

**MINISTERUL  
SĂNĂTĂȚII  
AL REPUBLICII MOLDOVA**



**МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА**

# **MELANOMUL MALIGN CUTANAT**

**Protocol clinic național**

**PCN-161**

*Chișinău 2012*

## CUPRINS

Abrevierile folosite în document .....	3
<b>PREFAȚĂ .....</b>	<b>3</b>
<b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ .....</b>	<b>3</b>
A.1. Diagnosticul: Melanomul malign cutanat .....	3
A.2. Codul bolii ICD-10 C43 .....	3
A.3. Utilizatorii: .....	3
A.5. Data elaborării protocolului .....	3
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului .....	4
A.8. Definițiile folosite în document .....	4
<b>A.9. INFORMAȚIE EPIDEMIOLOGICĂ .....</b>	<b>4</b>
<b>B. PARTEA GENERALĂ .....</b>	<b>5</b>
B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară .....	5
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator .....	5
(oncolog raional și municipal - republican) .....	5
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească (IMSP Institutul Oncologic) .....	7
<b>C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ .....</b>	<b>8</b>
C.1.1. Algoritm diagnostic în melanomul malign cutanat .....	8
C.1.2. Algoritm de tratament al melanomului malign cutanat .....	9
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR .....</b>	<b>10</b>
C.2.1. Clasificarea .....	10
C.2.2. Factorii de risc .....	12
C.2.3. Profilaxia .....	12
C.2.3.1. Profilaxia primară .....	12
C.2.3.2. Profilaxia secundară .....	12
C.2.4. Conduita pacientului cu melanom malign cutanat .....	12
C.2.4.1. Anamneza .....	13
C.2.4.2. Examenul fizic (datele obiective) .....	13
C.2.4.3. Investigații paraclinice .....	14
C.2.4.4. Diagnosticul diferențial .....	15
C.2.4.5. Criterii de spitalizare .....	17
C.2.4.6. Tratamentul .....	17
C.2.4.7. Pregătirea preoperatorie .....	20
C.2.4.8. Intervenția chirurgicală .....	20
C.2.4.9. Conduita postoperatorie .....	21
C.2.5.0. Evoluția și prognosticul .....	21
C.2.5.1. Supravegherea pacienților .....	21
C.2.6. Stările de urgență .....	22
C.2.7. Complicațiile .....	22
<b>D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI ...</b>	<b>22</b>
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară .....	22
D.2. Secțiile de asistență medicală specializată de ambulator (oncolog raional) .....	22
D.3. Instituția de asistență medicală specializată de ambulatoriu – Centrul Consultativ Diagnostic IMSP Institutul Oncologic ..	23
D.4. Instituția de asistență medicală specializată de staționar- Laboratorul tumori cap/gât și microchirurgie, secțiile oncologie generală și ATI, radioterapie și chimioterapie al IMSP Institutul Oncologic din Moldova .....	23
<b>E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI .....</b>	<b>24</b>
<b>ANEXE .....</b>	<b>25</b>
Anexa 1 Ghidul pentru pacientul cu melanom malign cutanat .....	25
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>26</b>

## Abrevierile folosite în document

RT	Radioterapie
PCT	Polichimioterapie
CRIO	Criochirurgie
MM	Melanom malign

## PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, constituit din reprezentanți ai Institutului Oncologic din Republica Moldova.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind cancerul cutanat și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

## A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

### A.1. Diagnosticul: Melanomul malign cutanat

*Exemple de diagnostic clinic:* Melanom malign al pielii regiunii obrazului drept pT1aN0M0 st. IA

### A.2. Codul bolii ICD-10 C43

### A.3. Utilizatorii:

- oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- centrele de sănătate (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- asociațiile medicale teritoriale (medici de familie, oncologi, dermatologi, chirurghi);
- instituțiile/secțiile consultative (oncologi, dermatologi, stomatologi, chirurghi);
- secțiile specializate ale Institutului Oncologic (oncologi - cap/gât, oncologi generaliști, radiologi, chimioterapeuți).

*Notă:* Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

### A.4. Scopurile protocolului:

1. A facilita diagnosticarea melanomului malign cutanat.
2. A spori depistarea precoce a pacienților cu melanom malign cutanat.
3. A contribui la scăderea ratei malignizării tumorilor benigne și stărilor precanceroase prin depistarea acestora și tratamentul oportun.
4. A spori calitatea tratamentului melanomului malign cutanat.
5. A majora numărul pacienților cu melanom malign cutanat vindecați.

**A.5. Data elaborării protocolului:** 2012

**A.6. Data revizuirii următoare:** 2014

## A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția
Dr. Gheorghe Țâbârnă, academician al AȘM, doctor habilitat în medicină, profesor universitar. Tel. 852-388	Vicedirector pe probleme de știință a IMSP IO, conducătorul Laboratorului tumori cap, gât și microchirurgie
Dr. Valeriu Palade. Tel. 852-415	Oncolog-chirurg categorie superioară, Laboratorul tumori cap/gât și microchirurgie
Dr. A. Marandiuc, doctor în medicină.	Medic radioterapeut

## Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:

Denumirea	Numele și semnătura	
Comisia științifico-metodică de profil „Hematologie și Oncologie”	Iu. Chelea	Semnat
Consiliul Științific al Institutului Oncologic	G. Țâbârnă	Semnat
Asociația medicilor de familie din RM	G. Bivol	Semnat
Consiliul de experți al MS	A. Grosu	Semnat
Agenția Medicamentului	R. Seicaș	Semnat
Specialist ptincipal al MS în farmacologie clinică	V. Ghicavâi	Semnat
Specialist principal al MS în medicina de familie	A. Nemerenco	Semnat
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	A. Prisacari	Semnat
Compania Națională de Asigurări în Medicină	I. Osoianu	Semnat
Specialist principal în medicina de laborator al MS	V. Gudumac	Semnat

## A.8. Definițiile folosite în document

**Melanomul malign cutanat-** Melanomul malign - este o neoplazie malignă a sistemului melanocitar cu localizare preponderent pe piele, are una din cea mai agresivă și imprevizibilă evoluție din toate neoplaziile cutanate și probabil dintre toate cancerelor luate în general.

**Recomandabil** - nu are un caracter obligatoriu. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz individual.

## A.9. Informație epidemiologică

Melanomul malign este întâlnit cu o frecvență de 1% din totalitatea tumorilor maligne umane, realizând 0,75% din decesele prin tumori maligne. Incidența melanomului malign este de  $\approx 2,0$  la 100.000 de locuitori. În ultimele decenii se remarcă o creștere progresivă a incidenței melanomului malign. Distribuția geografică a melanomului malign, este direct legată de expunerea la radiația solară. Boala se întâlnește foarte rar la copii, vârsta de maximă frecvență este între 30 și 50 de ani. Cifrele de repartiție a melanomului malign variază în funcție de statistici, deseori reflectând o distribuție aproximativ egală pe cele două sexe. Pielea reprezintă localizarea cea mai frecventă a tumorii, aproximativ 90% din totalitatea melanoamelor maligne, restul fiind localizate în descreștere pe ochi, cavitatea bucală, esofag, vagin, anus și rect. La sexul masculin incidența maximă se constată pe cap, gât și trunchi, iar la femei pe porțiunea distală a membrilor inferioare.

Anual în Republica Moldova se înregistrează 70-85 de cazuri de melanom malign. Incidența prin această maladie este expusă în următorul tabel (tabel 1).

Pentru melanomul malign cutanat supraviețuirea globală este 55% la 5 ani și 45% la 10 ani. Pentru T1 supraviețuirea ajunge până la 90 %, pentru T4 fiind de numai 20-30 %.

În cazurile avansate, inclusiv cu metastaze la distanță supraviețuirea este și mai joasă, iar pronosticul este, în general rezervat.

