5.1-5.6), în SK se produce multiplicarea vaselor dermale, proliferarea celulelor fusiforme, asemănătoare cu fibroblastele, extravazarea hematiilor, depunerea pigmentului hemosiderinic și infiltrarea limfo-plasmocitară a dermului.

Stadiul de pată, ce reprezintă faza inițială în evoluția SK cutanat, este probabil cea mai predispusă variantă histologică de a cauza dificultăți diagnostice. Vizualizarea la putere mică a microscopului evidențiază un derm „încărcat” sau, posibil, dermatoză inflamatorie ușoară. La examinare mai minuțioasă se văd semnele unui subtil proces vaso-formator compus din spații vasculare nou-formate asemănătoare unor fisuri sau puțin zimțat, ce pot fi remarcate în imediata vecinătate a vaselor native ale dermului și anexelor cutanate. Proeminența acestor structuri vasculare microscopice în lumenul canalelor neoplazice mai dilatate reprezintă un semn caracteristic. În derm deseori este descoperită disecarea fasciculelor de colagen de către spațiile vasculare asemănătoare unor fisuri și alineate de un strat de celule endoteliale aplatizate, cu diferit grad de extravazare a eritrocitelor. Canalele nou-formate deseori conțin eritrocite. De asemenea, pe fundal este remarcabil un ușor infiltrat celular inflamator, compus din limfocite și plasmocite, frecvent însoțite de macrofagi plini cu hemosiderină. Celulele mononucleare mai sus amintite au tendința de a se concentra în jurul vaselor native ale dermului și structurilor anexelor pielii.

În cele mai incipiente forme maculare ale SK, leziunile s-au prezentat ca infiltrate limfo-plasmocitare pseudo-granulomatoase cu numeroase vase în derm, unele fiind lărgite cu proliferări endoteliale în lumen. Astfel de leziuni puteau fi confundate cu dermatoze inflamatorii. Însă prezența proliferatelor vasculare cu vase orientate paralel dermului, extravazarea eritrocitelor, asociată cu formarea depunerilor de hemosiderină, indicau prezența unui SK incipient. În acesta, neo-vascularizarea se caracteriza prin apariția vaselor cu pereți fini, constituiți din endoteliocite voluminoase, alungite, cu nuclee hiperchromice. La periferia formațiunilor tumorale puteau fi prezente vase cavernoase (sinusoidal dilatate) și formațiuni pseudoglomerulare (aglomerări de capilare), uneori proeminente în lumenul vaselor dilatate. În plus la proliferările vasculare, în formele timpurii ale SK se depistau uneori mici aglomerări de celule fusiforme, considerate ca structuri caracteristice pentru acest sarcom. Aglomerările respective erau uneori foarte minuscule, se depistau cu greu la examinarea microscopică a tumorii. În cazurile când existau dubii cu privire la prezența fasciculelor de celule fusiforme și diagnosticul de SK era incert, s-a recurs la investigațiile imunohistochimice.

În stadiul de placă al leziunilor SK, tabloul histologic este caracterizat de un infiltrat dermal mai difuz, însoțit de mai multe celule și ocazional extinderea procesului în țesutul adipos subcutanat subadiacent. Celulele atipice tind a fi mai alungite și aranjate în fascicule scurte, uneori întâmplătoare. Fasciculele secționare transversal demonstrează o înfățișare similară unei site. Se observă puține transformări mitotice și pleomorfism neînsemnat nuclear sau celular. Frecvent

se vizualizează globule hialine intracelulare și extracelulare, care probabil reprezintă eritrocite uzate. O cercetare minuțioasă frecvent va scoate în evidență „autoînglobarea”, prin care un eritrocit se conține în interiorul unei vacuole clare paranucleare în citoplasma unei celule endoteliale alungite vizualizate în secțiunea transversală. Multiple canale vasculare disecate ce conțin eritrocite ocupă dermul implicat și iarăși se evidențiază pe fundal celulele caracteristice inflamației cronice, reprezentate de celule plasmocitare în amestec cu hemosideroză și pigment liber de hemosiderină. De asemenea poate fi întâlnit semnul proliferării vasculare care a fost descris mai sus. Diagnosticul diferențial histologic se face cu angiomul glomerular, hemangiomul hemosiderotic țintit, hemangiomul microvascular și acroangiodermatita („pseudo-sarcomul Kaposi”).

În formele mai avansate de SK, cele papulare și nodulare, histopatologic au fost evidențiate aglomerări mai voluminoase decât în formele maculare incipiente, de celule fusiforme, fine și lungi, care erau aranjate în structuri fasciculare, situate în jurul vaselor și anexelor cutanate. Fasciculele de celule fusiforme se intersectau haotic, conțineau spații fisurale cu eritrocite. Uneori, celulele fusiforme erau voluminoase, conțineau nuclee atipice și mitoze ocazionale, însoțeau proliferatele vasculare, constituite din capilare de calibrul mic. Printre fasciculele celulare voluminoase și proliferatele vasculare se situau infiltrate limfo-plasmocitare și depuneri de hemosiderină.

Forma nodulară a SK de obicei nu cauzează dificultăți de diagnostic. Rareori, totuși, o mică leziune nodulară ulcerată a SK poate fi confundată cu granulomul piogen. SK nodular este expus unei extinderi în derm prin proliferare celulară variabilă, relativ circumscrișă a celulelor neoplazice fusiforme aranjate în fascicule. În canalele asemănătoare unor fisuri, printre celulele fusiforme se conțin eritrocite. Deși examinarea minuțioasă poate scoate în evidență mitoze ocazionale, celulele lezionale sunt relativ monomorfe. Globulele hialine pot fi văzute fără efort, corespunzător fenomenului autoînglobării. În materialul prelevat prin trepan-biopsie sau biopsia excizională, dermul de lângă nodulul tumoral deseori prezintă schimbări asemănătoare stadiului de placă a SK, fapt ce confirmă, că leziunile în stadiile de pată, placă și nodular formează o continuitate morfologică. La periferia unor leziuni nodulare ale SK se pot vedea spații vasculare mai dilatate, care amintesc tabloul caracteristic pentru hemangiomul cavernos. Aceste canale largi, congestionate sunt parte integrală a leziunii, fapt confirmat prin colorare pozitivă imunohistochimică a membranei endoteliale a nucleelor pentru HHV-8 antigenul nuclear latent 1.

Nodulii cutanați mari deseori se supun ulcerării. Biopsia superficială prin răzuire a acestor leziuni poate ridica în fața morfopatologului dificultăți de diagnosticare, deoarece piesele histologice pot conține doar exsudat inflamator cu țesut de granulație subiacent; acesta poate fi confundat cu granulomul piogen. Diferențierea între celulele fusiforme de țesutul de granulație și celulele lezionale din porțiunea superioară a SK de nodulul subiacent al SK poate fi dificilă, dacă nu chiar imposibilă fără ajutorul imunohistochimiei. Anticorpurile pentru HHV-8

antigenul nuclear latent 1 și markerul celular al endoteliului limfatic D2-40 poate fi foarte util în acest caz. Utilizarea acestor markeri este preferabilă comparativ cu markerii vasculari mai puțin specifici precum CD31 sau CD34, deoarece aceștia nu ușurează recunoașterea formațiunilor lezionale sau non-lezionale celulare endoteliale. Rareori, la asocierea SK cu SIDA, în cazul prezenței concomitente a unui agent patogen facultativ (de exemplu, criptocoză), e imposibilă stabilirea diagnosticului în baza materialului superficial al biopsiei. Din această cauză, biopsiile superficiale prin răzuire nu sunt binevenite. Leziunile care potențial ar putea fi confundate histologic cu SK nodular sunt angiomatoza bacilară, alte tipuri vasculare (de exemplu hemangiomul cu celule fusiforme și hemangioendoteliomul kaposiform), tumorile fibrohistiocitare (de exemplu variantele celulară, angiomatoasă și atipică ale histiocitomului fibros, DFSP), melanomul cu celule fusiforme și alte câteva neoplasme mezenchimale cu celule fusiforme (de exemplu, LMS cutanat).

Forma nodulară ulcerată de SK s-a întâlnit la un bărbat tânăr, bolnav de SIDA. Multiple macule și noduli se situau în pielea corpului. Histopatologic a fost constatată o proliferare abundentă de celule fusiforme, care formau fascicule voluminoase. Printre celulele fusiforme cu nuclee atipice se întâlneau eritrocite și depuneri de hemosiderină. Fasciculele celulare infiltrau toată grosimea dermului și erau însoțite de infiltrație inflamatorie cu limfocite, histiocite și plasmocite. Epidermul conținea arii ulcerate, acoperite cu mase necrotice.

În reacțiile imunohistochimice, efectuate pentru imunofenotipizarea SK, au fost utilizați anticorpii anti-vimentină, anticorpii CD 34, anticorpii D2-40. Pozitive la vimentină (figura 5.7) au fost fibroblastele țesutului conjunctiv, care erau, de regulă, mai numeroase în dermul papilar și în regiunea subepidermală a dermului reticular; au fost pozitive de asemenea endoteliocitele vaselor peritumorale (capilarelor, arteriolelor și venulelor). În unele vase intratumorale cu pereții foarte subțiri și în unele fascicule de celule fusiforme, vimentina a fost slab pozitivă sau absentă.

Pozitive la CD 34 (figura 5.8, 5.9, 5.10) au fost endoteliocitele vaselor peritumorale și intratumorale: vaselor din papilele conjunctive subepidermale, vaselor sinusoidal dilatate de la marginea tumorii, capilarelor intratumorale de calibru mic. Celulele fusiforme CD 34 pozitive s-au întâlnit în unele structuri fasciculare din interiorul tumorii. Menționăm, că proporția capilarelor CD 34 pozitive și a fasciculelor fusiforme CD 34 pozitive din interiorul tumorii a fost mai mare în formele incipiente de SK, decât în cele avansate. În formele tumorale avansate celulele CD 34 pozitive se reduceau numeric și uneori completamente lipseau în ariile intratumorale.

Pozitive la D2-40 (figura 5.11, 5.12, 5.13, 5.14) au fost endoteliocitele din majoritatea vaselor intratumorale și celulele fusiforme din majoritatea structurilor fasciculare. Fasciculele celulare voluminoase au fost întotdeauna D2-40 pozitive. Nu expresau D2-40 numeroase vase de la periferia tumorilor, inclusiv cele

sinusoidal dilatate, unele fascicule de celule fusiforme de la marginea nodurilor tumorale, de asemenea – majoritatea vaselor din țesutul peritumoral. În papilele conjunctive subepidermale, capilarele limfatice D2-40 pozitive se întâlneau într-un număr mic printre toate vasele papilare, care bine se evidențiau prin imunocolorația anti-CD 34.

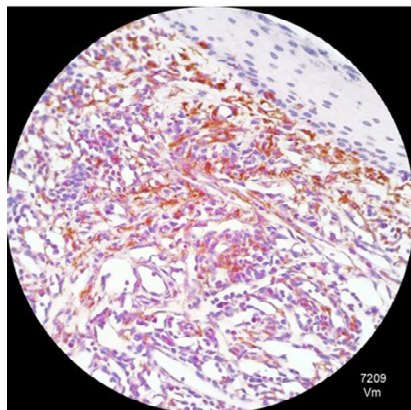


Fig. 5.7. SK cutanat. Vimentina este expresată de celulele conjunctive intervasculare. Colorație imunohistochimică, DAB x 400.

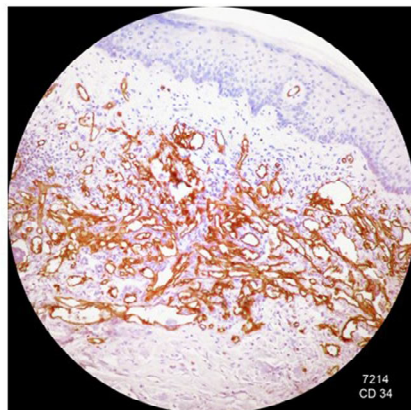


Fig. 5.8. SK cutanat. Multiple vase de calibru diferit expresează antigenul endotelial CD 34. Colorație imunohistochimică, DAB x 100.

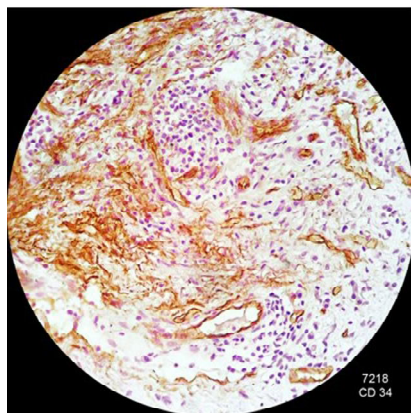


Fig. 5.9. SK cutanat. Celulele fusiforme din fascicule și pereții vasculari expresează antigenul endotelial CD 34. Colorație imunohistochimică, DAB x 400.

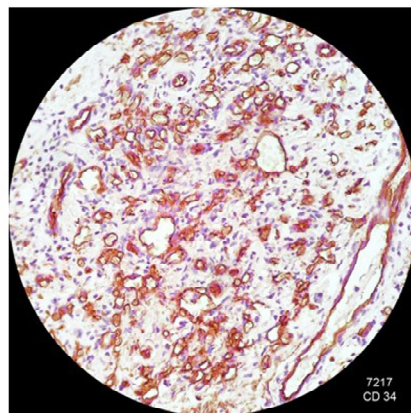


Fig. 5.10. SK cutanat. Multiple vase de calibru foarte mic și capilare dilatate, pozitive la CD 34. Colorație imunohistochimică, DAB x 400.

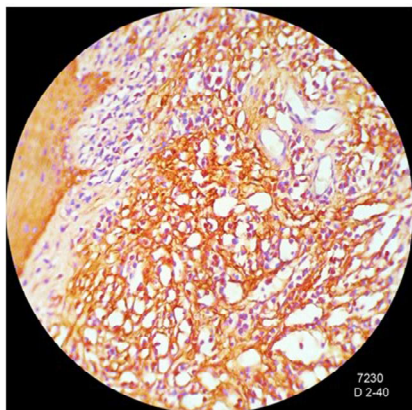


Fig. 5.11. SK cutanat. Expresie pronunțată a markerului endotelial limfovacular D2-40 în pereții vasculari și celulele fusiforme intervasculare. Colorație imunohistochimică, DAB x 400.

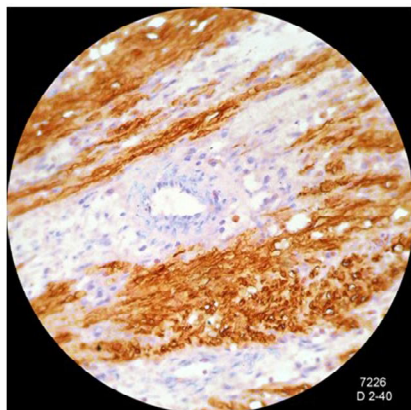


Fig. 5.12. SK cutanat. Fascicule de celule fusiforme, pozitive la D2-40. În centrul imaginii este prezent un vas sanguin, care nu expresează D2-40. Colorație imunohistochimică, DAB x 400.

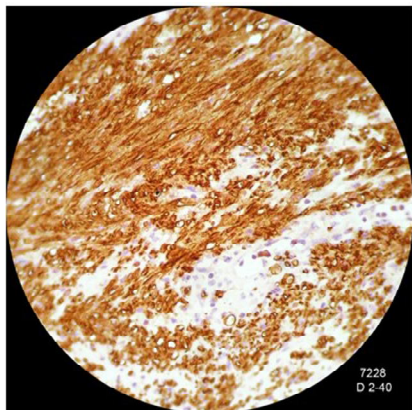


Fig. 5.13. SK cutanat. Fascicule de celule fusiforme, pozitive la D2-40, cu numeroase vase de calibru foarte mic. Colorație imunohistochimică, DAB x 400.



Fig. 5.14. SK cutanat. Fascicule voluminoase, constituite din celule fusiforme D2-40 pozitive. Colorație imunohistochimică, DAB x 400.

Odată cu creșterea severității procesului tumoral, se producea acumularea progresivă a celulelor care expresau D2-40, atât în fasciculele din interiorul tumorii, cât și în fasciculele tumorale periferice; se observa prezența frecventă a fasciculelor din celulele D2-40 pozitive cu formarea intrafasciculară a numeroaselor lumene vasculare mici cu diametrul de 3-10 mcm.

În cadrul dezvoltării SK se produce reducerea numerică a capilarelor sanguine și acumularea progresivă a vaselor limfatice, manifestată prin creșterea densității limfovaskulare și prin proliferarea accentuată a endoteliocitelor care nu sunt apte de a forma lumene vasculare. Din aceste date imunohistochimice reiese, că în SK se produce reprogramarea angiogenezei în direcția limfangiogenezei abundente.

5.2. Dermatofibrosarcomul protuberans

DFSP a fost diagnosticat la 40 pacienți, inclusiv la 15 (37,5%) s-au dezvoltat recidive de DFSP. Toate tumorile primare și recidivante au fost investigate histologic.

DFSP s-a manifestat macroscopic ca plăci proeminente indurate sau noduli multipli, colorați roșietic sau violaceu, uneori ulcerati. Microscopic, tumoarea a fost constituită din fascicule de celule fusiforme de tip fibroblastic, aranjate în

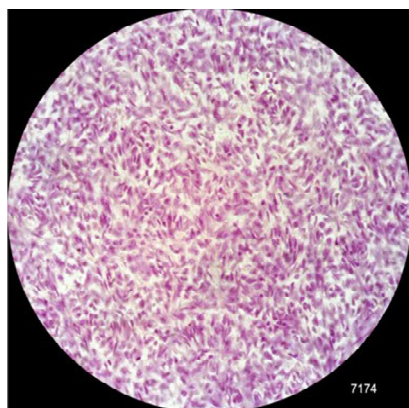


Fig. 5.15. DFSP cutanat. Tumora este constituită din celule fusiforme, dens impachetate, orientate în diferite direcții. HE x 200.

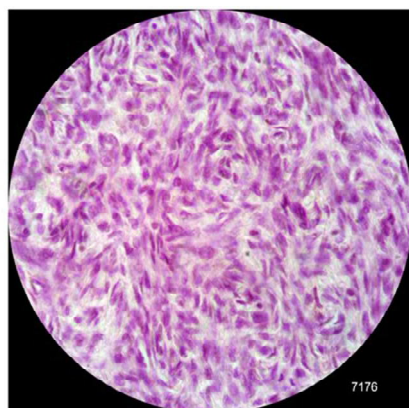


Fig. 5.16. DFSP cutanat cu un aranjament al fasciculelor de celule conjunctive în vârtejuri. HE x 400.

benzi ondulate și vârtejuri (figura 5.15-5.18). Diferențierea celulelor fusiforme a fost deseori foarte variabilă, uneori întâlnindu-se celule cu nuclee mari hiperchrome. Atipii monstruoase și mitoze s-au întâlnit într-o proporție redusă. Infiltrate cu celule mononucleare (limfocite, plasmocite) s-au întâlnit numai în rare cazuri. Tumorile nu aveau limite nete, disociind la periferie țesutul adipos și fibrele musculare striate. Epidermul de la suprafața tumorii era de regulă atrofiat, uneori infiltrat de celulele tumorale și ulcerat. O angiomatoză pronunțată se observa la periferia tumorilor situate în limitele dermului. Unele tumori depășeau, totuși, dermul, infiltrând țesutul adipos al hipodermului.

Recidivele tumorale, constatate la 15 pacienți, de asemenea au fost investigate microscopic, însă în acestea nu au fost observate careva particularități structurale

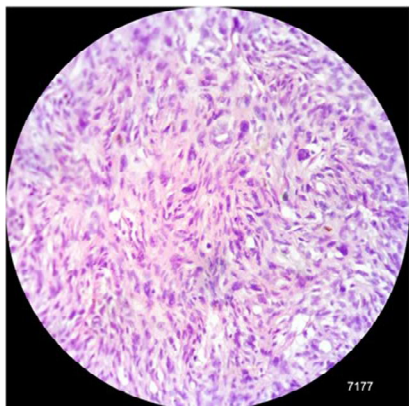


Fig. 5.17. DFSP cutanat, manifestat prin diverse grade de diferențiere a celulelor conjunctive și rare mitoze. HE x 200.

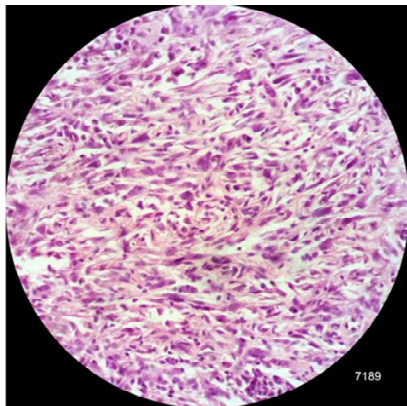


Fig. 5.18. DFSP cutanat, constituit din celule fusiforme mici și rare celule cu nuclee voluminoase. HE x 200.

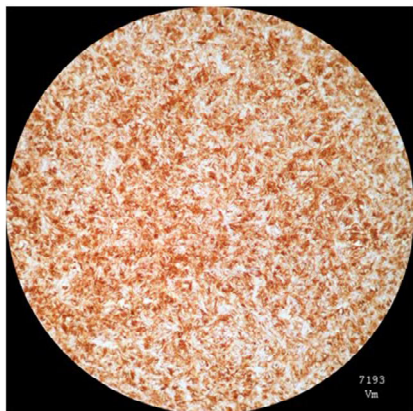


Fig. 5.19. Dermatofibrom cutanat, constituit din celule conjunctive vimentin -pozitive, orientate in diferite direcții. Colorație imunohistochimică, DAB x 100.

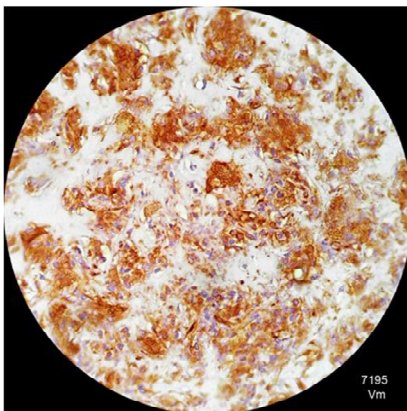


Fig. 5.20. Dermatofibrom cutanat cu celule conjunctive vimentin-pozitive, distribuite uniform. Colorație imunohistochimică, DAB x 400.

neordinare. De menționat doar prezența în recidive a infiltrației limfocitare periferice mai pronunțate decât în tumorile primare.

La doi pacienți a fost suspectată o eventuală transformare a dermatofibromului în DFSP și a fost necesară investigarea imunohistochimică a tumorilor. Au fost utilizați anticorpi pentru vimentină, anticorpii CD 68 și anticorpii CD 34. In ambele cazuri, dermatofibromul s-a manifestat ca un amestec de fibroblaste și

histiocite cu o expresie pronunțată a vimentinei (figura 5.19, 5.20), printre care s-au întâlnit spații înguste de matrice extracelulară transparentă (fără cromogen). Pozitive la CD 68 au fost numai o parte de celule, numai histiocitele repartizate neregulat și aglomerate mai frecvent în mici grupe celulare (figura 5.21, 5.22). Prin colorația imunohistochimică cu anticorpi CD 34 s-a constatat o densitate mare de vase cu endoteliul CD 34 pozitiv și absența în ambele dermatofibroame

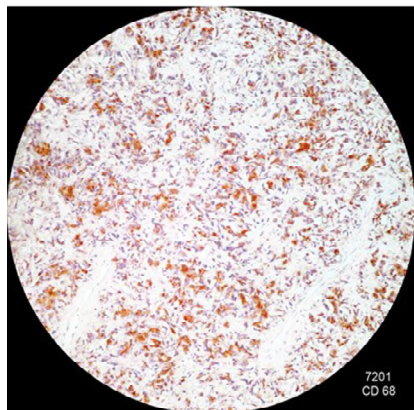


Fig. 5.21. Dermatofibrom cutanat cu un număr moderat de histiocite care expresază antigenul macrofagic CD 68. Colorație imunohistochimică, DAB x 100.

