



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

MELANOMUL MALIGN CUTANAT

**Protocol clinic național
(ediția II)**

PCN-161

Chișinău, 2024

**Aprobat în cadrul ședinței Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății
proces-verbal nr.3 din 19.12.2023
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 534 din 18.06.2024
„Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Melanomul malign cutanat”, ediția II**

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR	4
PREFAȚĂ	5
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	5
A.1. Diagnosticul.....	5
A.2. Codul bolii	5
A.3. Utilizatorii.....	5
A.4. Obiectivele protocolului	5
A.5. Elaborat.....	6
A.6. Revizuit.....	6
A.7. Următoarea revizuire	6
A.8 Lista și informațiile de contact ale autorilor și persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului6	
A.10. Informație etiologică si epidemiologică	7
B. PARTEA GENERALĂ	9
B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară	9
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator	10
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească	11
C.1. ALGORITME DE CONDUITĂ	13
C.1.1. Algoritmul general de conduită a pacientului cu melanomul malign cutanat.....	13
C.1.2. Algoritmul diagnostic în melanomul malign cutanat.....	14
C.1.3. Algoritmul de tratament al melanomului malign cutanat	14
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	15
C.2.1. Clasificarea	15
C.2.2. Factorii de risc	18
C.2.3. Profilaxia.....	19
C.2.4.1. Anamneza	20
C.2.4.2.Examenul fizic	20
C.2.4.3. Investigații paraclinice	21
C.2.4.4. Diagnosticul diferențial.....	25
C.2.4.5. Criterii de spitalizare.....	27
C.2.4.6. Tratamentul.....	27
C.2.4.7 Pregătirea preoperatorie	36
C.2.4.8 Intervenția chirurgicală.....	37
C.2.4.9 Conduita postoperatorie	37
C.2.5 Evoluția și prognosticul	37
C.2.5. Supravegherea pacienților.....	39
C.2.6. Stările de urgență	40
C.2.7. Complicațiile.....	40
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	41
D.1. Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală primară.....	41
D.2. Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală specializată de ambulator.....	41
D.3. Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (CCD IMSP Institutul Oncologic)	41
D.4 Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală spitalicească: Secțiile Tumori Cap/Gât, TPM și ALM, Radioterapie și Oncologie Medicală ale IMSP Institutul Oncologic	42
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	43
ANEXE	44
Anexa 1 Ghidul pentru pacientul cu melanom malign cutanat.....	44
Anexa 2 Nivelul de dovadă științifică și gradul de recomandare	46
Anexa 3 Fișa standardizată pentru auditul medical bazat pe criterii în melanomul malign cutanat.....	47
BIBLIOGRAFIE	49

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

Diagnostic și patologie/biologie moleculară

- Diagnosticul trebuie să se bazeze pe o biopsie excizională cu grosime completă, cu o margine laterală mică .
- Raportul histologic trebuie să includă cel puțin informații despre tipul de melanom, leziuni actinice, grosimea verticală maximă în milimetri, informații despre rata mitotică, prezența ulcerăției, prezența și gradul de regresie și clearance-ul marginilor chirurgicale [II, A].
- Testarea mutațiilor pentru mutații acționabile este obligatorie la pacienții cu stadiul III sau IV rezecabil sau nerezecabil și este foarte recomandat în stadiul IIC de boală rezecată cu risc ridicat, dar nu pentru stadiul I sau stadiul IIA–IIB [I, A]. Testarea BRAF este obligatorie [I, A].

Stadializarea și evaluarea riscurilor.

Examenul fizic cu o atenție specială la alte leziuni pigmentate suspecte, sateliți tumorali, metastaze tumorale intracutane, ganglioni limfatici regionali și metastaze la distanță este obligatorie. În stadiile tumorale avansate, sunt recomandate scanările US, CT și/sau PET pentru a permite evaluarea adecvată a extinderii tumorii [III, C].

Managementul tumorii locale/locoregionale.

- Excizia locală largă a tumorilor primare cu marje de siguranță de 0,5 cm pentru melanomul în situ, 1 cm pentru tumorile cu grosimea tumorii de până la 2 mm și se recomandă 2 cm pentru tumorile mai groase de 2 mm [II, B].
- GLS biopsie este recomandat pentru toți pacienții cu pT1b sau mai mare, conform sistemului de stadializare TNM ediția a opta AJCC [II, B].
- GLS biopsie nu este recomandată pentru pacienții cu GL-pozitivi [I, E]. În cazul metastazelor GL locoregionale izolate detectabile clinic (macroscopice, USG), este indicată [III, C]; limfadenectomie regională radicală.
- Pacienții cu melanom rezecat în stadiul III trebuie evaluați pentru terapie adjuvantă.
- RT adjuvantă pentru controlul local al tumorii poate fi luată în considerare în cazurile de margini de rezecție inadecvate ale tumorii primare, în rezecțiile R1 sau după rezecția voluminoasă [III, B]. RT adjuvant nu este recomandat în cazul inițierii tratamentului adjuvant PCT [III, D].
- Terapie adjuvantă anti-PD-1, Nivolumabum [I, A; scor ESMO-MCBS v1.1: A], Pembrolizumabum [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: A] sau Dabrafenibum/Trametinibum [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1 A] sunt opțiunile de tratament preferate.

Managementul bolii avansate/metastatice

- Îndepărtarea chirurgicală sau iradierea stereotactică a recurenței locoregionale sau a metastazei unice la distanță ar trebui luată în considerare la pacienții apti, ca tratament terapeutic opțional, oferind potențial pentru controlul pe termen lung a bolii [III, C].
- Pacienții cu melanom metastatic ar trebui să aibă metastaze (de preferință) sau tumora primară examinată pentru detectarea tratamentului cu mutația BRAF V600E opțiunile pentru setările de prima și a doua linie includ anticorpi anti-PD-1 (Pembrolizumabum, nivolumab), PD-1 și Ipilimumabum pentru toți pacienții și BRAFi/ Combinație MEKi pentru pacienții cu melanom cu mutație BRAF [II, B].
- Pentru stadiul nerezecabil IIIB/C, IVM1a, T-VEC este, de asemenea, o opțiune [I, B].
- Blocarea PD-1 sau PD-1 și ipilimumab sunt acum un standard de îngrijire pentru toți pacienții, indiferent de statutul lor BRAF V600E, în tratament de primă linie [I, A].
- Pentru melanom BRAF V600E pozitiv, opțiunile de linia a doua sunt foarte limitate și ar putea fi discutată includerea în studiile clinice și/sau abordări personalizate. Dacă tratamentul de primă linie a fost doar anti-PD-1, ipilimumab este o opțiune [II, B], precum și ipilimumab/nivolumab [IV, B].
- Pentru melanomul cu mutație NRAS, din cauza eficacității limitate a inhibitorilor MEK, opțiunile de imunoterapie de primă linie identice cu cele ale melanomului WT sunt prima alegere.
- Dacă studiile clinice sau compușii noi aprobați nu sunt disponibili, se pot administra medicamente citotoxice precum DTIC sau Temozolomidum, cu activitatea prezentată [II, C].

- Pentru managementul metastazelor cerebrale, tactica tratamentului pacienților depinde de numărul, dimensiunile și localizarea acestora în diferite zone funcționale ale creierului, de starea generală, prezența simptomelor neurologice, gradul de răspândire extracranială a procesului și posibilitatea controlării lui.

În funcție de factorii enumerați mai sus este posibilă aplicarea atât de sine stătătoare a diferitor metode de tratament, cât și combinarea lor: tratamentul chirurgical, radioterapia stereotaxică, inhibitori BRAF ± inhibitori MEK, inhibitori ai punctelor de control imun anti-PD1/PDL1, chimioterapia (de preferință sunt preparatele Temozolomidum sau Lomustinum*).

Dispensarizare, implicații pe termen lung și supraviețuire

- Pacienții cu MMC trebuie instruiți cu privire la evitarea arsurilor solare, a expunerii prelungite neprotejate la soare sau la UV artificiale și în autoexaminările regulate pe tot parcursul vieții ale pielii și ale GL periferice [III, B].
- Pacienții trebuie să fie conștienți de faptul că membrii familiei au un risc crescut de melanom [III, B].
- În timpul urmăririi MMC, pacienții sunt monitorizați clinic pentru a detecta o recidivă și pentru a recunoaște tumorile cutanate suplimentare, în special melanoamele secundare, cât mai devreme posibil [III, B].
- Nu există un consens privind programul optim, urmărirea sau utilitatea imagistică și a analizelor de sânge pentru pacienții cu melanom rezecat; recomandările variază de la vizite de urmărire la fiecare 3 luni, în primii 3 ani și la fiecare 6-12 luni ulterior, până la nici o urmărire organizată.
- Pacienții cu GLS pozitivi ar trebui să fie urmăriți de examinări regulate cu USG.
- Creșterea nivelului de proteine serice S100, LDH sunt cele mai precise teste de sânge în urmărirea pacienților cu melanom, dacă se recomandă vreun test de sânge [IV, D].

LISTA ABREVIERILOR

OMS	Organizația Mondială a Sănătății
MS	Ministerul Sănătății
RM	Republica Moldova
AMP	Asistența Medicală Primară
AMSA	Asistența Medicală Specializată de Ambulator
AMS	Asistența Medicală Spitalicească
IMSP =	Instituția Medico-Sanitară Publică
IO	Institutul Oncologic
RT	Radioterapie
PCT	Polichimioterapie
CRIO	Criochirurgie
MMC	Melanom malign cutanat
FFPD	Fără focar primar depistat
Mts	Metastază
GLS	Ganglion limfatic santinelă
CT	Tomografie Computerizată (Computer Tomography)
RMN	Rezonanța Magnetică Nucleară
USG	Ultrasografia
ECG	Electrocardiograma
ECO cord	Ecocardiografia
ALT	Alaninaminotransferaza
AST	Aspartataminotransferaza
DS	Doza sumară
TPM și ALM	Tumorile pielii, melanom și ALM
PNCC	Programului național de control al cancerului

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-O-3. C43

C43 Melanomul malign al pielii

C43.0 Melanomul malign al buzei

C43.1 Melanomul malign al pleoapelor, inclusiv cantusul

C43.10 Melanom malign de pleoape nespecificat, inclusiv cantusul

C43.11 Melanomul malign al pleoapei drepte, inclusiv cantusul

C43.12 Melanomul malign al pleoapelor stângi, inclusiv cantusul

C43.2 Melanomul malign al urechii și canalul auricular extern

C43.20 Melanomul malign al urechii nespecificate și canalul auricular extern

C43.21 Melanomul malign al urechii drepte și a canalului extern auricular

C43.22 Melanomul malign al urechii stângi și al canalului extern auricular

C43.3 Melanomul malign al altor părți nedeterminate ale feței

C43.30 Melanomul malign al unei părți nespecificate a feței

C43.31 Melanomul malign al nasului

C43.39 Melanomul malign al altor părți ale feței

C43.4 Melanomul malign al scalpului și gâtului

C43.5 Melanomul malign al trunchiului

C43.51 Melanomul malign al pielii anale

C43.52 Melanom malign de piele de sân

C43.59 Melanomul malign al altei părți a trunchiului

C43.6 Melanomul malign al membrelor superioare, inclusiv umărul

C43.60 Melanomul malign al membrelor superioare nespecificate, inclusiv umărul

C43.61 Melanomul malign al membrelor superioare drepte, inclusiv umărul

C43.62 Melanomul malign al membrelor superioare stângi, inclusiv umărul

C43.7 Melanomul malign al membrelor inferioare, inclusiv șoldul

C43.70 Melanomul malign al membrelor inferioare nespecificate, inclusiv șoldul

C43.71 Melanomul malign al membrelor inferioare drepte, inclusiv șoldul

C43.72 Melanomul malign al membrelor inferioare stângi, inclusiv șoldul

C43.8 Melanomul malign al locurilor suprapuse ale pielii

C43.9 Melanomul malign al pielii, nespecificat.

A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii de servicii de AMP
- Prestatorii de servicii de AMSA
- Prestatorii serviciilor de AMS

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

A.4. Obiectivele 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 vindecat.