## B. PARTEA GENERALĂ

### B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară

Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară C.2.2-C.2.3 (caseta 2-3)	Insolația abundentă prezintă un factor de risc major în geneza melanomului malign cutanat. Factorii nocivi de poluare a mediului.	<b>Obligativ:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Informarea pacienților privitor la respectarea modului sănătos de viață.</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară C.2.3.2 (caseta 4)	Formațiunile pigmentare cutanate benigne (nevusurile), prezintă risc sporit de malignizare la traumatizare, fiind responsabile de circa 30-40% melanoame. Risc de malignizare prezintă și melanoza Dubreuilh.	<b>Obligativ:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trimiterea pacienților cu patologii benigne și stări precanceroase ale pielii la dermatolog, chirurg și supravegherea în cadrul tratamentului indicat de acești specialiști.</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspecția diagnosticului de melanom malign cutanat C.2.4.1. (caseta 7)	Examenul obiectiv al pacienților permite suspectarea melanomului malign al pielii, acesta fiind o neoformațiune cu localizare vizuală.	<b>Obligativ:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza</li> <li>Examenul fizic</li> </ul>
2.2. Referirea către specialist C.4.2.(caseta 8)	Orice bolnav cu suspecție la melanom este necesar de trimis la oncologul raional pentru efectuarea investigațiilor, prevăzute în protocolul clinic național.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toți bolnavii, la care se suspectă melanom malign cutanat se trimit la oncologul raional.</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul C.2.4.6.(caseta 13)	Tratamentul special la nivelul acesta nu se efectuează. Tratament medicamentos simptomatic.	<b>Obligativ:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamentul se va efectua conform indicațiilor oncologului.</li> </ul>
4. Supravegherea C.2.5.8.(caseta 16)	Scopul supravegherii este de a monitoriza tratamentul indicat de către oncologul IMSP Institutul Oncologic, efectul lui, maladiilor concomitente și depistarea precoce a recidivelor. Pacienții cu nevi displazici considerați cu risc crescut necesită urmărire pe toată durata vieții.	<b>Obligativ:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Supravegherea se face în comun cu oncologul raional conform recomandărilor oncologului IMSP Institutului Oncologic</li> <li>Urmărirea timp de 5 ani în stadiile locale cu grosimea &lt; 1,5mm și timp de 10 ani în celelalte forme este considerată ca fiind suficientă.</li> </ul>

### B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (oncolog raional și municipal - republican)

Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
-----------------------	----------------------	--

<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară C.2.2.,C.2.3. ( caseta 2 )	Insolația abundantă prezintă un factor de risc major în geneza melanomului malign cutanat. Factorii nocivi de poluare a mediului.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informarea pacienților privitor la respectarea modului sănătos de viață:</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară C.2.3.2.(caseta 4)	Formațiunile pigmentare cutanate benigne (nevisurile), prezintă risc sporit de malignizare la traumatizare, fiind responsabile de circa 30-40% melanoame. Risc de malignizare prezintă și melanoza Dubreuilh.	<b>Obligatoriu:</b> Îndreptarea pacienților cu patologii benigne și stări precanceroase ale pielii la dermatolog, chirurg și supravegherea în cadrul tratamentului indicat de acești specialiști.
<b>2. Diagnostic</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de melanom malign cutanat. C.2.4.1-4., (caseta 6-11)	Examenul obiectiv al pacienților permite suspectarea cancerului de piele, acesta fiind o neoformațiune cu localizare vizuală. Efectuarea frotiurilor-amprentă de pe tumorile ulcerate, puncția ganglionilor limfatici regionali.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza</li> <li>• Examenul fizic</li> <li>• Investigațiile paraclinice <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Examenul radiologic:</li> <li>✓ Colectarea materialului pentru citologie</li> <li>✓ Investigațiile pentru determinarea extinderii leziunii tumorale a melanomului malign cutanat (policlinica Institutului Oncologic)</li> </ul> </li> <li>• Diagnosticul diferențial</li> </ul>
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării C.2.4.5.,(caseta 12)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Obligatoriu:</b> Recomandarea consultației specialistului oncolog pacienților cu melanom malign cutanat</li> </ul> <b>Recomandabil:</b> Consultația altor specialiști în dependență de necesitate Aprecierea necesității spitalizării
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul C.2.4.6-9., (caseta 13-15)	Tratamentul melanomului malign cutanat se efectuează în dependență de exinderea leziunii tumorale și prevede vindecarea bolnavilor de melanom malign cutanat, sau ameleorarea calității vieții pacienților în cazurile avansate	<b>Obligatoriu:</b> Tratamentul pacienților se efectuează în staționarul Institutului Oncologic (secția chirurgie cap/gât și microchirurgie, secția oncologie generală, secția radioterapie, secția chimioterapie )
<b>4. Supravegherea</b> C.2.5.1.,(caseta 16)	Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de oncolog cap/gât, oncolog generalist inclusiv prin aplicarea metodelor speciale, depistarea precoce a recidivelor și metastazelor.	Supravegherea se va face de rând cu oncologul raional și a medicului de familie conform recomandărilor oncologului cap/gât, oncologului generalist IMSP Institutul Oncologic (1 dată la 2 luni primul an după tratament; 1 dată la 4 luni – anul 2; 1 dată la 6 luni – anul 3 și 1 dată în an – în următorii ani)

### B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească (IMSP Institutul Oncologic)

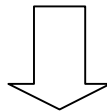
Descriere ( <i>motive</i> )	Motivele ( <i>repere</i> )	Pașii ( <i>modalități și condiții de realizare</i> )
1. Spitalizarea C.2.4.5., (caseta 12)	Tratamentul conform programelor elaborate contribuie la majorarea numărului de pacienți cu melanom malign cutanat vindecați	<b>Criterii de spitalizare în secții profil:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prezența formațiunii tumorale cutanate</li> <li>• Starea generală a bolnavului permite efectuarea tratamentului specific: chirurgical, radioterapeutic, combinat, chimioterapeutic.</li> </ul>
<b>2. Diagnostic</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de melanom malign cutanat C.2.4.0-4., (caseta 6-11)		<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza</li> <li>• Examenul fizic</li> <li>• Investigațiile paraclinice</li> </ul> <b>Recomandabil:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigații recomandate</li> <li>• Consultația altor specialiști după necesitate</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul chirurgical, crio-chirurgical, radioterapie, chimioterapie, imunoterapie C.2.4.6-9., (caseta 13-15)	Tratamentul melanomului malign cutanat se efectuează în dependență de extinderea leziunii tumorale	<b>Obligatoriu</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• În stadiile I, II - se efectuează electroexcizia lărgită a tumorii, criodistrucția tumorii,</li> <li>• În st III – IV tratament combinat sau complex</li> </ul>
<b>4. Externare cu îndreptarea la nivelul primar pentru continuarea tratamentului și supravegherea</b> C.2.5.1., (caseta 16)	La externare este necesar de elaborat și recomandat pentru medic de familie tactica ulterioară de management al pacientului.	Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Diagnosticul exact detaliat;</li> <li>✓ rezultatele investigațiilor</li> <li>✓ tratamentul efectuat;</li> <li>✓ recomandări explicite pentru pacient;</li> </ul> recomandări pentru medicul de familie.

## **C.1. ALGORITME DE CONDUITĂ**

### ***C 1.1. Algoritm diagnostic în melanomul malign cutanat***

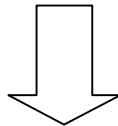
#### ***I. Suspectarea melanomului malign cutanat***

Anamneza, inspecția, palpația.



#### ***II. Confirmarea melanomului malign cutanat***

- 1 Examenul obiectiv;
- 2 Examenul termografic;
- 3 Examenul radiologic;
- 4 Examenul ultrasonor;
- 5 Colectarea materialului pentru examen citologic;
- 6 Scintigrafie cu P32.