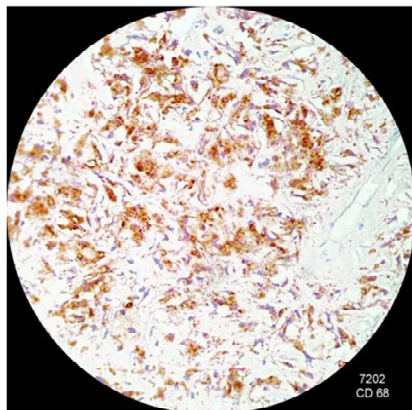


Fig. 5.22. Dermatofibrom cutanat, în care sunt prezente histiocite CD 68 – pozitive. Colorație imunohistochimică, DAB x 400.

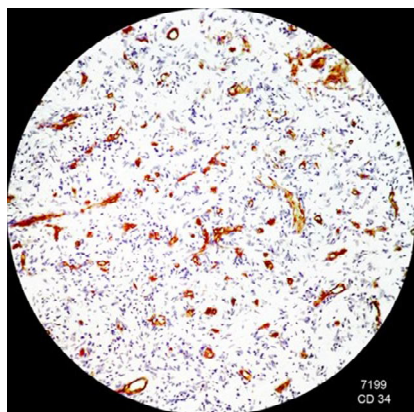


Fig. 5.23. Dermatofibrom cutanat cu numeroase capilare CD 34 – pozitive. Tumora se caracterizează prin absența celulelor conjunctive, care expresază CD 34. Colorație imunohistochimică, DAB x 100.

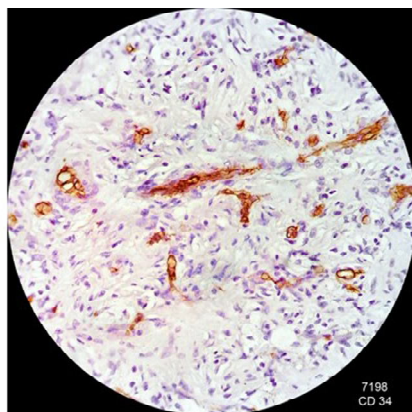


Fig. 5.24. Dermatofibrom cutanat constituit din celule conjunctive CD 34 negative. Antigenul CD 34 este expresat numai de endoteliul vascular. Colorație imunohistochimică, DAB x 400.

a fibroblastelor imature, care expresează CD 34. Astfel a fost infirmată transformarea sarcomatoasă a acestor tumori cutanate (figura 5.23, 5.24).

5.3. Fibrosarcomul

Histologic, FS afectă toată grosimea dermului și infiltra țesutul adipos subcutanat, era constituită din fibroblaste neoplazice și fibre colagene în cantitate variabilă (figura 5.25, 5.26). Fibroblastele alcătuiau fascicule orientate în diferite direcții. Între fibroblaste erau situate fibre colagene abia detectabile. Între fascicule, spațiile erau mai largi și mai colagenizate. În 4 din 14 cazuri (28,6%), s-au întâlnit spații cu mixomatoză și infiltrație limfocitară, cu prezența fibroblastelor cu forma stelată (cu multiple apofize citoplasmatiche). În unele arii tumorale, fibroblastele neoplazice erau deosebit de polimorfe, cu nuclee hiperchromice și diviziuni mitotice. De regulă, mitozele erau rareori intalnite, fiind ceva mai frecvente în ariile de mixomatoză.

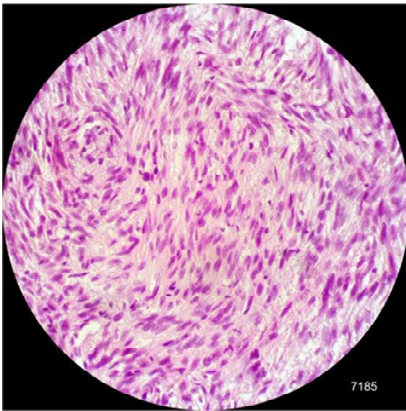


Fig. 5.25. FS cutanat, constituit din fibroblaste neoplazice și fibre colagene. Tumora se caracterizează prin prezența celulelor cu polimorfism nuclear și al mitozelor. HE x 200.

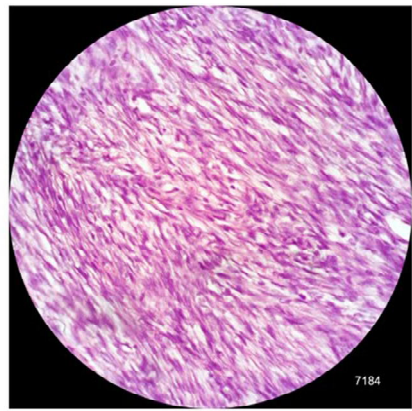


Fig. 5.26. FS cutanat cu o mare densitate celulară, cu fibre colagene abia detectabile. HE x 200.

Două cazuri de FS cu tendința spre eozinofilie a celulelor fusiforme au fost investigate imunohistochimic pentru diferențierea de LMS. În acest scop au fost utilizați anticorpii pentru vimentină, desmină și pentru actina mușchilor netezi. În ambele cazuri, reacția imunohistochimică la vimentină a fost franc pozitivă în majoritatea celulelor fusiforme (figura 5.27), iar reacția la desmină a fost totalmente negativă (figura 5.28). În celulele neoplazice fusiforme, expresia actinei mușchilor netezi a fost absentă (figura 5.29, 5.30), fiind pozitive la actină numai pericitele capilarelor. Menționăm, că în FS există un număr

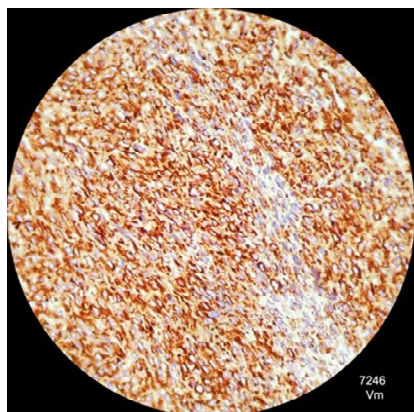


Fig. 5.27. FS cutanat, constituit din celule franc pozitive la vimentină. Colorație imunohistochimică, DAB x 100.

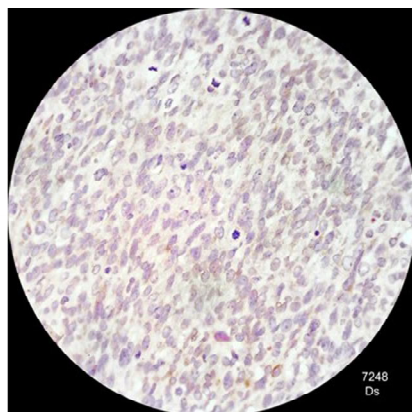


Fig. 5.28. FS cutanat. Se observă prezența mitozelor printre celulele neoplazice, care nu expresează markerul miocitar – desmina. Colorație imunohistochimică, DAB x 400.



Fig. 5.29. FS cutanat, constituit din celule care nu expresează actina mușchilor netezi (actina este expresată numai de pericitele capilarelor). Colorație imunohistochimică, DAB x 200.

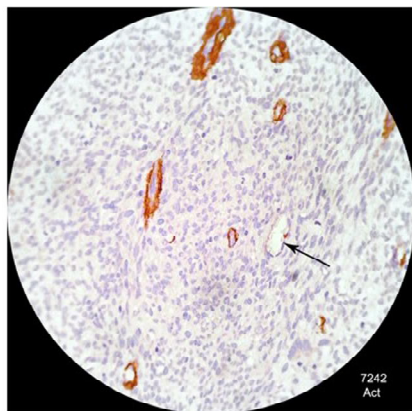


Fig. 5.30. FS cutanat. Printre celulele actin – negative se intalnesc capilare cu pericite care expresează actina mușchilor netezi. Este indicat un capilar imatur, lipsit de pericite pozitive de actină. Colorație imunohistochimică, DAB x 200.

redus de capilare imature, fără înveliș pericitar (figura 5.30). Astfel, expresia de celulele neoplazice a vimentinei și absența expresiei desminei, cât și a actinei mușchilor netezi, sunt particularități imunofenotipice ale FS, utile pentru diferențierea acestuia de LMS.

5.4. Leiomiosarcomul

LMS s-a prezentat macroscopic ca o formațiune cutanată nodulară cu diametrul de diferite dimensiuni, fiind dureroasă și ulcerată într-un caz, iar în alt caz fiind conglomerat intradermic din câțiva noduli. Există două subtipuri ale LMS cutanat, ce se deosebesc prin localizarea tumorii. Se consideră că forma superficială, dermală de leiomiosarcom apare din mușchiul arrector pili, iar forma profundă, subcutanată a LMS se dezvoltă din musculatura netedă a peretelui vascular.

Microscopic s-a constatat o proliferare de celule musculare netede, manifestată prin formarea fasciculelor de celule fusiforme cu citoplasmă eozinofilă, de dimensiuni variabile și diferite grade de imaturitate (figura 5.31, 5.32). Se întâlneau celule fusiforme foarte lungi și celule în diviziune mitotică. De regulă, polimorfismul celular nu a fost de un grad pronunțat. Variabilitatea morfologică a celulelor neoplazice a fost, însă, foarte accentuată în ariile tumorale periferice, îndeosebi în zonele de invazie a țesutului adipos hipodermic. În aceste arii, celulele deveneau deosebit de alungite, de dimensiuni mari, cu nuclee mari hiperchromice, fiind întâlnite uneori celule multinucleate și celule cu mitoze patologice.

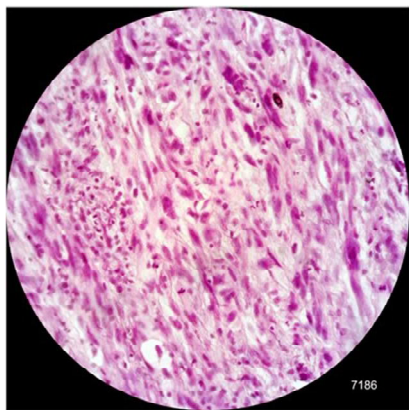


Fig. 5.31. LMS cutanat, constituit din celule eozinofile fusiforme cu nuclee de dimensiuni variabile, cu mitoze în unele celule. HE x 200.

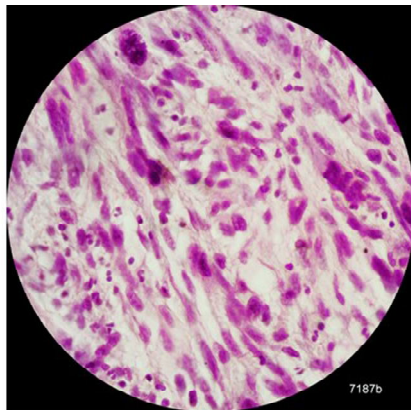


Fig. 5.32. LMS cutanat, caracterizat prin prezența mioblastelor cu dimensiuni sporite printre celulele fusiforme. HE x 400.

5.5. Angiosarcomul

AS s-a prezentat macroscopic ca un nodul violaceu cu diametrul de diferite dimensiuni. La secționare, tumora infiltra toată grosimea dermului, invadea țesutul adipos hipodermic și uneori producea ulceratii la suprafața pielii. Microscopic, AS prezenta canale vasculare cu lumen neregulat, limitate de celule endoteliale neoplazice și mase compacte de elemente celulare sarcomatoase (figura 5.33, 5.34). Tumora s-a caracterizat printr-un polimorfism celular și tisular vădit, alcătuită din

celule fusiforme, rotunde sau poligonale, care erau grupate în cordoane în unele arii sau formau capilare și structuri fisurale în alte arii. Celulele structurilor vasculare au avut un aspect anaplastic vădit, erau constituite din nuclee mari hiper cromice și o citoplasmă redusă ca volum, și se aflau uneori în diviziune mitotică.

Cercetările imunohistochimice au fost efectuate în trei cazuri de AS cu structura solidă puțin vascularizată pentru diferențierea de alte tipuri histologice ale TCOM. Pentru imunofenotipizarea AS am aplicat anticorpii pentru vimentină, CD 34, CD 31, D2-40 și pentru actina mușchilor netezi, cu scopul identificării prezenței pericitelor microvaselor și a celulelor musculare netede din pereții vaselor de calibru mare.

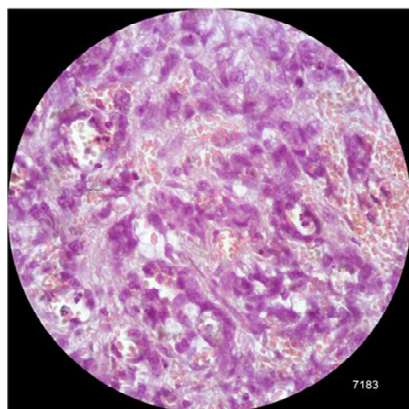


Fig. 5.33. AS cutanat cu multiple capilare formate dintr-un singur strat de endoteliocite neoplazice (angioblaste tumorale). HE x 400.

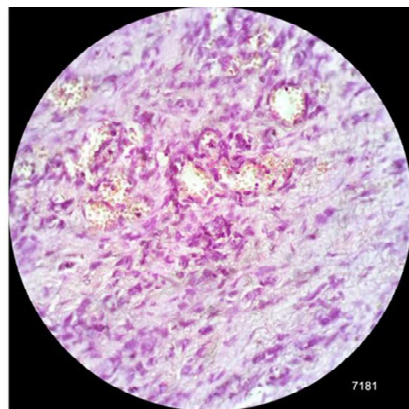


Fig. 5.34. AS cutanat, în care sunt prezente capilare cu aspect matur, cu numeroase eritrocite în lumen. HE x 200.

Vimentina a fost expresată de celulele și vasele tumorale, indicând originea mezenchimală a tumorii, însă nu și histogeneza vasculară a acesteia. Aplicarea anticorpilor CD 34 și CD 31 a permis diferențierea AS investigate de alte tumori mezenchimale.

Expresia CD 34 a fost manifestată de endoteliul multiplelor vase și de o parte de celulele intervasculare (figura 5.35). Microvasele CD 34 pozitive au fost foarte numeroase în toate ariile tumorale, au avut un lumen cu diametrul variabil, deseori fiind de dimensiuni foarte mici. Acestea au fost întotdeauna prezente în ariile tumorale solide, în care la colorația obișnuită cu HE microvasele nu se vizualizau. În spațiile intervasculare erau prezente unele celule fusiforme și apofizate, care expresau CD 34. Un astfel de marcaj este caracteristic fibroblastelor imature și celulelor precursorilor endoteliocitelor vasculare. CD 34 negative au fost limfocitele și plasmocitele care erau deseori prezente în AS.

La imunocolorarea cu CD 31, de asemenea, au fost marcate vasele tumorale și celulele intervasculare (figura 5.36). Reacția imunohistochimică cu anticorpii CD 31 a fost mai sensibilă decât imunocolorarea cu CD 34, privind imunopozitivitatea celulelor intervasculare. Acestea s-au marcat într-un număr mult mai mare cu CD 31. Printre celulele marcate, s-au întâlnit numeroase celule neoplazice cu nuclee mari deformate, în care erau prezenți unul sau doi nucleoli voluminoși.

Prin imunocolorarea cu D2-40 a fost depistată prezența microvaselor de tip limfatic în două din trei AS investigate imunohistochimic (figura 5.37). Vasele D2-40 pozitive de calibru mai mare conțineau în lumenul său eritrocite, deci aparțineau rețelei hematovasculare, deși manifestau un fenotip limfovacular. Altfel spus, AS poate să manifeste în unele cazuri ambele direcții de diferențiere a endoteliului, atât una hematovasculară, cât și una limfovaculară.

Colorația cu anticorpi pentru actina mușchilor netezi a permis identificarea la periferia tumorii a vaselor mari (arteriolelor și venulelor) cu tunica musculară actin-pozitivă, uneori a capilarelor mature cu înveliș exterior pericitar, pericitele fiind de asemenea actin-pozitive (figura 5.38). În ariile centrale ale tumorilor, vase mari actin-pozitive nu au fost depistate. Majoritatea microvaselor s-a prezentat fără pericite, numai în unele fiind prezente porțiuni actin-pozitive. Deci, pericitele erau prezente, însă nu înconjurau totalmente microvasele. Unele celule fusiforme și apofizate, probabil miofibroblastele, au fost pozitive la actină și s-au întâlnit mai frecvent la periferia tumorii. Astfel, AS este constituit din microvase anastomozante imature, lipsite de pericite sau cu prezența acestora numai în unele segmente ale peretelui vascular. Probabil, prin imaturitatea și permeabilitatea mare a microvaselor se explică prezența ariilor hemoragice în aceste tumori.

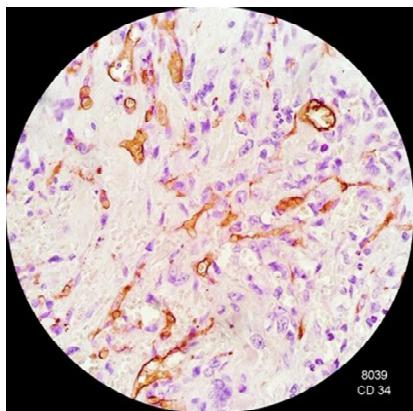


Fig. 5.35. AS constituit din numeroase microvase care expresează CD 34. Colorație imunohistochimică. DAB x 400.

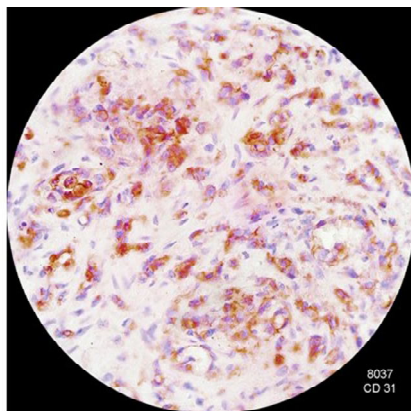


Fig. 5.36. AS cu microvase și celule intervasculare, care expresează CD 31. Colorație imunohistochimică. DAB x 400.

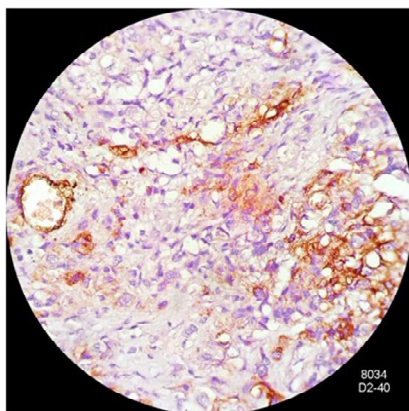


Fig. 5.37. AS cu microvase pozitive la markerul limfoendotelial D2-40. Colorație imunohistochimică. DAB x 400.

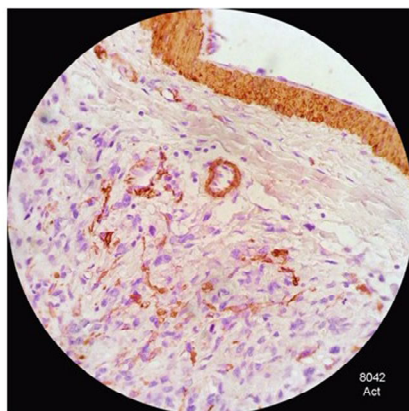


Fig. 5.38. AS cu prezența la periferia sa a structurilor pozitive la actina mușchilor netezi (de sus în jos: tunica musculară a venulei; capilar matur; miofibroblaste). Colorație imunohistochimică. DAB x 400.

5.6. Concluzii

1. Tabloul microscopic al TCOMB nu este foarte controversat, de aceea nu a prezentat probleme majore în plan de diagnostic histologic. TCOMM, spre deosebire de TCOMB, au înaintat unele dificultăți în efectuarea diagnosticului diferențial, care au fost soluționate prin metode imunohistochimice. Histopatologic, SK a înaintat probleme de diagnostic în stadiile sale incipiente, DFSP a fost uneori cu greu de diferențiat de analogul său benign, de dermatofibrom, în unele cazuri a fost necesară aplicarea tehnicilor imunohistochimice pentru diferențierea LMS de FS, iar în cazurile de AS cu structura solidă puțin vascularizată pentru diferențierea lor de alte tipuri tumorale de origine mezenchimală. În acest context, s-a impus caracterizarea particularităților morfologice și imunohistochimice ale TCOMM.

2. Studiul histopatologic și imunohistochimic a relevat în mod clar că, SK are abilitatea de a dezvolta leziuni cu diferită structură histologică. E important de a avea capacitatea de a recunoaște aceste variante pentru a evita stabilirea unui diagnostic eronat și conduită inadecvată a pacienților afectați. Expresia antigenelor D2-40 în celulele fusiforme și capilare, permite identificarea SK incipient și diferențierea lui de alte tipuri histologice ale TCOM. Testele imunohistochimice la vimentină, desmină și actina mușchilor netezi sunt utile pentru diferențierea FS de LMS, iar aplicarea anticorpilor CD 34 confirmă sau infirmă malignizarea dermatofibromului cutanat. În AS poate fi întâlnită o dublă diferențiere a endoteliocitelor, în direcțiile hematovasculară și limfovaculară. Colorația cu anticorpi pentru actina mușchilor netezi permite identificarea la periferia tumorii a vaselor cu tunica musculară actin-positivă, AS fiind constituit din microvase anastomozante imature.

Capitolul VI.

OPTIMIZAREA PROCESULUI DE DIAGNOSTIC AL TUMORILOR CUTANATE DE ORIGINE MEZENCHIMALĂ

6.1. Algoritmul de depistare și diagnostic precoce al TCOM

Studiul nostru și-a atins, pe de o parte, scopul prin stabilirea aspectelor epidemiologice, clinice și morfologice ale TCOM și, pe de altă parte, a trasat linii directe spre evidențierea managementului optim al acestor tumori, cu elaborarea algoritmului de depistare, diagnostic și diagnostic diferențial al TCOM. De exemplu, în SK dificultățile de diagnostic țin în special de diagnosticul diferențial dificil cu alte leziuni de tip Kaposi-like. O altă arie aflată într-un con de umbră datorită multitudinii de informații nesistematizate până la acest moment este cea a leziunilor aflate la granița dintre malign și benign. Considerăm că, identificarea unui algoritm de depistare precoce și diagnostic al pacienților cu TCOM va facilita lucrul clinicienilor în acest sens și va permite evaluarea și, eventual, implementarea unor programe mult mai specifice și eficiente de profilaxie și depistare precoce, cu reducere consecutivă a costurilor în vieți omenești și resurse financiare.

Deși dermatooncologia abia recent și-a conturat numele, aceasta reprezintă un domeniu tot mai alarmant. După cum am demonstrat în capitolele anterioare, uneori pacienții cu tumori cutanate maligne sunt tratați chirurgical în afara Institutului Oncologic și neexaminați morfologic, ca urmare fiind stabilit un diagnostic clinic eronat, fără a ține cont că diagnosticul definitiv poate fi stabilit doar în baza examenului histologic. În ultimul timp, tot mai mulți pacienți cu neoplazii cutanate, în special, femeii de vârstă tânără și medie, se adresează primar la dermatolog, cosmetician-dermatolog, inclusiv în clinici private [18]. De asemenea, practica contemporană demonstrează că, deseori, pacienții cu tumori cutanate maligne sunt tratați la chirurg de profil general și nu sunt luați la evidență. Acest fapt impune sporirea vigilenței oncologice și educarea sanitară a pacienților, dar și aprofundarea cunoștințelor în domeniul respectiv a medicilor și constituie

motivul, pentru care am elaborat algoritmul de depistare precoce și diagnostic al pacienților cu TCOM (figura 6.1).

Prima etapă în algoritmul de depistare precoce și diagnostic al pacienților cu TCOM ține de competența medicului, la care se adresează primar pacientul: medic de familie, dermatolog, chirurg. Scopul acestei etape este de a diferenția pacienții oncologici de cei neoncologici, aplicând următoarele metode: colectarea acuzelor și anamnesticii bolii, examenul clinic al pielii și țesuturilor subcutanate (inspecția, palparea tumorii), palparea ganglionilor limfatici regionali. Examinarea pielii de către medic și istoricul medical al pacientului (anamneza) rămân a fi principala metodă la etapa primară de examinare. Printr-o inspecție a bolnavului se poate depista tumora primară (dimensiunea, forma de creștere și mobilitatea ei), creșterea ganglionilor regionali și mobilitatea lor. Considerând faptul că neoplasmale de piele afectează diverse regiuni anatomice, în dependență de tipul histologic (conform studiului de față, SK, LMS, AS afectează mai des membrele inferioare, DFSP – partea posterioară a toracelui, FS – membrele superioare) acestea urmează a fi examinate minuțios. Se va ține cont că în 15,5% cazuri, TCOMM sunt reprezentate de leziuni multiple, afectând pielea mai multor regiuni anatomice, astfel nu trebuie ignorată inspectarea întregii suprafețe tegumentare.