A.5. Elaborat: 2012

A.6. Revizuit: 2024

A.7. Următoarea revizuire: 2029

A.8 Lista și informațiile de contact ale autorilor și persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului:

Prenume, nume	Funcția, instituția
<i>Dr. Iurie Bulat</i>	d.h.ș.m., profesor cercetător, vicedirector dezvoltare în oncologie, IMSP Institutul Oncologic
<i>Dr. Victor Ciupercă</i>	medic oncolog, șef, Secția TPM și ALM, IMSP Institutul Oncologic
<i>Dr. Victor Cernat</i>	d.h.ș.m., medic oncolog, șef, Departamentul diagnostic IMSP Institutul Oncologic
<i>Dr. Stela Țurcan</i>	d.ș.m., medic oncolog, Secția TPM și ALM, IMSP Institutul Oncologic
<i>Dr. Cristina Miron</i>	medic oncolog, Secția TPM și ALM, IMSP Institutul Oncologic
<i>Dr. Sergiu Mura</i>	d.ș.m., medic oncolog, Secția TPM și ALM, IMSP Institutul Oncologic
<i>Dr. Valentin Capitan</i>	d.ș.m., medic oncolog, Secția TPM și ALM, IMSP Institutul Oncologic
<i>Dr. Ion Dăscăliuc</i>	d.h.ș.m., medic oncolog, Secția TPM și ALM, IMSP Institutul Oncologic
<i>Dr. Portas Daniela</i>	medic oncolog, Secția TPM și ALM, IMSP Institutul Oncologic
<i>Dr. A. Marandiuc</i>	d.ș.m., medic radioterapeut, Secția Oncologie radiologică Institutul Oncologic
<i>Dr. Cornelia Hăbășescu</i>	medic radioterapeut, șef, Secția oncologie radiologică III, IMSP Institutul Oncologic
<i>Dr. Inga Chemencedjî</i>	medic anatomopatolog, șef, Secția anatomie patologică, IMSP Institutul Oncologic
<i>Dr. Valeriu Palade</i>	d.ș.m., oncolog chirurg, Secție tumorile regiunii cap și gât
<i>Dr. Gheorghe Țăbârnă</i>	academician al AȘM, conducătorul Laboratorului Tumori Cap și Gât

Protocolul a fost examinat, avizat și aprobat de:

Structura/instituția	Prenume, nume, funcția
Catedra Oncologie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Dumitru Sofroni</i> , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef, Catedră
Consiliul Științific al IMSP Institutul Oncologic	<i>Iurie Bulat</i> , dr. hab. șt. med, prof. cercetător, președinte
Comisia științifico-metodică de profil „Chirurgie”, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Evghenii Guțu</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte
Catedra de medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef, Catedră
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Nicolae Bacinschi</i> , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef, Catedră
Catedra de medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef, Catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Dragoș Guțu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul de Experti al MS al RM	<i>Aurel Grosu</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte

A.9. Definițiile folosite în document

Melanomul malign cutanat- este o neoplazie malignă de origine neuroectodermală 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 cancerurile luate în general. Atunci când tumoarea primară nu poate fi identificată pe motive de înlăturare fără examen morfologic sau regresia spontană, maladia va fi definită ca Metastază de melanom fără focar primar identificat. Luând în considerare prezența melanocitelor în mucoase (tractul gastrointestinal, căile genitale, membranele creierului, ochiul și altele) (2), melanomul se poate dezvolta ca focar primar în oricare din aceste organe. În acest caz tumoarea va fi definită după organul de proveniență. Melanomul ocular sau melanomul intestinului. Conform clasificărilor CIM 10 aceste tumori se clasifică în conformitate cu organul din care provine melanomul primar. De exemplu, melanomul coroidelor - C69,3.

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

Screening – examinarea populației în scop de evidență a unei patologii anumite.

Factorul de risc – este acel factor, acțiunea căruia crește șansa unei persoane de a se îmbolnăvi. Cumularea acțiunii mai multor factori de risc crește posibilitatea îmbolnăvirii de tumori maligne.

Diagnosticul – este ansamblu de investigații clinice și paraclinice, care au ca obiectiv definirea stării patologice a unui pacient. Diagnosticul poate fi stabilit numai de o persoană cu calificare medicală și competență recunoscută în domeniu.

Prevenția primară, conform definiției OMS este „depistarea pacienților înainte de declanșarea bolii”. Scopul principal al prevenției primare este reprezentată de diminuarea frecvenței cancerelor prin identificarea și, eventual, suprimarea factorilor de risc. Aceștia sunt foarte diverși (incluzând modul de viață, obiceiurile alimentare, factorii de mediu, profesioniști și genetici) cu pondere diferită de la un individ la altul și de la o localizare canceroasă la alta.

Prevenția secundară presupune tratamentul unei leziuni precanceroase sau cancer în stadii precoce, fără expresie clinică, a căror eradicare poate suprima evoluția spre neoplazie invazivă și metastazantă, ceea ce corespunde depistării precoce. Prevenția secundară detectează boala după debutul patogenezei și include screening-ul (diagnosticul bolii în faza asimptomatică) și depistarea precoce (diagnosticul bolii în faza simptomelor minime de boală) și supravegherea ca scopuri ale prevenirii dezvoltării bolii spre stadii avansate, incurabile.

Prevenția terțiară este definită uzual ca prevenția recidivei loco-regionale și/sau a bolii metastatice după terapia inițială cu intenție curativă prin tratament chirurgical și radioterapeutic ca și tratamentul cancerelor deja avansate (invazive). Aceasta ar permite diminuarea sechelelor post-terapeutice și o scădere a nivelului de mortalitate.

Tratament paliativ – semnifică îngrijirea activă a pacienților cu o boală ce avansează încontinuu și nu mai răspunde la tratamentul curativ, fiind vizate durerea și alte simptome, precum și asigurarea susținerii psihologice, sociale și spirituale. Scopul principal al tratamentului paliativ este obținerea celei mai bune calități posibile a vieții pacienților și a familiilor acestora.

Reabilitarea – utilizarea tuturor mijloacelor de reducere a impactului condițiilor, care provoacă dizabilitate și handicap, și oferirea posibilității integrării sociale optime a persoanelor cu dizabilități.

A.10. Informație etiologică și epidemiologică

Etiologia și patogeneza

În apariția și dezvoltarea MMC nu poate fi apreciat un singur factor etiologic. Cel mai frecvent și important factor de risc a formelor sporadice (neereditare) de melanom este considerată acțiunea razelor UV tip B (cu lungimea de undă 290-320 nm) și tip A (lungimea de undă 320-400 nm). Sensibilitatea pielii către acțiunea razelor UV este diferită și poate fi clasificată în 6 tipuri de piele, unde tip 1 și 2 sunt cele mai sensibile (cu risc crescut de arsuri solare), iar tip 5 și 6 - cel mai puțin sensibil. Printre alți factori de risc în declanșarea unui melanom sunt prezența a 10 și mai mulți nevi displazici, prezența în jur de 100 nevi obișnuiți dobândiți, părul roșcat, arsurile solare repetate în copilărie. Datele epidemiologice ne confirmă faptul că riscul apariției melanomului este cel mai înalt la persoanele cu arsuri solare în anamneză și expunerea întreruptă la soare. Acestea sunt factorii neobligatori de risc în dezvoltarea unui melanom. Factorii obligatori de dezvoltare a MMC sunt nevil gigant sau nevil congenital, care ocupă mai mult de 5% din suprafața pielii corpului, anamnestic

ereditar de melanom, sindromul nevilor displazici, PUVA terapia în psoriazis, xeroderma pigmentata, imunodeficiența ereditară sau dobândită.

Factorii de risc în melanomul mucoaselor nu sunt pe deplin studiați. Unele mecanisme ale cancerogenezei melanomului au fost studiate *in vitro* și *in vivo*. Razele UV prin diferite căi pot influența melanogeneza. Radiația UV inactivează proteina-supresor p16 INK4A, astfel influențând progresarea melanomului. UV acționează la scăderea expresiei E și P – cancerin atât pe celula normală cât și pe melanocitul malign sporind transmiterea semnalului B-catenin, care induce apariția fenotipului malign în melanocit și dereglează adeziunea celulară care la rândul său permite celulelor de melanom să se desprindă de keratinocitele vecine provocând fenotipul invaziv.

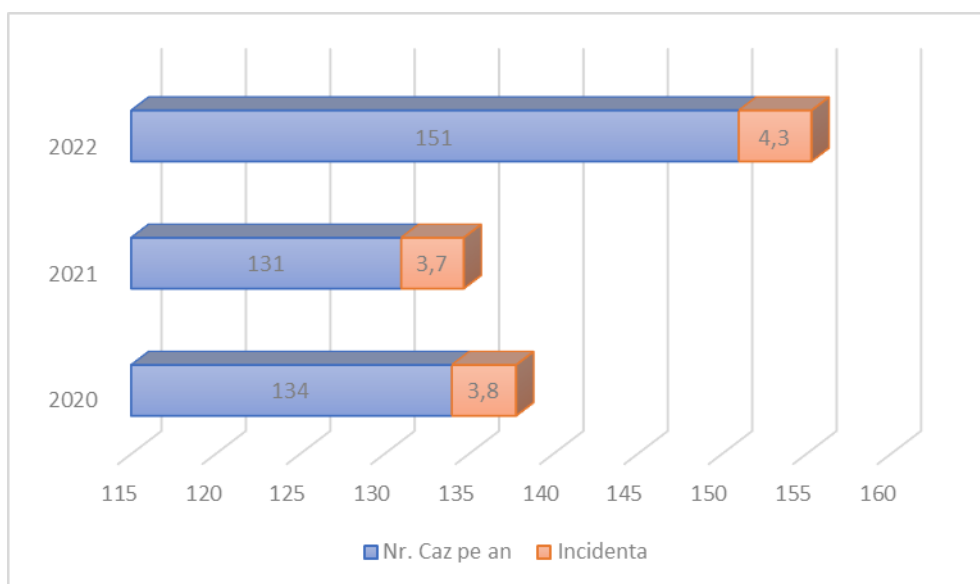
Epidemiologie

Melanomul malign cutanat 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 la 2,5 ~ 10 la 100.000 de locuitori în diferite țări. În ultimele decenii se remarcă o creștere progresivă a incidenței melanomului malign cutanat. Distribuția geografică a MMC 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 150-200 de cazuri de melanom malign.

Pentru melanomul malign cutanat supraviețuirea globală este 65% la 5 ani și 55% 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 prognosticul este, în general rezervat.



B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară (medici de familie, asistentele medicilor de familie)		
Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară C.2.2-C.2.3.1 (<i>casetele 2-3</i>)	Insolația abundentă prezintă un factor de risc major în geneza melanomului malign cutanat. Factorii nocivi de poluare a mediului.	Standard/Obligatoriu: • Informarea populației privind respectarea modului sănătos de viață și despre factorii de risc (<i>Caseta 2</i>)
1.2. Profilaxia secundară C.2.3.2 (<i>Caseta 4</i>)	Formațiunile pigmentare cutanate benigne (nevii), prezintă risc sporit de malignizare la traumatizare, fiind responsabile de circa 30-40% melanoame. Risc de malignizare prezintă și melanoza Dubreuilh.	Standard/Obligatoriu: • Referirea pacienților cu patologii benigne și stări precanceroase ale pielii la medicul dermatolog/chirurg și supravegherea în cadrul tratamentului indicat de acești specialiști.
2. Diagnosticul		
2.1. Suspecția diagnosticului de melanom malign cutanat C.2.4.1. (<i>Caseta 7</i>)	Examenul obiectiv al pacienților permite suspectarea melanomului malign al pielii, acesta fiind o neoformațiune cu localizare vizuală.	Standard/Obligatoriu: • Anamneza • Examenul fizic (<i>caseta 8</i>)
2.2. Referirea către specialist C.4.2. (<i>caseta 8</i>)	Orice bolnav cu suspecție la melanom este necesar de referit la medicul oncolog/dermatolog raional pentru efectuarea investigațiilor, prevăzute în prezentul protocol.	• Toți bolnavii, la care se suspectă melanom malign cutanat sunt referiți la medicul oncolog/medicul dermatolog raional.
3. Tratamentul		
C.2.4.6. (<i>caseta 14</i>)	Tratamentul specializat la acest nivel nu se efectuează. Tratament medicamentos simptomatic.	Standard/Obligatoriu: • Tratamentul se va efectua conform indicațiilor medicului oncolog.
4. Supravegherea		
C.2.5. (<i>caseta 28</i>)	Scopul supravegherii este de a monitoriza tratamentul indicat de către medicul oncolog IMSP Institutul Oncologic, eficacitatea lui, tratamentul maladiilor concomitente și depistarea precoce a recidivelor. Pacienții cu nevi displazici, considerați cu risc crescut, necesită urmărire pe toată durata vieții.	Standard/Obligatoriu: • Supravegherea se face în comun cu medicul oncolog/medicul dermatolog raional conform recomandărilor medicului oncolog din cadrul IMSP Institutului Oncologic • Supravegherea după cum urmează: ✓ timp de 5 ani în stadiile locale cu grosimea <1,5mm ✓ timp de 10 ani în celelalte forme.