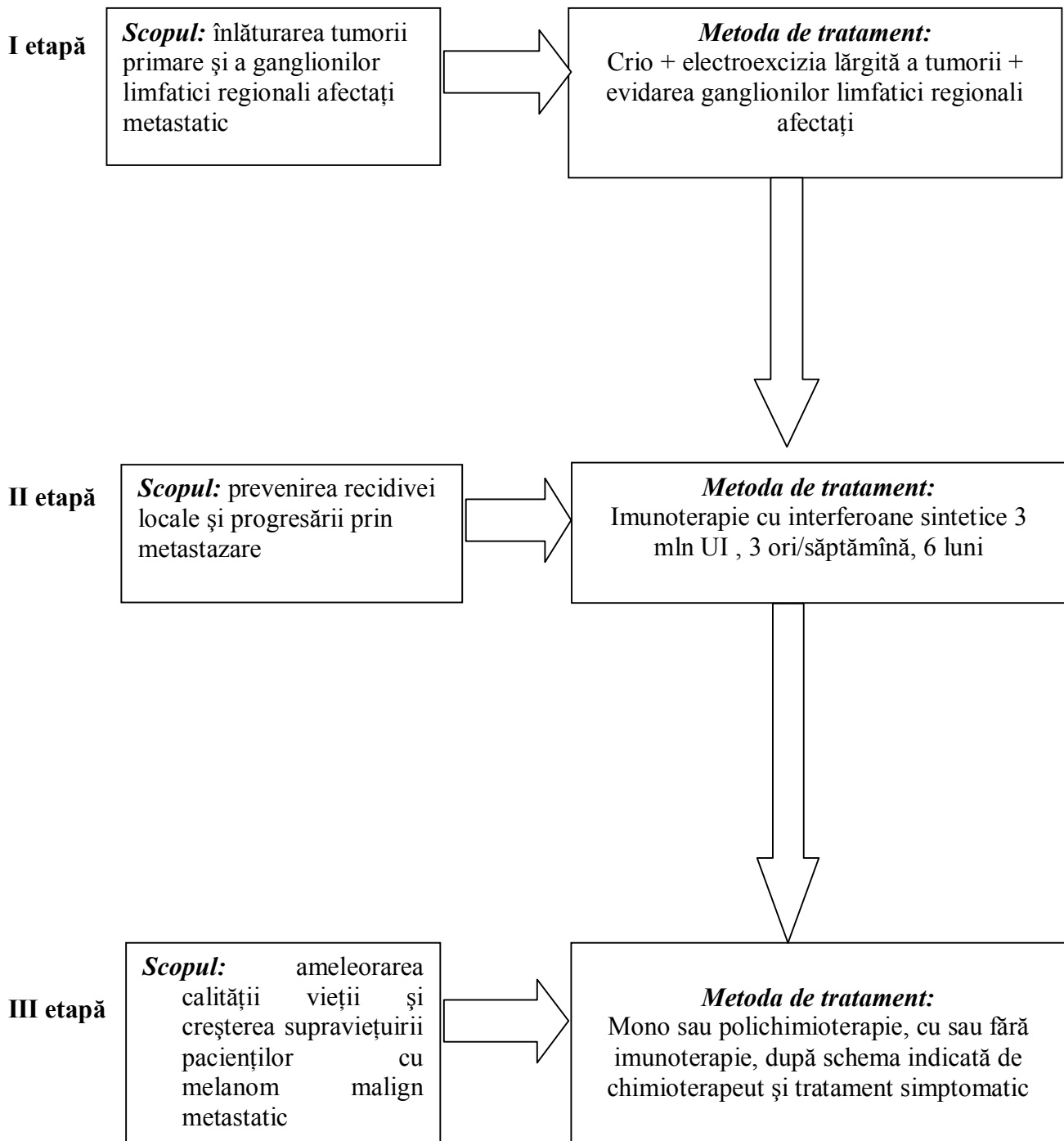


#### ***III. Determinarea gradului de extindere a melanomului malign cutanat (stadiul clinic)***

- 1 Examenul obiectiv;
- 2 Examenul termografic;
- 3 Examenul radiologic;
- 4 Examenul ultrasonografic;
- 5 Colectarea materialului pentru examen citologic;
- 6 Biopsie incizională;
- 7 Examen histopatologic;
- 8 CT și RMN la necesitate.



## C 1.2. Algoritmul de tratament al melanomului malign cutanat



## C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

### C.2.1. Clasificarea

#### Caseta 1 . Clasificarea melanomului cutanat

Luând în considerație că în stadializarea melanomului malign cutanat grosimea tumorii (în mm) are un rol mai important decât extinderea tumorii pe orizontală pentru stadializarea TNM se utilizează nivelul invaziei după Clark și grosimea tumorii după Breslow. Criteriile N și M pot fi apreciate clinic și instrumental, iar criteriul T va fi apreciat numai după excizia tumorii și examenul microscopic (UICC 2002)

#### Nivelul de invazie Wallace Clark, 1969

Nivelul	Caracteristici
I	Celule tumorale melanice cantonate numai epidermic, fără depășirea membranei bazale: echivalent cu melanom în situ.
II	Celulele tumorale străpung membrana bazală și infiltrează dermul papilar.
III	Celulele tumorale umplu dermul papilar, fără a se extinde la nivelul dermului reticular.
IV	Celulele tumorale se extind în dermul reticular.
V	Celulele tumorale melanice invadează țesutul grăos subcutanat.

#### Grosimea tumorii Breslow, 1970

Stadiul	Grosimea tumorii
I	sub 0,75 mm
II	0,76mm -1,25 mm
III	1,26 mm -2,25 mm
IV	2,26 mm – 3,00 mm
V	peste 3,00 mm

Clasificarea este valabilă pentru melanomul malign cutanat. Confirmarea histologică este indispensabilă.

#### Clasificarea clinică TNM (UICC 2002)

- *N – ganglionii limfatici regionali.*
- Nx – nu sînt date suficiente pentru aprecierea ganglionilor limfatici regionali  
N0 – nu sînt date pentru afectarea ganglionilor limfatici regionali;  
N1 – metastaze într-un singur ganglion limfatic regional  
N1a – metastaze microscopice;  
N1b – metastaze macroscopice (determinate clinic)  
N2 – metastaze în doi sau trei ganglioni limfatici regionali sau vasele limfatice regionale.  
N2a – determinate microscopice  
N2b – determinate macroscopice  
N2c – metastaze în transit sau sateliți, fără metastaze în ganglionii limfatici regionali  
N3 – metastaze în 4 sau mai mulți ganglioni limfatici regionali, sau conglomerate de ganglioni limfatici metastatici sau sateliți și metastaze în transit cu metastaze în ganglionii limfatici regionali

**Notă:** Sateliții (micro sau macroscopici) sînt localizați la mai puțin de 2 cm de la marginea tumorii. Metastazele în tranzit implică pielea și țesutul subcutan la mai mult de 2 cm. de marginea tumorii, și se referă la categoria N.

- *M – metastaze la distanță*

Mx - nu sînt date suficiente pentru metastazelor la distanță

M0 - metastaze la distanță nu se depistează

M1 - metastaze la distanță se depistează

M1a – metastaze în piele sau țesutul subcutan sau ganglionii limfatici în afara colectorilor limfatici regionali

M1b – metastaze în pulmoni

M1c – alte localizări, sau mt în orice organ cu creșterea nivelului de LDH

### Clasificarea pTNM

- *pT – tumora primară*

pTx – nu există date suficiente pentru evaluarea tumorii primare

pT0 – tumora primară nu poate fi identificată

pTis – melanoma in situ (nivelul I Clark, displazie melanocitară atipică, displazie melanocitară marcată, melanom malign preinvaziv)

pT1 – grosimea tumorii < 1 mm.

pT1a – nivel de invazie Clark II – III fără ulcerație

pT1b – nivel de invazie Clark IV – V, sau orice nivel cu ulcerație

pT2 – grosimea tumorii mai mare de 1 mm., dar mai mică de 2 mm.

pT2a – fără ulcerație

pT2b – cu ulcerație

pT3 - grosimea tumorii mai mare de 2 mm., dar mai mică de 4 mm.

pT3a – fără ulcerație

pT3b – cu ulcerație

pT4 – grosimea tumorii mai mare de 4 mm.

pT4a – fără ulcerație

pT4b – cu ulcerație

*Categoriile pN și pM sînt identice cu categoriile N și M respectiv.*

#### **Raportarea sistemului pTNM la stadii:**

Stadiul 0	pTis	N0	M0
Stadiul I	pT1	N0	M0
Stadiul IA	pT1a	N0	M0
Stadiul IB	pT1b pT2a	N0	M0
Stadiul IIA	pT2b, pT3a	N0	M0
Stadiul IIB	pT3b, pT4a	N0	M0
Stadiul IIC	pT4b	N0	M0
Stadiul III	orice pT	N1, N2, N3	M0
Stadiul IIIA	pT1a – pT4a	N1a, N2a	M0
Stadiul IIIB	pT1a – pT4a	N1b, N2b, N2c	M0
	pT1b – pT4b	N1, N2a, N2c	M0
Stadiul IIIC	pT1b – pT4b	N1b, N2b	M0
	orice pT	N3	M0
Stadiul IV	orice pT	orice N	M1

### **Clasificarea histologică a melanomului malign cutanat**

- Melanom malign epitelioidcelular
- Melanom malign fusiform
- Melanom malign nevo celular
- Melanom malign mixt
- Melanom malign apigmentat

### **C.2.2. Factorii de risc**

#### **Caseta 2 . *Factori de risc***

- Insolajia
- Traumarea nevilor pigmentari congenitali și dobândiți
- Inflamarea nevilor pigmentari congenitali și dobândiți
- Majorarea poluării mediului
- Traumatism cronic al nevilor și pielii
- Microarsurile pielii și nevilor
- Radiația ionizantă, inclusiv cu scop terapeutic
- Procese inflamatorii cronice netratate:
- Modificările țesuturilor în urma cicatrizării (cheloizi)

### **C.2.3. Profilaxia**

#### ***C.2.3.1. Profilaxia primară***

#### **Caseta 3 . *Profilaxia primară***

Respectarea modului sănătos de viață

- Protecția de razele solare
- Evitarea contactului cu noxele din mediu
- Utilizarea hainelor și echipamentului de protecție

#### ***C.2.3.2. Profilaxia secundară***

#### **Caseta 4 . *Profilaxia secundară***

- Excizia chirurgicală preventivă a nevilor pigmentari cu risc major de traumatism, cât și a celor traumați și inflamați.
- Îndreptarea pacienților cu patologii benigne și stări precanceroase la specialiștii dermatologi, chirurghi și supravegherea în cadrul tratamentului indicat de către acești specialiști

### **C.2.4. Conduita pacientului cu melanom malign cutanat**

#### **Caseta 5 . *Obiectivele procedurilor de diagnostic în melanomul malign cutanat***

- Depistarea melanomului malign cutanat
- Aprecierea dinamicii evoluției procesului tumoral
- Determinarea răspândirii procesului tumoral