Stabilirea corectă a diagnosticului primar de tumoare cutanată malignă, este una dintre funcțiile de bază ale serviciului dermatologic în caz că pacientul se adresează primar la dermatolog. Cunoașterea insuficientă a semiologiei tumorilor cutanate maligne, în special, în fazele inițiale ale bolii, de către dermatologi, dar și de către medicii de alte specialități, neefectuarea examenului citologic sau histologic, existența răspunsurilor fals-negative în caz de interpretare incorectă citologică – toate acestea tergiversează procesul de diagnosticare a tumorilor cutanate maligne în timp optim. Bolnavii cu manifestarea afecțiunii tumorale sunt îndreptați la consultarea oncologului raional, unde vor fi supuși investigației la etapa următoare pentru precizarea diagnosticului.

A doua etapă în algoritmul de depistare precoce și diagnostic al pacienților cu TCOM ține de competența oncologului raional. Scopul etapei constă în aprecierea existenței și răspândirii procesului tumoral. Metoda de atingere a scopului: tuturor bolnavilor li se efectuează un complex standard de măsuri diagnostice, care permit precizarea răspândirii reale a afecțiunii tumorale, inclusiv examenul clinic al pacientului (colectarea acuzelor și anamnesticii bolii, examenul clinic al pielii și țesuturilor subcutanate - inspecția, palparea tumorii, palparea ganglionilor limfatici regionali), la necesitate se va efectua examenul citologic obținut la puncția sau de pe suprafața ulcerată a tumorii primare și investigații cu scop de excludere a metastazelor (puncția ganglionilor limfatici regionali + examen citologic, USG ganglionilor limfatici regionali și organelor interne, radiografia cutiei toracice, etc.).

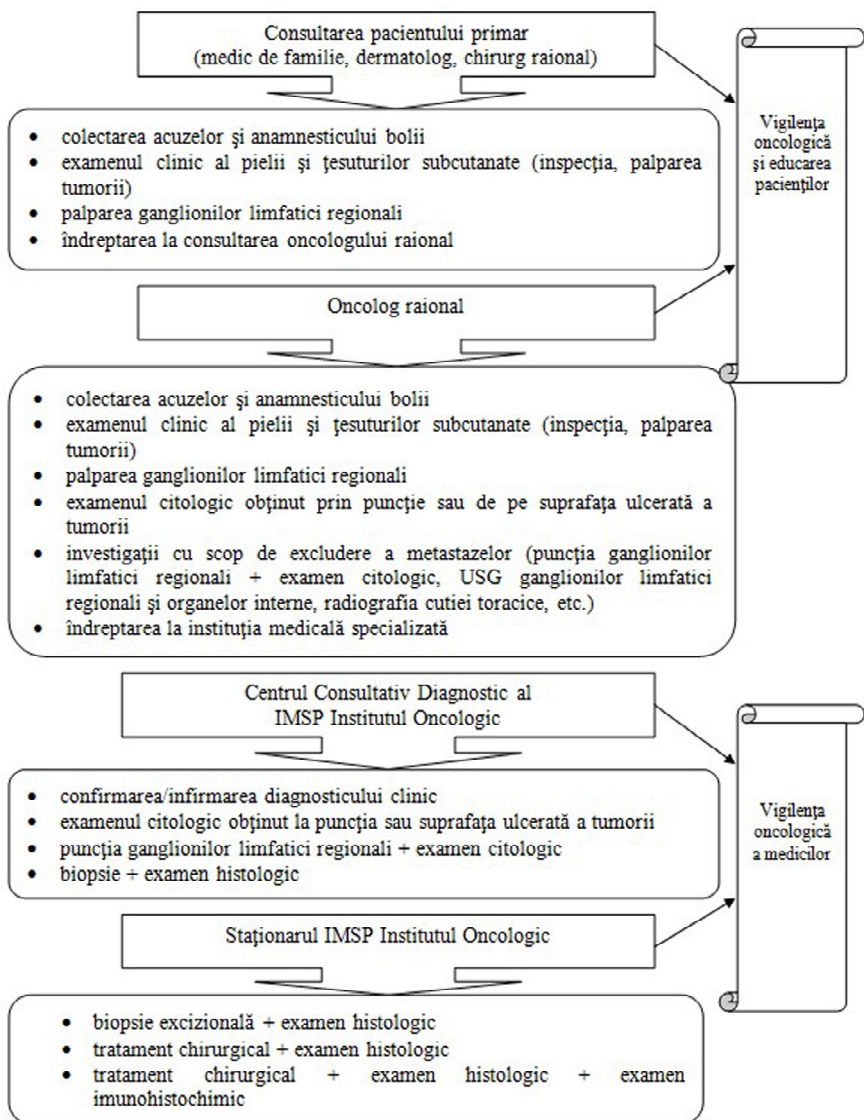


Fig. 6.1. Algoritmul de depistare precoce și diagnostic al pacienților cu TCOM

După efectuarea ansamblului de măsuri, prevăzute în etapa a doua de diagnostic, în cazul suspectării TCOM, pacientul va fi îndreptat la instituția medicală specializată – Centrul Consultativ Diagnostic al IMSP Institutul

Oncologic, unde se va confirma/infirma diagnosticul. Scopul etapei a treia constă în colectarea materialului pentru efectuarea examenului citologic (obținut la puncția sau de pe suprafața ulcerată a tumorii primare, cât și puncția ganglionilor limfatici regionali dacă aceștia sunt depistați) sau histologic (prin prelevarea materialului de biopsie). Rezultatele preconizate pentru această etapă constau în determinarea apartenenței histogenetice a tumorii.

La etapa a patra se efectuează cercetarea tumorii primare în conformitate cu structura ei histologică și gradul de răspândire a afecțiunii. Acești doi factori influențează esențial programul individual de cercetare a pacientului concret. Etapa respectivă se realizează în staționarul IMSP IO și include colectarea materialului pentru examen morfologic, obținut prin metoda chirurgicală optimă (biopsie excizională, excizie sau electroexcizie a tumorii) selectată în funcție de caz. Efectuarea obligatorie a examenului morfologic al piesei postoperatorii este suplimentată la necesitate cu examenul imunohistochimic.

De rând cu optimizarea procesului de depistare și diagnostic precoce a TCOM, se impune educarea continuă a populației privind factorii de risc în apariția tumorilor cutanate și dezvoltarea vigilenței oncologice, fapt realizat în condițiile asistenței medicale primare, de către medicii de familie, oncologi, dermatologi. Autoexamenul pielii reprezintă cea mai bună modalitate de diagnostic precoce al modificărilor cutanate, care pot indica debutul tumorilor pielii, inclusiv al TCOMM. Se va explica publicului larg, că autoexaminarea pielii poate ușor identifica și suspecta tumorile cutanate, inclusiv benigne, maligne sau leziuni proliferative care în timp se pot transforma în tumori maligne (afecțiuni precanceroase).

Vigilența oncologică a medicului este decisivă. Atât medicul de familie, medicul specialist, cât și medicul care practică în clinică privată sau publică trebuie să cunoască valoarea diagnostică reală a diferitor metode de examinare și să fie apt de a adopta programe individuale de examinare. IMSP Institutul Oncologic va contribui la ridicarea nivelului vigilenței oncologice a medicilor și instruirea continuă a acestora. Se propune formarea în cadrul Centrului Consultativ Diagnostic al IMSP Institutul Oncologic a unui Centru Informațional Dermatooncologic, care ar deveni un ansamblu format din medici de familie, dermatologi, oncologi, medici din sfera privată, bolnavi, și crearea Registrului bolnavilor cu tumori cutanate, care ar cuprinde informații, analize, evaluări și decizii în cazul tumorilor cutanate. Informația elocventă și furnizată la timpul potrivit este sursa cheie în depistarea precoce a cazului și va fi transformată în decizie corectă de tratament.

Indicii depistării active a tumorilor cutanate maligne în cadrul tumorilor cu localizare vizuală, nu coincid cu posibilitățile contemporane ale medicinei. Pentru îmbunătățirea calității diagnosticării, în plan mondial se utilizează metode moderne de conlucrare interdisciplinară în cazurile complicate de diagnostic, care

sunt binevenite pentru aplicare în practică și în R. Moldova. De exemplu, odată cu dezvoltarea telemedicinii, aceasta ar putea deveni parte componentă a procesului de diagnostic.

În ultimul timp în dermatologie tot mai des se preferă metodele neinvazive de diagnostic, iar performanțele acestora rezidă din faptul că acestea nu sunt nocive sau durabile. Dezvoltarea recentă a tehnicilor optice pune la dispoziție vizualizarea in vivo a pielii, neinvazivă și de înaltă rezoluție, care contribuie la depistarea precoce și efectuarea diagnosticului diferențial al tumorilor cutanate. Aceste tehnici includ dermatoscopia microscopică de suprafață, dermatoscopia cu microscopie epiluminiscentă, microscopia laser confocală, scanarea pielii, stereo-, video-dermatoscopia, ultrasonografia cutanată de frecvență înaltă, skin-viziometria, evaluarea imagistică Laser Doppler a sistemului capilar, tomografia optică coerentă, termografia cu cristale lichide a suprafeței cutanate ș.a. De interes pentru tumorile pielii sunt tehnicile dermatoscopice folosite frecvent în special în clinici private, fapt care impune motivarea instituțiilor medicale publice specializate să implementeze mai pe larg în practică metode moderne de diagnostic al tumorilor cutanate. Totuși, trebuie de ținut cont că aceste metode performante de diagnostic pot fi suplimentare, și nicidecum în detrimentul sau cu ignorarea examenului histopatologic al tumorii. Creșterea incidenței TCOM, și implicit a costurilor economice pentru societate, alături de îmbătrânirea populației argumentează necesitatea prevenției și a tratamentelor mai puțin costisitoare. La momentul actual, cea mai eficientă modalitate de scădere a incidenței tumorilor maligne cutanate rămâne prevenția sub diferite forme, care țintește atât depistarea timpurie cât și alți factori (reducerea expunerii la factori nocivi, radiații ultraviolete, etc).

6.2. Algoritmul de diagnostic imunohistochimic al TCOM

Examenul histopatologic a relevat că cele 1708 TCOM investigate în această lucrare, s-au prezentat prin diferite tipuri histologice, cele mai numeroase fiind tumorile fibroblastice și vasculare. Majoritatea TCOMB s-au prezentat printr-un aspect microscopic tipic, bine cunoscut. În schimb, TCOMM provoacă uneori dificultăți cauzate de multitudinea tipurilor de celule și au necesitat în unele cazuri investigații aprofundate, inclusiv imunohistochimice, pentru soluționarea problemelor de diagnostic diferențial. Examenul histologic rămâne a fi cea mai concludentă probă de diagnostic a tumorilor cutanate, dar progresele din imunohistochimie au permis descoperirea unei mari varietăți de TCOM, ceea ce a dus la diminuarea erorilor de diagnostic. Valoarea incontestabilă a metodelor imunohistochimice în identificarea tipurilor histologice ale TCOMM, efectuarea diagnosticului diferențial, excluderea în unele cazuri a malignizării neoformațiilor benigne, ne-a permis elaborarea unui algoritm de diagnostic imunohistochimic al TCOMM (figura 6.2).

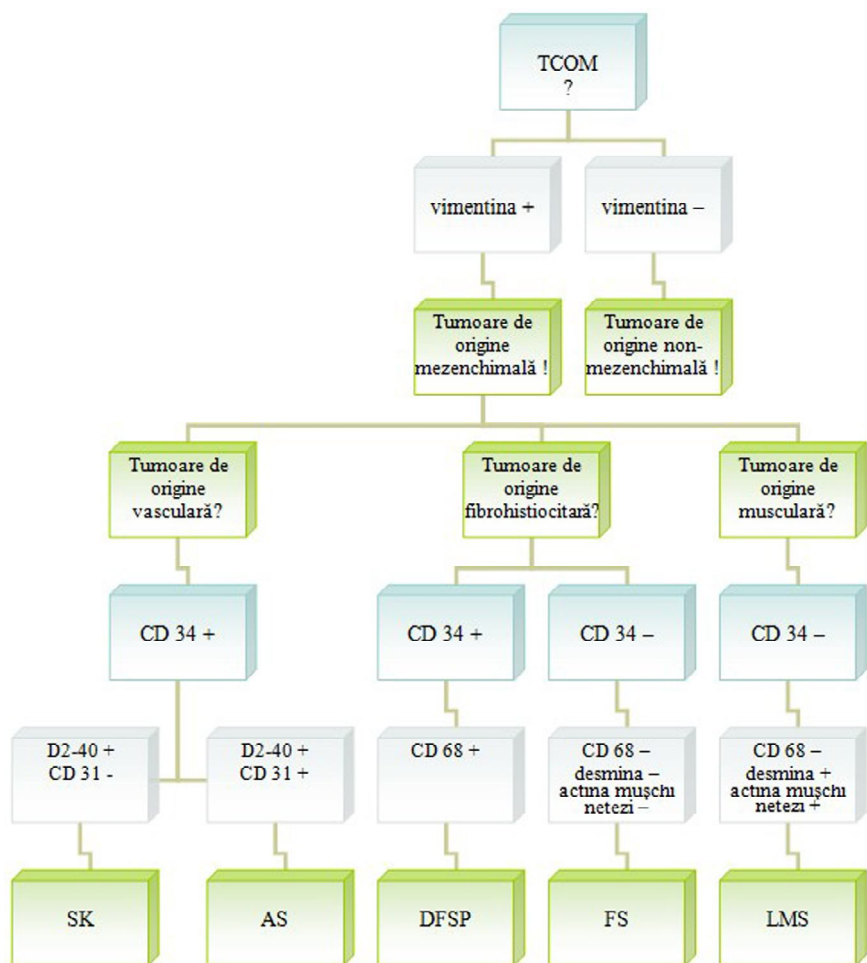


Fig. 6.2. Algoritm de diagnostic imunohistochimic al TCOM maligne

Diagnosticul imunohistochimic al TCOM se realizează în câteva etape. La etapa inițială a acestui proces persistă scopul de a confirma sau infirma originea mezenchimală a tumorii. Aceasta se realizează prin utilizarea anticorpilor anti-vimentină, care este un marker fibroblastic și evidențiază proteinele citoplasmice ale celulelor de origine mezenchimală. După cum s-a menționat mai sus, principalele componente ale țesutului conjunctiv sunt fibroblastele, miofibroblastele și matricea extracelulară, ce conține collagen. Fibroblastele și miofibroblastele produc procollagen și collagen, care imunohistochimic se manifestă prin reacție pozitivă la vimentină. Markerul respectiv este expresat atât în tumorile

benigne, cât și în cele maligne originare din țesuturile conjunctive. Astfel, reacția pozitivă la vimentină confirmă că tumoarea are origine mezenchimală, însă nu precizează și histogeneza acesteia.

Următoarea etapă a procesului de diagnostic imunohistochimic are ca scop aprecierea histogenezei tumorii. Aceasta se realizează prin aplicarea markerilor specifici, în conformitate cu diagnosticul prezumtiv de tumoare vasculară, fibrohistiocitară sau musculară:

- anticorpii CD 34 – marker care decorează endoteliul vaselor sanguine, vaselor limfatice și fibroblastele imature;

- anticorpii CD 31 – marker al endoteliului vascular;

- anticorpii D2-40 – marker al endoteliului limfovacular, care e specific numai pentru celulele endoteliale ale vaselor limfatice;

- anticorpii CD 68 – marker care evidențiază histiocitele;

- desmina și actina mușchilor netezi – markeri exprasați în tumorile originare din țesutul muscular neted.

În cazul suspectării unei tumori vasculare (SK, AS) se aplică anticorpii pentru CD 34 și CD 31, care sunt markeri ai endoteliului vascular și pentru D2-40 – marker al endoteliului limfovacular. Expresia pozitivă a acestor markeri confirmă diferențierea endotelială a tumorilor și le diferențiază de alte TCOMM. În cazurile de SK examinate imunohistochimic, dermul cutanat era bogat în vase CD 34 pozitive, majoritatea fiind capilare sanguine, iar capilarele limfatice D2-40 pozitive erau puțin numeroase. În cadrul dezvoltării SK se produce reprogramarea angiogenezei în direcția limfangiogenezei abundente. Astfel, densitatea mare de capilare limfatice D2-40 pozitive cu prezența intervasculară a celulelor fusiforme D2-40 pozitive sunt repere importante în diagnosticul SK incipient. Imunocolorarea cu CD 34 și CD 31 a permis diferențierea AS de alte tipuri histologice ale TCOMM, iar imunocolorarea cu D2-40 a permis depistarea prezenței microvaselor de tip limfatic, ceea ce sugerează că AS poate să manifeste în unele cazuri ambele direcții de diferențiere a endoteliului – hematovasculară și limfovaculară. În AS, prin aplicarea anticorpilor pentru actina mușchilor netezi a fost identificată prezența pericitelor microvaselor și a celulelor musculare netede din pereții vaselor de calibru mare. Diagnosticarea tumorilor vasculare deseori este dificilă, de exemplu, în cazurile de AS care poate imita structura morfologică a tumorilor epiteliale.

În cazul suspectării DFSP sunt utili anticorpii CD 34, care exprasează endoteliul vascular și fibroblastele imature și anticorpii CD 68, care evidențiază histiocitele (macrofagele tisulare). Din cauza lipsei markerilor imunohistochimici specifici pentru tumorile fibrohistiocitare, diagnosticul diferențial se efectuează prin metoda excluderii altor tumori. Totuși, markerul CD 34 este pozitiv în celulele conjunctive ale DFSP, fapt ce îl diferențiază de omologul său benign (dermatofibrom) și de FS. În cazurile de dermatofibrom examinate

imunohistochimic, antigenul CD 34 a fost expresat numai de endoteliul vascular, fiind depistate numeroase capilare CD 34 pozitive. Tumora se caracterizează prin absența celulelor conjunctive, care expresează CD 34, ceea ce a permis excluderea malignizării ei și diferențierea de DFSP.

Pentru diferențierea FS de LMS se utilizează anticorpii pentru desmină și pentru actina mușchilor netezi, care sunt markeri miocitari. În cazurile imunohistochimic investigate, FS a fost constituit din celule neoplazice negative la actina mușchilor netezi, aceasta fiind expresată numai de pericitele capilarelor. Totuși, capilarele imature, lipsite de pericite, au fost negative la actină. Diagnosticul de certitudine al LMS, fiind tumoare de origine musculară, este confirmat prin reacție pozitivă la desmină și actina mușchilor netezi, în timp ce reacția la CD 34 este negativă.

6.3. Managementul serviciului dermatooncologic al pacienților cu TCOM

În rezultatul cercetării, putem remarca, că o mare parte din patologia cutanată constituie încă o provocare pentru lumea medicală națională, dar și internațională, iar o posibilitate de îmbunătățire a calității în acest domeniu este sporirea vigilenței oncologice și colaborarea permanentă între centre specializate (oncologice, dermatologice, morfopatologice). În ultimul timp, predomină tendința de conlucrare a specialiștilor, prin diverse metode, inclusiv formarea societăților internaționale și naționale de dermatooncologie. Dermatooncologia, ca specialitate reunește cele două specialități generatoare – oncologia și dermatologia, datorită faptului că o mare parte din patologia dermatologică este reprezentată de leziuni tumorale cutanate benigne, dar și premaligne. Este vorba despre un grup de maladii aflate în continuă creștere ca incidență și prevalență, care constituie, de fapt, „segmentul” dermatooncologic. Astfel, funcțiile serviciului dermatologic în sfera sa tangențială cu cel oncologic, țin de ameliorarea depistării și diagnosticării precoce a pacienților cu TCOM și reprezintă una dintre verigile importante în cadrul managementului dermatooncologic al TCOM pe care îl propunem, precum ilustrează figura 6.3.

Managementul dermatooncologic al TCOM presupune conlucrarea strânsă a specialiștilor dermatologi și oncologi pentru a consolida verigile “vigilența oncologică” și “depistarea tumorilor”. Spre regret, cu unele excepții, acest fapt se realizează doar la nivel de contacte personale și nu este reglementat prin acte legislative sau normative. În practica dermatologilor, tumorile cutanate se întâlnesc cu frecvență variabilă, în dependență de originea tumorii: tumorile de origine epidermală – 55,4-61,7% din adresabilitatea cu tumori cutanate, tumorile de origine melanocitară – 12,6-13,2%, tumorile anexelor cutanate – 1-7,7%, tumorile limfoproliferative – 2,8-3%, tumorile de origine mezenchimală – 20,9-21,7%.

Celelalte verigi ale procesului de management țin de competența specialiștilor oncologi, care sunt responsabili de confirmarea diagnosticului clinic, tratament, monitorizare și evidență statistică, dar și morfopatologi – responsabili de

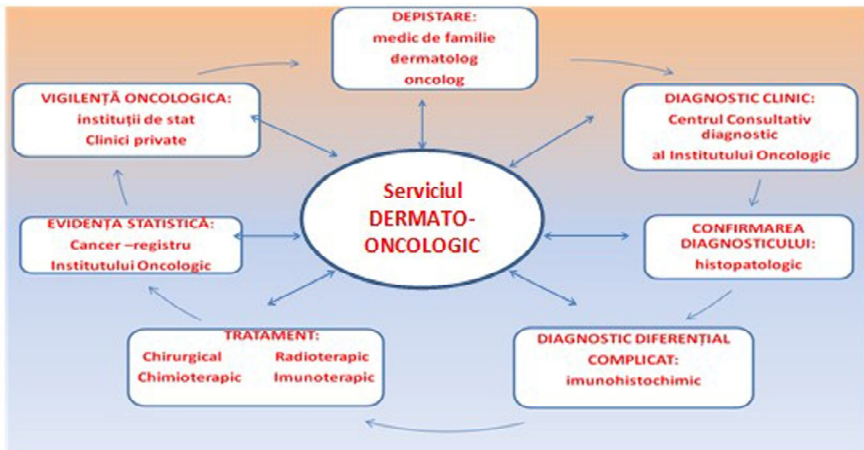


Fig. 6.3. Managementul serviciului dermatooncologic al pacienților cu TCOM

confirmarea diagnosticului histopatologic și efectuarea diagnosticului diferențial complicat prin metode imunohistochimice (figura 6.3).

Există mai multe criterii în favoarea alinierii R. Moldova la tendințele moderne internaționale de conlucrare a specialiștilor oncologi și dermatologi, de unificare în lupta contra tumorilor maligne cutanate, prin abordarea acestora în cadrul serviciului interdisciplinar numit serviciu dermatooncologic. Aceste criterii sunt:

- Incidența înaltă a tumorilor cutanate;
- Complexitatea și diversitatea mare a tumorilor cutanate (benigne, premaligne, maligne) condiționată de spectrul larg histologic (tumori de diverse origini - epitelială, melanocitară, mezenchimală, neuroectodermală);
- Adresabilitatea variabilă a pacienților la specialiști din diferite domenii (oncolog, dermatolog, cosmetician, chirurg, medic de familie);
- Amplificarea utilizării metodei chirurgicale, precum și apariția altor metode de tratament a tumorilor cutanate benigne în clinici medicale de stat neoncologice și private, fără a îndrepta întotdeauna la examen morfologic, ceea ce denotă că activitatea medicilor în aceste centre medicale neoncologice nu este sistematizată, ignorându-se uneori principiile și doctrinele oncologice;
- Depistarea, conform rezultatelor studiului nostru, a unui număr semnificativ (18,6%) de pacienți cu TCOMM tratați inițial în diverse instituții medicale din țară și nesupuși examinării morfologice;
- Dificultatea efectuării diagnosticului diferențial, soldată prin stabilirea eronată a diagnosticului clinic, fapt confirmat prin discrepanța apreciată în studiu de 35,6% între diagnosticul clinic și cel histologic al TCOMM.