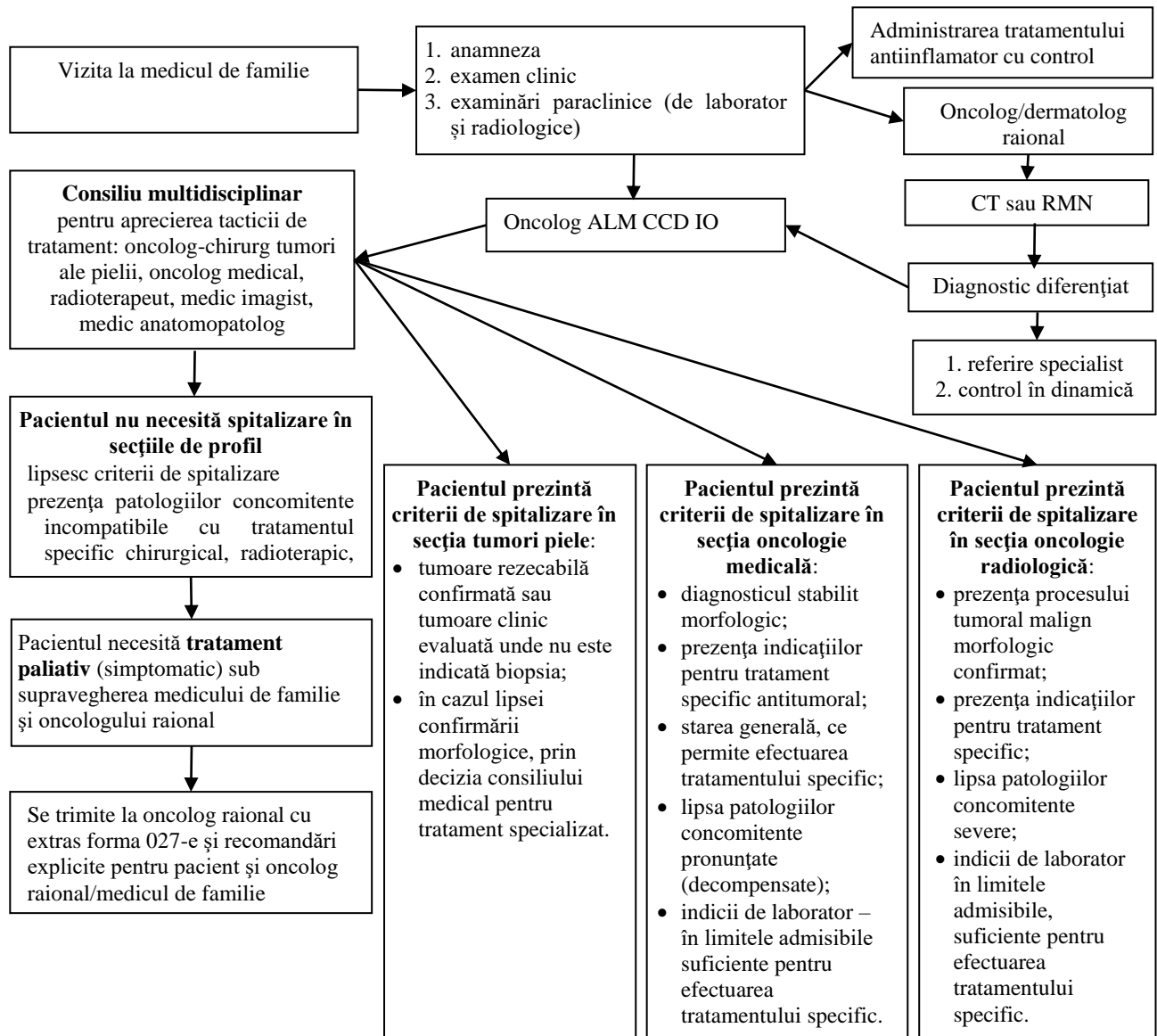
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (medici oncologi și medici dermatologi la nivel raional și municipal; medici oncologi ai CCD IMSP Institutul Oncologic)		
Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară C.2.2., C2.3.1 (casetele 2-3)	Insolația abundentă prezintă un factor de risc major în geneza melanomului malign cutanat. Factorii nocivi de poluare a mediului.	Standard/Obligatoriu: Informarea pacienților privind respectarea modului sănătos de viață și despre factorii de risc (Casetă 2).
1.2. Profilaxia secundară și terțiară C.2.3.2. (casetă 4)	Formațiunile pigmentare cutanate benigne (nevii), prezintă risc sporit de malignizare la traumatizare, fiind responsabile de circa 30-40% melanoame. Risc de malignizare prezintă și melanoza Dubreuilh. Prevenția recidivei loco-regionale și/sau a bolii metastatice după tratamentul curativ primar prin chirurgie, radioterapie.	Standard/Obligatoriu: Referirea pacienților cu patologii benigne și stări precanceroase ale pielii la medicul dermatolog, chirurg și supravegherea în cadrul tratamentului indicat de acești specialiști.
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de melanom malign cutanat. C.2.4.1-4. (casetele 6-12)	Examenul obiectiv al pacienților permite suspectarea melanomului malign, acesta fiind o neoformațiune cu localizare vizuală. Efectuarea frotiurilor-amprentă de pe tumorile ulcerate, puncția ganglionilor limfatici regionali.	Standard/Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza • Examenul clinic • Investigațiile paraclinice <ul style="list-style-type: none"> ✓ Examenul radiologic ✓ Dermatoscopie ✓ Colectarea materialului pentru citologie ✓ Investigațiile pentru determinarea extinderii leziunii tumorale a melanomului malign cutanat (CCD IMSP Institutul Oncologic) • Diagnosticul diferențial
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării C.2.4.5. (casetă 13)		<ul style="list-style-type: none"> • Standard/Obligatoriu: Recomandarea consultației specialistului oncolog și radioterapeut pacienților cu melanom malign cutanat. Recomandabil: Consultația altor specialiști în dependență de necesitate. Aprecierea necesității spitalizării.
3. Tratamentul		
C.2.4.6-9. (casetele 14-25)	Tratamentul melanomului malign cutanat se efectuează în dependență de extinderea leziunii tumorale și prevede vindecarea bolnavilor cu	Standard/Obligatoriu: Tratamentul pacienților se efectuează în staționarul Institutului Oncologic (secția chirurgie cap/gât, secția

	melanom malign cutanat, sau ameliorarea calității vieții pacienților în cazurile avansate.	Tumorile Pielii, Melanom și ALM, secția radioterapie, secția oncologie medicală).
4. Supravegherea C.2.5. (casetă 28)	Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de medicul oncolog cap/gât, oncolog-general inclusiv prin aplicarea metodelor speciale, depistarea precoce a recidivelor și metastazelor.	Supravegherea se face de către medicul oncolog raional și medicul de familie conform recomandărilor medicului oncolog cap/gât, medicului oncolog IMSP Institutul Oncologic după cum urmează: <ul style="list-style-type: none"> • 1 dată la 2 luni - 1 an după tratament • 1 dată la 4 luni – anul 2 • 1 dată la 6 luni – anul 3 • 1 dată în an – în următorii ani).
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească (IMSP Institutul Oncologic)		
Descriere	Motive	Pași
1. Spitalizarea C.2.4.5. (casetă 13)	Tratamentul conform programelor elaborate contribuie la majorarea numărului de pacienți cu melanom malign cutanat vindecați.	Criterii de spitalizare în secții profil: <ul style="list-style-type: none"> • Prezența formațiunii tumorale cutanate la bolnavii, la care starea generală permite efectuarea tratamentului specific: chirurgical, radioterapeutic, combinat, chimioterapeutic.
2. Confirmarea diagnosticului de melanom malign cutanat C.2.4.0-4. (casetele 6-12)	Aprecierea cât mai precoce a tacticii de tratament	Standard/Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza • Examenul fizic • Investigațiile paraclinice: <ul style="list-style-type: none"> - USG (conform recomandărilor) - Radiografia cutiei toracice - RMN zonei afectat - ECG* - Analiza generală a sângelui* - Analiza generală a urinei* - Biochimia sângelui - Indicii coagulogramei - USG organelor abdominale, retroperitoneale și ale bazinului mic - Investigația citologică a frotiului - Examenul histologic a materialului primit. <p><i>Notă:</i> *în caz că procedura nu a fost efectuată la etapa precedentă.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efectuarea diagnosticului diferențial • Examen imunohistochimic al tumorii.

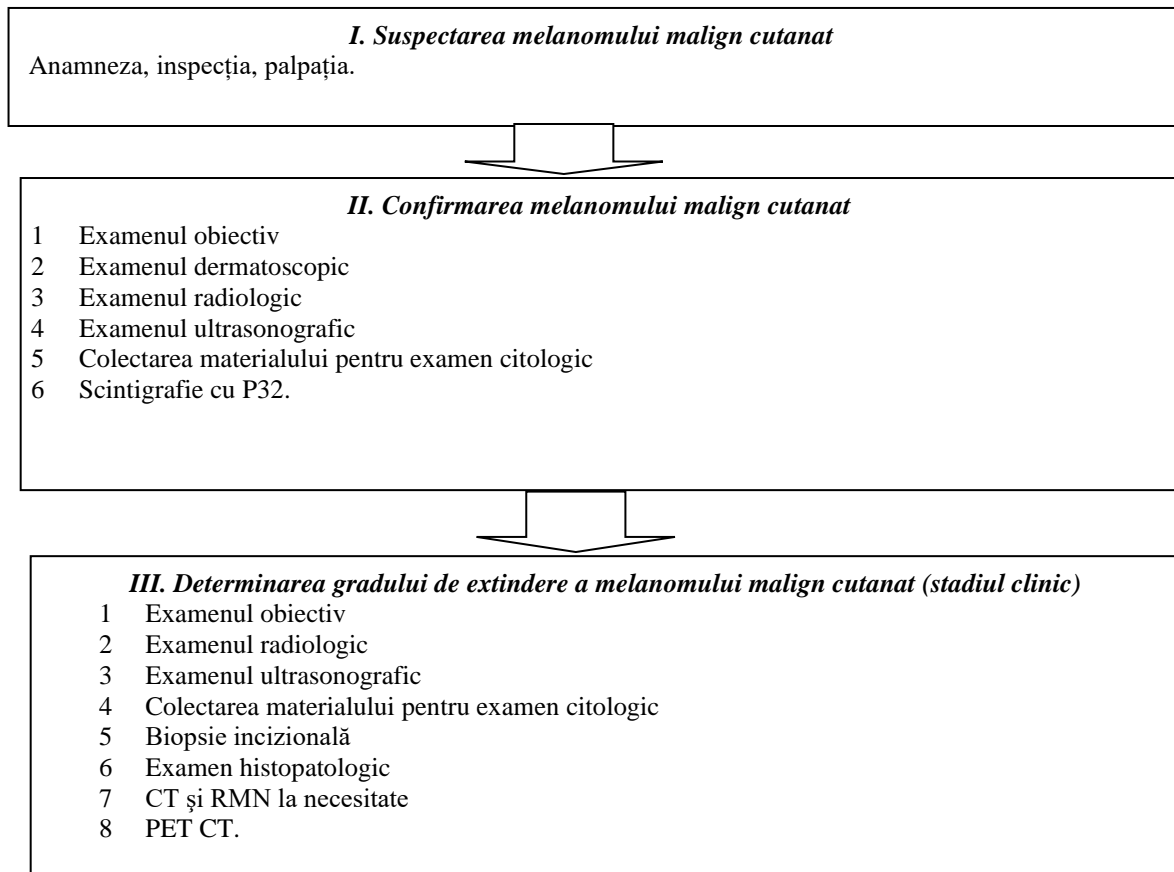
		Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> • PET CT st.III-IV.
3. Tratamentul chirurgical, crio-chirurgical, radioterapie, chimioterapie, imunoterapie C.2.4.6-9. (casetele 14-25)	Tratamentul melanomului malign cutanat se efectuează în dependență de extinderea leziunii tumorale.	Standard/Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • În stadiile I, II - se efectuează electroexcizia lărgită a tumorii (cu sau fără criodestrucția preoperatorie sau excizia), criodestrucția tumorii • În st III – IV tratament combinat sau complex.
4. Externare cu îndreptarea la nivelul primar pentru continuarea tratamentului și supravegherea C.2.5.1. (casetele 28-30)	La externare este necesar de elaborat și recomandat pentru medicul de familie tactica ulterioară de management al pacientului.	Extrasul obligatoriu va conține: <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticul exact detaliat ✓ rezultatele investigațiilor ✓ tratamentul efectuat ✓ recomandări explicite pentru pacient ✓ recomandări pentru medicul de familie ✓ termenii următorului control la IMSP IO.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