#### **Caseta 6 . *Procedurile de diagnostic în melanom malign cutanat***

- Anamneza
- Palpația și inspecția vizuală
- Examenul radiologic

- Termografia
- Ultrasonografia
- Schenografia cu P32
- Colectarea materialului pentru examen citologic
- Biopsia excizională a tumorii cu cercetarea histologică

### ***C.2.4.1. Anamneza***

#### **Caseta 7 . Întrebările ce trebuie examinate la suspecția melanomului malign cutanat Recomandări pentru evaluarea antecedentelor personale**

- Particularitățile modului de viață: lucrul în condiții nocive, câmp deschis, contact cu substanțe chimice, factori fizici, radiații ionizante.
- Anamneza eredo-colaterală agravată pentru melanom și alte procese neoplazice
- Prezența în antecedente a proceselor inflamatorii cronice, proceselor proliferative netratate, pe fond de nev congenital sau dobândit
- Tratarea proceselor inflamatorii timp îndelungat fără efect clinic
- Determinarea dinamicii evoluției bolii
- Concretizarea consecutivității extinderii leziunii tumorale în alte zone (ganglioni limfatici)

### ***C.2.4.2. Examenul fizic (datele obiective)***

#### **Caseta 8 . Manifestările clinice în melanomul malign cutanat:**

Evoluția imprevizibilă, variabilitatea formelor clinice precum și insuficiența metodelor de diagnostic produce o mare discrepanță între diagnosticul suspiciat și cel real, ce variază între 30% și 50%. Latența îndelungată a evoluției unui nev pigmentar , simptomatologia săracă a unui melanom malign apărut la nivelul tegumentelor sănătoase, sau debutul acromic al melanomului, fac ca de multe ori diagnosticul să fie pus sub semnul întrebării. E dificil de efectuat diagnosticul clinic atât pentru melanoamele provenite din nevi pigmentari, cât și pentru cele apărute „de novo” sau cu tumoră primară necunoscută. Cum însă în majoritatea cazurilor bolnavul prezintă antecedente „nevice,” accentul se pune pe depistarea primelor semne de transformare malignă a acestor leziuni. Semnele la nivelul tegumentelor, unde orice formațiune pigmentară care-și modifică dimensiunea, forma marjinală, culoarea sau sângerează, se ulcerează ori devine doar pruriginoasă, ridică suspiciunea malignității. Dintre semnele clinice minore de transformare malignă ale nevilui pigmentar se pot menționa: accentuarea pigmentației; creșterea în suprafață și volum; infiltrarea bazei; modificarea suprafeței: din mată rugoasă, devine netedă, lucioasă; apariția unui halou pigmentar; apariția unor semne subiective, cum sunt: pruritul, arsurile, usturimea, jena locală. Semnele majore sau elementele principale de diagnostic precoce al transformării maligne a unui nev pigmentar sunt: creșterea rapidă, ulcerarea, sângerarea și apariția crustelor pe suprafața leziunii. După datele dermatologilor Universității din Aiowa, există „regula ABCD” a suspectării malignizării neoformațiunilor pigmentare :

A - (*asymmetry*): asimetria - o parte a tumorii nu este identică cu partea opusă.

B - (*border irregularity*): marginea leziunii ia o formă neregulată .

C - (*color*): culoarea neagră sau mai întunecată ca la alte neoformațiuni pigmentare, ori când omogenitatea colorației variază în nuanțe roșietic-alb-albastru.

D - (*diametr*): diametrul mai mare de 6 mm.

Unii autori adaugă semnul E (*elevation*): gradul de proeminență de la suprafața pielii.

Din propria experiență, în aproape 20% de cazuri melanomul malign apare „de novo”. Pentru melanoamele de acest tip aspectul clinic este al uneia din formele anatomo-clinice descrise mai sus. În cazul debutului prin metastază, uneori putem depista în antecedentele personale, extirparea sau cauterizarea unor leziuni mici cutanate, fără efectuarea examenului morfologic. În toate cazurile semnele clinice de diagnostic sânt mai mult orientative. Alte procedee de diagnostic, atât termografia, termoviziunea tumorii, care se bazează pe faptul că la nivelul țesuturilor cu grad înalt de mitoză valorile termice sânt mai mari decât la țesuturile normale, cât și conductivitatea electrică, capacitatea de reținere a fosforului radioactiv, nu au dat satisfacție în aprecierea diagnosticului pozitiv. Citodiagnosticul ce se efectuează prin amprentă pe lamă de pe suprafața ulcerată în scopul colectării celulelor detașate din tumoră, suspicionează malignitatea aproximativ în 80% din cazuri. În această situație, biopsia este cel mai sigur procedeu de diagnostic. După unii autori, biopsia prelevată prin incizia tumorii ar grăbi evoluția negativă a acesteia. De aceea, se recomandă prelevarea materialului biopsie prin excizia totală a tumorii. O biopsie excizională, care în mod obișnuit este fuziformă, trebuie de efectuat sub anestezie generală. Linia de incizie a tegumentelor peritumorale trebuie făcută în direcția de diseminare a bolii, să aibă o distanță de 10 mm de la marginile anatomice ale tumorii și o profunzime care să includă și grăsimea subtegumentară. Respectând aceste recomandări, morfopatologul va putea să ofere date cu privire la nivelul de invazie și grosime a leziunii, elemente care influențează extensia actului chirurgical radical.

### **C.2.4.3. Investigații paraclinice**

#### **Caseta 9 . Investigațiile paraclinice în melanomul malign cutanat**

##### **Investigații pentru confirmarea melanomului malign cutanat**

- Frotiu- amprentă din tumoarea ulcerată
- Biopsia excizională a tumorii
- Radiografia regiunii afectate la necesitate

##### **Investigații pentru determinarea gradului de extindere a melanomului malign cutanat (stadiul clinic)**

- Examenul obiectiv
- Examenul radiologic
- Radiografia cutiei toracice
- Tomografia mediastinului
- Examenul ultrasonografic al organelor cavității abdominale
- Radiografia oaselor la apariția durerilor în oase

##### **Investigații recomandabile**

- Analiza generală a sângelui
- Analiza generală a urinei
- Biochimia sângelui ( proteina totală, bilirubina totală și fracțiile ei, ureea, creatinina, aminotransferazele, fosfataza alcalină)
- Coagulograma
- Ionograma
- ECG
- Grupa de sânge și Rh-factor
- RPR și HIV infecția

**Frotiu-amprentă din tumoarea ulcerată** se efectuează pentru tumorile cutanate ulcerate prin aplicarea lamelei de sticlă pe suprafața tumorii. Permite obținerea materialului pentru examen citologic.

**Biopsia excizională a tumorii** se efectuează cu ajutorul bisturiului și prevede înlăturarea totală a tumorii.

**Radiografia regiunii afectate** se efectuează în toate cazurile când este suspectată clinic creșterea tumorii în os sau cartilaj.

#### ***C.2.4.4. Diagnosticul diferențial***

##### **Caseta 10 . *Diagnosticul diferențial al melanomului malign cutanat***

- Papiloma și papilomatoza
- Dermatofibrom
- Discheratozele
- Tumorile vasculare
- Boli cronice inflamatorii (LES, osteomielită cronică, ulcere sau fisuri trofice)
- Cheratoza senilă
- Cheratoze atrofice
- Cheratoacantom
- Corn cutanat
- Xeroderma pigmentată
- Boala Bowen
- Eritroplazia Queryat
- Boala Paget
- Nevii inflamați
- Nevii albaștri
- Melanomul juvenil
- Cancer bazocelular forma pigmentată
- Verucele seboreic
- Histiocitoamele pigmentate
- Granulomul piogen

##### **Caseta 11 . *Momente cheie în diagnosticul diferențial***

Multitudinea formațiunilor tumorale cutanate, clinic pot fi confundate cu stadiile inițiale ale melanomului sau invers. Iată de ce apare necesitatea unui diagnostic diferențiat al melanomului cu procesele patologice de alt gen și cu unele maladii inflamatorii.

***Papiloma și papilomatoza*** la adulți are o incidență destul de înaltă (20% - 40% din toate tumorile benigne). Rata malignizării alcătuiește 7% - 20% și poate avea loc în termeni de 1 – 20 ani din momentul apariției primelor manifestări. Papilomul este o formațiune rotundă, cu o suprafață tuberoasă. Culoarea variază în dependență de vascularizare și gradul de cornificare. Cu cât cheratoza este mai pronunțată, cu atât tumoarea este mai pronunțată. Tratamentul este îndreptat spre înlăturarea tumorii (chirurgicală, criochirurgicală, laserodistrucție) și terapie antivirală.

***Dermatofibrom*** constituie 4% - 20% din structura afecțiunilor precanceroase ale pielii. El reprezintă formațiune nodulară, de dimensiuni variate, consistență dur-elastică. Are culori ce variază de la gri-deschis până la gălbui sau roz în dependență de gradul de cornificare al epitelului. Dermatofibroamele pot fi solitare sau multiple, de diferite dimensiuni și extindere. Se tratează prin excizie chirurgicală sau criodistrucție.