Scopul strategiei de management dermatooncologic, abordată în studiul actual, este de a ridica nivelul IMSP Institutul Oncologic ca centru de referință și bază

de norme și reglementări în domeniu. Obiectivele strategice de management în practica cotidiană de depistare și diagnosticare a TCOM necesită acțiuni în următoarele direcții de bază:

- Introducerea unei orientări concret definite în managementul serviciilor și eforturilor îndreptate către îmbunătățirea calității activității medicilor de diferit profil, pentru depistarea precoce și diagnosticarea TCOM.

- Informarea populației despre necesitatea menținerii vigilenței oncologice, despre posibilitățile de diagnostic și tratament al TCOM, cât și despre spectrul de servicii acordate de către IMSP Institutul Oncologic în această privință.

- Aplicarea strategiei de management atât la nivel central, cât și la nivel teritorial, plus o cooperare permanentă și eficientă între toate verigile sistemului medical național.

- Actualizarea și prezentarea periodică a rezultatelor asociațiilor de specialitate în vederea estimării eficacității strategiei de management și completarea ulterioară, la necesitate, în vederea obținerii unor indicatori cât mai eficienți.

- Asigurarea accesului facil și direct la serviciile incluse în această strategie în măsură identică pentru grupele de risc la nivel urban și rural, indiferent de numărul acestora, statutul social, numărul de specialiști din teritoriu.

Rezolvarea problemelor din dermatooncologie trebuie să fie complexă și să includă aspecte de diagnosticare, curativ-profilactice, științifice, organizațional-metodice, didactice. Pregătirea specialiștilor în domeniu necesită crearea unei baze metodico-didactice, editarea manualelor, compendiilor, ghidurilor, monografiilor pentru medicii dermatologi și oncologi. În mod corespunzător, se impune necesitatea implementării unor programe multidisciplinare de predare la nivelul studiilor universitare pentru a putea asigura o pregătire calificată a medicilor în acest domeniu. Dezvoltarea dermatooncologiei în R. Moldova s-ar putea contura ca o linie de predare în învățământul medical superior la nivelul studiilor de licență, urmată de dezvoltarea programelor de doctorat și postdoctorat în domeniu. Se recomandă conlucrarea la nivelul catedrelor „Oncologie, hematologie și terapie de campanie” și „Dermatovenerologie” în cadrul USMF „N. Testemițanu”, pentru îmbunătățirea calității pregătirii profesionale, prin introducerea în procesul didactic a orelor de specializare a medicilor în acest domeniu și organizarea unor activități științifice interdisciplinare (seminare, conferințe etc.). De asemenea, se recomandă conlucrarea interdisciplinară a specialiștilor dermatologi, oncologi, morfofopatologi la nivelul instituțiilor medico-sanitare publice și celor private prin organizarea unor activități practice de prevenire și diagnosticare precoce a tumorilor cutanate, inclusiv celor de origine mezenchimală (elaborarea unui „Program național de combatere a tumorilor cutanate maligne în R. Moldova”, campanii naționale de depistare a tumorilor cutanate maligne, educarea continuă a populației privind factorii de risc în apariția tumorilor cutanate și vigilența oncologică).

Introducerea în practica națională a noțiunii de dermatooncologie poate contribui la:

- Deschiderea posibilităților de colaborare directă între specialiștii din diferite domenii medicale (dermatologie, oncologie, morfopatologie), care au tangența profesională datorită unor patologii, în vederea pregătirii unei rețele dermatooncologice funcționale și utile;

- Facilitarea accesului specialiștilor la cele mai noi informații științifice naționale și internaționale și discuții specializate, care ar permite de a avea o viziune clară asupra tendințelor actuale la nivel global;

- Ridicarea nivelului învățământului superior medical prin furnizarea calificărilor relevante în domeniul dermatooncologiei, ceea ce ar contribui în timp la reducerea depistării tardive a tumorilor cutanate, pierderilor umane, economice și sociale.

6.4. Concluzii

1. TCOM reprezintă o arie puțin cunoscută din patologia dermatooncologică, datorită incidenței relativ scăzute a acestora comparativ cu tumorile cutanate non-mezenchimale. Pentru optimizarea procesului de diagnostic al TCOM am elaborat unele strategii și programe etapizate: algoritmul de depistare precoce și diagnostic al pacienților cu TCOM, algoritmul de diagnostic imunohistochimic al TCOM maligne, managementul serviciului dermatooncologic al pacienților cu TCOM. Astfel, progresele din imunohistochimie au permis identificarea tipurilor histologice ale TCOM, efectuarea diagnosticului diferențial, excluderea în unele cazuri a malignizării neoformațiilor benigne, fapt ce a dus la diminuarea erorilor de diagnostic.

2. Problema tumorilor cutanate maligne, inclusiv a TCOM, se impune tot mai mult în atenția diferitor specialiști – oncologi, dermatologi, cosmetologi, morfopatologi, chirurghi, radioterapeuți, chimioterapeuți. Interesul acestora este susținut de incidența înaltă a tumorilor cutanate maligne și de importanța confirmării morfologice și imunohistochimice a diagnosticului. Existența unui număr mare de pacienți și diversitatea înaltă a patologiei oncologice cutanate ne-a permis să propunem abordarea tumorilor cutanate în R. Moldova într-un sistem unitar specializat numit serviciu dermatooncologic, fapt care ar alinia medicina națională la tendințele moderne internaționale. O posibilitate de îmbunătățire a calității în domeniul depistării și diagnosticării precoce a tumorilor cutanate maligne (de origine mezenchimală, dar și epitelială, melanocitară) este colaborarea permanentă între centre specializate (oncologie, dermatologie, morfopatologie).

3. În baza investigațiilor efectuate, conchidem că studiile noastre permit perfecționarea diagnosticării TCOM nu numai în cadrul IMSP Institutul Oncologic, dar și în cabinetele medicilor oncologi din raioane, dermatologilor, medicilor din rețeaua generală publică și din instituțiile private. În urma utilizării raționale a metodelor de diagnostic, se reduce termenul pentru investigațiile pacienților, ceea ce contribuie la economisirea timpului și scutește pacienții de investigații repetate și inutile.

REZULTATE OBȚINUTE ȘI CONCLUZII

Actualmente, noțiunea TCOM se află în faza de clarificare a contururilor sale în aspect terminologic, devenind un teren pentru discuții cu o diversitate largă de opinii. În condițiile autohtone, în premieră s-a efectuat un studiu aprofundat referitor la unele aspecte ale TCOM. Datele statistice din literatura de specialitate, cu referință la TCOM sunt incomplete și controversate din câteva motive.

O primă cauză de divergențe statistice constă în faptul, că în diferite perioade de timp existau diferite principii de evidență a acestor tumori. Fiind tumori originare din țesuturile moi (fibros, muscular, ale vaselor sanguine) ale pielii, TCOM sunt pe de o parte – tumori cutanate, dar pe de altă parte pot fi considerate parte componentă a tumorilor țesuturilor moi cu localizare în straturile pielii, preponderent din structurile dermului [40, 89, 194, 211]. Din acest motiv, TCOMM în Moldova nu sunt incluse în rapoartele statistice ca tumori ale pielii, ci ca tumori ale țesuturilor moi, iar din cauza rarității lor, nu se regăsesc în rapoartele statistice ca unitate nozologică aparte.

Creșterea incidenței prin tumori maligne cutanate a impus revizuirea sistemului de colectare a informației și de înregistrare a cazurilor de TCOM maligne. Pentru ca cercetarea epidemiologiei tumorilor maligne ale pielii să fie cât se poate de amplă și veridică, conform studiului efectuat, considerăm necesară includerea TCOMM (SK, DFSP, FS, LMS, AS) în structura statistică a tumorilor cutanate maligne, efectuată în instituțiile oncologice specializate și responsabile pentru evidența maladiilor oncologice, cât și monitorizarea acestora într-o ramură specializată a oncologiei – dermatoncologia.

În al doilea rând, în literatura de specialitate internațională și în studiul nostru, a fost remarcată tendința creșterii morbidității, ceea ce poate însemna nu numai o creștere a incidenței, ci și o ameliorare a diagnosticării. Este vorba de aplicarea în ultimii ani a metodelor performante, precum este imunohistochimia, ca tehnică complementară cu morfopatologia în diagnosticul de certitudine și diagnosticul diferențial al tumorilor cutanate.

În al treilea rând, complexitatea și variabilitatea mare a leziunilor cutanate premaligne precum și a celor franc maligne (de origine mezenchimală, precum

și epitelială, melanocitară) a constituit, o lungă perioadă de timp, un factor de întârziere nu doar a diagnosticului individual, dar și a posibilității de obținere a unor date structurate cu privire la criteriile comune de prognostic.

Tumorile maligne cutanate constituie circa 25% din totalul tumorilor maligne și sunt în mare parte reprezentate de tumori de origine epitelială (în 90-94% din cazuri) și mai puțin – de tumori de origine mezenchimală (în 1-5% cazuri) [20]. Pe parcursul ultimilor ani în Republica Moldova, ca și în majoritatea țărilor europene, incidența tumorilor maligne este într-o creștere moderată. Tumorile maligne ale pielii se plasează pe locul patru pentru populația masculină și locul trei – pentru cea feminină în structura morbidității prin tumori maligne [1].

Datorită incidenței înalte, carcinoamele și melanomul malign cutanat sunt studiate aprofundat la nivel mondial și național. În același timp, analiza datelor din literatura de specialitate, demonstrează elucidarea insuficientă a TCOM în diverse aspecte: epidemiologic, de diagnostic clinic și histologic. Necesitatea studierii aprofundate a TCOM este condiționată, de asemenea, de creșterea incidenței lor în ultimul timp, concomitent cu celelalte tumori cutanate.

Scopul lucrării a constat în studierea aspectelor epidemiologice, clinice și morfologice ale TCOM și optimizarea procesului de diagnostic al acestor tumori, inclusiv prin elucidarea aspectelor epidemiologice ale TCOM în Republica Moldova, determinarea spectrului de TCOM și sistematizarea lor în conformitate cu tipurile histologice, evidențierea particularităților clinice ale TCOM, studierea particularităților histopatologice și imunohistochimice, analiza corelației între manifestările clinice și histopatologice, precum și determinarea criteriilor de diagnostic diferențial al TCOM. Aspectele menționate au fost studiate pentru prima dată în Republica Moldova. Studiul nostru a fost efectuat în baza Laboratoarelor științifice „Oncologie Generală și ATI” și „Morfologia tumorilor” ale IMSP Institutul Oncologic din Moldova, incluzând pacienți diagnosticați în perioada anilor 2004-2010. În total, pe parcursul a 7 ani, conform datelor registrului secției Morfopatologie au fost investigate histologic piese tisulare obținute de la 5044 pacienți cu tumori ale pielii incluși în studiu. Au fost diagnosticați și tratați chirurgical 1708 pacienți cu TCOM, inclusiv 1579 (92,4%) – benigne și 129 (7,6%) – maligne. Raportul TCOMB:TCOMM, conform studiului, nostru constituie 12:1. Aceste date nu corespund unor date din literatură, care descriu incidența TCOMB de 3000 la 1 milion populație și a TCOMM de 30 la 1 milion populație, raportul lor fiind 100:1 [232]. Frecvența mai mică a TCOMB, înregistrată în studiul nostru, poate fi explicată prin faptul că o mare parte dintre acestea sunt tratate chirurgical în alte instituții medicale, inclusiv – private, nu sunt direcționate la IMSP Institutul Oncologic și nu sunt evidențiate.

Reieșind din scopul lucrării și pentru realizarea obiectivelor trasate, în studiul aspectelor epidemiologice au fost incluși 1579 pacienți menționați cu TCOMB și 3465 pacienți cu tumori cutanate maligne, inclusiv cei 129 menționați cu TCOMM.

Studierea aspectelor clinice, morfologice și imunohistochimice s-a axat în special pe TCOMM.

Printre TCOMB cel mai frecvent s-a intalnit hemangiomul (56,2%), dermatofibromul (34,1%), fibromul (3,6%). Este necesar de menționat, că hemangiomul este cea mai frecventă TCOMB descrisă și în literatura de specialitate [32].

Anual au fost înregistrați în mediu câte 225 pacienți cu TCOMB, incidența medie anuală pentru perioada de studiu constituind 6,3‰. Incidența TCOMB a crescut de la 4,9‰ în anul 2004 până la 7,4‰ în anul 2010, sporul de creștere fiind de +52,3%.

Conform unor surse din literatură, TCOMB afectează în mod egal ambele sexe [32], iar rezultatele studiului nostru au apreciat că TCOMB au fost înregistrate preponderent la femei – în 62,1% cazuri și în 37,9% – la bărbați, fapt care confirmă variabilitatea lor în diferite populații.

TCOMB s-au intalnit cel mai frecvent în grupul de vârstă 50-59 ani constituind 15,3%, iar cel mai rar – în grupul de vârstă de 80 și mai mulți ani, constituind 7,9% cazuri.

Conform localizării anatomice, TCOMB cel mai des au fost localizate în regiunea capului și gâtului – 24,0%, membrele inferioare – 22,2%, membrele superioare – 17,9%. Partea anterioară a toracelui cu peretele abdominal anterior și partea posterioară a toracelui au fost afectate cu aceeași frecvență – câte 16% fiecare. Cel mai rar intalnite au fost leziunile multiple, care au înregistrat 3,5%.

Un studiu recent din Rusia, axat pe structura morbidității prin tumori cutanate în dependență de tipurile histologice, a demonstrat că predomină tumorile epidermale (61,7%), urmate de tumorile țesuturilor moi ale pielii (21,7%), tumorile melanocitare (12,6%), tumorile țesutului limfoid (3%), tumorile anexelor pielii (1%) [28]. În majoritate, acestea sunt tumori benigne (61,1%), mai puțin tumori maligne (35,2%) și mult mai rar – tumori potențial maligne (precursorii melanomului și afecțiuni pretumorale) (3,7%) [28]. În SUA tumorile non-epiteliale reprezintă 8% din tumorile înregistrate în cancer-registrele din țară [221].

În scopul aprecierii locului și ponderii TCOMM în structura generală a tumorilor cutanate maligne în Republica Moldova, a fost efectuată o analiză a 3465 tumori cutanate maligne, tratate și înregistrate pe parcursul perioadei de 7 ani, incluse în studiu. Pacienți cu TCOMM au fost 129, ceea ce constituie 3,7% în structura generală a tumorilor cutanate maligne și 3,6‰ – incidența cumulativă în perioada de studiu. Pacienți cu tumori cutanate maligne de origine epitelială au fost 2646 (76,4% în structură și 73,8‰), iar cu melanom malign – 685 (19,8% în structură și 19,1‰). De asemenea, au fost înregistrați 5 bolnavi cu tumori maligne neuroectodermale (0,1% în structură și 0,14‰). Incidența medie anuală a tumorilor cutanate maligne non-mezenchimale a constituit 13,8‰.

Astfel, cel mai frecvent s-au înregistrat tumorile maligne de origine epitelială, pe locul doi – cele de origine melanocitară, locul trei – TCOMM, urmate de tumorile neuroectodermale. Raportul TCOMM la tumorile cutanate maligne de origine non-mezenchimală constituie 1:26, iar raportul TCOMM la tumorile cutanate maligne de origine epitelială este 1:20.

Incidența totală a tumorilor cutanate maligne a crescut în dinamică de la 12,4‰ în anul 2004 până la 15,4‰ în anul 2010 cu sporul de creștere +23,3%. Incidența TCOMM a crescut respectiv de la 0,42‰ la 0,64‰, sporul de creștere constituind +53,3%. Pentru tumorile cutanate maligne de origine epitelială incidența a crescut de la 9,6‰ până la 11,8‰ cu un spor de creștere de +22,0%. Indicii respectivi pentru melanomul malign au constituit 2,4‰ și 2,9‰ cu sporul de creștere de +22,1%.

Printre 129 pacienți cu TCOMM, conform tipurilor histologice, pe primul loc în ordine descrescândă se plasează SK, înregistrat în 57 cazuri (44,2% și 1,6‰), urmat de DFSP cu 40 cazuri (31,0% și 1,1‰), FS cu 14 cazuri (10,9% și 0,39‰). LMS a fost înregistrat în 11 cazuri, ce constituie 8,5% și 0,3‰. Cel mai rar, doar în 7 cazuri, a fost înregistrat AS cu 5,4% în structură și 0,19‰.

Incidența medie anuală pentru TCOMM a constituit 0,5‰, fiind înregistrați în mediu câte 19 pacienți anual. Cel mai frecvent a fost înregistrat anual SK (8 pacienți și incidența medie anuală 0,24‰) și DFSP (6 bolnavi și 0,16‰). Rezultatele studiului nostru corelează cu publicațiile de specialitate, care susțin univoc, că SK reprezintă cea mai frecventă TCOMM și cuprinde în mediu 43,5% dintre acestea [176]. Conform studiului nostru acest indice constituie 44,2%.

Repartizarea TCOMM în conformitate cu zonele economico-geografice ale Republicii Moldova a relevat, că mai des au fost înregistrați pacienți din zona de Centru – 46,5%, mai puțin – din zona de Nord – 27,1% și zona de Sud – 26,4%.

Cei mai mari indici ai TCOMM, calculați la 100 000 populație, s-au înregistrat în zona de Sud – 6,2‰, urmat de zona de Centru – 5,6‰, iar ultimul loc revine zonei de Nord – 3,4‰.

În unitățile administrativ-teritoriale ale zonei de Nord cei mai mari indici au fost înregistrați în raioanele Glodeni – 6,4‰, Ocnița – 5,3‰, Drochia – 4,4‰, Donușeni – 4,3‰, iar cei mai mici – în raioanele Edineț, Briceni și Râșcani. În zona de Centru, în ordine descrescândă s-au plasat raioanele Dubăsari – 8,9‰, Rezina – 5,7‰, Nisporeni – 5,0‰, Șoldănești – 4,6‰ și Criuleni – 4,1‰. Cei mai mici indici în această zonă s-au înregistrat în raioanele Călărași, Anenii Noi, Hâncești. În zona de Sud cei mai înalți indici s-au înregistrat în raioanele Leova – 7,4‰, Basarabeasca – 6,8‰, Taraclia – 6,7‰, Căușeni – 6,5‰, iar cei mai mici – în raioanele Cahul și Cantemir.

Cercetările științifice, efectuate în baza populației diferitor state sau chiar a aceluiași stat, au relevat o morbiditate variabilă etnică și geografică [94].

Rezultatele studiului nostru confirmă variabilitatea geografică, menționată în literatura de specialitate.

Din numărul total de 129 pacienți înregistrați în intervalul de timp 2004-2010, bărbații constituie 65 persoane (50,4%) și femeile – 64 (49,6%), iar repartizarea în conformitate cu tipurile histologice a demonstrat, că FS, DFSP și LMS se întâlnește mai frecvent la bărbați, iar AS și SK – la femei. Rezultatele studiului nostru nu corespund cu unele publicații din literatură. De exemplu, mai multe studii au demonstrat o afectare de aproximativ 2 ori mai mare a bărbaților decât a femeilor [52, 78, 96, 103]. În același timp, în unele țări, conform studiilor efectuate, nu sunt mari diferențe între raportul bărbați:femei pentru pacienții cu TCOMM [118]. Cu privire la SK, cercetările mondiale au demonstrat că raportul bărbați:femei este mai mic în populația cu incidență mică a SK [103, 112, 124].

Repartizarea TCOMM conform grupelor de vârstă în studiul nostru a relevat că cel mai frecvent sunt afectați pacienții cuprinși în grupul de vârstă 50-59 ani (23,3%), urmați de cei de vârstă 70 și mai mulți ani (22,5%), apoi grupul de vârstă 60-69 ani (20,9%). Astfel, majoritatea pacienților (66,7%) au fost cu vârsta 50 și mai mulți ani și doar 33,3% au fost până la 50 ani, inclusiv cu vârsta 40-49 ani au fost 16,3%, restul grupurilor mai tinere s-au înregistrat cu mult mai rar.

Este necesar de menționat, că vârsta medie de debut a bolii variază de-a lungul timpului. De exemplu, când durata vieții era mai mică decât în prezent, SK clasic era diagnosticat la vârsta 40-60 ani. Actualmente, vârsta medie de debut a bolii în Israel este 67 ani și doar în 13% din persoanele luate la evidență au vârsta până la 55 ani, populația acestei țări fiind cea mai afectată de SK la nivel mondial [117, 118].

Repartizarea TCOMM în dependență de localizarea anatomică a demonstrat, că regiunea membrilor inferioare a fost afectată în 35,7%, membrele superioare – în 15,5% cazuri, leziuni multiple pe corp au fost de asemenea în 15,5%, urmate de regiunea capului și gâtului – 13,9%, apoi partea posterioară a toracelui – 10,1% și în ultimul rând, cu 9,3% a fost afectată partea anterioară a toracelui cu peretele abdominal anterior.

În opinia noastră, mai relevantă este analiza repartizării TCOMM conform localizării anatomice în dependență de tipurile histologice. Studiul nostru a constatat că SK a fost localizat în 42,1% pe membrele inferioare, leziuni multiple au fost înregistrate în 35,1%, iar în regiunea capului și gâtului și membrele superioare s-au înregistrat câte 8,8%. DFSP a fost localizat în 22,5% pe partea posterioară a toracelui. Capul și gâtul, partea anterioară a toracelui cu peretele abdominal anterior și membrele inferioare au fost afectate de DFSP cu aceeași frecvență – cu câte 20,0%. FS s-a înregistrat preponderent pe membrele superioare cu 42,9%, mai rar pe membrele inferioare – 28,6% și partea posterioară a toracelui – 21,4%. LMS a fost localizat în 45,4% pe membrele inferioare, în 36,4% – în regiunea capului și gâtului, urmate de partea anterioară a toracelui cu peretele

abdomenal anterior și membrele superioare – respectiv cu câte 9,1%. AS s-a întâlnit în 71,4% pe membrele inferioare, iar pe partea posterioară a toracelui și membrele superioare respectiv în câte 14,3% cazuri.

Studiind TCOMM conform dimensiunilor, am constatat, că în 37,2% tumorile au avut dimensiuni de până la 2 cm, în 35,6% – dimensiuni 2-5 cm, în 19,4% – dimensiuni 5-8 cm. Ultimul loc revine tumorilor cu dimensiuni mai mari de 8 cm, înregistrate în 7,8% cazuri. Analizând tipurile histologice în parte, am constatat, că DFSP, FS, LMS și AS au avut preponderent 2-5 cm (respectiv 42,5%, 35,7%, 36,3% și 42,8% în cadrul fiecărui tip histologic studiat separat), iar SK a avut în majoritatea cazurilor (63,2%) dimensiuni mici, până la 2 cm. Astfel, majoritatea (72,8%) dintre toate TCOMM au fost cu dimensiuni < 2 cm și 2-5 cm.

Analiza TCOMM în conformitate cu durata de la apariția primelor simptome până la adresarea la medic, efectuată în scopul aprecierii evoluției tumorilor a evidențiat, că în majoritatea cazurilor (60,5%), durata a constituit până la 12 luni, iar în 39,5% cazuri s-a apreciat durata mai mare de un an. Din numărul total de 129 bolnavi cu TCOMM, în perioada < 2 luni de la debutul clinic al bolii s-au adresat 20,2% pacienți, 2-6 luni – 24,0%, 6-12 luni – 16,3%, 1-2 ani – 14,3%, 2-5 ani – 14,0%, iar peste 5 ani de la apariția simptomelor – 10,9% pacienți.

Considerăm că este relevantă evaluarea acestui indice (durata de la apariția primelor simptome până la adresarea la medic) în dependență de tipurile histologice ale TCOMM. Pacienții cu SK au fost diagnosticați mai des (31,6%) în perioada 2-6 luni de evoluție a bolii. DFSP a fost depistat cel mai frecvent (22,5%) în perioada 2-5 ani. FS a înregistrat cel mai frecvent (42,9%) durata de 6-12 luni. Pentru AS durata de 1-2 luni de evoluție s-a întâlnit cel mai des (42,8%).

Ținând cont de faptul, că uneori TCOMM evoluează lent, este dificilă aprecierea exactă a debutului bolii, prin urmare este dificilă diferențierea corectă a incidenței de prevalență. În mai multe țări, de obicei, în cancer-registre sunt înregistrate toate formele de SK și doar unele încercări au fost făcute de a diviza tipul clasic al tumorii de celelalte tipuri, în special de SK asociat cu SIDA.