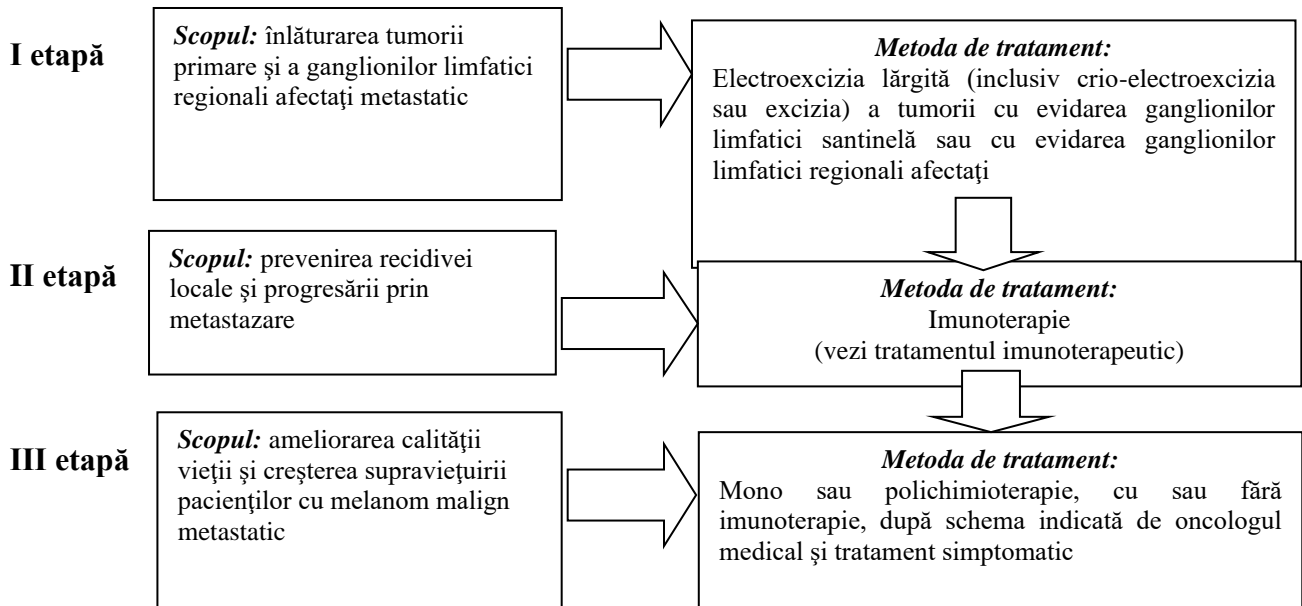
C.1.1. Algoritm general de conduită a pacientului cu melanomul malign cutanat



C.1.2. Algoritm diagnostic în melanomul malign cutanat



C.1.3. Algoritm de tratament al melanomului malign cutanat



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1 . Clasificarea melanomului cutanat

Nivelul de invazie tumorală Wallace Clark, 1969

Nivelul	Caracteristici
I	Celule tumorale melanice cantonate numai epidermic, fără depășirea membranei bazale, echivalent cu melanom in situ.
II	Celulele tumorale străpung membrana bazală și infiltrază 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.

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

Clasificarea clinică TNM ediția a 8-a (UICC 2017)

Definirea tumorii primare (T)

Categorie T	Grosime (Breslow)	Status al ulcerăției
TX: grosimea tumorii primare nu poate fi evaluată	Nu se aplică	Nu se aplică
T0: nu există dovezi ale tumorii primare	Nu se aplică	Nu se aplică
Tis (melanom <i>in situ</i>)	Nu se aplică	Nu se aplică
T1	≤1.0 mm	Necunoscut sau nespecificat
T1a	<0.8 mm	Fără ulcerăție
T1b	<0.8 mm	Cu ulcerăție
	0.8-1.0 mm	Cu sau fără ulcerăție
T2	>1.0-2.0 mm	Necunoscut sau nespecificat
T2a	>1.0-2.0 mm	Fără ulcerăție
T2b	>1.0-2.0 mm	Cu ulcerăție
T3	>2.0-4.0 mm	Necunoscut sau nespecificat
T3a	>2.0-4.0 mm	Fără ulcerăție
T3b	>2.0-4.0 mm	Cu ulcerăție
T4	>4.0 mm	Necunoscut sau nespecificat
T4a	>4.0 mm	Fără ulcerăție
T4b	>4.0 mm	Cu ulcerăție

Definirea ganglionilor limfatici regionali (N)

Gradul de extensie al metastazelor în ganglionii limfatici regionali și/sau al metastazelor limfatice

Categorie N	Numărul de ganglioni limfatici regionali afectați tumoral	Prezența metastazelor în tranzit, a celor satelitare și/sau microsateitare
NX	Ganglionii limfatici nu au fost evaluați (de ex., biopsia SLN nu s-a efectuat, ganglioni regionali excizați anterior din alte motive). Excepție: categoria N histopatologică nu este necesară pentru melanoamele T1; se va folosi cN	Nu
N0	Nu s-au detectat metastaze regionale	Nu
N1	Un ganglion afectat sau metastaze în tranzit, satelitare	

	și/sau microsate litare, fără ganglioni afectați tumoral	
N1a	Un ganglion ocult clinic (de ex., detectat la biopsia SLN)	Nu
N1b	Unul, detectat clinic	Nu
N1c	Nu există afectare ganglionară regională	Da
N2	2 sau 3 ganglioni afectați tumoral sau metastaze în tranzit, sate litare și/sau microsate litare, cu un ganglion afectat tumoral	
N2a	2 sau 3 ganglioni oculți clinic (de ex., detectați la biopsia SLN)	Nu
N2b	2 sau 3, dintre care cel puțin unul detectat clinic	Nu
N2c	Unul, ocult sau detectat clinic	Da
N3	4 sau mai mulți ganglioni afectați tumoral afectați sau metastaze în tranzit, sate litare și/sau microsate litare, cu 2 sau mai mulți invadați tumoral sau orice număr de conglomerate ganglionare, cu sau fără metastaze în tranzit, sate litare și/sau microsate litare	
N3a	4 sau mai mulți ganglioni oculți clinic (de ex., detectați la biopsia SLN)	Nu
N3b	4 sau mai mulți, dintre care cel puțin unul a fost detectat clinic sau orice număr de conglomerate ganglionare	Nu
N3c	2 sau mai mulți ganglioni oculți sau detectați clinic și/sau orice număr de conglomerate ganglionare	Da

Definirea metastazelor la distanță (M)

Categorie M	Criterii M	
	Localizare anatomică	Nivelul de LDH
M0	Fără semne de metastaze la distanță	Nu se aplică
M1	Metastaze la distanță	A se vedea mai jos
M1a	Metastaze la distanță tegumentare, în țesuturi moi, inclusiv în mușchi și/sau în ganglionii limfatici non-regionali	Neînregistrat sau nespecificat
M1a(0)		Nu este crescut
M1a(1)		Crescut
M1b	Metastaze la distanță pulmonare, cu sau fără localizări de boală M1a	Neînregistrat sau nespecificat
M1b(0)		Nu este crescut
M1b(1)		Crescut
M1c	Metastaze la distanță în localizări viscerale non-SNC, cu sau fără localizări de boală M1a sau M1b	Neînregistrat sau nespecificat
M1c(0)		Nu este crescut
M1c(1)		Crescut
M1d	Metastaze la distanță în SNC, cu sau fără localizări de boală M1a, M1b sau M1c	Neînregistrat sau nespecificat
M1d(0)		Nu este crescut
M1d(1)		Crescut

Sufixe pentru categoria M „(0)” – nivelul LDH nu este crescut; „(1)” – nivelul LDH crescut. Dacă nivelul nu este înregistrat sau specificat, nu se folosește sufixul

GRUPURI AJCC DE STADIU PROGNOSTIC

Stadializare clinică (c TNM)

Stadializarea clinică include microstadializarea melanomului primar și evaluarea clinică/radiologică/a biopsiei pentru metastaze. Prin convenție, stadializarea clinică se aplică după efectuarea biopsiei melanomului primar, împreună cu evaluarea clinică pentru metastaze regionale și la distanță. Trebuie avut în vedere faptul că evaluarea histopatologică a melanomului primar servește atât clasificării clinice, cât și celei histopatologice. De asemenea, sunt incluse biopsiile de diagnostic pentru evaluarea posibilelor metastaze regionale și/sau la distanță. Pentru melanomul în stadiul clinic III, există un singur grup de stadializare.

Când T este...	Și N este...	Și M este...	Atunci stadiul este...
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IIA
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIB
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
Oricare T, Tis	≥N1	M0	III
Oricare T	Oricare N	M1	IV

Stadializare histopatologică (pTNM)

Stadializarea histopatologică include microstadializarea melanomului primar, alături de orice alte informații de stadializare provenite în urma exciziei largi (chirurgicale) a piesei, aceasta reprezentând tratamentul chirurgical al tumorii primare, și informații histopatologice despre ganglionii limfatici regionali după biopsia SLN sau disecția terapeutică a ganglionului limfatic în cazul unei afectări evidente clinic a ganglionului limfatic regional.

Când T este...	Și N este...	Și M este...	Atunci stadiul este...
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IIA
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIB
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIC
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b sau N3c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a sau N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c sau N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c sau N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Oricare N ≥N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Oricare T, Tis	Oricare N	M1	IV

Stadiul histopatologic 0 (melanom *in situ*) și T1 nu necesită evaluare histopatologică a ganglionilor limfatici pentru stadializarea complete; a se folosi informațiile cN pentru atribuirea unui stadiu histopatologic.

GRAD HISTOLOGIC (G)

Gradul histologic nu se utilizează în stadializarea melanomului.

Clasificarea histologică a melanomului malign cutanat (clasificarea OMS, ediția IV, 2018)

8780/1	Melanocitom epitelioid pigmentat
8720/3	Melanomul mucoasei (genital, oral, sinonazal)
	Melanomul nevoid
8721/3	Melanomul nodular
	Melanomul nodular al mucoasei
8742/3	Melanomul malign lentigo
8743/3	Melanomul cu extindere superficială
8744/3	Melanomul acral
8745/3	Melanom desmoplastic
8746/3	Melanomul lentigos al mucoasei
8761/3	Melanomul care apare într-un nevus congenital gigant
8770/3	Melanomul Spitz (tumoare malignă Spitz)
8780/3	Melanomul care apare într-un nev albastru
8720/6	Melanomul metastatic.