**Discheratozele** reprezintă procese de proliferare exagerată a epitelului pavimentos multistratificat. Incidența lor în structura altor afecțiuni precanceroase constituie 8% – 30%. Tratamentul este îndreptat spre înlăturarea tumorii.

**Tumorile vasculare** pot fi de diferită localizare și dimensiuni, solitare sau multiple. Culoarea variază de la roșie pînă la violetă-albastră. La vitropresiune se constată modificarea culorii tumorii. Tumorile sîngerează ușor la atingere. Uneori, în tumorile masive se poate determina pulsare. Tratamentul prevede înlăturarea tumorii (excizie chirurgicală, criodistrucție)

**Boli cronice inflamatorii** de regulă nu prezintă dificultăți de diagnostic diferențial. Se vor trata la specialistul de profil.

**Cheratoza senilă** – prezintă placarde de culoare surie-gălbuie pînă la brună, de dimensiuni diferite, cu localizare preponderent pe sectoarele de piele expuse la soare. Tratamentul prevede exereza tumorii (chirurgicală, crio-chirurgicală, laser).

**Cheratoacantomul** tumoră cu creștere exofită, cu focar de hipercheratoză în centrul tumorii, pe bază lată. Tratamentul este chirurgical sau crio-chirurgical.

**Cornul cutanat.** Reprezintă o tumoare exofită, dură, de culoare surie-gălbuie pînă la brună, dură, bine delimitată, de diverse dimensiuni. Tratamentul este chirurgical.

**Xeroderma pigmentată** reprezintă niște formațiuni în formă de pete brun-întunecate, unele sectoare de culoare albuie, acoperite cu cicatrice. La palpare sînt elastice, pe fonul cicatricelor apar scuame, mase cheratinizate, care, cu timpul, se malignizează, formînd ulcere sau vegetații papilare.

**Bola Bowen.** Prezintă niște ulcerații care nu se epitelizează și numai la examenul citologic poate fi determinată boala Bowen conform tabloului celular care se referă la cancer intracelular. Tratamentul este îndreptat spre tratarea formațiunilor.

**Eritroplazia Queryat.** Prezintă niște ulcerații care nu se epitelizează și numai la examenul citologic poate fi determinată boala Queryat conform tabloului celular care se referă la cancer intracelular. Tratamentul este îndreptat spre tratarea formațiunilor.

**Boala Paget** este prezentată în formă de plăci îngroșate intraepitelial, la palpare se determină desenul de coajă de lămîie.

**Nevii inflamați**, cu abces subnevic, anamneza de câteva zile a fenomenelor inflamatorii care depășesc nevil, prezența eventuală a unor semne de colecție supurativă ușurează diagnosticul.

**Nevii „albaștri”** dermici (subepidermici) realizează proeminente de culoare albastră-neagră, uneori chiar numai pete. Malignizarea lor este excepțională.

**Melanomul juvenil** (Spitz) apare la copii și tineri. Clinic poate îmbrăca aspectul de melanom malign, dar histologic se deosebește net, prin prezența de celule pigmentare gigante, aranjate în „teci”. Melanomul juvenil e caracterizat prin benignitatea sa.

**Verucile seboreice**, care apar uneori exploziv după vârsta de 45-50 de ani, mai ales pe trunchi, mai rar pe tîmple sau gât ( pe așa numitele zone seboreice), fiind intens pigmentate plane, dar, mai ales, discret elevate, ridică probleme dificile de diagnostic. Suprafața lor discret desevasativă, niciodată sîngerândă, cu orificii foliculare dilatate, permite chiar și clinic o diferențiere netă.

**Epiteliomul bazocelular pigmentat** are de obicei, un aspect plan, în placă neuniform pigmentată, cu margini bine conturate printr-un chenar filiform sau microperlat caracteristic. Aspectul histopatologic este specific și absolut deosebit de cel al melanomului malign.

**Histiocitoamele pigmentate**, au caracterul proliferării de tip conjunctiv (dure la palpare), se dezvoltă lent și niciodată nu se erodează.

**Granulomul piogen** (botriomicomul) ridică probleme dificile de diagnostic față de melanomul malign acromic, dar evoluția mult mai scurtă, existența în antecedente a unui microtraumatism, lipsa pigmentației și apariția la suprafață a unor microabcese sunt elemente clinice importante, ca și sediul la mucoasa bucală sau buze, precum și pe extremități (degetele de la mâini și picioare). Aspectul histologic este net deosebit, iar prognosticul e benign.



### **C.2.4.5. Criterii de spitalizare**

#### **Caseta 12 . Criteriile de spitalizare a pacienților cu melanom malign cutanat**

- Toți pacienții cu melanom malign cutanat confirmat histologic sau citologic necesită tratament specific și internare în secția specializată a institutului oncologic.

##### Criteriile de spitalizare:

- Diagnosticul stabilit morfologic
- Prezența indicațiilor pentru tratament specific
- Starea generală, ce permite efectuarea tratamentului specific
- Lipsa patologiilor concomitente pronunțate (decompensate)
- Indicii de laborator – în limitele admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific

### **C.2.4.6. Tratamentul**

#### **Caseta 13 . Principiile de tratament al melanomului malign cutanat**

##### **Tratamentul în funcție de stadiu**

##### **Stadiul I**

- Tratament chirurgical

##### **Stadiul II**

- Tratament chirurgical
- Imunoterapie adjuvantă
- Trialuri clinice

##### **Stadiul III**

- Tratament chirurgical
- Imunoterapie adjuvantă
- Chimioterapie neoadjuvantă
- Radioterapie
- Trialuri clinice

##### **Stadiul IV**

- Chimioterapie
- Imunoterapie
- Chimioimunoterapie (biochimioterapie)
- Tratament chirurgical paliativ
- Radioterapie paliativă
- Trialuri clinice

##### **Tratamentul melanomului malign cutanat:**

##### **Tratament chirurgical:**

Indicații pentru tratament chirurgical:

- Tumoră primară suspectă sau confirmată citologic, histologic.
- Metastaze regionale rezectabile.
- Metastaze solitare în piele și organe rezectabile.
- Recidive locale rezectabile.
- Lipsa contraindicațiilor absolute către actul chirurgical-anestetic.

Electroexcizia largită a tumorii este aproape unanim acceptată ca metodă de elecție în tratamentul melanomului malign. Tratamentul chirurgical se adresează atât tumorii primare, cât și metastazelor, în special celor din ganglionii regionali și preferabil în condițiile anesteziei generale. În funcție de localizarea tumorii și de alte caracteristici marja de securitate a inciziei este diferită. În funcție de nivelul de penetrare în profunzime a tumorii (nivelurile Clark) sau grosimea acesteia (Breslow) s-a decis că limita de siguranță a exciziei variază între 3 și 9 cm de la centrul tumorii primare. Conceptul existenței

celulelor tumorale pe traectele limfatice dintre tumoră și stația ganglionară regională, a dus la ideea operațiilor "monobloc" în care odată cu tumora primară și stația ganglionară se extirpă și puntea tisulară formată din tegument, țesut subcutanat și fascia subiacentă, dintre tumoră și ganglioni.

În aprecierea unor recomandări privitoare la limita marginilor de excizie a tumorii primare, trebuie să ținem cont de o serie de factori locali și generali. În același timp, factorii esențiali rămân totuși nivelul de penetrație propus de Clark și grosimea tumorii primare prezentată de Breslow.

În funcție de grosimea tumorii melanice expuse exciziei se stabilesc trei grupe de risc. Astfel, tumorile primare mai subțiri de 0,76 mm sunt considerate cu risc redus, deoarece în jurul lor diseminarea celulelor melanice nu depășește 5 mm. În această situație se recomandă excizia care se poate limita la 1 cm de marginea macroscopică a tumorii. Chiar și în cazul acestor tumori se raportează o incidență de 5% a metastazelor simultane sau succesive, de aceea zonele ganglionare trebuie examinate în acest sens, atât preoperator, cât și la 6 luni postoperator. Tumorile cu o grosime de 0,76 -1,25 mm sunt considerate "cu risc mediu". După aflarea grosimii tumorii prin examen histopatologic, se poate reintervenii, efectuându-se o reexcizie mai largă, însoțită în același timp operator, de limfadenectomia regională. Tumorile cu o grosime mai mare de 1,25 mm sunt considerate cu "risc crescut". Pentru aceasta grupă, limfadenectomia are rol de indicator prognostic, favorabil când ganglionii limfatici sânt negativi și mai rezervat la pacienții cu ganglioni limfatici invadați tumoral. Când este necesară reexcizia, aceasta va trebui să aibă dimensiunile de 2-3 ori mai mari decât parametrii intervenției primare. Limita de excizie să fie cea maximă, în suprafață și profunzime, conform principiului care susține că: "un melanom este bine excizat numai atunci când plaga rămasă nu se poate sutura și este nevoie de plastie". Limita optimă a exciziei se poate controla folosind următoarea schemă:

Nivel Clark I sau hiperplazie melanocitică atipică: excizie la 1 cm de marginea tumorii primare.