Pentru aprecierea posibilităților diagnosticului și corectitudinii tacticii tratamentului pacienților cu TCOMM incluși în studiu, am efectuat o analiză a acestora în dependență de instituția medicală, unde s-a efectuat tratamentul chirurgical inițial. În majoritatea cazurilor (81,4%) stabilirea diagnosticului și tratamentul chirurgical inițial s-a efectuat în condițiile IMSP Institutul Oncologic, iar 18,6% au fost operați inițial în alte instituții medicale. Aceste cifre confirmă necesitatea sporirii vigilenței oncologice în rândurile medicilor din toate instituțiile medicale din Republica Moldova pentru suspectarea TCOM și direcționarea cât mai timpurie a lor la IMSP Institutul Oncologic, care la moment rămâne a fi unica instituție medico-sanitară publică specializată în domeniul oncologiei în

țară. Analizând acest indice în dependență de tipurile histologice ale TCOMM, pe care îl prezentăm în ordine descrescândă, putem concluziona, că 94,7% dintre pacienții cu SK, 85,7% dintre cei cu AS, 81,8% – cu LMS, 70,0% – cu DFSP și 57,1% – cu FS au fost tratați inițial la Institutul Oncologic. Cazurile operate inițial în alte instituții medicale au fost cele mai frecvente printre pacienții cu FS (42,8%), urmat de DFSP (30,0%), LMS (18,2%), AS (14,3%) și SK (5,3%).

Asocierea SK clasic cu alte tumori poate servi ca indicator clinic al unui mecanism imunologic alterat. Asocierea SK cu limfomul non-Hodjkin, limfomul Hodjkin, mielomul multiplu și melanomul malign a fost descrisă încă cu 100 ani în urmă, înainte de apariția epidemiei de SIDA. Au fost efectuate mai multe studii în SUA, Suedia și alte state, ce au inclus pacienți cu tumori sincrone sau metacrone, dintre care o tumoare era SK non-SIDA-asociat [51, 78].

În studiul nostru am depistat 7 pacienți (5,4%) cu TCOMM precedate de alte tumori maligne și 3 pacienți cu TCOMM asociate cu HIV/SIDA, ce reprezintă 2,3% cazuri din totalul de 129 bolnavi sau 5,2% din pacienții cu SK. Aceste date confirmă informațiile prezentate în reviu literaturii al studiului nostru despre asocierea SK cu maladia imunodificitară HIV/SIDA și rolul imunodeficienței în etiopatogenia SK. În ultimele decenii în lume se înregistrează creșterea incidenței SK printre persoanele imunocompromise, precum recipienții de transplantate de organe și persoane HIV-infectate [178, 234]. De asemenea, un interes deosebit prezintă 2 din cele 7 cazuri incluse în studiu (28,6%), în care TCOMM diagnosticată în perioada de studiu a fost precedată de o altă tumoare cutanată malignă de aceeași origine – mezenchimală.

În scopul aprecierii posibilităților stabilirii corecte a diagnosticului TCOMM în condițiile instituției oncologice specializate, am efectuat o analiză a concordanței diagnosticului clinic prezumtiv cu diagnosticul histopatologic definitiv. Astfel, diagnosticul clinic prezumtiv de sarcom (cu sau fără specificarea tipului histologic) a fost apreciat în 64,3%. În 35,7% s-a constatat discrepanță între cele două diagnostice, dintre care în 17,8% s-a stabilit diagnosticul clinic preventiv de alte tumori maligne, iar în restul 17,8% – de tumori benigne. Aceste date demonstrează elocvent necesitatea efectuării tratamentului în instituție oncologică specializată cu examinare histologică obligatorie a piesei postoperatorii. O analiză mai amplă în această direcție, în conformitate cu tipurile histologice ale TCOMM, a stabilit coincidența diagnosticului clinic de sarcom cu diagnosticul histopatologic de SK în 66,7% cazuri, DFSP – 55,0%, FS – 78,7%, LMS – 54,5%, AS – 85,7%.

DFSP este o tumoare local-agresivă cu o rată înaltă a recidivării. Majoritatea recidivelor apar în primii 3 ani după excizia primară a tumorii. În literatură sunt înregistrate variații mari ale ratei recidivării (13-60%) [97]. Studiul nostru a depistat 33 recidive la 15 din 40 pacienți (37,5%) cu DFSP, fapt ce corelează cu datele literaturii în domeniu.

SK s-a manifestat macroscopic ca leziuni cutanate colorate cianotic sau brun închis, reflectând în majoritatea cazurilor faza evolutivă a procesului patologic (maculă, papulă, nodul). Cum am constatat histopatologic, în SK se produce multiplicarea vaselor dermale, proliferarea celulelor fusiforme, asemănătoare cu fibroblastele, extravazarea hematiilor, depunerea pigmentului hemosiderinic și infiltrarea limfo-plasmocitară a dermului.

Manifestările neobișnuite și cele maculare incipiente ale SK au necesitat examinări microscopice minuțioase pentru a nu fi confundate cu alte patologii cutanate. În cele mai incipiente forme maculare ale SK, leziunile s-au prezentat ca infiltrate limfo-plasmocitare pseudo-granulomatoase cu numeroase vase în derm, unele fiind lărgite cu proliferări endoteliale în lumen. În formele mai avansate de SK (papulare și nodulare), histopatologic au fost evidențiate aglomerări mai voluminoase decât în formele maculare incipiente, de celule fusiforme, fine și lungi, care erau aranjate în structuri fasciculare, situate în jurul vaselor și anexelor cutanate.

Forma nodulară a SK de obicei nu cauzează dificultăți de diagnostic. Rareori, totuși, o mică leziune nodulară ulcerată a SK poate fi confundată cu alte patologii. În asemenea cazuri diagnosticul diferențial s-a efectuat prin reacții imunohistochimice, care au evidențiat reducerea numerică a capilarelor sanguine, creșterea densității vaselor limfatice și proliferarea accentuată a endoteliocitelor care nu sunt apte de a forma lumene vasculare.

DFSP s-a manifestat macroscopic ca plăci proeminente indurate sau noduli multipli, colorați roșietic sau violaceu, uneori ulcerati. Microscopic, DFSP a fost constituit din fascicule de celule fusiforme de tip fibroblastic, aranjate în benzi ondulate și vârtejuri. Diferențierea celulelor fusiforme a fost foarte variabilă, uneori întâlnindu-se celule cu nuclee mari hiperchrome. Recidivele tumorale, constatate la 15 pacienți cu DFSP, de asemenea au fost investigate microscopic, însă în acestea nu au fost observate careva particularități structurale neordinare. De menționat doar prezența în recidive a infiltrației limfocitare periferice mai pronunțate decât în tumorile primare. În cazurile suspectării transformării dermatofibromului în DFSP, a fost necesară investigarea imunohistochimică a tumorilor. În aceste cazuri dermatofibromul s-a manifestat ca un amestec de fibroblaste și histiocite cu o expresie pronunțată a vimentinei. Prin colorația imunohistochimică cu anticorpi CD 34 s-a constatat o densitate mare de vase cu endoteliul CD 34 pozitiv și absența fibroblastelor imature, care expresează CD 34. Astfel a fost infirmată malignizarea acestor tumori cutanate.

LMS s-a prezentat macroscopic ca o formațiune cutanată nodulară, uneori dureroasă și ulcerată, alteori ca un conglomerat intradermic compus din câțiva noduli. Microscopic s-a constatat o proliferare de celule musculare netede, manifestată prin formarea fasciculelor de celule fusiforme cu citoplasmă eozinofilă, de dimensiuni variabile și diferite grade de imaturitate.

FS s-a prezentat macroscopic ca noduli mici de duritate variabilă, uneori bine conturați, iar alteori fără o delimitare netă, cu ulcerare frecventă a pielii. Histologic, tumora afecta toată grosimea dermului și infiltra țesutul adipos subcutanat, era constituită din fibroblaste neoplazice și fibre de colagen în cantitate variabilă. Cazurile de FS cu tendința spre eozinofilie a celulelor fusiforme au fost investigate imunohistochimic pentru diferențierea de LMS. În aceste cazuri reacția imunohistochimică la vimentină a fost franc pozitivă în majoritatea celulelor fusiforme, iar reacția la desmină a fost totalmente negativă. Astfel, expresia de celulele neoplazice a vimentinei și absența expresiei desminei sunt particularități imunofenotipice ale FS, utile pentru diferențierea acestuia de LMS. Imunohistochimic, în FS, printre celulele tumorale actin-negative s-au întâlnit capilare cu pericite pozitive la actina mușchilor netezi.

AS în majoritatea cazurilor infiltra dermul, invadează țesutul adipos hipodermic și uneori producea ulcerări la suprafața pielii. Microscopic, AS prezintă de obicei canale vasculare cu lumen neregulat, limitate de celule endoteliale neoplazice și mase compacte de elemente celulare sarcomatoase. Cercetările imunohistochimice, efectuate în cazurile de AS cu structura solidă puțin vascularizată, pentru diferențierea de alte tipuri tumorale ale TCOM, au evidențiat, că AS este constituit din microvase anastomozante imature lipsite de pericite sau cu prezența acestora numai în unele segmente ale peretelui vascular. Prezența ariilor hemoragice în AS poate fi explicată prin imaturitatea și permeabilitatea mare a microvaselor, ce permit diferențierea de alte tipuri de tumori.

Existența unui număr mare de pacienți și diversitatea înaltă a patologiei oncologice cutanate ne-a permis să propunem abordarea tumorilor cutanate în R. Moldova într-un sistem unitar specializat numit dermatooncologie, fapt care ar alinia medicina națională la tendințele moderne internaționale.

Considerăm că, identificarea algoritmului de depistare precoce și diagnostic al pacienților cu TCOM va facilita lucrul clinicienilor în acest sens și va permite evaluarea și, eventual, implementarea unor programe mult mai specifice și eficiente de profilaxie și depistare precoce, cu reducere ulterioară a numărului pacienților depistați tardiv și respectiv, a resurselor financiare necesare pentru tratament.

Deși examenul histologic rămâne a fi cea mai concludentă probă de diagnostic a tumorilor cutanate, o metodă performantă, precum examenul imunohistochimic și-a dovedit valoarea incontestabilă în identificarea tipurilor histologice ale TCOM, efectuarea diagnosticului diferențial, excluderea malignizării neoformațiilor benigne, ceea ce ne-a motivat să elaborăm algoritmul de diagnostic imunohistochimic al TCOM, în care sunt implicați anticorpii anti-vimentină, CD 34, CD 31, CD 68, D2-40, desmină, actina mușchilor netezi.

Evidențierea aspectelor epidemiologice, clinice și morfologice ale TCOM pe parcursul studiului ne-a permis sistematizarea rezultatelor și valorificarea lor

prin crearea unor strategii de optimizare a procesului de diagnostic al TCOM: elaborarea algoritmului de depistare precoce și diagnostic al pacienților cu TCOM, algoritmului de diagnostic imunohistochimic al TCOMM, managementului serviciului dermatooncologic al pacienților cu TCOM.

1. În R. Moldova au fost diagnosticați în mediu anual câte 19 bolnavi cu TCOM maligne, incidența medie anuală fiind 0,5‰, iar sporul de creștere a incidenței anuale în perioada 2004-2010 de +53,3%, cât și 225 bolnavi cu TCOM benigne, cu indicii respectivi 6,3‰ și +52,3%. Ponderea TCOM maligne în structura generală a tumorilor cutanate maligne a constituit 3,7%.

2. TCOM maligne au fost reprezentate prin următoarele tipuri histologice: sarcom Kaposi (44,2% în structură, cu incidența medie anuală 0,24‰), dermatofibrosarcom (31,0% și 0,16‰), fibrosarcom (10,9% și 0,04‰), leiomiomasarcom (8,5% și 0,04‰), angiosarcom (5,4% și 0,02‰). Cele mai frecvente tipuri histologice ale TCOM benigne au fost: hemangiomul (56,2%, cu incidența medie anuală 3,6‰), dermatofibromul (34,1% și 2,2‰).

3. TCOM maligne au afectat cu aceeași frecvență bărbații și femeile, în special (66,7%) persoane cu vârsta de 50 și mai mulți ani, majoritatea tumorilor (72,8%) au avut dimensiuni până la 5 cm și au fost localizate preponderent (35,7%) în regiunea membrilor inferioare. TCOM benigne au afectat mai frecvent femeile (62,1%) comparativ cu bărbații (37,9%), preponderent grupul de vârstă 50-59 ani (15,3%), fiind localizate în 24% în regiunea capului și gâtului, 22,2% – pe membrele inferioare, 17,9% – pe membrele superioare și mai rar în alte regiuni anatomice.

4. Cercetările imunohistochimice cu utilizarea anticorpilor anti-vimentină, CD 34, D2-40 permit identificarea sarcomului Kaposi. Testele la vimentină, desmină, actina mușchilor netezi sunt utile pentru diferențierea leiomiomasarcomului de fibrosarcom. Aplicarea anticorpilor pentru vimentină, CD 34, CD 68 confirmă sau infirmă malignizarea dermatofibromului, iar anticorpii pentru vimentină, CD 34, CD 31, D2-40, actina mușchilor netezi permit diagnosticarea angiosarcomului.

5. Constatarea divergențelor între diagnosticul clinic prezumtiv și cel histopatologic definitiv în 35,6% cazuri, cât și depistarea unui număr semnificativ (18,6%) de pacienți cu TCOM maligne tratați chirurgical inițial în diverse instituții medicale din țară și nesupuși examinării morfologice, demonstrează necesitatea sporirii vigilenței oncologice și direcționării tuturor pacienților cu suspecție la TCOM maligne în instituție oncologică specializată pentru verificare histopatologică obligatorie a diagnosticului și tratament optim specific.

6. Pentru optimizarea procesului de diagnostic al tumorilor cutanate, inclusiv celor de origine mezenchimală, este necesară abordarea lor printr-o viziune comună a specialiștilor oncologi, dermatologi, morfopatologi și conlucrare, prin dezvoltarea unui domeniu interdisciplinar specializat – dermatooncologia.

7. În rezultatul soluționării problemei preconizate în teză, a fost elaborat algoritmul de depistare și diagnostic precoce al TCOM, algoritmul de diagnostic imunohistochimic al TCOM, managementul serviciului dermatooncologic al TCOM. Aceste strategii oferă perspectiva îmbunătățirii diagnosticării clinice, morfologice și imunohistochimice a TCOM, diminuarea dificultăților și erorilor de diagnostic al acestor tumori.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Se recomandă includerea TCOM maligne în structura evidenței statistice a tumorilor cutanate maligne, efectuate în cadrul instituțiilor oncologice specializate responsabile pentru evidența maladiilor oncologice.

2. Pentru a spori eficiența procesului de depistare și diagnostic al TCOM, se recomandă introducerea în practica medicală a oncologilor, dermatologilor, morfopatologilor și medicilor de familie a modelelor de examinare a pacienților, conform algoritmilor de depistare precoce și de diagnostic imunohistochimic propuse în studiu.

3. Se recomandă efectuarea reacțiilor imunohistochimice cu utilizarea anticorpilor anti-vimentină, anticorpilor CD 34 și anticorpilor D2-40 pentru imunofenotipizarea sarcomului Kaposi și soluționarea diagnosticului diferențial în cazuri dificile.

4. În cazurile de suspexie a malignizării dermatofibromului și efectuarea diagnosticului diferențial cu dermatofibrosarcomul, este necesară investigarea imunohistochimică cu anticorpi pentru vimentină, anticorpi CD 68 și anticorpi CD 34.

5. Pentru diferențierea leiomiosarcomului de alte TCOM, sunt recomandate investigații imunohistochimice cu utilizarea anticorpilor pentru vimentină, desmină și actina mușchilor netezi.

6. Se recomandă aplicarea anticorpilor pentru vimentină, CD 34, CD 31 și D2-40 pentru imunofenotipizarea angiosarcoamelor în cazuri de diferențiere histopatologică dificilă cu alte tipuri histologice ale TCOM.

7. Constatarea unor deficiențe în diagnosticarea pacienților cu TCOM maligne, ne permite să recomandăm implementarea strategiei de management al tumorilor cutanate, inclusiv celor de origine mezenchimală, prin abordarea lor în cadrul unui serviciu interdisciplinar dermatooncologic și conlucrarea interdisciplinară a specialiștilor oncologi, dermatologi, morfopatologi la nivelul instituțiilor medico-sanitare publice și celor private. Implementarea modelului de management al serviciului dermatooncologic va contribui la ridicarea nivelului IMSP Institutul Oncologic ca centru de referință și bază de norme și reglementări în domeniu.

BIBLIOGRAFIE

1. Cernat V., Țibîrnă Gh., Damașcan G., Gabunia M. Managementul serviciului oncologic din Republica Moldova. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Chișinău, 2010, 4(27), p. 11-16.
2. Cernîi A., Iacovleva I., Bogdanscaia N. și al. Aspecte morfologice ale invaziei tumorale. Conferința oncologilor din Moldova. 1995, p. 58-69.
3. Cosgarea R. Dermato-oncologia, o perspectivă interdisciplinară. În: Oncolog-Hematolog.ro. 2011, nr. 16 (3), p. 7.
4. Ghidirim N. Etiopatogeneza tumorilor maligne. Oncogeneza. Concepții moderne. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Chișinău. 2007, 1 (10), p. 96-99.
5. Ghidirim N. Oncologie clinică. Curs de prelegeri pentru studenți și rezidenți. Chișinău, 1998. 306 p.
6. Grejdianu T. Epidemiologia cancerului. Chișinău, 2007. 340 p.
7. Grejdianu T. și al. Epidemiologia tumorilor maligne a populației ce locuiește în diferite zone ale RM. În: Materialele Conf. „Omul, informatizarea, sănătatea”. Chișinău, 1997, p. 127-130.
8. Harștea D. The spectrum of mesenchymal tumors of the skin. In: Curierul Medical, nr.4 (316). Chișinău, 2010, p. 6-10.
9. Harștea D., Mereuță I., Iacovlev I. Particularități clinico-diagnostice ale dermatofibrosarcomului protuberans. În: Culegere de articole și teze, Congresul III Național de Oncologie. Chișinău, 2010, p. 199-201.
10. Harștea D., Iacovlev I., Cernîi A. Particularități clinico-morfologice și imunohistochimice ale sarcomului Kaposi. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, nr.4 (27). Chișinău, 2010, p. 226-229.
11. Harștea D. Dermatofibrosarcomul protuberans: aspecte clinico-epidemiologice mondiale și naționale. În: Anale Științ. ale USMF “N. Testemițanu”, ed. XI, vol. 4. Chișinău, 2010, p. 196-199.
12. Mereuță I., Iacovlev I., Harștea D. Tumorile vasculare ale pielii – parte componentă a tumorilor de origine mezenchimală. În: Anale Șt. USMF “N. Testemițanu”, ediția XI, vol.4. Chișinău, 2010, p. 190-195.

13. Mereuță I., Mușet Gh., Tcacenco E., Harștea D. Managementul oncodermatologic în depistarea precoce a tumorilor cutanate. Chișinău, 2009. 112 p.
14. Mereuță I., Țibîrnă Gh. Managementul în oncologie. Actualități și perspective. În: Materialele Conferinței “125 ani ai Spitalului Bălți”, 1997, p. 91-93.
15. Mureșanu P. Manual de metode matematice în analiza stării de sănătate. București: Editura Medicală, 1989. 573 p.
16. Sofroni D., Țibîrnă Gh., Cernat V. Aspecte manageriale ale serviciului oncologic în Republica Moldova. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Chișinău, 2006, 3 (7), p. 304-309.
17. Țibîrnă Gh., Coșciug G., Sofroni M. și al. Ghid clinic de oncologie. Chișinău, 2003. 828 p.
18. Țibîrnă Gh. Starea actuală și problemele asistenței oncologice a bolnavilor cu tumori ale regiunii capului și gâtului în R. Moldova. În: Buletinul Academiei de Științe, 2007, 4(13), p. 17-33.
19. Țibîrnă Gh., Mereuță I. Cancerul: vigilența oncologică în activitatea medicului de familie. Chișinău, 2006. 245 p.
20. Алиев М.Д., Бохян Б.Ю. Опухоли мягких тканей. Энциклопедия клинической онкологии. Москва, 2004, с. 365-366.
21. Апатенко А. К. Мезенхимные и нейроэктодермальные опухоли и пороки развития кожи. Москва: Медицина, 1977. 211 с.
22. Апатенко А. К. Эпителиальные опухоли и пороки развития кожи. Москва, 1973. 240 с.
23. Беренбейн Б. А. Псевдорак кожи. Москва: Медицина, 1980. 274 с.
24. Вихерт А. М., Галил-Оглы Г. А., Порошкин К. К. Атлас диагностических биопсий кожи. Москва: Медицина, 1973. 252 с.
25. Галил-Оглы Г. А., Молочков В., Сергеев Ю. Дерматоонкология. Москва: Медицина для всех, 2005. 872 с.
26. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 г. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, т. 19, №2 прил. 1, 2008. 154 А.
27. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. Москва, 2011. 260 А.
28. Капустина О. Г. Диагностика и оптимизация лечения новообразований кожи в амбулаторной практике дерматолога. Диссерт. канд. мед. наук. Москва, 2009. 177 А.
29. Ламоткин И.А. Опухоли и опухолеподобные поражения кожи: Атлас. Москва: БИНОМ, 2006. 166 с.
30. Ламоткин И.А., Серяков А.П., Коржиков А.В. История дерматоонкологии в Главном военном клиническом госпитале имени Н.Н. Бурденко. Москва, 2008. 61 с.

31. Молочков В.А. Проблемы и перспективы развития дерматоонкологии. В: Врач. № 2. 2006, с. 3-6.
32. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. и др. Дерматология: Атлас-справочник. Москва: Практика, 1999. 1248 А.
33. Цветкова Г. М., Мордовцева В. В., Вавилов В. М. и др. Патоморфология болезней кожи. Рук-во для врачей. Москва: Медицина, 2003. 496 А.
34. Abenzo P, Lillemo T. CD34 and factor XIIIa in the differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. In: Am J Dermatopathol, 1993, vol. 15, p. 429-434.
35. Ackerman A., Gottlieb G. Atlas of the gross and microscopic features. Kaposi's sarcoma: A text and atlas. Lea & Febiger, Philadelphia, 1988, p. 29-72.
36. Agale S. et al. Primary cutaneous leiomyosarcoma. In: Indian J Dermat. 2011, vol.56 (6), p.728-730.
37. Ah-Weng A. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans treated by micrographic surgery. In: British Journal of Cancer, 2002, vol. 87, p.1386-1389.
38. Allen J., Redfield R., Gomez R. Lower extremity lymphedema caused by acquired immune deficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma. In: J Vasc Surg. 1995, vol. 22, p.178-181.
39. al-Sulaiman M., al-Khader A. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. In: Transplant Sci. 1994, vol. 4, p. 46-60.
40. Alvegard T., Berg N. Histopathologi peer review of high grade soft tissue sarcoma: The Scandinavian Sarcoma Group experience. In: J. Clin. Oncol. 1989, vol. 7, p.1845-1851.
41. Anderson R. Skin Tumor II: Melanoma. In: Select. Read. Plast. Surg. 1992, vol. 7, p.1-35.
42. Ascoli V. et al. Cause-specific mortality in classic Kaposi's sarcoma: a population-based study in Italy (1995-2002). In: Br J Cancer. 2009, vol. 101, p.1085-1090.
43. Barnes L., Coleman J., Johnson J. Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. In: Arch. Otolaryngol.1984, vol. 110, p. 399-404.
44. Basset-Seguín N. What's new in dermato-oncology?. In: Ann Dermatol Venereol. 2011, vol. 138, suppl. 4, p. 253-262.
45. Bassioukas K. et al. Hemorrhagic Kaposi sarcoma. Successful treatment with IFN-alpha. In: Eur J Dermatol. 2004, vol. 14, p. 37-40.
46. Beikert F. et al. Performance profiles of German university dermatology departments. In: J Dtsch Dermatol Ges. 2012.
47. Benda J., Al-jurf A., Benson A. Angiosarcoma of the breast following segmental mastectomy complicated by lymphedema. In: Am. J. Clin. Pathol. 1986, vol. 87, p. 651-655.
48. Bendix-Hansen K. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans. A clinicopathological study of nineteen cases and review of the world literature. In: Plast Reconstr Surg. 1983, vol. 17, p. 247-252.