Parametrii histopatologici recomandați (conform ghidului NCCN Version 2.2023)

- Subtipul histologic
- Indicele Breslow de grosime a tumorii (xx.x mm)
- Ulcerația tumorii primare (prezentă/absentă)
- Rata mitotică (per mm²)
- Nivelul Clark de invazie (I-IV)
- Marginile chirurgicale (pozitive/negative)
- Microsatelitoza (prezentă/absentă)
- Regresie (prezentă/absentă)
- Infiltratul limfocitar tumoral (prezent/absent, brisk/nonbrisk)
- Invazia limfo-vasculară (prezentă/absentă)
- Neurotropismul (prezent/absent)

C.2.2. Factorii de risc

Caseta 2 . Factori de risc

- Insolația
- Sexul feminin
- Vârsta >50 de ani
- Predispoziție fenotipică:
 - Alunițe atipice/nevi displazici
 - Creșterea numărului de alunițe (în special nevi mari)
 - Fenotipul solar/tendința la arsuri solare
 - Păr roșu-ochi albaștri/tip de piele Fitzpatrick I/fenotip predominant feomelaninc.
- Antecedente medicale personale/comorbidități
- Arsuri solare multiple și/sau cu vezicule
- Precancer/cancere în special:
 - Cancer de piele keratoză actinic/non-melanom (keratinocite) (de exemplu, carcinoame bazocelulare și spinocelulare)
 - Cancer infantil.
- Imunosupresie/perturbare imună legată de:
 - Transplant de organe solide
 - Transplant de celule hematopoietice (HCT)
 - Virusul imunodeficienței umane/sindromul imunodeficienței dobândite (HIV/SIDA)
 - Genodermatoze rare
 - Xeroderma pigmentosum.
- Predispoziție genetică:
 - Prezența mutațiilor germinale sau a polimorfismelor care predispun la melanom (de exemplu, CDKN2a, CDK4, MC1R, BAP1 [în special pentru melanomul uveal], TERT, MITF, PTEN și

- potențiale alte gene)
- Istoric familial de:
 - melanom cutanat (mai ales dacă este multiplu)
 - cancer pancreatic, renal și/sau mamar
 - astrocitom; melanom uveal; și/sau mezoteliom.
- Factori de mediu:
 - Utilizarea patului de bronzat
 - Reședința într-un climat mai însorit/latitudine mai aproape de ecuator
 - Expunere intermitentă, intensă la soare (pentru melanoamele trunchiului/extremității)
 - Expunerea cronică la soare (pentru melanoamele capului/gâtului/brațului).
- Traumarea nevilor pigmentari congenitali și dobândiți
- Majorarea poluării mediului
- 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.
- Pacienții cu formațiuni pigmentare și apigmentare (melanocitare și nonmelanocitare) urmează a fi incluși în screening-ul Cancerului cutanat, conform PNCC 2016-2025.

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
- Dermatoscopie
- Examenul radiologic
- 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 pigmentat, 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 marginală, culoarea sau sângerează, se ulcerează ori devine doar pruriginoasă, ridică suspiciunea malignității. Dintre semnele clinice minore de transformare malignă ale nevelui 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 neoformațiilor 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 (*elevațiune*): gradul de proeminență de la suprafața pielii.

Conform CRI, 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 sunt mai mult orientative. 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 sau locală. Linia de excizie 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 țesutul adipos subcutan. Respectând aceste recomandări, morfopatologul va putea să ofere date cu privire la nivelul de invazie și grosime a leziunii, elemente care influențează lărgirea actului chirurgical radical.

C.2.4.3. Investigații paraclinice

Caseta 9 . Investigațiile paraclinice în melanomul malign cutanat

Investigații pentru confirmarea melanomului malign cutanat

- Dermatoscopie
- 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
- CT organelor afectate
- PET CT *pentru examinarea focarului primar și secundar.
- Determinarea GLS*.

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
- ECG
- Grupa de sânge și Rh-factor.

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

Dermatoscopia poate aduce informații importante capabile să contribuie la acuratețea diagnosticului, alegerea metodei de biopsie în funcție de localizare (zone funcționale, rezultatele cosmetice sau leziunile de dimensiuni mari care presupun manevre operative extensive).

Este un instrument de diagnostic non-invaziv care permite o mai bună vizualizare a morfologiei, detaliilor leziunilor pigmentare, reducând în același timp procentul de excizii care nu validează diagnosticul de melanom.

Printre criteriile dermatoscopice se numără: vâlul alb-albastru, rețeaua pigmentară dezorganizată, paternul vascular atipic, liniile neregulate, puncte/globule melanocitare neregulate, depigmentări (regresie tumorală) cu aspect cicatricial, pseudopode ca și structuri în regresie.

Chiar și în mâinile unui dermatolog instruit, dermatoscopia are limitări. Este vorba despre „Melanomul fără caracteristici dermatoscopice”, un termen aplicat leziunilor de melanom care nu îndeplinesc criteriile clinice atât la examinarea cu ochiul liber cât și la dermatoscopie.

Biopsia

- Pentru aprecierea planului de investigație și a tacticii de tratament se indică biopsia excizională, care se efectuează la maxim 5 mm de la marginea formațiunii pe toată grosimea pielii. Acest tip de biopsie este mai informativ și mai preferabil în comparație cu biopsia incizională
- Nivelul de convingere al recomandărilor – B (nivelul fiabilității dovezilor – II-a)
- Este recomandabil ca liniile de incizie a pielii să fie îndreptate în direcția colectorului limfatic paralel cu vasele limfatice, în așa fel ca excizia repetată a cicatricei p/o să fie efectuată fără probleme tehnice
- Nivelul de convingere al recomandărilor – B (nivelul fiabilității dovezilor – II a).

Comentarii: Biopsia excizională poate fi efectuată cu protecția anesteziei infiltrative locale cu

excepția formațiunilor traumatice până la excizie.

- În cazul confirmării diagnosticului de melanom, cicatricea postoperatorie va fi excizată în termen de 4-8 săptămâni în conformitate cu caracteristicile histologice ale tumorii (vezi Tratatul stadiilor localizate (I-II)).
- Nivelul de convingere al recomandărilor – A (nivelul fiabilității dovezilor – Ib);
- Investigația histologică a preparatului excizat chirurgical, trebuie să includă următorii parametri.

Parametrii obligatorii:

1. Grosimea tumorii Breslow mm
2. Nivelul de invazie după Clark
3. Ulcerația tumorii
4. Indicele mitotic (la un mm pătrat) în grosimea tumorii până la 1 mm inclusiv
5. Examinarea marginii de rezecție la prezența celulelor tumorale
6. Prezența sateliților sau metastazelor tranzitorii
7. Prezența sau lipsa regresiei spontane
8. Neurotropismul
9. Desmoplazia
10. Infiltrarea limfoidă
11. Subtip histologic
12. Invazia limfovaculară.

Nivelul de convingere al recomandărilor – B (nivelul fiabilității dovezilor – III).

Alte metode de diagnostic:

- În melanomul FFPD se recomandă investigarea biopatului tumoral (sau a g/l înlăturați) pentru testarea moleculară genetică la mutația în gena BRAF –mutația V600E. Aceasta poate influența alegerea corectă a target-terapiei în melanomul metastatic (vezi caseta teste moleculare).

Nivelul de convingere al recomandărilor – A (nivelul fiabilității dovezilor – Ib).

- În cazul aprecierii genei BRAF –mutația V600E negativ, se va efectua analiza biopatului în gena c-KIT pentru stabilirea corectă a target terapiei în melanomul metastatic.

Nivelul de convingere al recomandărilor – B (nivelul fiabilității dovezilor – IIa).

- În cazul melanomului mucoaselor, mai întâi se va efectua analiza biopatului la mutația în gena c-KIT. Dacă rezultatul este negativ, se va aprecia mutația în gena BRAF –mutația V600E.
- Testarea mutațiilor pentru mutații active este obligatorie la pacienți cu stadiul III sau IV.

Principalele subtipuri de melanom sunt asociate cu diferite gene mutaționale, genele cu mutații frecvente includ:

- BRAF, CDKN2A, NRAS și TP53 în melanomul cutanat
- BRAF, NRAS, NF1 și KIT în melanomul acral (deși cu frecvențe mai mici decât în melanomul cutanat)
- SF3B1 în melanomul mucoasei.

În plus față de starea mutațională, expresia programată deathligand 1 (PD-L1), raportată ca procent de celule tumorale pozitive, pot fi utile pentru evaluarea și înregistrarea tuturor rezecabil sau nerezecabil stadiul III și IV [I, B], utilizarea clinică este foarte limitată în acest moment.

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

Caseta 10 Teste moleculare

Testarea diagnostică pentru neoplasmele melanocitare nedeterminate în urma histopatologiei

Testarea mutațiilor somatice

Un număr de modificări genetice somatice au fost identificate în melanomul cutanat, dintre care câteva sunt mutații driver, care pot fi vizate, s-au dovedit utile pentru a ghida deciziile de tratament și/sau eligibilitatea studiilor clinice.

Tehnologii moleculare pentru diagnosticul și prognosticul melanomului malign cutanat.

- Mutații specifice (BRAF, NRAS, KIT) și implicații Mutații BRAF (proto-oncogene B-Raf):
- BRAF este o serin treonin kinază care activează calea kinazei activate de mitogen. Mutațiile acestei gene duc la o celulă nerestricționată în creștere și proliferare.
- Unele caracteristici clinice sunt asociate cu o frecvență mai mare a mutațiilor BRAF (de exemplu, piele expusă intermitent la soare, vârstă mai tânără, locația pe trunchi), dar acestea nu trebuie folosite nici ca proxy pentru aceste mutații, nici pentru a decide testarea.
- **Mutațiile BRAF** se găsesc cel mai frecvent în codonul 600 (V600), cel mai frecvent V600E (80%), dar incluzând și V600K (15%) și V600R/M/D/G (5%).
- Mutațiile BRAF V600 sunt asociate cu sensibilitatea la inhibitorii BRAF. Dovezile disponibile sugerează că inhibitorii BRAF nu ar trebui fi utilizați la pacienții fără mutații activatoare ale BRAF.
- Mutațiile BRAF V600 sunt de asemenea asociate cu sensibilitatea la inhibitorii MEK.
- Studiile clinice au arătat că combinația de inhibitori BRAF și MEK este superioară oricărui agent în monoterapie la pacienții cu BRAF Mutații V600.
- Datele ample din studiile clinice au arătat că, în comparație cu BRAF V600E, pacienții cu melanom metastatic cu mutație BRAF V600K poate avea un răspuns/beneficiu ușor mai scăzut atunci când este tratat cu inhibitori BRAF ± MEK. Mutații mai puțin frecvente care afectează codonul 600 (inclusiv V600R/M/D/G) pot beneficia de asemenea de aceste terapii.
- Mutații BRAF în afara celui de-al 600-lea codon (mutații BRAF non-V600) și fuziuni BRAF se găsesc, de asemenea, în aproximativ 5% din melanoame.
- Mutațiile codonilor din apropierea V600 din exonul 15 (în special BRAF L597 și BRAF K601) au arătat răspuns la inhibitorii MEK și BRAF și combinații de inhibitori MEK.
- Fuziunile din BRAF au arătat, de asemenea, răspunsuri la inhibitorii MEK și inhibitorii nespecifici RAF (de exemplu, Sorafenibum).
- Mutațiile în alți codoni din exonul 11 sau exonul 15 nu au demonstrat răspuns nici la inhibitorii BRAF, nici la inhibitorii MEK.

Mutații KIT (proto-oncogene c-KIT)

- KIT este un receptor tirozin kinază care promovează creșterea și proliferarea celulelor.
- Mutațiile KIT sunt prezente în 10%–15% dintre melanoamele mucoasei (cel mai frecvent vulvovaginale primare, dar și ano-rectale și proveniență sinonazală) și acrală (adică suprafețe nepornitoare ale palmelor și tălpilor, paturile unghiilor). Ele sunt prezente, de asemenea, la 2%-3% din cazuri pe piele expusă cronic la soare, dar extrem de rar pe pielea cu expunere intermitentă la soare. Astfel, caracteristicile clinice pot ghida decizia efectuării de testare a mutației KIT.
- Mutațiile KIT pot apărea în mai multe „puncte fierbinți” de-a lungul genei și diferă în sensibilitatea lor la terapia cu inhibitori KIT (de exemplu, Imatinibum, Sunitinib, Nilotinib).
- Mutațiile KIT exonul 11 și exonul 13 (de exemplu, W557R, V559D, L576P, K642E) par a avea un nivel ridicat de sensibilitate la inhibarea KIT.
Mutațiile exonului 17 KIT (de exemplu, D816H) par a avea sensibilitate minimă sau deloc la inhibitorii KIT.
- Amplificările KIT par a avea sensibilitate minimă sau deloc la inhibitorii KIT.