Nivel Clark II sau III, tumora având o grosime sub 0,65 mm: excizie la 2-3 cm de marginea tumorii.

Nivel Clark III și grosimea tumorii mai mare de 0,65 mm

Nivel Clark IV și V: excizie largă, la 3 - 5 cm de la marginea macroscopică a tumorii.

În toate cazurile, prezența ulcerățiilor tumorale necesită o excizie mai largă decât pentru o tumoră cu același nivel de invazie, dar cu suprafața intactă.

Se consideră suficientă o mărime de siguranță de 2,5 cm pentru tumorile localizate la față, iar pentru melanoamele scalpului se recomandă o excizie de 6 cm de la marginea tumorii. Localizarea pe trunchi are un prognostic mai puțin favorabil, de aceea trebuie de efectuat o excizie în limite maxime, urmată de acoperirea defectului prin plastie.

În arsenalul terapeutic al melanomului malign procedeul de criocongelare a tumorii în timpul intervenției chirurgicale sau criocauterizarea focarului primar și a metastazelor tegumentare este deja recunoscut ca o metodă efektivă.

Metoda chirurgicală-electroexcizia lărgită a tumorii este complectată cu metoda criogenică ce permite fixarea momentană și devitalizarea celulelor melanomului malign este pe larg aplicată în clinica de Chirurgie Cap și Gât a Institutului Oncologic din Moldova. Criodestrucția tumorii se aplică preoperator după metodica elaborată de noi- de 3 ori cu expoziția 5-8 min. Apoi se efectuează electroexcizia tumorii în afara zonei congelate.

În cazul melanomului primar local avansat cu ulcerăție și în proces de destrucție, electroexcizia este complectată cu metoda vacuum-electroexcizie ce permite izolarea tumorii de resuturile adiacente și instrumentele chirurgicale, astfel creînd condiții favorabile în profilaxia apariției recidivelor, implantatelor și infectării plăgii. Această metodă este aplicată în Clinica de Oncologie Generală a Institutului Oncologic din Moldova.

În prezența metastazelor în ganglionii limfatici regionali se va efectua evidare ganglionară regională sau operația Cryle.

**Operația Cryle (Disecție cervicală radicală)** este indicată în caz de invazie în ganglionii limfatici profunzi sau în metastaze imobile, intim concrescute cu vena jugulară internă, mușchiul sternocleido-mastoidian, pereții tecii faciale. La baza acestei operații este principiul exciziei unimomentale a țesutului celular în limitele: linia mediană a gâtului, clavicula, marginea anterioară a mușchiului trapezoidal, polul inferior al glandei parotide, marginea inferioară a mandibulei. Se extirpează într-un bloc țesutul celular cu

ganglionii limfatici regionali, mușchiul sternocleidomastoidian, vena jugulară internă, glanda salivară submandibulară cu țesutul celular submentonian și submaxilar, polul inferior al glandei parotide.

**Excizie celulară cervicală în teacă fascială** este indicată în cazurile de metastazare: 1) ganglionii limfatici tumefiați, mobili, solitari; 2) ganglionii modificați, suspecți; 3) excizia preventivă a țesutului celular.

În prezența metastazelor în ganglionii limfatici inghinali se va efectua evidarea ganglionară regională sau operația Diucken. În cazul afectării ganglionilor limfatici inghinali și iliaci se va efectua operația Diucken-Melnicov.

În cazul metastazelor solitare de MM în piele și organe se va efectua înlăturarea tumorii în dependență de organul afectat.

### **Tratamentul radioterapeutic:**

Indicații pentru radioterapie:

- După excizia tumorilor cu nivel de invazie III și mai mult, combinat cu PCT adjuvantă. Se aplică plăgii postoperatorii și g/l regionali.
- Când alte metode nu sunt posibile se aplică radioterapie paliativă.
- În toate cazurile de tratament combinat radioterapia se va efectua după PCT.

**Tehnica radioterapiei:** Radioterapia postoperatorie se va efectua cu regimul DZ – 2 Gy/zi , DT - 40 Gy și este identică atât pentru plaga postoperatorie cât și pentru g/l regionali.

În cazul focarului primar neînlăturat se administrează DZ-2,0-5,0 Gy/zi la focarul primar , DT 50-60 Gy și doze echivalente la g/l. În cadrul metastazelor r/t se va efectua în dependență de localizare și multitudine. De preferință se administrează r/t în termeni reduși folosind ritmul de doze 5.0 Gy/zi o săptămână sau 10 Gy/zi două săptămâni în prima zi a săptămânii. În dependență de starea pacientului este posibilă aplicarea simultană a preparatelor chimioterapeutice și electronacceptorilor (Metronidazol 1,0 – 200 ml intravenos de două ori pe săptămână).

### **Tratamentul chimioterapeutic și imunoterapeutic:**

Indicații pentru chimioterapie:

- Boala metastatică
- Boala recidivată
- Boala loco-regională

Indicații pentru imunoterapie:

- Poate fi considerată în calitate de tratament adjuvant
- Boala recidivată
- Boala metastatică

Indicații pentru tratamentul hormonal:

- În boala metastatică în componența schemelor de chimioterapie poate fi inclus preparatul cu acțiune antiestrogenică Tamoxifen

Selectarea chimioterapiei:

- Chimioterapia bolii recidivate și metastatice
  - **Dacarbazine** 250 mg/m<sup>2</sup> intravenos 1-5 zi sau 800-1000 mg/m<sup>2</sup> intravenos perfuzie fiecare 3-4 săptămâni
  - **DI:** Dacarbazine 1000 mg/m<sup>2</sup> intravenos perfuzie 1 zi  
Interferon alfa 5 mlnUI/m<sup>2</sup> subcutan. 2-7 zi  
fiecare 3-4 săptămâni
  - **Dartmouth:** BCNU 150 mg/m<sup>2</sup> intravenos 1 zi o dată în 6 săptămâni  
Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> perf. 1-3 zi și  
Dacarbazine 220 mg/m<sup>2</sup> intravenos 1-3 zi  
fiecare 3 săptămâni  
Tamoxifen 40 mg per os zilnic îndelungat.
  - **CVD:** Dacarbazine 800 mg/m<sup>2</sup> intravenos perfuzie 1 zi

Vinblastin 1,6 mg/m<sup>2</sup> intravenos 1-5 zi  
Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> intravenos perf. 2-5 zi  
fiecare 3 săptămâni

- **PVB:** Vinblastine 6 mg/m<sup>2</sup> intravenos 1, 2 zi  
Bleomycin 15 mg/m<sup>2</sup> intravenos 1-5 zi  
Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> intravenos perf. 5 zi  
fiecare 3 săptămâni
- **TP:** Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenos 1 zi  
Carboplatin AUC-7 intravenos 1 zi  
fiecare 3 săptămâni
- **Chimioimunoterapie:** Tamoxifen 100 mg/m<sup>2</sup> 1-5 zi, apoi 40 mg zilnic  
Dacarbazine 1000 mg/m<sup>2</sup> intravenos perfuzie 6 zi  
Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> intravenos perfuzie 7 zi  
Interferon alfa 5 mlnUI/m<sup>2</sup> subcutan. 8-13 zi  
fiecare 3-4 săptămâni
- **Biochimioterapie:** Dacarbazine 250 mg/m<sup>2</sup> intravenos 1-3 zi  
Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> intravenos perfuzie 1-3 zi  
Interferon alfa 5 mlnUI/m<sup>2</sup> subcutan 6, 8, 10, 13, 15 zi  
Interleukin-2 18 mlnUI/m<sup>2</sup> intravenos perf. 6-10, 13-15 zi  
fiecare 4 săptămâni
- **Temozolomide** 200 mg/m<sup>2</sup> per os 1-5 zi fiecare 4 săptămâni
- **Fotemustine** 100 mg/m<sup>2</sup> intravenos perfuzie 1, 8, 15 zi fiecare 3 săptămâni
- **Lomustine** 80-120 mg/m<sup>2</sup> per os fiecare 6 săptămâni
- **Hidroxyurea** 1500 mg per os 15 zile fiecare 3-4 săptămâni

- Chimioterapie adjuvantă: poate fi considerată imunoterapie cu interferoane alfa sau schema **DI**
- Chimioterapie neoadjuvantă: pot fi considerate schemele **DI, Dartmouth, CVD, PVB, schemele de chimioimunoterapie și biochimioterapie**

Selectarea tratamentului hormonal:

- Hormonoterapia bolii recidivate și metastatice: în componența schemelor de chimioterapie poate fi inclus preparatul cu acțiune antiestrogenică Tamoxifen în doze mărite (vezi schemele de tratament a bolii recidivate și metastatice)
- În caz de epuizare a posibilităților tratamentului specific pacienții vor primi tratament simptomatic ambulator sau staționar la locul de trai.