49. Beral V. Epidemiology of Kaposi's sarcoma. In: *Cancer Surv.* 1991, vol. 10, p. 5–22.
50. Beyeler M. et al. The spectrum of mesenchymal skin neoplasms reflected by the new WHO classification. In: *Onkologie.* 2004, vol. 27, p. 401–406.
51. Biggar R. et al. Incidence of Kaposi's sarcoma and mycosis fungoides in the United States including Puerto Rico, 1973–81. In: *J Natl Cancer Inst.* 1984, vol. 73, p. 89–94.
52. Biggar R. et al. Risk of other cancers following Kaposi's sarcoma: relation to acquired immunodeficiency syndrome. In: *Am J Epidemiol.* 1994, vol. 139, p. 362–368.
53. Bisceglia M. et al. Pigmented fibrosarcomatous dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor). In: *Pathologica.* 1997, vol. 89(3), p. 264–273.
54. Borroni G. et al. Bullous lesions of Kaposi's sarcoma: case report. In: *Am J Dermatol.* 1997, vol. 19, p. 379–383.
55. Bowne W. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathologic analysis of patients treated and followed at a single institution. In: *Cancer.* 2000, vol. 88, p. 2711–2720.
56. Bulliard C. et al. Subcutaneous dermatofibrosarcoma protuberans in skin of the breast: may mimic a primary breast lesion. In: *Pathology.* 2007, vol. 39, p. 446–448.
57. Calonje E., Fletcher C. Myoid differentiation in DFSP and its fibrosarcomatous variant: clinicopathologic analysis of 5 cases. In: *J Cutan Pathol.* 1996, vol. 23, p. 30–36.
58. Cavusodlu T, Yavuzer R, Tuncer S. Dermatofibrosarcoma protuberans of the breast. In: *Aesthetic Plast Surg.* 2003, vol. 27, p. 104–106.
59. Cerimele D. et al. Anaplastic progression of classic Kaposi's sarcoma. In: *Dermatology.* 1997, vol. 194, p. 287–289.
60. Chang C., Jacobs I., Salti G. Outcomes of surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. In: *Eur J Surg Oncol.* 2004, vol. 30, p. 341–345.
61. Chang Y. et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. In: *Science.* 1994, vol. 266, p. 1865–1869.
62. Checketts S. et al. Congenital and childhood dermatofibrosarcoma protuberans: a case report and review of the literature. In: *J Am Acad Dermatol.* 2000, vol. 42, p. 907–913.
63. Choi I., Lee S., Hong Y. The new era of the lymphatic system: no longer secondary to the blood vascular system. In: *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012, vol. 2(4).
64. Chong K. et al. High Risk Skin Cancer Program. Cutting edge in medical management of cutaneous oncology. In: *Semin Cutan Med Surg.* 2012, vol.31(2), p.140–149.

65. Cohen P., Rapini R., Farhood A. Dermatopathologic advances in clinical research. The expression of antibody to CD34 in mucocutaneous lesions. In : *Dermatol Clin.* 1997, vol. 15, p. 159-176.
66. College des Enseignants de Dermato-Venereologie de France. Tumeurs cutanees epitheliales et melaniques: carcinomas cutanes; melanomas. In : *Ann. Dermatol. Venereol.* 2005, suppl. 10.
67. Cottoni F., De Marco R., Montesu M. Classical Kaposi's sarcoma in north-east Sardinia: an overview from 1977 to 1991. In: *Br J Cancer* 1996, vol. 73, p. 1132–1133.
68. Cottoni F., Montesu M. Kaposi's sarcoma classification: a problem not yet defined. In: *Int J Dermatol.* 1996, vol. 35, p. 480–483.
69. Craddock K., Labonte S., Ghazarian D. Anaplastic Kaposi sarcoma resembling epithelioid angiosarcoma in an HIV-positive man. In: *Eur J Dermatol.* 2008, vol. 18, p. 358–359.
70. Criscione V.D., Weinstock M.A.. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. In: *J Am Acad Dermatol.* 2007, vol. 56, p. 968-973.
71. Dal Maso L. Classic Kaposi's sarcoma in Italy, 1985-1998. In: *Br J Cancer.* 2005, vol.92, p.188–193.
72. Davis D., Scott D. Lymphangioma-like Kaposi sarcoma: Etiology and literature review. In: *J Am Acad Dermatol.* 2000, vol. 43, p.123–127.
73. De Young B. et al. CD31 immunoreactivity in carcinomas and mesotheliomas. In: *Am J Clin Pathol.* 1998, vol. 110, p. 374-377.
74. De Young B. et al. CD31 immunoreactivity in mesenchymal neoplasms of the skin and subcutis: report of 145 cases and review of putative immunohistologic markers of endothelial differentiation. In: *J Cutan Pathol.* 1995, vol. 22, p. 215-222.
75. De Young B., Wick M. Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: an algorithmic approach. In: *Semin Diagn Pathol.*, 2000, vol. 17, p. 174-193.
76. Dewar R. et al. Best practices in diagnostic immunohistochemistry: myoepithelial markers in breast pathology. In: *Arch Pathol Lab Med.* 2011, vol. 135(4), p. 422-429.
77. Diaz-Cascajo C. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous areas: a clinico-pathologic and immunohistochemical study in four cases. In: *Am J Dermatopathol.* 1997, vol. 19, p. 562–567.
78. Dictor M., Attewell R. Epidemiology of Kaposi's sarcoma in Sweden prior to the acquired immunodeficiency syndrome. In: *Int J Cancer.* 1988, vol. 42, p. 346–351.
79. Dimitrios M. et al. Late local recurrence of dermatofibrosarcoma protuberans in the skin of female breast. In: *World Journal of Surgical Oncology.* 2010, vol. 8, p. 48.

80. Dowd J., Laidler P. Progression of dermatofibrosarcoma protuberans to malignant fibrous histiocytoma: report of a case with implications for tumor histogenesis. In: *Hum Pathol.* 1998, vol. 19, p. 368–370.

81. DuBay D. et al. Low recurrence rate after surgery for dermatofibrosarcoma protuberans: a multidisciplinary approach from a single institution. In: *Cancer.* 2004, vol. 100, p. 1008-1016.

82. Dudley A. Tumor endothelial cells. In: *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012, vol. 2(3).

83. Elgart G. et al. Bednar tumor (pigmented DFSP) occurring in a site of prior immunization: immunochemical findings and therapy. In: *J Am Acad Dermatol.* 1999, vol. 40(2 Pt 2), p. 315–317.

84. Eng W., Cockerell C. Histological features of kaposi sarcoma in a patient receiving highly active antiviral therapy. In: *Am J Dermatopathol.* 2004, vol. 26, p. 127–132.

85. Enzinger F., Weiss S. Fibrohistiocytic tumors of intermediate malignancy. In: *Stamathis G. Soft tissue tumors.* St. Louis: Mosby, 1988, p. 252–268.

86. Enzinger F., Weiss S. *Soft tissue tumours.* St. Louis: S. V. Mosby, 1988, p. 545-580.

87. Eriksson M., Hardell L., Adami H. Exposure to dioxins as a risk factor for soft tissue sarcoma: a population-based case-control study. In: *J Natl Cancer Inst.* 1990, vol. 82, p. 1785–1786.

88. Fichard A., Chanut-Delalande H., Ruggiero F. Le syndrome d'Ehlers-Danlos : l'architecture matricielle en question. In : *Med Sci (Paris).* 2003, vol. 19, p. 443-452.

89. Fletcher C.D.M. *Soft tissue tumours. Diagnostic Histopathology of Tumors.* London: Churchill Livingstone, 2006.

90. Fletcher C.D.M., Unni K., Mertens F. *Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone, World Health Organization (WHO) Classification of Tumours.* Lyon: IARC Press, 2002.

91. Franceschi S. et al. Survival of classic Kaposi's sarcoma and risk of second cancer. In: *Br J Cancer.* 1996, vol. 74, p. 1812–1814.

92. Franquemont D. Muscle-actin antibodies. In: *Am J Clin Pathol.* 1993, vol. 99, p. 353.

93. Fujimoto M. et al. Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans: a case report and review of the literature. *Dermatology.* 1998, vol. 196(4), p. 422-424.

94. Gao S. et al. Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. In: *N Engl J Med.* 1996, vol. 335, p. 233–241.

95. Geddes M. et al. Birthplace and classic Kaposi's sarcoma in Italy. *Associazione Italiana Registri Tumori.* In: *J Natl Cancer Inst.* 1995, vol. 87, p. 1015–1017.

96. Geddes M. et al. Kaposi's sarcoma in Italy before and after the AIDS epidemic. In: *Br J Cancer*. 1994, vol. 69, p. 333–336.
97. Gloster H., Harris K., Roenigk R. A comparison between Mohs micrographic surgery and wide surgical excision for the treatment of DFSP. In: *J Am Acad Dermatol*. 1996, vol. 35, p. 82–87.
98. Goldblum J. Giant Cell Fibroblastoma, Dermatofibrosarcoma Protuberans, and Fibrosarcomatous Change. In: *Pathology Case Reviews*. 2002, vol. 7, issue 4, p.127-132.
99. Goldblum J., Reith J., Weiss S. Sarcomas arising in dermatofibrosarcoma protuberans. A reappraisal of biologic behaviour in eighteen cases treated by wide local excision with extended clinical follow up. In: *Am J Surg Pathol*. 2000, vol. 24, p. 1125–1130.
100. Grayson W. A re-appraisal of vascular proliferations in human immunodeficiency virus infected patients. In: *S Afr Dermatol Rev*. 2006, vol. 6, p. 48–57.
101. Grayson W. My approach to: The HIV-positive skin biopsy. In: *J Clin Pathol*. 2008, vol. 61, p. 802–817.
102. Grayson W., Pantanowitz L. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. In: *Diagn Pathol*. 2008, vol. 3, nr. 31.
103. Grulich A., Beral V., Swerdlow A. Kaposi's sarcoma in England and Wales before the AIDS epidemic. In: *Br J Cancer*. 1992, vol. 66, p. 1135–1137.
104. Gu W. et al. Congenital dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous and myxoid change. In: *J Clin Pathol*. 2005, vol. 58, p. 984–986.
105. Guttman-Yassky E. et al. Epidemiology of classic Kaposi's sarcoma in the Israeli Jewish population between 1960 and 1998. In: *Br J Cancer*. 2003, vol. 89, p. 1657–1660.
106. Haas A., Sykes J. Multispecialty approach to complex dermatofibrosarcoma protuberans of the forehead. In: *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998, vol. 124, p. 324–327.
107. Haycox C. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: growth characteristics based on tumour modeling and a review of cases treated with Mohs micrographic surgery. In: *Ann Plast Surg*. 1997, vol. 38, p. 246 – 251.
108. Hengge U., Stocks K., Goos M. Acquired immune deficiency syndrome-related hyperkeratotic Kaposi's sarcoma with severe lymphoedema. In: *Br J Dermatol*. 2000, vol. 142, p. 501–505.
109. Hiroshi Iwasaki et al. Pathology of soft-tissue tumors: Daily diagnosis, molecular cytogenetics and experimental approach. In: *Pathology International*. 2009, vol. 59, p. 501–521.
110. Hjalgrim H. et al. Epidemiology of classic Kaposi's sarcoma in Denmark between 1970 and 1992. *Cancer*. 1996, vol. 77, p. 1373–1378.

111. Hjalgrim H. et al. Epidemiology of Kaposi's sarcoma in the Nordic countries before the AIDS epidemic. In: *Br J Cancer*. 1996, vol. 74, p. 1499–1502.
112. Hjalgrim H. et al. Risk of second cancers in classical Kaposi's sarcoma. In: *Int J Cancer*. 1997, vol. 73, p. 840–843.
113. Hobbs E. et al. Treatment of dermatofibrosarcoma protuberans with Mohs micrographic surgery. *Ann Surg*. 1988, vol. 207, p. 1027.
114. Holbrook K., Byers P. Skin is a window on heritable disorders of connective tissue. In: *Am J Med Gen*. 1989, vol. 34, p. 105–121.
115. Hong Y. et al. Lymphatic reprogramming of blood vascular endothelium by Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. In: *Nat. Genet*. 2004, vol. 36(7), p. 683–685.
116. Iscovich J., Boffetta P., Brennan P. Classic Kaposi's sarcoma as a first primary neoplasm. In: *Int J Cancer*. 1999, vol. 80, p. 173–177.
117. Iscovich J., Boffetta P., Brennan P. Classic Kaposi's sarcoma in Arabs living in Israel, 1970–1993: a population-based incidence study. In: *Int J Cancer*. 1998, vol. 77, p. 319–321.
118. Iscovich J., Boffetta P., Winkelmann R. Classic Kaposi's sarcoma in Jews living in Israel, 1961–1989: a population-based incidence study. In: *AIDS*. 1998, vol. 12, p. 2067–2072.
119. Iscovich J., Boffetta P., Winkelmann R. Classic Kaposi's sarcoma as a second primary neoplasm. In: *Int J Cancer*. 1999, vol. 80, p. 178–182.
120. Jessop S. HIV-associated Kaposi's sarcoma. In: *Dermatol Clin*. 2006, p. 509–520.
121. Jha P. et al. Giant cell fibroblastoma: an update and new cases from the Armed Forces Institute of Pathology, in honor of Dr. Franz M. Enzinger. In: *Ann Diagn Pathol*. 2007, vol. 11(2), p. 81–88.
122. Kahn H., Fekete E., From L. Tenascin differentiates dermatofibroma from dermatofibrosarcoma protuberans: comparison of CD34 and factor XIIIa. In: *Hum Pathol*. 2001, vol. 32, p. 50–56.
123. Kalambokis G. et al. Lymphangioma-like Kaposi's sarcoma with gastric involvement in a patient with lung cancer. In: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005, vol. 19, p. 653–654.
124. Kaldor J. et al. Epidemiological characteristics of Kaposi's sarcoma prior to the AIDS epidemic. In: *Br J Cancer*. 1994, vol. 70, p. 674–676.
125. Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. In: *European Journal of Dermatology*. 2002, vol. 12, nr. 4, p. 390–401.
126. Karlsson P. et al. Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer—a Swedish population-based study. In: *Eur J Cancer*. 1998, vol. 34, p. 2068–2075.

127. Kasper B. et al. Imatinib mesylate in a patient with metastatic disease originating from a dermatofibrosarcoma protuberans of the scalp. In: *Anticancer Drugs*. 2006, vol. 17, p.1223-1225.
128. Kempf W. et al. Micronodular Kaposi's sarcoma – a new variant of classic-sporadic Kaposi's sarcoma. In: *Dermatology*. 2004, vol. 208, p. 255–258.
129. Kielty C., Sherratt M. Elastic fibres. In: *J Cell Sci*. 2002, vol. 115, p. 2817-2828.
130. Konstantinopoulos P., Dezube B., Pantanowitz L. Morphologic and immunophenotypic evidence of in-situ Kaposi's sarcoma. In: *BMC Clin Pathol*. 2006, vol. 6, p. 7.
131. Kricorian G. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans growing around plantar aponeurosis: excision by Mohs micrographic surgery. In: *Dermatol Surg*. 2000, vol. 26, p. 941–945.
132. Kuzu I. et al. Heterogeneity of vascular endothelial cells with relevance to diagnosis of vascular tumours. In: *J Clin Pathol*. 1992, vol. 45, p. 143-148.
133. Launonen V. et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. In: *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001, vol. 98, p. 3387–3392.
134. Lautier R., Wolf H., Jones R. An immunohistochemical analysis of dermatofibrosarcoma protuberans supports its fibroblastic character and contradicts neuroectodermal or histiocytic components. In: *Am J Dermatopath*. 1990, vol. 12, p. 25 – 30.
135. LeBoit Ph., Burg G., Weedon D., Sarasin A. WHO Classification of Tumors. In: *Pathology and Genetics of Skin Tumours*, IARC Press, Lyon, 2006.
136. Lee Y., Baron E. Photodynamic therapy: current evidence and applications in dermatology. In: *Semin Cutan Med Surg*. 2011, vol. 30(4), p. 199-209.
137. Legase R., Leroy J. Comparative electronmicroscopic study of cutaneous and soft tissue tumors. In: *Ultrastruct. Pathol*. 1987, vol. 11, p. 161-173.
138. Lemm D. et al. Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans. In: *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009, vol. 135, p. 653-665.
139. Leoni A., Cogo R., Visono A. Angiosarcoma of the scalp-face. In: *Dermatologica*. 1983, vol. 166(5), p. 257-260.
140. Levy J. A new human herpesvirus: KSHV or HHV8? In: *Lancet*. 1995, vol. 346, p. 786.
141. Lindner N. et al. Revision surgery in dermatofibrosarcoma protuberans of the trunk and extremities. In: *Eur J Surg Oncol*. 1999, vol. 25, p. 392–397.
142. Longacre T., Rouse R. CD31: a new marker for vascular neoplasia. In: *Adv Anat Pathol*. 1994, vol. 1, p. 16-20.
143. Luzar B. et al. Intravascular Kaposi's sarcoma – a hitherto unrecognized phenomenon. In: *J Cuta Pathol*. 2007, vol. 34, p. 861–864.

144. Maire G. et al. A clinical, histologic, and molecular study of 9 cases of congenital dermatofibrosarcoma protuberans. In: *Arch Dermatol.* 2007, vol. 143, p. 203-210.
145. Maire G. et al. Fusion of COL1A1 exon 29 with PDGFB exon 2 in a der(22)t(17;22) in a pediatric giant cell fibroblastoma with a pigmented Bednar tumor component: evidence for age-related chromosomal pattern in dermatofibrosarcoma protuberans and related tumors. In: *Cancer Genet Cytogenet.* 2002, vol. 134, p. 156-161.
146. Marini M. et al. Congenital atrophic dermatofibrosarcoma protuberans. In: *Int J Dermatol.* 2001, vol. 40, p. 448-450.
147. Mark R. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck: a report of 16 cases. In: *Arch Otolaryngol Head Neck.* 1993, vol. 119, p. 891-896.
148. Marsch W. Das Stewart-Treves Syndrom: ein Hemangiosarkom bei chronischem Lymphodem. Ultrasstrukturelle Analyse differenter klinischer Entwicklungsstadien. In: *Hautarzt.* 1987, vol. 38 (2), p. 82-87.
149. Martin L. et al. The atrophic variant of dermatofibrosarcoma protuberans in childhood: a report of six cases. In: *Br J Dermatol.* 1998 vol. 139, p. 719-725.
150. Massi D. et al. Primary cutaneous leiomyosarcoma: clinicopathological analysis of 36 cases. In: *Histopathology.* 2010, vol. 56(2), p. 251-262.
151. McArthur G. et al. Molecular and clinical analysis locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib. In: *J. Clin. Oncol.*, 2005, vol.23, p. 866-873.
152. McClain K. et al. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in children with AIDS. In: *N Engl J Med.* 1995, vol. 5, nr. 332, p. 312-318.
153. McKenney J., Weiss S., Folpe A. CD31 expression in intratumoral macrophages: a potential diagnostic pitfall. In: *Am J Surg Pathol.* 2001, vol. 25, p.1167-1173.
154. Mentzel T. et al. Fibrosarcomatous ('high-grade') dermatofibrosarcoma protuberans. Clinicopathologic and immunohistochemical study of a series of 41 cases with emphasis on prognostic significance. In: *Am J Surg Pathol.* 1998, vol. 22, p. 576-587.
155. Miettinen M. Immunoreactivity for cytokeratin and epithelial membrane antigen in leiomyosarcoma. In: *Arch Pathol Lab Med.* 1988, vol. 112, p. 637-640.
156. Miettinen M., Lindenmayer A., Chaubal A. Endothelial cell markers CD31, CD34, and BNH9 antibody to H- and Y-antigens - evaluation of their specificity and sensitivity in the diagnosis of vascular tumors and comparison with von Willebrand factor. In: *Mod Pathol.* 1994, vol. 7, p. 82-90.
157. Mohanna S. et al. Lymphangioma-like Kaposi's sarcoma: report of four cases and review. In: *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006, vol. 20, p. 999-1032.

158. Monnier D. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a population-based cancer registry descriptive study of 66 consecutive cases diagnosed between 1982 and 2002. In: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006, vol.10, issue 10, p. 1237-1242.
159. Montagnino G. et al. Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in kidney transplant patients: report of 13 cases. In: *Am J Nephrol*. 1994, vol. 14, p. 121–126.
160. Mortier L. New breakthroughs in Oncodermatology. In: *Ann Dermatol Venereol*. 2010, vol. 137 suppl. 4, p. 158-164.
161. Muller R., Hajdu S., Brennan M. Lymphangiosarcoma associated with chronic filarial infections. In: *Cancer*, 1987, vol. 59, p. 179-183.
162. Nakanishi G. et al. A novel fusion gene of collagen type I alpha 1 (exon 31) and platelet-derived growth factor B-chain (exon 2) in DFSP. In: *Eur J Dermatol* 2007, vol.17 (3), p. 217-219.
163. Nayler S. et al. Pleomorphic Kaposi's sarcoma: Characterisation of an under-recognised variant of Kaposi's sarcoma. In: *Mod Pathol*. 2000, vol. 13, p.13A.
164. Nishio J. et al. Supernumerary ring chromosome in Bednar tumor (pigmented DFSP) composed of interspersed sequences from chromosomes 17 and 22: a fluorescence in situ hybridization and comparative genomic hybridization analysis. In: *Genes Chromosomes Cancer*. 2001, vol.30, p. 305–309.
165. Nitta Y. et al. Phenotype of tumor lymphatic vessels is a prognostic factor in human tongue squamous cell carcinoma. In: *Oncol Lett*. 2011, vol. 2(1), p. 79-83.
166. Nonogaki S. et al. Markers of vascular differentiation, proliferation and tissue remodeling in juvenile nasopharyngeal angiofibromas. In: *Exp Ther Med*. 2010, vol. 1(6), p. 921-926.
167. Ohsawa M. et al. Use of immunohistochemical procedures in diagnosing angiosarcoma. In: *Cancer*, 1995, vol. 75, p. 2867-2874.
168. Pantanowitz L. et al. Histological characterization of regression is acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma. In: *J Cutan Pathol*. 2004, vol. 31, p. 26–34.
169. Pantanowitz L. et al. Matrix metalloproteinases in the progression and regression of Kaposi's sarcoma. In: *J Cutan Pathol*. 2006, vol. 33, p. 793–798.
170. Pantanowitz L., Duke W. Lymphoedematous variants of Kaposi's sarcoma. In: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008, vol. 22, p. 118–120.
171. Pantanowitz L., Dezube B. Kaposi's sarcoma: progression, exacerbation and regression. In: *Cancer Research Journal*. 2008, vol.2, p.111-121.
172. Pantanowitz L., Duke W. Intravascular lesions of the hand. In: *Diagn Pathol*. 2008, vol.3, p. 24.

173. Parham D., Fisher C. Angiosarcomas of the breast developing postradiotherapy. In: *Histopathology*. 1997, vol. 31, p. 189-195.
174. Parham D., Reynolds A., Webber B. Use of monoclonal antibody 1H1, anticortactin, to distinguish normal and neoplastic smooth muscle cells: comparison with anti-alpha-smooth muscle actin and antimuscle-specific actin. In: *Hum Pathol*. 1995, vol. 26, p. 776-783.
175. Parker T., Zitelli J. Surgical margins for the excision of dermatofibromasarcoma protuberans. In: *J Am Acad Dermatol*. 1995, vol. 32, p. 233 – 236.
176. Parkin D. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. In: *Int J Cancer*. 2006, vol. 118, p. 3030–3044.
177. Parra R. et al. Regression of invasive AIDS-related Kaposi's sarcoma following antiretroviral therapy. In: *Clin Infect Dis*. 1998, vol. 26, p. 218–219.
178. Penn I. Secondary neoplasms as a consequence of transplantation and cancer therapy. In: *Cancer Detect Prev*. 1988, vol. 12, p. 39–57.
179. Pisters P., Weiss M., Maki R. Soft-Tissue Sarcomas. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. In: *Medical, Surgical & Radiation Oncology*, 2011.
180. Pol R. Leiomyosarcoma arising in a small pox scar. In: *World J Surg Oncol*. 2012, vol.10, p.148.
181. Price V. et al. Imatinib mesylate: an attractive alternative in young children with large, surgically challenging dermatofibrosarcoma protuberans. In: *Pediatr Blood Cancer*. 2005, vol. 44, p. 511-515.
182. Prost-Squarcioni C., Heller M., Freitag S. Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. In: *Ann Dermatol Venereol*. 2005, vol. 132, p. 8S5-48.
183. Ramakrishnan V. et al. Atypical dermatofibrosarcoma protuberans in the breast. In: *Breast J* 2005, vol. 11, p. 217-218.
184. Ramdial P. et al. Lymphedematous HIV-associated Kaposi's sarcoma. In: *J Cutan Pathol*. 2006, vol. 33, p. 474–481.
185. Ramirez J., Laskin W., Guirart J. Lymphangioma-like Kaposi sarcoma. In: *J Cutan Pathol*. 2005, vol. 32, p. 286–292.
186. Ratner D. et al. Mohs micrographic surgery for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. In: *J Am Acad Dermatol*. 1997, vol. 37, p. 600–613.
187. Reinhold U. et al. Attitudes and recommendation on vitamin D and impact on sun protection practices among German general practitioners evaluated by the network of dermato-oncologists. In: *Oncol Lett*. 2012, vol. 4(6), p.1392-1396.
188. Reis-Filho J. et al. Pediatric pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor): case report and review of the literature. In: *Pathol Res Pract*. 2002, vol. 198, p. 621-626.