Mutații NRAS (proto-oncogene NRAS)

- NRAS este o GTPază care activează semnalizarea protein kinazei, activate de mitogen și alte căi de semnalizare, ducând la creșterea celulelor și proliferare.
- Mutațiile NRAS par să se coreleze cu supraviețuirea slabă în melanomul localizat și avansat.
- Mutațiile NRAS sunt prezente în aproximativ 15% din melanoamele pielii cu expunere cronică și intermitentă la soare, suprafețe acrale și suprafețe mucoase.
- Inhibitorii MEK pot produce răspunsuri la o minoritate de pacienți cu mutații NRAS.
- Având în vedere probabilitatea scăzută de suprapunere a mutațiilor vizabile (inclusiv mutațiile BRAF și KIT), prezența unei mutații NRAS poate identifica pacienții, care nu vor beneficia de teste moleculare suplimentare.

Alți factori genetici neobișnuiți detectați de panoul NGS

Fuziunile în NTRK1, NTRK2 și NTRK3 apar mai puțin frecvent (<1%) în subtipurile de melanom.

Metode de testare a mutațiilor

IHC este o tehnică de vizualizare selectivă a antigenelor (proteinelor) în secțiunea de țesut prin utilizarea anticorpilor care se leagă de acele antigene specifice. IHC poate fi folosit pentru ecranare atât pentru BRAF V600E, cât și pentru c-KIT. Acesta este un test indirect care detectează proteina mutantă.

- Testul BRAF VE1 (V600E) IHC poate fi utilizat ca test de screening rapid pentru evaluarea statusului BRAF în melanom și pentru potențialul declanșare a regimului de tratament cu inhibitori BRAF. Sensibilitatea și specificitatea anticorpului VE1 sunt raportate la 89,2% și, respectiv, 96,2%, cu valorile predictive pozitive și negative la 97,1% și, respectiv, 86,2%. Testarea moleculară BRAF de confirmare este încurajată, în special în stabilirea unui rezultat IHC negativ.
- Datorită gamei largi de mutații diferite ale KIT și lipsei utilizării pe scară largă a testării KIT IHC, testarea moleculară de confirmare a c-KIT este încurajată să evite falsele pozitive sau negative. NGS, cunoscut și sub denumirea de secvențiere cu randament ridicat, descrie o serie de tehnologii de secvențiere diferite care permit secvențierea ADN-ului și ARN mult mai rapid și mai ieftin decât secvențierea Sanger folosită anterior. Sunt, de asemenea, panouri cu o singură genă sau multigene mici folosite în unele cazuri pentru a testa fie o genă (BRAF), fie un număr limitat de gene.
- Testarea moleculară poate fi efectuată pe țesutul tumoral sau, dacă nu este disponibil, pe sângele periferic (biopsie lichidă). Având în vedere posibilitatea unui rezultat fals negativ, o biopsie lichidă negativă ar trebui să determine testarea țesuturilor.

Indicații pentru testarea genetică

Panelul nu recomandă testarea BRAF sau NGS pentru melanomul cutanat rezecat în stadiul I-II, cu excepția cazului în care va informa participarea în studiul clinic.

Testarea mutației BRAF este recomandată pentru pacienții cu stadiul III cu risc crescut de recidivă pentru care terapia viitoare BRAF poate fi o opțiune.

Pentru prezentarea inițială cu boală în stadiul IV sau recidivă clinică, obțineți țesut pentru a constata modificări ale BRAF și în cadru clinic, KIT fie din biopsia metastazei (de preferat), fie din materialul de arhivă, dacă pacientul este luat în considerare pentru terapie de țintă. Profilul genomic mai larg (de exemplu, panouri NGS mai mari, mutații BRAF non-V600) este recomandat, dacă este fezabil, mai ales dacă testul rezultatelor ar putea ghida deciziile viitoare de tratament sau eligibilitatea pentru participarea la un studiu clinic.

Dacă testul BRAF cu o singură genă a fost efectuat inițial și este negativ, clinicienii ar trebui să ia în considerare cu tărie panourile NGS mai mari pentru a identifica alte ținte genetice potențiale (de exemplu, KIT, BRAF non-V600).

Biomarkeri cu potențială utilitate pentru terapia imună

PD-L1 (Ligand de moarte programat 1)

- Utilitatea acestui biomarker necesită investigații suplimentare.
- PD-L1 este o moleculă de corelare, care poate fi exprimată de celulele tumorale și de macrofagele ce infiltrază tumora și inhibă mediația de celulele T și răspunsurile anti-tumorale. PD-1 este un receptor de pe celulele T, ce se leagă de PD-L1, inhibând astfel activarea celulelor T.
- IHC pentru PD-L1 poate ajuta la identificarea pacienților mai susceptibili de a răspunde la inhibitorii punctelor imunitare de control.
- Diverse clone de anticorpi au fost dezvoltate pentru analiza IHC a expresiei PD-L1 și, în timp ce mai multe au arătat că sunt relativ echivalente, altele - nu.
- Interpretarea PD-L1 IHC se concentrează de obicei pe proporția de celule tumorale care exprimă colorarea membranoasă la orice nivel și deci este o variabilă continuă.
- Pragul de definire a unui nivel ridicat relevant clinic de exprimare a PD-L1 depinde de anticorpul și platforma desfășurate care poate fi unic pentru fiecare terapie cu inhibitori de punct de control.
- Expresia ridicată a PD-L1 (>5%) poate fi un marker pentru rezultate echivalente cu

Nivolumabum* în monoterapie față de Ipilimumabum* combinat și Nivolumabum* la pacienții cu melanom nerezecabil sau metastatic. Expresia scăzută a PD-L1 poate fi un marker pentru un rezultat mai rău cu monoterapie cu Nivolumabum* comparativ cu combinația Ipilimumabum*/Nivolumabum*. Chiar și în aceste scenarii (adică PD-L1 foarte mare sau foarte scăzut), nu se recomandă utilizarea de rutină a expresiei PD-L1 pentru deciziile de tratament.

- Testarea pentru tumora PD-L1 nu trebuie să ghideze luarea deciziilor clinice.

Povara mutațiilor somatice

- Numărul total de mutații prezente într-o tumoră (povara mutațiilor) pare să se coreleze cu răspunsul la inhibitorii punctelor de control imunitare (ambele cu combinație de Ipilimumabum* și Nivolumabum* și agenți anti-PD-1 cu un singur agent) în melanom și alte tipuri de cancer.
- Mecanismul acestui efect se poate referi la creșterea numărului de mutații care produc neoantigene în creștere, proteine care apar străine pentru sistemul imunitar.
- În timp ce secvențierea întregului exom este singura modalitate de a cuantifica definitiv povara mutațiilor, studiile au arătat că sarcina mutației, evaluat de NGS țintit, se corelează puternic cu rezultatele testelor de secvențiere a exomului întreg și prezintă o corelație similară cu răspunsurile inhibitoare ale punctelor de control imun.
- Utilizarea sarcinii mutațiilor pentru a ghida deciziile de tratament rămâne investigabilă la acest moment.

Motive pentru retestarea țesutului metastatic

Mutațiile BRAF și KIT par a fi evenimente genetice precoce ale melanomului. Repetarea testării moleculare în caz de recidivă sau metastază este probabil să prezinte un randament scăzut, cu excepția cazului în care sunt utilizate metode de testare noi sau mai cuprinzătoare, sau nu este un eșantion mai mare și mai reprezentativ disponibil, dacă există motive de erori.

Repetarea testelor după progresia terapiei țintite (terapie direcționată BRAF sau KIT) nu pare a avea utilitate clinică, deoarece mecanismele de rezistență sunt diverse și nu au relevanță prognostică sau terapeutică.

În timp ce mutația V600E este cea mai comună mutație BRAF, există și alte mutații BRAF, care pot răspunde la fel de bine la BRAF inhibitori. Unele teste au sensibilitate/specificitate mai scăzută sau detectează doar anumite mutații. Dacă este necesar pentru clinică, repetarea testării, folosind o metodologie diferită, poate fi justificată pentru a detecta mutațiile BRAF non-V600E sau alte mutații în gene diferite. Dacă inițial țesutul prezentat a fost de proastă calitate, poate fi necesară o nouă biopsie înainte de a solicita repetarea testului.

Cerințe de testare moleculară

- Utilizarea unui laborator acreditat corespunzător (CLIA sau CAP)
- Înțelegerea tipurilor de probe (proaspete, proaspăt congelate, încorporate în parafină fixată în formol) sunt necesare pentru diferite metodologii de testare și sunt acceptate de laboratorul de testare
- Înțelegerea metodologiilor utilizate și a limitărilor acestora
- Înțelegerea pentru fiecare metodă specifică a spectrului de modificări care pot și nu pot fi testate
- Înțelegerea dacă eșantionul de tumoră a fost revizuit histologic și eșantionat reprezentativ.

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 11 . *Diagnosticul diferențial al melanomului malign cutanat*

- Papilomul și papilomatoza
- Dermatofibromul
- Discheratozele
- Tumorile vasculare
- Boli cronice inflamatorii (LES, osteomieliță 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 12 . 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.

Papilomul 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 rotunjită, 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.

Dermatofibromul 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 până la violetă-albastră. La vitropresiune se constată modificarea culorii tumorii. Tumorile sângerează 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 până la brună, de dimensiuni diferite, cu localizare preponderent pe sectoarele de piele expuse la soare. Tratamentul prevede exereza tumorii (chirurgicală, criochirurgicală, laser).

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

Cornul cutanat. Reprezintă o tumoare exofită, dură, de culoare surie-gălbuie până 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 sunt elastice, pe fonul cicatricelor apar scuame, mase cheratinizate, care, cu timpul, se malignizează, formând ulcere sau vegetații papilare.

Boala Bowen. Prezintă niște ulceratii 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 ulceratii 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 lămâie.

Nevii inflamaji cu abces subnevic, anamneza de câteva zile a fenomenelor inflamatorii care depășesc nevil, prezența eventuală a unor semne de colecție supurativă, ușurează stabilirea diagnosticului.

Nevii „albaștri” dermici (subepidermici) realizează proeminențe 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 tâmples sau gât (pe așa numitele zone seboreice), fiind intens pigmentate, plane, dar, mai ales, discret elevate, ridică probleme dificile de diagnostic. Suprafața lor discret descuamată, niciodată sângerândă, 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 13 . 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 sau suspiciu de melanom
- Prezența indicațiilor pentru tratament specific
- Starea generală, ce permite efectuarea tratamentului specific
- Indicii de laborator – în limitele admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific.

C.2.4.6. Tratamentul

Caseta 14 . Principiile de tratament al melanomului malign cutanat

- La bolnavii în stadiul 0-III cu melanom malign metoda de elecție este tratamentul chirurgical.
- Nivelul de convingere al recomandărilor – A (nivelul fiabilității dovezilor – Ia).
- Comentarii: la necesitate se efectuează terapia adjuvantă (vezi 3.3 “Recomandările in terapia adjuvanta”).

Caseta 15. Tratamentul stadiilor localizate (stadiul I-II)

*Metoda radicală este excizia chirurgicală a tumorii in limita țesuturilor sănătoase.

Nivelul de convingere al recomandărilor – A nivelul fiabilității dovezilor – Ia).

- În cazul confirmării morfologice prin biopsie preoperatorie, marginile inciziei se vor aprecia conform grosimii tumorii după Breslow:

-0,5 cm pentru melanomul în situ

-1,0 cm pentru melanomul cu grosimea ≤ 2 mm

-2,0 cm > 2 mm.

Nivelul de convingere al recomandărilor – A (nivelul fiabilității dovezilor – Ib).

Comentarii: modificarea distanței marginilor de rezecție se va efectua cu scop de păstrare a

funcționalității organului (pielea degetelor, pielea pavilionului urechii.