#### ***C.2.4.7 Pregătirea preoperatorie***

Pregătirea preoperatorie va depinde de patologia concomitentă, și dereglările metabolice determinată de ea. Individual se va hotărî în caz de pregătire de lungă durată, ea se va efectua în condițiile secțiilor corespunzătoare ale spitalelor raionale sau în caz de patologie concomitentă severă – în instituțiile republicane de profil.

#### ***C2.4.8 Intervenția chirurgicală***

##### **Caseta 14 . particularitățile tratamentului chirurgical**

După electroexcizia tumorii se obțin defecte masive ce necesită efectuarea plastiei defectului prin: grefă cutanată liberă, țesuturi locale, lambouri migrate, lambouri microchirurgicale.

### ***C.2.4.9 Conduita postoperatorie***

#### **Caseta 15. Conduita postoperatorie**

Administrarea preparatelor analgezice

Prelungirea tratamentului cu analgezice

Indicarea tratamentului antibacterian în funcție de sensibilitatea florei depistate

Înlăturarea suturilor

### ***C.2.5.0. Evoluția și prognosticul***

Evaluarea eficienței tratamentului anticanceros:

- Metodele de evaluare: fizicale (vizuală, palpare, percuție), radiologice, endoscopice, sonografice, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, izotopice (scintigrafia oaselor), biochimice (LDH)

- Criteriile de evaluare:

Eficacitatea nemijlocită:

1. Criterii recomandate de OMS (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare, Avansare).
2. Conform sistemului RECIST (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare, Avansare).

Rezultatele la distanță (Durata remisiunilor, Supraviețuirea fără semne de boală, Timpul până la avansare, Supraviețuirea medie).

Rezultatele diverselor studii în acest domeniu permit a concluziona că șansele de supraviețuire a unui purtător de melanom malign depind de o serie de factori ca sexul, vârstă, localizarea, aspectul macroscopic, stadiul clinic, tipul histologic, indicele mitotic, nivelul invaziei, dimensiunea tumorii, în care se încadrează volumul, dimensiunea și grosimea etc. Cunoștințele acumulate în ultimii ani pot remarca valoarea fiecăruia din aceste elemente. Se remarcă faptul că nici una dintre metodele actuale de cercetare nu pot oferi date suficiente pentru a putea prevedea evoluția unui melanom malign și nici nu ne pot oferi elemente cel puțin probabile de etiologie. În această situație, nu rămâne decât să căutăm stabilirea cât mai precoce a diagnosticului, în faza în care factorii de prognostic amintiți sunt la parametrii care oferă, statistic, cele mai optimiste date de supraviețuire.

### ***C.2.5.1. Supravegherea pacienților***

#### **Caseta 16. Supravegherea pacienților cu melanom malign cutanat**

- Urmărirea bolii localizate și loco-regionale:
- În prezent nu există recomandări concrete cu privire la frecvența controalelor și volumul examinărilor periodice.
- Nu există date complete pentru recomandarea monitorizării prin efectuarea testelor de laborator, investigațiilor imagistice, inclusiv sonografiei și CT.
- Pacienții cu nevi displazici considerați cu risc crescut necesită urmărire pe toată durata vieții.
- Urmărirea timp de 5 ani în stadiile locale cu grosimea <1,5mm și timp de 10 ani în celelalte forme este considerată ca fiind suficientă.
- Anamneza, examinarea generală cu includerea evaluării stării ganglionilor limfatici regionali, examinarea pielii și palparea regiunii tumorii primare înlăturate se vor recomanda la fiecare 3 luni pe parcursul primilor 2 ani și ulterior fiecare 6-12 luni. Pacienții vor fi instruiți referitor la necesitatea evitării expunerii excesive solare și la radiația ultravioletă artificială fără protejare corespunzătoare și examinării regulate a pielii și ganglionilor limfatici periferici.
- În procesul tratamentului specific medical pacienții cu melanom recidivat sau metastatic vor fi supravegheați în policlinica și staționarul IMSP IO cu efectuarea investigațiilor și procedurilor terapeutice necesare. Examinarea specifică este indicată numai când situația clinică o impune.

## C.2.6. Stările de urgență

### Caseta 17. Stările de urgență în melanom malign cutanat

- Hemoragii
- Sindrom de venă cavă superioară

## C.2.7. Complicațiile

### Caseta 18. Complicațiile tratamentului chirurgical:

Intraoperatorii: hemoragii, traumatizarea nervilor periferici,

Postoperatorii: supurarea plăgii, dihiscentă de suturi, hemoragii din vasele magistrale cervicale, necroza marginală sau totală a lamboului, limforee.

## D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<b>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</b>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• medic de familie</li><li>• asistenta medicului de familie</li><li>• medic de laborator și laborant cu studii medii</li></ul>
	<b>Resurse materiale:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• fonendoscop</li><li>• tonometru</li><li>• laborator clinic standard.</li></ul>
<b>D.2. Secțiile de asistență medicală specializată de ambulator (oncolog raional)</b>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• medic oncolog</li><li>• medic chirurg</li><li>• medic dermatolog</li><li>• medic de laborator clinic și biochimic</li><li>• medic funcționalist</li><li>• medic imagist</li><li>• asistente medicale</li><li>• laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic</li><li>• alți specialiști (la necesitate)</li></ul>
	<b>Resurse materiale:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• fonendoscop</li><li>• tonometru</li><li>• electrocardiograf</li><li>• cabinet radiologic</li><li>• laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui, analizei generale a urinei, biochimia sângelui (proteinele, bilirubina, ureea, ALT, AST, fosfataza alcalină, ionograma, K, Ca, Mg), glucoza sângelui, indicilor coagulogramei</li></ul>

<p><b>D.3. Instituția de asistență medicală specializată de ambulator – Centrul Consultativ Diagnostic IMSP Institutul Oncologic</b></p>	<p><b>Personal:</b>          medic oncolog (cap, gât), oncolog generalist          medic imagist          medic endoscopist          medic funcționist          medic morfolog,          medic citolog,          medic de laborator clinic și biochimic          asistente medicale          laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic, morfologic, citologic</p> <p><b>Resurse materiale:</b> aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fonendoscop</li> <li>• tonometru</li> <li>• electrocardiograf</li> <li>• cabinet radiologic</li> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui, analizei generale a urinei, biochimia sângelui (proteinele, bilirubina, ureea, ALT, AST, fosfataza alcalină, ionograma, K, Ca, Mg), glucoza sângelui, indicilor coagulogramei             <ul style="list-style-type: none"> <li>• laborator patomorfologic</li> <li>• laborator citologic</li> <li>• laborator bacteriologic</li> <li>• aparate pentru iradiere la distanță (Rocus, Teragam) și Roentgenterapie</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Medicamente:</b>          Preparate</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibacteriale</li> <li>• Analgetice</li> <li>• Imunomodulatori</li> <li>• Chimiopreparate</li> </ul>
<p><b>D.4. Instituția de asistență medicală specializată de staționar- Laboratorul tumori cap/gât și microchirurgi e, secțiile oncologie generală și ATI, radioterapie și chimioterapie al IMSP</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medici chirurghi oncologi cap/gât</li> <li>• medici radioterapeuți</li> <li>• medici chimioterapeuți</li> <li>• medici de laborator în biochimie</li> <li>• medici imagiști</li> <li>• medici endoscopiști</li> <li>• medici specialiști în diagnostic funcțional</li> <li>• specialiști morfologi (histologi, citologi)</li> <li>• asistente medicale</li> <li>• laboranți cu studii medii în laboratorul patomorfologic</li> <li>• laboranți cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic</li> <li>• laboranți cu studii medii în laboratorul bacteriologic</li> <li>• alți specialiști (la necesitate)</li> </ul> <p>• <b>Dispozitive medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aparataj pentru criodistrucție</li> <li>• laser chirurgical</li> <li>• aspirator</li> <li>• tonometru</li> </ul>

<b>Institutul Oncologic din Moldova</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fonendoscop</li> <li>• electrocardiograf</li> <li>• ultrasonograf</li> <li>cabinet radiologic</li> </ul>
	<b>Medicamente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Antibacteriale</li> <li>✓ Analgetice</li> <li>✓ Antiinflamatorii</li> <li>✓ Imunomodulatori</li> <li>✓ Chimeopreparate</li> </ul>