189. Ren S. et al. D2-40: an additional marker for myoepithelial cells of breast and the precaution in interpreting tumor lymphovascular invasion. In: *Int J Clin Exp Pathol.* 2011, vol. 4(2), p.175-182.
190. Rogers G. Hair follicle differentiation and regulation. In: *Int J Dev Biol.* 2004, vol. 48, p. 163-170.
191. Roizman B. New viral footprints in Kaposi's sarcoma. In: *N Engl J Med.* 1995, vol. 332, p. 1227–1228.
192. Roses D. et al. Surgical treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. In: *Gynecol Obstet.* 1986, vol. 162, p. 449–552.
193. Ross R. Kaposi's sarcoma in California. In: *J Natl Cancer Inst* 1985, vol. 75, p. 1011–1015.
194. Rouhani P. et al. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S. In: *Cancer*, 2008, vol. 113, issue 3, p. 616-627.
195. Ruocco V., Schwartz R., Ruocco E. Lymphedema: an immunologically vulnerable site for development of neoplasms. In: *J Am Acad Dermatol.* 2002, vol. 47, p. 124-127.
196. Rutgers E. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment and prognosis. In: *Eur J Surg Oncol.*, 1992, vol. 18(3), p. 241-248.
197. Sanguenza O., Requena L. Malignant neoplasms. Kaposi's sarcoma. In: *Pathology of vascular skin lesions. Clinicopathologic correlations.* Humana Press, New Jersey, 2003, p. 217–235.
198. Sathyakumar S. et al. Images in HIV/AIDS. Elephantiasis nostras verrucosa secondary to Kaposi sarcoma: a rare case. In: *AIDS Read.* 2008, vol. 18, p. 81–82.
199. Satta R. et al. Anaplastic transformation of classic Kaposi's sarcoma: clinicopathological study of five cases. In: *Br J Dermatol.* 2001, vol. 145, p. 847–849.
200. Schneidman D., Belizaire R., Mark R. Arsenic exposure following by the development of dermatofibrosarcoma protuberans. In: *Cancer.* 1986, vol. 58(7), p. 1585-1587.
201. Schwartz R. et al. Ecchymotic Kaposi's sarcoma. In: *Cutis.* 1995, vol. 56, p. 104–106.
202. Schwartz R. et al. Keloidal Kaposi's sarcoma. In: *Dermatology.* 1994, vol. 189, p. 271–274.
203. Schwartz R. Kaposi's sarcoma: an update. In: *J Surg Oncol.* 2004, vol. 87, p. 146–151.
204. Sibaud V. et al. Dermatologic adverse events of the new targeted anticancer therapies used in oncodermatology. In: *Ann Chir Plast Esthet.* 2012, vol. 57(2), p.106-113.
205. Sirvent N. Genetics of DFSP family of tumors: from ring chromosomes to tyrosine kinase inhibitor treatment. In: *Genes Chromos Cancer.* 2003, vol. 37, p. 1-19.

206. Sjoblom T. et al. Growth inhibition of dermatofibrosarcoma protuberans tumors by the platelet-derived growth factor receptor antagonist STI571 through induction of apoptosis. In: *Cancer Res.* 2001, vol. 61, p. 5778-5783.

207. Snow S. et al. Dermatofibrosarcoma Protuberans: A Report on 29 patients treated by Mohs micrographic surgery with long-term follow-up. In: *Cancer.* 2004, vol. 101, p. 28–38.

208. Snyder R. Telangiectatic Kaposi's sarcoma. Occurrence in a patient with thymoma and myasthenia gravis receiving long-term immunosuppressive therapy. In: *Arch Dermat.* 1982, vol. 118, p. 1020–1021.

209. Sondak V. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: what is the best surgical approach? In: *Surg Oncol.* 1999, vol. 8, p. 183–189.

210. Stojadinovic A. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. In: *Ann Surg Oncol.* 2000, vol. 7, p. 696–704.

211. Storm H. *Cancers of soft tissues.* Division for Cancer Epidemiology, Danish Cancer Society, Copenhagen, 2007.

212. Suit H. et al. Radiation in management of patients with dermatofibrosarcoma protuberans. In: *J Clin Oncol.* 1996, vol. 14, p. 2365–2369

213. Swan M. et al. Late recurrence of dermatofibrosarcoma protuberans in the female breast: a case report. In: *Br J Plast Surg.* 2005, vol. 58, p. 84-87.

214. Szollosi Z. et al. Transformed dermatofibrosarcoma protuberans: real time polymerase chain reaction detection of COL1A1–PDGFB fusion transcripts in sarcomatous areas. In: *J Clin Pathol.* 2007, vol. 60, p. 190–194.

215. Szollosi Z., Nemes Z. Transformed dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological study of eight cases. In: *J Clin Pathol.* 2005, vol. 58, p. 751–756.

216. Terrier-Lacombe M. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans, giant cell fibroblastoma, and hybrid lesions in children: a study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. In: *Am J Surg Pathol.* 2003, vol. 27, p. 27-39.

217. Thornton S. et al. Childhood dermatofibrosarcoma protuberans: role of preoperative imaging. In: *J Am Acad Dermatol.* 2005, vol. 53, p. 76-83.

218. Touloumi G. et al. The epidemiologic profile of Kaposi's sarcoma in Greece prior to and during the AIDS era. In: *Int J Cancer.* 1997, vol. 70, p. 538–541.

219. Trattner A. et al. The appearance of Kaposi sarcoma during corticosteroid therapy. In: *Cancer.* 1993, vol. 72, p. 1779–1783.

220. Tumer G., Castilla C., Lambert W. It's not just who you are, it's also where you are: the cutaneous leiomyosarcoma dilemma. In: *Skinmed.* 2012, vol. 10 (1), p. 40-41.

221. *United States Cancer Statistics: 2004 incidence and mortality.* U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; National Cancer Instit., 2007.

222. Urquhart J., Uzieblo A., Kohler S. Detection of HHV-8 in pyogenic granuloma-like Kaposi sarcoma. In: *Am J Dermatopathol.* 2006, vol. 28, p. 317–321.
223. Van der Rest M. Collagen family of proteins. In: *FASEB J.* 1991, vol. 5, p. 2814-2823.
224. Weinstein J. et al. Congenital dermatofibrosarcoma protuberans: variability in presentation. In: *Arch Dermatol.* 2003, vol. 139, p. 207-211.
225. Weiss R. et al. Human herpesvirus type 8 and Kaposi's sarcoma. In: *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1998, vol. 23, p. 51–54.
226. Weiss S., Goldblum J. Fibrohistiocytic tumors of intermediate malignancy. In: *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*, 4th ed. St Louis: Mosby, 2001, p. 491-534.
227. Weiss S., Goldblum J. Malignant fibrohistiocytic tumors. In: *Weiss SW, Goldblum JR, eds. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*, 4th ed. St Louis: Mosby, 2001, p. 535–570.
228. Weiss S, Goldblum J. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*, 5th edn. Philadelphia, PA: Mosby, Elsevier, 2007.
229. Wit F. et al. Regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma associated with clearance of human herpesvirus-8 from peripheral blood mononuclear cells following initiation of antiretroviral therapy. In: *AIDS.* 1998, vol. 12, p. 218–219.
230. Wrotnowski U., Cooper P., Shmookler B. Fibrosarcomatous change in dermatofibrosarcoma protuberans. In: *Am J Surg Pathol.* 1998, vol. 12, p. 287–293.
231. Wysocki A. Skin anatomy, physiology, pathophysiology. In: *Nurs Clin North Am.* 1999, vol. 34(4), p. 777-797.
232. Zahm S., Fraumeni J. The epidemiology of soft tissue sarcoma. In: *Semin Oncol.* 1997, vol. 24, p. 504–514.
233. Zen H., Choti M. Angiosarcoma. In: *Cutaneous Oncology.* 1998, p. 861-872.
234. Ziegler J., Katongole-Mbidde E. Kaposi's sarcoma in childhood: an analysis of 100 cases from Uganda and relationship to HIV infection. In: *Int J Cancer.* 1996, vol. 65, p. 200–203.

ANEXA 1

Caracteristici epidemiologice și clinice ale pacienților cu TCOM

Tabelul A 1.1. Repartizarea tipurilor histologice ale tumorilor cutanate maligne diagnosticate în perioada 2004 – 2010 (abs., %, ‰)

Tip histologic	2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		Total	
	nr	%em	nr	%era	nr	%em	nr	%era	nr	%em	nr	%era	nr	%em	nr	%em
Dermatofibrosarcom	4	2,67±12,1	5	33,3±42,1	5	29,4±11,0	6	31,6±10,7	6	31,6±10,7	7	33,3±10,3	7	30,4±10,3	40	31,0±4,1
%000	0,11	0,14	7	46,6±12,9	3	47,6±12,1	8	42,1±11,3	8	42,1±11,3	9	42,9±10,3	10	43,3±10,3	57	44,2±4,3
Sarcom Kaposi	7	46,7±12,9	7	46,6±12,9	3	47,6±12,1	8	42,1±11,3	8	42,1±11,3	9	42,9±10,3	10	43,3±10,3	57	44,2±4,3
%000	0,19	0,19	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	1,6	1,6
Angiosarcom	1	6,65±6,4	1	6,7±6,4	1	5,9±5,7	1	5,3±5,1	1	5,3±5,1	1	4,8±4,6	1	4,3±4,2	7	5,4±2,0
%000	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,15	0,15
Lentiginosarcom	1	6,65±6,4	1	6,7±6,4	1	5,9±5,7	2	10,5±7,0	2	10,5±7,0	2	9,3±6,4	2	8,7±6,5,9	11	8,5±2,4
%000	0,03	0,03	0,03	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,3	0,3	
Fibrosarcom	2	13,3±8,8	1	6,7±6,4	2	11,8±7,8	2	10,5±7,0	2	10,5±7,0	2	9,3±6,4	3	15,0±7,0	14	10,9±2,7
%000	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,08	0,08	0,35	0,35	
TOTAL Tumorii mezenchimale	15	100	15	100	17	100	19	100	15	100	21	100	23	100	129	100
%000	0,42	0,42	0,47	0,47	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,64	0,64	3,60	3,60	
Carcinom pavimentos	82	23,8±2,2	85	24,1±2,3	52	24,9±2,2	94	25,6±2,2	90	24,2±2,2	107	25,3±2,1	104	24,7±2,1	655	24,8±0,3
Carcinom bazocelular	25,6	73,9±2,3	254	73,0±2,3	258	72,6±2,3	262	71,4±2,4	273	73,1±2,3	303	71,8±2,2	304	72,0±2,1	1919	72,3±0,3
Carcinom Metapatic	3	0,9±0,5	2	0,6±0,4	4	1,1±0,5	5	1,4±0,6	4	1,1±0,5	5	1,2±0,5	6	1,4±0,6	29	1,1±0,2
Carcinom aneplaziccutane	5	1,4±0,6	6	1,7±0,7	5	1,4±0,6	6	1,6±0,6	6	1,6±0,6	7	1,7±0,6	8	1,8±0,6	43	1,6±0,2
TOTAL Tumorii epiteliale	346	100	348	100	359	100	367	100	373	100	422	100	423	100	2646	100
%000	9,59	9,65	10,28	10,28	10,28	10,28	10,28	10,28	10,41	11,83	11,83	11,84	11,84	73,84	73,84	
Tumorii melanocitare	86	100	92	100	95	100	98	100	102	100	107	100	105	100	695	100
%000	2,38	2,56	2,65	2,73	2,65	2,73	2,73	2,84	2,92	2,98	2,98	2,92	2,92	19,1	19,1	
Tumorii neuroectodermale	-	-	-	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	5	5	
%000	-	-	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,14	0,14	
TOTAL Tumorii non-mezenchimale	432	100	440	100	455	100	466	100	475	100	530	100	528	100	3336	100
%000	12,0	12,3	12,9	13,0	13,0	13,3	13,3	13,3	14,8	14,8	14,8	14,8	14,8	93,1	93,1	
TOTAL Tumorii cutanate maligne	447	100	455	100	482	100	485	100	494	100	551	100	551	100	3465	100
%000	12,4	12,6	13,4	13,4	13,5	13,5	13,5	13,8	13,8	15,4	15,4	15,4	15,4	96,7	96,7	

Tabelul A 1.2. Dinamica incidenței și sporul de creștere al tumorilor cutanate maligne diagnosticate în perioada 2004 – 2010
(abs., %^{ooo}, %)

Tipul histologic	2004			2010			Sporul (%) de creștere	Media perioadei 2004-2010		
	abs	% ^{ooo}	% ± m	abs	% ^{ooo}	% ± m		abs	% ^{ooo}	% ± m
	• Dermatofibrosarcom	4	0,11	26,7±12,1	7	0,19		30,4±10,3	+75,0	6
• Sarcom Kaposi	7	0,19	46,7±12,9	10	0,3	43,5±10,3	+42,8	8	0,24	42,1±11,3
• Angiosarcom	1	0,03	6,55±6,4	1	0,03	4,3±4,2	0	1	0,02	5,3±5,1
• Leiomiomasarcom	1	0,03	6,55±6,4	2	0,06	8,7±5,9	+100	2	0,04	10,5±7,0
• Fibrosarcom	2	0,06	13,3±8,8	3	0,08	13,0±7,0	+50	2	0,04	10,5±7,0
Total tumori mezenchimale	15	0,42	100	23	0,64	100	+53,3	19	0,5	100
• Carcinom pavimentos	82	2,2	23,8±2,2	104	2,9	24,7±2,1	+26,8	94	2,6	24,8±2,2
• Carcinom bazocelular	256	7,1	73,9±2,3	304	8,5	72,0±2,1	+18,8	274	7,7	72,5±2,2
• Carcinom metatipic	3	0,1	0,9±0,5	6	0,2	1,4±0,6	+100,0	4	0,11	1,1±0,5
• Carcinom ale anexelor cutanate	5	0,2	1,4±0,6	8	0,2	1,9±0,6	+60,0	6	0,17	1,6±0,6
Total tumori epiteliale	346	9,6	100	422	11,8	100	+22,0	378	10,6	100
<i>Tumori melanocitare</i>	86	2,4	100	105	2,9	100	+22,1	98	2,7	100
<i>Tumori neuroectodermale</i>	-	-	-	1	0,03	100	0	1	0,02	100
Total tumori maligne non-mezenchimale	432	12,0	100	528	14,7	95,8±0,8	+22,2	480	13,3	100
TOTAL tumori maligne	447	12,4	100	551	15,4	100	+23,3	495	13,8	100

Tabelul A 1.3. Repartizarea anuală a tumorilor cutanate de origine mezenchimală benigne (abs., %, ‰)

Tumor Anul	Fibrom		Dermatofibrom		Angiofibrom		Lipom		Fibrolipom		Hemangiom		Alte tipuri		TOTAL	
	nr	%±m	nr	%±m	nr	%±m	nr	%±m	nr	%±m	nr	%±m	nr	%±m	nr	%±m
2004	6	10,5±4,1	56	10,4±1,3	2	11,8±7,8	3	12,5±6,7	3	10,7±5,8	101	11,4±1,0	3	11,1±6,0	174	11,0±0,8
%000	0,17		1,6		0,06		0,08		0,08		2,8		0,08		4,9	
2005	7	12,3±4,3	72	13,4±1,5	1	5,9±5,7	2	8,3±5,6	2	7,1±4,9	112	12,6±1,1	3	11,1±6,0	199	12,6±0,8
%000	0,19		2,0		0,03		0,06		0,06		3,1		0,08		5,6	
2006	8	14,0±4,6	76	14,1±1,5	2	11,8±7,8	3	12,5±6,7	4	14,3±6,6	123	13,9±1,2	4	14,8±6,8	220	14,0±0,8
%000	0,22		2,12		0,05		0,08		0,11		3,5		0,11		6,1	
2007	8	14,0±4,6	77	14,3±1,5	2	11,8±7,8	3	12,5±6,7	5	17,8±7,2	130	14,6±1,2	3	11,1±6,0	228	14,4±0,9
%000	0,22		2,1		0,06		0,08		0,14		3,6		0,08		6,4	
2008	9	15,8±4,8	84	15,6±1,6	3	17,6±9,2	4	16,7±7,6	4	14,3±6,6	135	15,2±1,2	4	14,8±6,8	243	15,4±0,9
%000	0,3		2,3		0,08		0,11		0,11		3,8		0,11		6,9	
2009	9	15,8±4,8	84	15,6±1,6	4	23,5±10,3	4	16,7±7,6	5	17,9±7,2	139	15,7±1,2	5	18,5±7,4	250	15,8±0,9
%000	0,3		2,3		0,11		0,11		0,14		3,9		0,14		7,0	
2010	10	17,6±5,0	89	16,6±1,7	3	17,6±9,2	5	20,8±8,3	5	17,9±7,2	148	16,6±1,3	5	18,5±7,4	265	16,8±0,9
%000	0,3		2,5		0,08		0,14		0,14		4,1		0,14		7,4	
Total	57	100	538	100	17	100	24	100	28	100	888	100	27	100	1579	100
%000	1,7		15,0		0,47		0,67		0,78		24,8		0,75		44,3	

Tabelul A 1.4. Dinamica incidenței și sporului de creștere a tumorilor cutanate de origine mezenchimală benigne (abs., %, %ooo)

Tip histologic	2004			2010			Sporul de creștere			Media perioadei 2004-2010		
	abs	%±m	%ooo	abs	%±m	%ooo	abs	%±m	%ooo	abs	%±m	%ooo
Fibrom	6	3,45±1,4	0,17	10	3,8±4,2	0,3	+66,6			8	3,6±1,2	0,2
Dermatofibrom	56	32,2±3,5	1,6	89	33,6±2,9	2,5	+59,0			77	34,2±3,2	2,1
Angiofibrom	2	1,15±0,8	0,06	3	1,1±0,6	0,08	+50,0			2	0,9±0,6	0,07
Lipom	3	1,7±1,0	0,08	5	1,9±0,8	0,14	+66,6			3	1,3±0,7	0,1
Fibrolipom	3	1,7±1,0	0,08	5	1,9±0,8	0,14	+66,6			4	1,8±0,8	0,1
Hemangiom	101	58,1±3,7	2,8	148	55,8±3,0	4,1	+46,5			127	56,4±3,3	3,6
Alte tipuri	3	1,7±1,0	0,08	5	1,9±0,8	0,14	+66,6			4	1,8±0,8	0,1
Total	174	100	4,9	265	100	7,4	+52,3			225	100	6,3

Tabelul A 1.5. Repartizarea tumorilor cutanate de origine mezenchimală benigne conform sexului (abs., %)

Tumori	Fibrom		Dermatofibrom		Angiofibrom		Lipom		Fibrolipom		Hemangiom		Alte tipuri		TOTAL	
	nr	%±m	nr	%±m	nr	%±m	nr	%±m	nr	%±m	nr	%±m	nr	%±m	nr	%±m
Bărbați	23	40,4±6,5	165	30,7±2,0	10	58,8±11,9	3	12,5±6,7	6	21,4±7,7	382	43,0±1,7	10	37,0±9,3	599	37,9±1,7
Femei	34	59,6±6,5	373	69,3±2,0	7	41,2±11,9	21	87,5±6,7	22	78,6±7,7	506	57,0±1,7	17	63,0±9,3	980	62,1±1,8
T		2,088		13,647		1,051		7,915		5,252		5,823		1,969		5,623
P		<0,05		<0,001		<0,5		<0,01		<0,001		<0,001		<0,05		<0,001
Total	57	100	538	100	17	100	24	100	28	100	888	100	27	100	1579	100

Tabelul A 1.6. Repartizarea tumorilor cutanate de origine mezenchimală benigne conform grupelor de vârstă (abs., %)

Tumori	Fibrom		Dermato fibrom		Angio fibrom		Lipom		Fibro lipom		Hema- ngiom		Alte tipuri		TOTAL	
	nr	%em	nr	%em	nr	%em	nr	%em	nr	%em	nr	%em	nr	%em	nr	%em
Ani < 19	12	21,1±5,4	68	12,6±1,4	1	5,9±5,7	3	12,5±6,7	3	10,7±5,8	84	9,4±1,0	2	7,4±5,0	173	11,0±0,8
20-29 ani	9	15,8±4,8	105	19,5±1,7	3	17,6±9,2	3	12,5±6,7	4	14,3±6,6	93	10,5±1,0	3	11,1±6,0	220	13,9±0,9
30-39	10	17,5±5,0	99	18,4±1,6	4	23,5±10,3	3	12,5±6,7	4	14,3±6,6	108	12,2±1,1	3	11,1±6,0	231	14,6±0,9
40-49	9	15,8±4,8	84	15,6±1,6	3	17,6±9,2	4	16,7±7,6	3	10,7±5,8	116	13,1±1,1	5	18,5±7,5	224	14,2±0,9
50-59	9	15,8±4,8	98	18,2±1,7	2	11,8±7,8	3	12,5±6,7	3	10,7±5,8	122	13,7±1,2	4	14,8±6,8	241	15,3±0,9
60-69	8	14,0±4,6	58	10,8±1,3	2	11,8±7,8	3	12,5±6,7	4	14,3±6,6	130	14,6±1,2	3	11,1±6,0	208	13,2±0,8
70-79	-	-	26	4,8±0,9	2	11,8±7,8	2	8,3±5,6	3	10,7±5,8	120	13,3±1,1	4	14,8±6,8	157	9,9±0,7
80 și >	-	-	-	-	-	-	3	12,5±6,7	4	14,3±6,6	115	13,0±1,1	3	11,1±6,0	125	7,9±0,7
Total	57	100	538	100	17	100	24	100	28	100	888	100	27	100	1579	100

Tabelul A 1.7. Repartizarea anuală a TCOM maligne in perioada 2004-2010 (abs., %, %ooo)

Tip histologic	Fibrosarcom		Dermatofibro sarcom		Leiomiomasarcom		Angiosarcom		Sarcom Kaposi		TOTAL	
	abs.	% \pm m	abs.	% \pm m	abs.	% \pm m	abs.	% \pm m	abs.	% \pm m	abs.	% \pm m
Anul												
2004	2	14,3 \pm 9,3	4	10,0 \pm 4,7	1	9,1 \pm 8,6	1	14,3 \pm 13,2	7	12,3 \pm 4,3	15	11,6 \pm 2,8
%ooo	0,06		0,11		0,03		0,03		0,19		0,42	
2005	1	7,1 \pm 6,9	5	12,5 \pm 5,2	1	9,1 \pm 8,6	1	14,3 \pm 13,2	7	12,3 \pm 4,3	15	11,6 \pm 2,8
%ooo	0,03		0,14		0,03		0,03		0,19		0,42	
2006	2	14,3 \pm 9,3	5	12,5 \pm 5,2	1	9,1 \pm 8,6	1	14,3 \pm 13,2	8	14,0 \pm 4,6	17	13,2 \pm 2,9
%ooo	0,06		0,14		0,03		0,03		0,22		0,5	
2007	2	14,3 \pm 9,3	6	15,0 \pm 5,6	2	18,2 \pm 11,6	1	14,3 \pm 13,2	8	14,0 \pm 4,6	19	14,7 \pm 3,1
%ooo	0,06		0,16		0,06		0,03		0,22		0,5	
2008	2	14,3 \pm 9,3	6	15,0 \pm 5,0	2	18,2 \pm 11,6	1	14,3 \pm 13,2	8	14,0 \pm 4,6	19	14,7 \pm 3,1
%ooo	0,06		0,17		0,06		0,03		0,22		0,5	
2009	2	14,3 \pm 9,3	7	17,5 \pm 6,0	2	18,2 \pm 11,6	1	14,3 \pm 13,2	9	15,8 \pm 4,8	21	16,3 \pm 3,2
%ooo	0,06		0,19		0,06		0,03		0,3		0,6	
2010	3	21,4 \pm 10,9	7	17,5 \pm 6,0	2	18,2 \pm 11,6	1	14,3 \pm 13,2	10	17,5 \pm 5,0	23	17,8 \pm 3,4
%ooo	0,08		0,19		0,06		0,03		0,3		0,64	
Total:	14	100	40	100	11	100	7	100	57	100	129	100
%ooo	0,39		1,1		0,3		0,19		1,6		3,6	