- Pentru aprecierea grosimii melanomului se recomanda efectuarea biopsiei preoperatorii la distanța de 0,5 cm de marginile tumorii. În caz de confirmare a diagnosticului, se va reexcizia cicatricea postoperatorie la 1,0 -2,0 cm timp de 4-8 săptămâni de la biopsie.(vezi “Biopsia”).

Nivelul de convingere al recomandărilor – A (nivelul fiabilității dovezilor – Ib).

- Atunci când tabloul clinic induce un diagnostic evident, excizia se efectuează la distanța nu mai mare de 3 cm, deoarece aduce la defecte estetice și complică închiderea plăgii postoperatorii.

- Atunci când tumorile ocupă o suprafață masivă (în deosebi zona capului și gâtului), se vor aplica diferite metode de plastii pentru substituirea defectului format.

Nivelul de convingere al recomandărilor – A (nivelul fiabilității dovezilor – Ib).

Dacă marginile rezecției prezintă celule tumorale, iar reexcizia este imposibilă, se recomandă tratament radioterapeutic adjuvant la cicatricea postoperatorie (vezi tratamentul radioterapeutic).

Nivelul de convingere al recomandărilor – B (nivelul fiabilității dovezilor – III).

Atunci când tratamentul chirurgical al tumorii primare este imposibil (din cauza patologiilor concomitente severe), se va efectua tratament radioterapeutic (vezi tratamentul radioterapeutic).

Nu se recomandă limfadenectomia profilactică sau radioterapia preoperatorie a tumorii primare sau g/l regionali.

Nivelul de convingere al recomandărilor – A (nivelul fiabilității dovezilor – Ia).

Este recomandată biopsia g/l santinelă atunci când grosimea tumorii depășește 0,8mm după Breslow.

Nivelul de convingere al recomandărilor – A (nivelul fiabilității dovezilor – Ia).

Comentarii: Biopsia g/l santinelă poate fi efectuată în instituții specializate, dotate cu echipament necesar și specialiști instruiți.

Atunci când se apreciază micrometastaze în GLS, se va discuta cu pacientul despre limfadenectomie. O alternativă poate fi evidența g/l regionali prin examinarea USG de performanță.

Nivelul de convingere al recomandărilor – A (nivelul fiabilității dovezilor – Ia).

- GLS va fi examinat morfologic. Se recomandă inclusiv examenul imunohistochimic la markeri specifici melanomului (melan A, tirozinaza, s-100,HMB45, SOX-10).

Nivelul de convingere al recomandărilor – A (nivelul fiabilității dovezilor – Ib).

- Atunci când este imposibilă biopsia GLS, se va indica examinarea USG a g/l regionali cu puncția g/l suspect pentru investigația citologică .

Nivelul de convingere al recomandărilor – C (nivelul fiabilității dovezilor – IV).

În stadiile IA, IB și IIA (prognostic favorabil) terapia adjuvantă, inclusiv cu Interferon- α , nu se recomandă. Administrarea profilactică a Interferonului- α este justificată numai la pacienții cu formele ulcerate în stadiile IIB și IIC, dar nu va fi aplicată în cazurile când riscurile asociate acestui tratament vor depăși beneficiul așteptat [I, C].

Pacienților cu MMC în stadiile IIB și IIC cu scop adjuvant le este recomandată terapia anti-PD1 cu includerea preparatelor Pembrolizumabum și Nivolumabum cu durata de până la 12 luni [I, A].* În cazul când terapia anti-PD1 nu este disponibilă poate fi considerată administrarea profilactică a Interferonului- α cu aceiași durată.

Imunoterapia adjuvantă va fi începută nu mai târziu de 8-9 săptămâni de la efectuarea tratamentului chirurgical după vindecarea plăgii postoperatorii și va fi recomandată indiferent de prezența/lipsa mutației genei BRAF V600 (BRAFFV600 mut/BRAF V600 wt).

În prezența posibilității tuturor pacienților cu MMC de răspândire locală li se va propune participarea în studii clinice.

Caseta 16. Tratamentul pacienților cu MMC cu răspândire loco-regională (metastaze în ganglionii limfatici regionali – stadiul III).

Este recomandată excizia adecvată a tumorii primare, în caz că nu s-a efectuat mai înainte (vezi tratamentul Chirurgical).

Nivelul de convingere al recomandărilor – A (nivelul fiabilității dovezilor – I a).

- Tuturor pacienților cu stadiul III – melanom rezectabil se recomandă efectuarea obligatorie a limfadenectomiei regionale radicale.

Nivelul de convingere al recomandărilor – A (nivelul fiabilității dovezilor – I b).

- Limfadenectomia regionala la pacienții cu stadiul III va include înlăturarea totală a țesutului adipos din zona afectată.

Nivelul de convingere al recomandărilor – B (nivelul fiabilității dovezilor – II b).

Recomandări în terapia adjuvantă a MM

* Indicațiile pentru terapia adjuvantă vor fi determinate în dependență de riscul progresării melanomului cutanat. Acest risc va fi apreciat după tratamentul chirurgical radical în conformitate cu clasificarea TNM AJCC IVICC (ediția 8, care include factorii de prognostic (vezi capitolul).

Nivelul de convingere al recomandărilor – A (nivelul fiabilității dovezilor – I a).

- Pacienților cu risc înalt și mediu de progresie după tratament chirurgical radical (st II B- III, după înlăturarea tuturor metastazelor la distanță st. IV se va administra terapie adjuvantă; informarea pacientului despre avantajele potențiale și limitele acestei metode de tratament.

Nivelul de convingere al recomandărilor – A (nivelul fiabilității dovezilor – I a).

- Pacienților operați cu metastaze la distanță le poate fi indicată terapia cu blocatori PD. În cazul contraindicațiilor – evidență în dinamică sau propunerea de a participa la studiile clinice).

Nivelul de convingere al recomandărilor – A (nivelul fiabilității dovezilor – I b).

- Tratamentul adjuvant nu este indicat pacienților cu risc scăzut de progresie și prognostic favorabil (stadiile IA; IB; IIA).

Nivelul de convingere al recomandărilor – B (nivelul fiabilității dovezilor – IIa).

- Tratamentul adjuvant nu este indicat pacienților cu MMC, care au risc sporit de a manifesta complicații pe fond de terapie.

Nivelul de convingere al recomandărilor – B (nivelul fiabilității dovezilor – IIa).

De aceea, înainte de administrarea imunoterapiei , se recomandă de a exclude patologiile enumerate (în caz de suspecție - consultarea specialiștilor necesari). Nu sunt date despre eficacitatea imunoterapiei adjuvante la pacienți mai tineri de 18 ani, de aceea această terapie nu este indicată pacienților din categoria de vârstă până la 18 ani.

- Se recomandă de început terapia adjuvantă nu mai târziu de 3 luni de la efectuarea intervenției chirurgicale, după cicatrizarea definitivă a plăgii.

Nivelul de convingere al recomandărilor – A (nivelul fiabilității dovezilor – I B).

- Nu se recomandă tratament în regim întrerupt a imunoterapiei.

Nivelul de convingere al recomandărilor – B (nivelul fiabilității dovezilor – III).

- Chimioterapia adjuvantă după tratament radical chirurgical al pacienților cu st. IIB-III nu este clinic eficace. Din acest considerent în practica oncologică nu este recomandată chimioterapia adjuvantă în tratamentul MC.

Nivelul de convingere al recomandărilor – A (nivelul fiabilității dovezilor – I a).

- Nu se recomandă terapia cu imunomodulatoare în regim adjuvant, deoarece datele investigațiilor clinice au demonstrat ineficiența acestora.

Nivelul de convingere al recomandărilor – B (nivelul fiabilității dovezilor – II a).

Caseta 17. Tratamentul pacienților cu melanom metastatic și neresectabil (III C/D, neresectabil-IV).

Principii de bază pentru terapia de I linie a melanomului metastatic și neoperabil.

- Se va efectua evaluarea stării pacientului conform scării ONS/ECOG, prezenței patologiei concomitente, durata vieții.

Nivelul de convingere al recomandărilor – A (nivelul fiabilității dovezilor – I a).

La selectarea tacticii de tratament a pacienților cu MMC avansat o importanță deosebită o are examenul molecular-genetic al tumorii cu scopul determinării mutației BRAFV600. În caz de lipsă a mutației BRAFV600 poate fi considerat examenul molecular-genetic pentru determinarea mutațiilor în genele NRAS (exon 3)* și KIT (exonii 8, 9, 11, 13, 14,17,18)*. Este de preferință examinarea țesutului tumoral obținut din focarele metastatice.

Pacienților cu mutații în gena BRAF în calitate de I linie de tratament li se recomandă terapia combinată* cu inhibitori monoclonali PD1 și CTLA4 [I, A] sau terapia combinată* cu inhibitori ai proteinkinazelor BRAF și MEK [II, B] sau monoterapia* cu inhibitori PD1 [II, B]. În caz de indisponibilitatea terapiei combinate cu inhibitori BRAF și MEK sau a inhibitorilor PD1 poate fi recomandată monoterapia cu inhibitori BRAF.

În lipsa contraindicațiilor pacienților cu mutații BRAF le poate fi recomandată terapia combinată* cu inhibitori BRAF/MEK și inhibitori PD1/PDL1.

Pacienților fără mutații în gena BRAF în calitate de I linie de tratament li se recomandă Terapia combinată* cu inhibitori monoclonali PD1 și CTLA4 [I, A].

Pentru pacienții fără mutații în gena BRAF în caz de avansare după terapia adjuvantă, care a inclus un singur din inhibitorii PD1, se recomandă terapia combinată cu inhibitori PD1 și CTLA4 [II, B].

În caz de lipsă a inhibitorilor PD1/PDL1 și inhibitorilor BRAF/MEK sau în cazul ineficienței precedente a acestora, dar și în prezența contraindicațiilor la administrarea lor, pot fi aplicate regimurile standard de chimioterapie [II, C].

** - metode de diagnostic și tratament indisponibile și neasigurate în Republica Moldova*

Caseta 18. Protocoale de tratament medical în MMC:

Terapie adjuvantă:

Anti-PD1:

- Pembrolizumabum 200 mg i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni, 12 luni (18 administrări)
- Pembrolizumabum 400 mg i.v. 1 zi; fiecare 6 săptămâni, 12 luni (9 administrări)
- Nivolumabum* 480 mg i.v. 1 zi; fiecare 4 săptămâni, 12 luni (7 administrări)
- Nivolumabum* 3 mg/kg i.v. 1 zi; fiecare 2 săptămâni, 12 luni (27 administrări)
- Nivolumabum* 240 mg i.v. 1 zi; fiecare 2 săptămâni, 12 luni (27 administrări).

Interferon-α:

- Interferon-α 3-5 mln UI s.c. 3 ori pe săptămână, până la 12 luni.

Inhibitori BRAF/MEK:

- Dabrafenibumum* 150 mg p.o. 2 ori pe zi, zilnic, îndelungat + Trametinibum* 2 mg p.o. zilnic, 12 luni.

Tratamentul bolii avansate:

Imunoterapia combinată anti-PD1 + anti-CTLA4:

- Nivolumabum* 1 mg/kg i.v. + Ipilimumabum* 3 mg/kg i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni (4 administrări); ulterior Nivolumabum* 3 mg/kg i.v. fiecare 2 săptămâni.
- Nivolumabum* 3 mg/kg i.v. + Ipilimumabum* 1 mg/kg i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni (4 administrări); ulterior Nivolumabum* 3 mg/kg i.v. 1 zi fiecare 2 săptămâni sau Nivolumab 240 mg i.v. 1 zi; fiecare 2 săptămâni sau Nivolumabum* 480 mg i.v. 1 zi; fiecare 4 săptămâni.

- Pembrolizumabum 200 mg i.v. + Ipilimumabum* 1 mg/kg i.v. 1 zi (4 administrări); ulterior Pembrolizumabum 200 mg i.v. 1 zi fiecare 3 săptămâni sau Pembrolizumabum 400 mg i.v. 1 zi fiecare 6 săptămâni.