## E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A îmbunătăți diagnosticarea pacienților cu melanom malign cutanat	1.1. Proporția pacienților suspecți la melanom malign cutanat la care diagnosticul a fost confirmat la prima adresare pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu melanom malign cutanat confirmați pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți care se află la evidența medicului specialist (oncolog) și a medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A spori depistarea precoce a pacienților cu melanom malign cutanat	2.1. Proporția pacienților cu melanom malign cutanat, care au fost diagnosticați în stadiile inițiale pe parcursul unui an	1.1. Numărul pacienților cu melanom malign cutanat diagnosticați în stadiile inițiale I-II pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți care se află la evidența medicului specialist (oncolog) și a medicului de familie pe parcursul ultimului an
3.	A îmbunătăți tratamentul pacienților cu melanom malign cutanat	3.1. Proporția pacienților cu melanom malign cutanat care au fost supuși tratamentului conform recomandărilor PCM pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu melanom malign cutanat cărora li s-a efectuat tratament conform recomandărilor PCM pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți care se află la evidența medicului specialist (oncolog) și a medicului de familie pe parcursul ultimului an
4	A majora numărul pacienților cu melanom malign cutanat tratați	4.1. Proporția pacienților cu melanom malign cutanat tratați radical pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu melanom malign cutanat tratați radical pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți care se află la evidența medicului specialist (oncolog) și a medicului de familie pe parcursul ultimului an



## ANEXE

### **Anexa 1 Ghidul pentru pacientul cu melanom malign cutanat (ghid pentru pacient)**

#### **Cuprins**

- Asistența medicală de care trebuie să beneficiați
- Diagnosticul melanomului malign cutanat
- Tratamentul melanomului malign cutanat
- Supravegerea pacienților tratați cu Melanom malign cutanat

#### **Introducere**

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul persoanelor cu melanom malign cutanat în cadrul sistemului de sănătate din Republica Moldova. Aici se explică indicațiile, adresate persoanelor cu melanom malign cutanat, dar poate fi util și pentru membrii familiilor acestora, care doresc să afle mai multe despre această afecțiune.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de conduită și tratament care trebuie să fie disponibile în sistemul de sănătate.

#### **Indicațiile din ghidul pentru pacient acoperă:**

- ✓ modul în care medicii trebuie să stabilească dacă o persoană este afectată de melanom malign cutanat
- ✓ tratamentul melanomului malign cutanat
- ✓ modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu melanom malign cutanat
- ✓ reabilitarea chirurgicală și psihologică a pacientului cu melanom malign cutanat

#### **Asistența medicală de care trebuie să beneficiați**

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați trebuie să fie în deplin volum. Aveți dreptul să fiți informat și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații pe care să le înțelegeți și care să fie relevante pentru starea Dvs. Toate cadrele medicale trebuie să vă trateze cu respect, sensibilitate, înțelegere și să vă explice simplu și clar ce este melanomul malign cutanat și care este tratamentul cel mai potrivit pentru Dvs.

#### **Melanomul malign cutanat**

Melanomul malign este întâlnit cu o frecvență de 1% din totalitatea tumorilor maligne umane, realizând 0,75% din decesele prin tumori maligne. Incidența melanomului malign este de  $\approx 2,0$  la 100.000 de locuitori. În ultimele decenii se remarcă o creștere progresivă a incidenței melanomului malign. Distribuția geografică a melanomului malign, este direct legată de expunerea la radiația solară. Boala se întâlnește foarte rar la copii, vârsta de maximă frecvență este între 30 și 50 de ani. Cifrele de repartiție a melanomului malign variază în funcție de statistici, deseori reflectând o distribuție aproximativ egală pe cele două sexe. Pielea reprezintă localizarea cea mai frecventă a tumorii, aproximativ 90% din totalitatea melanoamelor maligne, restul fiind localizate în descreștere pe ochi, cavitatea bucală, esofag, vagin, anus și rect. Repartiția pe diferite zone anatomice impune unele particularități. La sexul masculin incidența maximă se constată pe cap, gât și trunchi, iar la femeii pe porțiunea distală a membrilor inferioare.

Anual în Republica Moldova se înregistrează 70-85 de cazuri de melanom malign. În melanomul malign cutanat sunt aplicate toate metodele de tratament: radioterapeutic, chirurgical, crioterapeutic, laserodestrucție, chimioterapie (în cazurile avansate) și tratament combinat și complex.

#### **Manifestările melanomului cutanat**

Melanomul malign *se manifestă* prin prezența formațiunii cutanate, uneori prurit și hemoragie din tumor. De regulă tumoră poate apărea în locul unui nev traumat sau inflammat. Pentru determinarea semnelor de malignizare se utilizează regula ABCD.

A - (*asymmetry*): asimetria - o parte a tumorii nu este identică cu partea opusă.

B - (*border irregularity*): marginea leziunii ia o formă neregulată .

C - (*color*): culoarea neagră sau mai întunecată ca la alte neoformațiuni pigmentare, ori când omogenitatea colorației variază în nuanțe roșietic-alb-albastru.

D - (*diameter*): diametrul mai mare de 6 mm.

Unii autori adaugă semnul E (*elevation*): gradul de proeminență de la suprafața pielii.

### **Tratamentul**

Electroexcizia lărgită a tumorii este aproape unanim acceptată ca metodă de elecție în tratamentul melanomului malign. Tratamentul chirurgical se adresează atât tumorii primare, cât și metastazelor, în special celor din ganglionii regionali.

În arsenalul terapeutic al melanomului malign procedeul de criocongelare a tumorii în timpul intervenției chirurgicale sau criocauterizarea focarului primar și a metastazelor tegumentare este deja recunoscut ca o metodă efektivă.

În prezența metastazelor în ganglionii limfatici regionali se va efectua evidare ganglionară regională sau disecție radicală.

Tratamentul chimioterapeutic și imunoterapeutic se efectuează în stadiile III – IV, în cazurile recidivei locale și progresării prin metastazare la distanță.

#### ***Supravegerea pacienților tratați cu Melanom malign cutanat***

Pacienții cu melanom malign cutanat după finisarea tratamentului se află la supravegherea oncologului în policlinica Institutului Oncologic, oncologului raional și medicului de familie. În prezent nu există recomandări concrete cu privire la frecvența controalelor și volumul examinărilor periodice.

Nu există date complete pentru recomandarea monitorizării prin efectuarea testelor de laborator, investigațiilor imagistice, inclusiv sonografiei și CT.

Pacienții cu nevi displazici considerați cu risc crescut necesită urmărire pe toată durata vieții.

Urmărirea timp de 5 ani în stadiile locale cu grosimea <1,5mm și timp de 10 ani în celelalte forme este considerată ca fiind suficientă.

Anamneza, examinarea generală cu includerea evaluării stării ganglionilor limfatici regionali, examinarea pielii și palparea regiunii tumorii primare înlăturate se vor recomanda la fiecare 3 luni pe parcursul primilor 2 ani și ulterior fiecare 6-12 luni. Pacienții vor fi instruiți referitor la necesitatea evitării expunerii excesive solare și la radiația ultravioletă artificială fără protejare corespunzătoare și examinării regulate a pielii și ganglionilor limfatici periferici.

### **BIBLIOGRAFIE**

1. Gh. Țîbîrnă. *Ghid clinic de oncologie*. Editura „Universul”, 2003
2. Gh. Țîbîrnă Atlas Chirurgie oncologică în imagini . Editura „Europress”, 2011

3. Doruc A., Țîbîrnă Gh., *Rolul criodestrucției în tratamentul Melanomului Malign*. Culegere de articole. I congres național de oncologie, Chișinău, 2000.
4. Green M., Clarc W.I., Turker M., *Aquired precursors to cutaneous Melanoma. The familial displastic nevus syndrome*. N.Engl. J. Med. 1985
5. Gh.Țîbîrnă, M.Gabunea, A.Doruc, *Melanomul malign cutanat: probleme epidemiologice, de diagnostic și tratament în Republica Moldova*, Congresul III național de Dermatovenerologie (culegere de articole), Chișinău, 2004.
6. Kapelanschi D., *”Characteristics of primari lesion of Malignant Maelanona os guide to prognosis and therapy”*, Ann.Surgery, 1979.
7. V. Palade, C. Clim, I.Țurcanu, *Melanomul malign- aspecte clinico-evolutive, tratament și pronostic*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, nr.4, 2007, p.81
8. Marks R., Dorevitch A., Mason G., *Do all melanomes come from „moles”?* Austr. J. Dermatol., 1990.
9. Meyers M., Balch C., *Diagnosis and Treatment of Metastatic cutaneous Melanoma.*, St.Louis : Quality Medical Publishing, 1998.
10. Morton L.D., *Sugical treatment of malignant melanoma*, Clinical Oncology, 1984.
11. Orr DJ, Hughes LE, Horgan K., *Menagemennt of malignant melanoma of head and neck*, British Jornal of surgery, 1993, Aug.
12. Wilmes E., Bujia J., *Recommendations for Therapy of head and neck cutaneos melanoma*, American Jurnal of Otolaryngology, 1993.
13. American Joint Commite on Cancer, *Manual for staging of cancer*, 4th ed JB Lipincolt Co., Philadelphia, 1992.
14. L.Lazăr, *„Cancerul- Melanomul malign”*, Enciclopedia oncologică Cluj-Napoca, 1987.
15. *TNM and pTNM cassifications.*, Manual on Staging of Cancer, UICC, VI th Edition, 2002
16. ESMO, *Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии*, Москва 2010, стр. 294-301.