Tabelul A 1.8. Repartizarea TCOM maligne conform sexului și tipului histologic (abs., %)

Tip histologic	Fibrosarcom		Dermatofibro sarcom		Leiomiomasarcom		Angiosarcom		Sarcom Kaposi		TOTAL	
	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m
Sex												
Bărbați	9	64,3±12,8	24	60,0±7,7	6	54,5±15,0	2	28,6±17,0	24	42,1±6,5	65	50,4±4,4
Femei	5	35,7±12,8	16	40,0±7,7	5	45,5±15,0	5	71,4±17,0	33	57,9±6,5	64	49,6±4,4
t		1,57		1,83		0,424		1,78		1,72		0,129
P		<0,05		<0,05		<0,05		<0,05		<0,05		>0,5
Total	14	100	40	100	11	100	7	100	57	100	129	100

Tabelul A 1.9. Repartizarea TCOM maligne conform grupelor de vârstă și tipului histologic (abs., %)

Tumori	Fibrosarcom		Dermatofibrosar.		Leiomiomasar.		Angiosarcom		Sarcom Kaposi		TOTAL	
	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m
Vârsta												
< 19 ani	2	14,3±9,3	2	5,0±3,4					2	3,5±2,4	6	4,6±1,8
20-29	2	14,3±9,3	3	7,5±4,2			1	14,3±13,2	2	3,5±2,4	8	6,2±2,1
30-39	2	14,3±9,3	2	5,0±3,4	1	9,1±8,7	1	14,3±13,2	2	3,5±2,4	8	6,2±2,1
40-49	2	14,3±9,3	13	32,5±7,4	2	18,2±11,6			4	7,0±3,4	21	16,3±3,3
50-59	2	14,3±9,3	9	22,5±6,6	3	27,3±13,4	1	14,3±13,2	15	26,3±5,8	30	23,3±3,7
60-69	2	14,3±9,3	8	20,0±6,3	2	18,2±11,6	4	57,1±18,7	11	19,3±5,2	27	20,9±3,6
70 și >	2	14,3±9,3	3	7,5±4,2	3	27,3±13,4			21	36,8±6,4	29	22,5±3,7
Total	14	100	40	100	11	100	7	100	57	100	129	100

Tabelul A 1.10. Repartizarea pacienților cu TCOM maligne conform mediului de proveniență (abs., %, %000)

Tip histologic	Fibrosarcom		Dermatofibro sarcom		Leiomiomasarcom		Angiosarcom		Sarcom Kaposi		TOTAL	
	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m
Mediul de proveniență												
Urban	4	28,6±12,0	8	20,0±6,3	3	27,3±13,4	2	28,6±17,0	12	21,1±5,4	29	22,5±3,7
Rural	10	71,4±12,0	32	80,0±6,3	8	72,7±13,4	5	71,4±17,0	45	78,9±5,4	100	77,5±3,7
t		2,52		6,73		2,39		1,78		7,57		10,51
P		<0,05		<0,01		<0,05		<0,05		<0,01		<0,01
Total	14	100	40	100	11	100	7	100	57	100	129	100

Tabelul A 1.11. Repartizarea pacienților cu TCOM maligne conform zonelor economico-geografice ale R. Moldova (abs., %)

Tip histologic	Zona Nord		Zona Centru		Zona Sud		Total	
	abs	%±m	abs	%±m	abs	%±m	abs	%±m
Fibrosarcom	4	11,4±5,3	6	10,0±3,8	4	11,8±5,5	14	10,9±2,7
Dermatofibrosarcom	9	25,7±7,3	23	38,4±6,2	8	23,5±7,2	40	31,0±4,1
Leiomiomasarcom	6	17,2±6,3	2	3,3±2,3	3	8,8±4,8	11	8,5±2,4
Angiosarcom	3	8,6±4,7	2	3,3±2,3	2	5,9±4,0	7	5,4±2,0
Sarcom Kaposi	13	37,1±8,1	27	45,0±6,4	17	50,0±8,5	57	44,2±4,3
Total	35	100	60	100	34	100	129	100
	27,1%		46,5%		26,4%		100%	

Tabelul A 1.1.2. Repartizarea tipurilor histologice ale TCOM benigne conform localizării anatomice (abs., %)

Tip histologic Localizare	Fibrom		Dermato fibrom		Angio fibrom		Lipom		Fibro lipom		Hema- ngrom		Alte tipuri		TOTAL	
	abs	%±m	abs	%±m	abs	%±m	abs	%±m	abs	%±m	abs	%±m	abs	%±m	abs	%±m
Cap și gât	16	28,0± 6,0	86	16,0± 1,5	8	47,1± 12,1	5	20,8± 8,3	-	-	260	29,3± 1,5	4	14,8± 6,8	379	24,0± 1,1
Pattea anterioară a toracelui și peretele abdominal	5	8,8± 3,7	91	16,9± 1,5	-	-	4	16,7± 1,6	5	17,9± 7,2	143	16,1± 1,2	5	18,5± 7,5	253	16,0± 0,9
Pattea posteroară a toracelui	14	24,6± 5,7	94	17,5± 1,5	-	-	4	16,7± 1,6	3	10,7± 5,8	139	15,7± 1,2	3	11,1± 6,0	257	16,3± 0,9
Membre superioare	7	12,3± 4,3	78	14,5± 1,4	4	23,5± 10,3	3	12,5± 6,8	7	25,0± 8,1	178	20,0± 1,3	6	22,2± 8,0	283	17,9± 0,9
Membre inferioare	14	24,6± 5,7	161	29,9± 1,8	5	29,4± 11,1	8	33,3± 9,6	11	39,3± 9,2	147	16,5± 1,2	5	18,5± 7,5	351	22,2± 1,0
Leziuni multiple	1	1,7± 1,7	28	5,2± 0,9	-	-	-	-	2	7,1± 4,9	21	2,4± 0,5	4	14,8± 6,8	56	3,5± 0,5
Total	57	100	538	100	17	100	24	100	28	100	888	100	27	100	1579	100
%		3,6 ±0,5		34,1± 1,2		1,1± 0,3		1,5± 0,3		1,8± 0,3		56,2± 1,2		1,7± 0,3		

Tabelul A 1.1.3. Repartizarea TCOM maligne conform localizării anatomice (abs., %)

Tip histologic	Fibrosarcom		Dermatofibro sarcom		Leiomiomasarcom		Angiosarcom		Sarcom Kaposi		TOTAL	
	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m
Localizarea												
Cap și gât	1	7,1±6,9	8	20,0±6,3	4	36,4±14,5	-	-	5	8,8±3,7	18	13,9±3,1
Partea anterioară a toracelui și partea abdominală	-	-	8	20,0±6,3	1	9,1±8,7	-	-	3	5,2±2,9	12	9,3±2,5
Partea posterioară a toracelui	3	21,4±10,9	9	22,5±6,6	-	-	1	14,3±13,2	-	-	13	10,1±2,6
Membre superioare	6	42,9±13,2	7	17,5±6,0	1	9,1±8,7	1	14,3±13,2	5	8,8±3,7	20	15,5±3,2
Membre inferioare	4	28,6±12,0	8	20,0±6,3	5	45,4±15,0	5	71,4±17,0	24	42,1±6,5	46	35,7±4,2
Leziuni multiple	-	-	-	-	-	-	-	-	20	35,1±6,3	20	15,5±3,2
Total	14	100	40	100	11	100	7	100	57	100	129	100

Tabelul A 1.1.4. Repartizarea TCOM maligne conform dimensiunilor (abs., %)

Tip histologic	Fibrosarcom		Dermatofibro sarcom		Leiomiomasarcom		Angiosarcom		Sarcom Kaposi		TOTAL	
	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m
Dimensiuni (cm)												
0-2	1	7,1±6,9	7	17,5±6,0	3	27,3±13,4	1	14,3±13,2	36	63,2±6,4	48	37,2±4,2
2-5	5	35,7±12,8	17	42,5±7,8	4	36,3±14,5	3	42,8±18,7	17	29,8±6,1	46	35,6±4,2
5-8	4	28,6±12,1	13	32,5±7,4	2	18,2±11,6	2	28,6±17,1	4	7,0±3,4	25	19,4±3,5
> 8	4	28,6±12,1	3	7,5±4,2	2	18,2±11,6	1	14,3±13,2	-	-	10	7,8±2,4
Total	14	100	40	100	11	100	7	100	57	100	129	100

Tabelul A 1.15. Repartizarea TCOM maligne în dependență de durata de la apariția primelor simptome până la adresarea la medic (abs., %)

Tumor	Fibrosarcom		Dermatofibrosa		Leiomiocarcom		Angiosarcom		Sarcom Kaposi		TOTAL	
	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m
Durata												
0-2 luni	2	14,3±9,4	4	10,0±4,7	3	27,3±13,4	3	42,8±18,7	14	24,6±5,7	26	20,2±3,5
2-6 luni	3	21,4±11,0	7	17,5±6,0	2	18,2±11,6	1	14,3±13,2	18	31,6±6,2	31	24,0±3,8
6-12 luni	6	42,9±13,2	6	15,0±5,6	1	9,1±8,7	2	28,6±17,1	6	10,5±4,1	21	16,3±3,3
1-2 ani	3	21,4±11,0	6	15,0±5,6	3	27,3±13,4	1	14,3±13,2	6	10,5±4,1	19	14,7±3,1
2-5 ani	-	-	9	22,5±6,6	1	9,1±8,7	-	-	8	14,0±4,6	18	14,0±3,1
5 și > ani	-	-	8	20,0±6,3	1	9,1±8,7	-	-	5	8,8±3,7	14	10,9±2,7
Total:	14	100	40	100	11	100	7	100	57	100	129	100

Tabelul A 1.16. Repartizarea pacienților cu TCOM maligne în dependență de instituția medicală la care s-a efectuat tratamentul chirurgical inițial

Tip histologic	Fibrosarcom		Dermatofibrosa		Leiomiocarcom		Angiosarcom		Sarcom Kaposi		TOTAL	
	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m
Instituția medicală												
IMSP IO	8	57,1±13,2	28	70,0±7,2	9	81,8±11,6	6	85,7±13,2	54	94,7±2,9	105	81,4±3,4
Alte instituții	6	42,9±13,2	12	30,0±7,2	2	18,2±11,6	1	14,3±13,2	3	5,3±3,0	24	18,6±3,4
Total	14	100%	40	100	11		7		57		129	
t		0,766		3,928		3,876		3,824		21,425		13,060
P		>0,5		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001

Tabelul A 1.17. Corelarea diagnosticului clinic prezumtiv cu diagnosticul histopatologic definitiv la pacienții cu TCOM maligne

Tip histologic	FS n=14		DFSP n=40		LMS n=11		AS n=7		SK n=57		Total	
	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m
Diagnostic clinic	11	78,7±10,9	22	55,0±7,8	6	54,5±15,0	6	85,7±13,2	38	66,7±6,2	83	64,4±4,2
Sarcom (cu sau fără specificarea tipului histologic)	1	7,1±6,9	8	20,0±6,3	5	45,5±15,0	-	-	9	15,8±4,8	23	17,8±3,4
Alte tumori maligne	2	14,2±9,3	10	25,0±6,8	-	-	1	14,3±13,2	10	17,5±5,0	23	17,8±3,4
Tumori benigne	14	100	40	100	11	100	7	100	57	100	129	100

Tabelul A 1.18. Asocierea TCOM maligne cu alte tumori maligne (tumori maligne primar multiple) sau cu HIV/SIDA

Tip histologic	FS n=14		DFSP n=40		LMS n=11		AS n=7		SK n=57		TOTAL n= 129	
	abs	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m	abs.	%±m
Maladii precedente												
Sarcom Kaposi			1	2,5±2,4			1	14,3±13,2			2	1,55± 1,1
Fibrosarcom			1	2,5±2,4							1	0,77±0,77
Cancer buzei inferioare			1	2,5±2,4							1	0,77±0,77
Cancer glandei mamare					1	9,1±8,6					1	0,77±0,77
Cancer glandei salivare					1	9,1±8,6					1	0,77±0,77
Linfom non-Hodjkin									1	1,8±1,7	1	0,77±0,77
Total maladii maligne precedente	3	7,5±4,1	2	18,2±11,6	1	14,3±13,2	1	14,3±13,2	1	1,8±1,7	7	5,4±1,9
HIV/SIDA												
Total maladii maligne precedente + HIV/SIDA	3	7,5±4,1	2	18,2±11,6	2	14,3±13,2	4	7,0±3,3	3	5,2±2,9	10	7,8±2,3


Tabelul A 1.19. Repartizarea bolnavilor cu recidive de DFSP în conformitate cu timpul apariției recidivelor după tratamentul chirurgical precedent

Nr. bolnavi cu recidivă și nr. de recidive	1 recidivă			2 recidive			3 recidive			Mai mult de 3 recidive			Total			
	Nr. bol.	%±m	Nr. rec.	Nr. bolnavi	%±m	Nr. rec.	Nr. bolnavi	%±m	Nr. rec.	Nr. bolnavi	%±m	Nr. rec.	Nr. bol.	%±m	Nr. rec.	
0-3 luni	1	2,5±2,4	1							1			1	4	10±4,7	6
3-12 luni	2	5,0±3,4	2	1		1				2			2	4	10±4,7	9
1-2 ani	3	7,5±4,1	3	Același bolnav						3			3	7,5±4,1	9	
2-5 ani	3	7,5±4,1	3							2			2		6	
> 5 ani	1	2,5±2,4	1							1			1	2,5±2,4	3	
Nr. total bolnavi cu recidive	10	25±6,8	10	1	2,5±2,4	2	3	7,5±4,1	9	1	2,5±2,4	12	15	37,5±7,6	33	
Nr. total bolnavi fără recidive													25	62,5±7,6		

Notă: Numărul total al pacienților cu DFSP = 40; numărul total de recidive înregistrate = 33 la 15 bolnavi.


ANEXA 2

Brevete de invenții și inovații



MD 3773 G2 2 0008.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(01) 3773 (0) G2
(5) Inv. Cl.: A61E 56/47 (2006.01)
A61E 56/487 (2006.01)
A61E 56/53 (2006.01)
A61E 56/28 (2006.01)

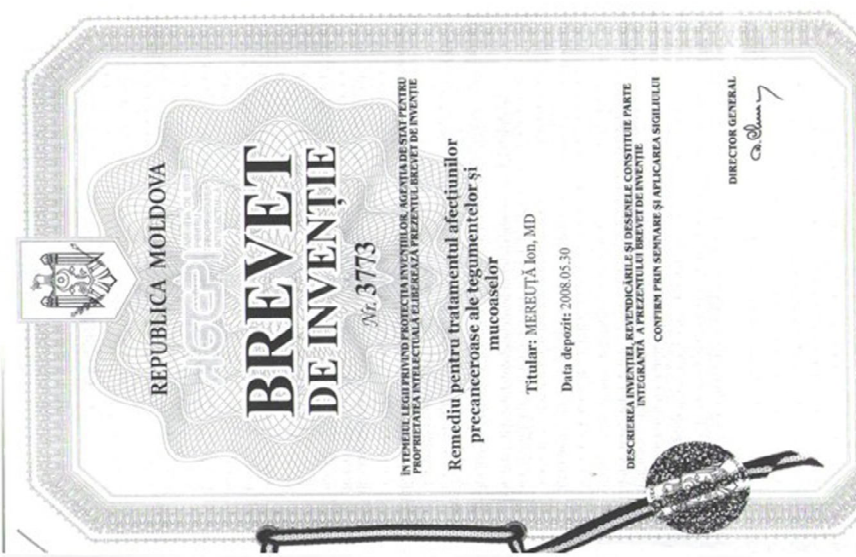
(12) BREVET DE INVENȚIE

(41) Nr. depozit: 2008.05.30 (42) Data depozit: 2008.05.30	(45) Data publicării buletinului de acordare a brevetului: 2008.12.31, BOB 12/2008
(71) Solicitant: MEREUTĂ Ion, MD	
(72) Inventator: MEREUTĂ Ion, CARAKYNSHULIANI, MD; HARBUTĂ Oana, MD;	
(53) Titular: MEREUTĂ Ion, MD	

(64) Remediu pentru tratamentul afecțiunilor precancerose ale tegumentelor și mucoaselor

(67) Rezumat:

1	2	21. 27
brevetului se referă la medicament, în special la	săruri de sodiu	L1. 16
medicament pentru tratamentul afecțiunilor precancerose ale tegumentelor și mucoaselor include	săruri de sodiu	g. 18
săruri de sodiu, săruri din amoniac de sodiu și săruri de sodiu	Benzocaină I	titul.
componentelor, în % sunt:	10	





MD 3972 C2 2009.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(18) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Industrială

(11) 3972 (13) C2
(41) Int. Cl.: A61K 9/00 (2006.01)
A61K 3/32 (2006.01)
A61K 3/24 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 33/06 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

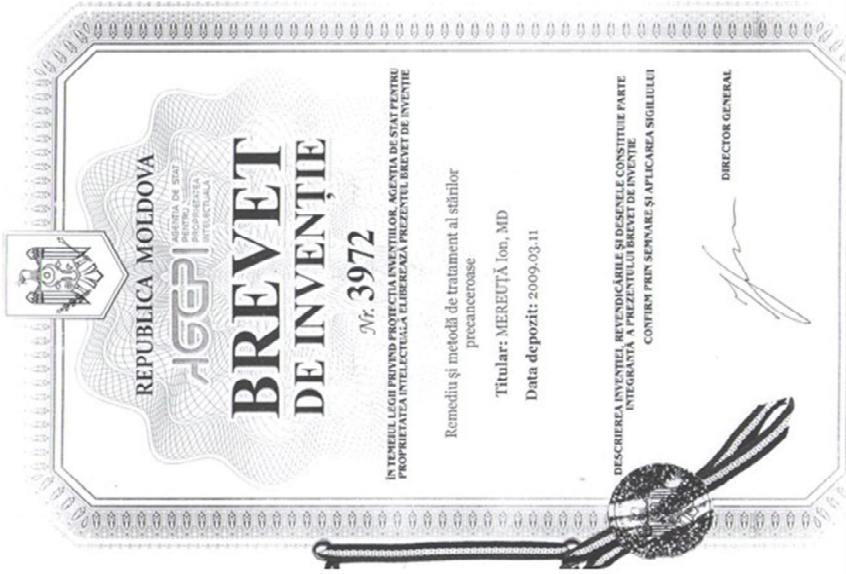
(21) Nr. de depozit: 2009.03.01 (22) Data depozit: 2009.03.01	(45) Data publicării în buletinul de secundară a invenției: 2009.11.30, SUPN nr. 11/2009
(71) Solicitant: MEREUȚĂ Ion, MD (72) Inventator: MEREUȚĂ Ion, MD; HANȘTEA Dorin, MD; TURCAN Iuliu, MD; SYET Veronica, MD (73) Titular: MEREUȚĂ Ion, MD	

(54) Remedia și metoda de tratament al stîrîilor precanceroase

(57) Rezumat:

1 Invenția se referă la medicament, în special la 2 amestec de medii de cultură
3 ERPII, la care se adaugă, în 4
5 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 6
7 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 8
9 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 10
11 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 12
13 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 14
15 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 16
17 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 18
19 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 20
21 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 22
23 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 24
25 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 26
27 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 28
29 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 30
31 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 32
33 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 34
35 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 36
37 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 38
39 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 40
41 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 42
43 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 44
45 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 46
47 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 48
49 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 50
51 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 52
53 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 54
55 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 56
57 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 58
59 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 60
61 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 62
63 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 64
65 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 66
67 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 68
69 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 70
71 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 72
73 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 74
75 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 76
77 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 78
79 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 80
81 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 82
83 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 84
85 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 86
87 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 88
89 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 90
91 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 92
93 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 94
95 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 96
97 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 98
99 compoziție, substanțe medicinale, în special, în 100

MD 3972 C2 2009.11.30



INTEHEL LEĖI PRIVIND PROTECȚIA INVENȚILOR, AGENȚIA DE STAT PENTRU
PROPRIETATEA INTELLECTUALĂ ELIBERAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE

Nr. 3972

Remedia și metoda de tratament al stîrîilor
precanceroase

Titular: MEREUȚĂ Ion, MD

Data depozit: 2009.03.11

DESCREREA INVENȚIEI, REVENȚICĂRILE ȘI DESENLE CONȘTITUIE PARTE
INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENȚIE

CONFIRMĂ PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILULUI

DIRECTOR GENERAL



Republica Moldova
Ministerul Sănătății
Academia de Științe

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 11/11

Pentru inovația cu titlul

**SISTEMATIZAREA TUMORILOR CUTANATE DE
ORIGINE MEZENCHIMALĂ**

Inovația a fost înregistrată pe data de
în Institutul Oncologic din Republica Moldova

Se recunoaște calitatea de autor(i)
**Mereuță Ion, Iacovleva Iraida, Cernii Anatolie
Harștea Diana, Eftodii Victor**



(Data eliberării) 24.11.2011

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății
Academia de Științe

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 04/11

Pentru inovația cu titlul

**ANALIZA STRUCTURALĂ A TUMORILOR
MALIGNNE ALE PIELII**

Inovația a fost înregistrată pe data de
în Institutul Oncologic din Republica Moldova

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**Mereuță Ion, Iacovleva Iraida, Cernii Anatolie
Harștea Diana, Eftodii Victor**



Data eliberării 26.05.2011

L.S.

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății
Academia de Științe

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 03/10

Pentru inovația cu titlul

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAT AL
DERMATOFIBROSARCOMULUI ȘI
DERMATOFIBROMULUI PRIN METODE
IMUNOHISTOCHIMICE

Inovația a fost înregistrată pe data de
în Institutul Oncologic din Republica Moldova

Se recunoaște calitatea de autor(i)

Mereuță Ion, Iacovleva Iraidă, Cernii Anatolie
Harștea Diana

Data eliberării

12.08.2010

L.S.

(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății
Academia de Științe

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 06/10

Pentru inovația cu titlul

**REAȚIILE IMUNOHISTOCHEMICE ÎN
DIAGNOSTICUL SARCOMULUI KAPOȘI**

Inovația a fost înregistrată pe data de
în Institutul Oncologic din Republica Moldova

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**Mereuță Ion, Iacovleva Iraida, Cernii Anatolie,
Harștea Diana**



Data eliberării 25.11.2010

L.S.

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății
Academia de Științe

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 05/10

Pentru inovația cu titlul

TEHNOLOGII MODERNE ÎN DIAGNOSTICUL
LEIOMIOSARCOMULUI ȘI FIBROSARCOMULUI

Inovația a fost înregistrată pe data de
în Institutul Oncologic din Republica Moldova

Se recunoaște calitatea de autor(i)

Mereuță Ion, Iacovleva Iraida, Cernii Anatolie
Harștea Diana

Data eliberării

25.11.2010

L.Ș.


(Semnătura autorizată)



**Ion Mereuță
Iraida Iacovlev
Diana Eftodi**



**TUMORILE CUTANATE MEZENCHIMALE:
*EPIDEMIOLOGIE, CLINICĂ, MORFOLOGIE***



Design:
Leo Axinte

Tipar: "Print-Caro"
2013