Anti-PD1:

- Nivolumabum* 3 mg/kg i.v. 1 zi; fiecare 2 săptămâni
- Nivolumabum* 240 mg i.v. 1 zi; fiecare 2 săptămâni
- Nivolumabum* 480 mg i.v. 1 zi; fiecare 4 săptămâni
- Pembrolizumabum 200 mg i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni
- Pembrolizumabum 400 mg i.v. 1 zi; fiecare 6 săptămâni.
- **Anti-CTLA4:**
- Ipilimumabum* 3 mg/kg i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni (4 administrări).
- Inhibitori BRAF/MEK:
- Vemurafenibum* 960 mg p.o. 2 ori pe zi, zilnic, îndelunga
- Dabrafenibum* 150 mg p.o. 2 ori pe zi, îndelungat.
- Vemurafenibum* 960 mg p.o. 2 ori pe zi, zilnic + Cobimetinibum 60 mg p.o., zilnic, 1-21 zi, fiecare 4 săptămâni
- Dabrafenibum* 150 mg p.o. 2 ori pe zi, zilnic + Trametinibum* 2 mg p.o. zilnic, îndelungat
- Encorafenibum* 450 mg p.o. zilnic + Binimetinibum* 45 mg 2 ori pe zi, zilnic, îndelungat.

Inhibitori BRAF/MEK + inhibitori PD1/PDL1:

- Vemurafenibum* 960 mg p.o. 2 ori pe zi, zilnic, 1-21 zi, ulterior 720 mg p.o. 2 ori pe zi, 22-28 zi + Cobimetinibum 60 mg p.o., zilnic, 1-21 zi + Atezolizumabum 840 mg i.v. ziua 29 (1) și 44 (15), ulterior fiecare 2 săptămâni sau Atezolizumabum 1200 mg i.v. ziua 29 (1), ulterior fiecare 3 săptămâni sau Atezolizumabum 1680 mg i.v. ziua 29 (1), ulterior fiecare 4 săptămâni; Vemurafenibum* în perioada aplicării combinării triple, începând cu ziua 29, se va administra câte 720 mg p.o. 2 ori pe zi + Cobimetinibum în perioada aplicării triple, începând cu ziua 29, se va administra câte 60 mg p.o. zilnic. La necesitate perioada de inducție cu Vemurafenibum* și Cobimetinibum poate fi prelungită până la 56 zile.
- Pembrolizumabum 200 mg i.v. 1 zi fiecare 3 săptămâni sau Pembrolizumabum 400 mg i.v. 1 zi fiecare 6 săptămâni + Dabrafenibum* 150 mg p.o. 2 ori pe zi, zilnic, îndelungat + Trametinibum* 2 mg p.o. zilnic, îndelungat.

Inhibitori c-KIT:

- În caz de prezență în tumoră a mutației în gena c-KIT poate fi considerat tratamentul cu Imatinibum 400 mg p.o. zilnic, care va fi administrat până la avansarea procesului sau toxicitate inacceptabilă.

Chimioterapie:

Chimioterapie combinată:

- DI: Dacarbazinum* 1000 mg/m² i.v. 1 zi; Interferon-α 5 mln UI/m² s.c. 2-7 zi; fiecare 3-4 săptămâni.
- CVD: Dacarbazinum* 800 mg/m² i.v. 1 zi; Vinblastinum* 1,6 mg/ m² i.v. 1-5 zi; Cisplatinum 20 mg/m² i.v. 2-5 zi; fiecare 3 săptămâni.
- Dartmouth: BCNU 150 mg/m² i.v. 1 zi o dată în 6 săptămâni; Cisplatinum 25 mg/m² i.v. 1-3 zi și Dacarbazinum* 220 mg/ m² i.v. 1-3 zi fiecare 3 săptămâni; Tamoxifenum 40mg p. o. zilnic îndelungat.
- PVB: Vinblastinum* 6 mg/m² i.v. 1, 2 zi; Bleomycinum* 15 mg/m² i.v.1-5 zi; Cisplatinum 100 mg/m² i.v. 5 zi; fiecare 3 săptămâni.
- TP: Paclitaxelum 175 mg/m² i.v. 1 zi; Carboplatinum AUC 7 i.v. 1zi; fiecare 3 săptămâni.
- LVH: Lomustinum* 80 mg/m² p. o. 1 zi; Vinblastinum* 5 mg/m² i.v. 1, 8 zi; Hydroxycarbamidum 1500 mg p. o. 1-15 zi; fiecare 4-5 săptămâni.

• Chimioimunoterapie: Tamoxifenum 100 mg/m² p.o. 1-5 zi, apoi 40 mg zilnic; Dacarbazinum* 1000 mg/m² i.v. 6 zi; Cisplatinum 100 mg/m² i.v. 7 zi; Interferon-α 5 mln UI/m² s.c. 8-13 zi; fiecare 3-4 săptămâni.

• Biochimioterapie: Dacarbazinum* 250 mg/m² i.v. 1-3 zi; Cisplatinum 25 mg/m² i.v. 1-3 zi; Interferon-α 5 mln UI/m² s.c. 6, 8, 10, 13, 15 zi; Interleukin-2* 18 mln UI/m² i.v. 6-10, 13-15 zi; fiecare 4 săptămâni.

Monochimioterapie:

• Dacarbazinum* 250 mg/m² i.v. 1-5 zi sau 800-1000 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3-4 săptămâni.

• Temozolomidum 200 mg/m² per os 1-5 zi; fiecare 4 săptămâni.

• Cisplatinum 20 mg/m² i.v. 1-5 zi sau 25 mg/m² i.v. 1-3 zi sau 100 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.

• Fotemustinum* 100 mg/m² i.v. 1, 8, 15 zi; fiecare 3 săptămâni.

• Lomustinum* 80-120 mg/m² p. o. 1 zi; fiecare 6 săptămâni.

• Interferon-α 3-5 mln UI s.c. 3 ori pe săptămână, 6-12 luni.

• Hydroxycarbamidum 1500 mg per os 15 zile; fiecare 3-4 săptămâni.

Pentru chimioterapia neoadjuvantă pot fi considerate combinațiile DI, Dartmouth, CVD, PVB, schemele de chimioimunoterapie și biochimioterapie.

Caseta 19. Tratamentul pacienților cu melanom local avansat și local răspândit.

• În forma local avansată a melanomului cutanat cu afectarea izolată a membrelor, poate fi administrată perfuzia hipertermică izolată a membrului afectat cu Melfalan. Această procedură este recomandată cu scop paliativ și organomenajant la pacienții care au răspuns negativ la metodele standard de terapie.

Nivelul de convingere al recomandărilor – B (nivelul fiabilității dovezilor –II a).

Comentarii: Aceasta procedură poate fi efectuată numai în centre specializate.

• În melanomul de tipul lentigo-malign, care ocupă o suprafață considerabilă (de exemplu, fața), se recomandă crema Imiquimod cu scop de micșorare a suprafeței pre- sau postoperatorii, dar și ca metodă independentă.

Nivelul de convingere al recomandărilor – B (nivelul fiabilității dovezilor –III).

• La prezența metastazelor neoperabile în ganglionii limfatici regionali, se recomandă radioterapie (vezi tratamentul radioterapeutic).

• Nivelul de convingere al recomandărilor – B (nivelul fiabilității dovezilor –III).

• La prezența metastazelor în oase, cu scop de cupare a sindromului algic, se recomandă radioterapie paliativă (vezi tratamentul radioterapeutic).

• Nivelul de convingere al recomandărilor – B (nivelul fiabilității dovezilor –II b).

De preferință în calitate de linia I de tratament este imunoterapia combinată cu inhibitori PD1/PDL1 șiCTLA4.

Imunoterapia se recomandă a fi întreruptă în următoarele circumstanțe: avansarea confirmată a procesului (de exclus pseudoprogresia bolii), apariția simptomelor grave de suportare a tratamentului, constatarea regresiei complete confirmate prin 2 investigații imagistice consecutive efectuate la un interval de cel puțin 3 luni și o durată de tratament nu mai mică de 12 luni, prezența unei regresii parțiale de durată lungă atunci când durata tratamentului planificat nu depășește 2 ani.

După avansarea pe I linie de imunoterapie în prezența mutațiilor BRAFV600 de preferință este aplicarea combinației inhibitorilor BRAF și MEK.

Dacă în I linie de tratament a fost administrat un inhibitor BRAF sau combinarea de inhibitori BRAF și MEK, va fi recomandată imunoterapia combinată cu includerea inhibitorilor PD1/PDL1 și CTLA4.

După avansarea pe I linie de tratament cu un inhibitor PD1/PDL1 pacienților fără mutație în gena BRAF le va fi recomandată imunoterapia combinată anti PD1/PDL1 + anti CTLA4. După avansarea procesului pe fon de imunoterapie anti-PD1/PDL1, care a fost indicată în linia II, este posibilă revenirea la terapia anti-BRAF/MEK, dacă aceasta a asigurat anterior un control de durată (mai mult de 6 luni) al bolii.

La prima posibilitate, indiferent de eficacitatea chimioterapiei administrate, în prezența mutațiilor în gena BRAF, pacienților cu melanom avansat le va fi recomandată terapia combinată cu inhibitori BRAF/MEK sau monoterapia cu inhibitori BRAF sau imunoterapia anti-PD1/PDL1, dacă aceste metode de tratament nu au fost aplicate anterior.

Eficiența imunoterapiei va fi evaluată la 12 săptămâni de tratament, ulterior – fiecare 8-12 săptămâni. Eficiența aplicării inhibitorilor BRAF/MEK va fi evaluată la 8-10 săptămâni de tratament, ulterior – fiecare 8-12 săptămâni. Eficiența chimioterapiei va fi evaluată la fiecare 2-3 cure de tratament (fiecare 6-8 săptămâni), iar în caz de avansare evidentă a procesului tratamentul va fi întrerupt (inclusiv și după I cură).

În prezența posibilității tuturor pacienților cu MMC de răspândire loco-regională nerezecabil sau metastatic la epuizarea posibilităților tratamentului standard li se va propune participarea în studii clinice. Radioterapia paliativă poate fi recomandată în caz de afectare multiplă a creierului, afectare simptomatică a oaselor, țesuturilor moi, ganglionilor limfatici.

Este posibilă recomandarea tratamentului chirurgical pentru înlăturarea maselor tumorale reziduale după terapia sistemică cu succes.

Caseta 20. Tratamentul pacienților cu metastaze în creier.

- Tactica de tratament va fi stabilită în dependență de următoarele criterii:

- Răspândirea extracranială a procesului
- Dimensiunile metastazelor în creier (> 3 cm<)
- Numărul de metastaze (solitar, oligometastatic, multiple)
- Starea generală după scara Karnovski (mai mult 70%; mai puțin 70%)
- Localizarea metastazelor în creier
- Prezența simptomelor neurologice.

Nivelul de convingere al recomandărilor – B (nivelul fiabilității dovezilor –III).

Comentarii: Intervenția chirurgicală are mai mari oportunități în comparație cu radiochirurgia stereotaxică la pacienții cu focare simptomatice sau asimptomatice mai mari de 3 cm, localizate în zonele funcțional neimportante.

- În cazul localizării metastazei în zonele importante funcționale ale creierului, se recomandă intervenția radiochirurgicală stereotaxică.

Nivelul de convingere al recomandărilor – B (nivelul fiabilității dovezilor –III).

- În cazul afectării oligometastatice până la 3 cm fiecare metastază, radiochirurgia stereotaxică este recomandată adăugător la tratamentul medicamentos și este preferabil în comparație cu radioterapia totală a creierului.

Nivelul de convingere al recomandărilor – B (nivelul fiabilității dovezilor –III).

- Comentarii: Radioterapia totală a creierului poate fi recomandată numai în cazuri excepționale pentru ameliorarea simptomelor neurologice, atunci, când procesul avansează rapid pe fond de chimioterapie (vezi tratamentul radioterapeutic). Tratamentul medicamentos al pacienților cu metastaze în creier se va efectua după aceleași principii ca și la pacienții cu metastaze în alte organe.

În funcție de factorii enumerați mai sus este posibilă aplicarea atât de sine stătătoare a diferitor metode de tratament, cât și combinarea lor: tratamentul chirurgical, radioterapia stereotaxică, inhibitori BRAF ± inhibitori MEK, inhibitori ai punctelor de control imun anti-PD1/PDL1, chimioterapia (de preferință sunt preparatele Temozolomidum sau Lomustine).

Caseta 21. Supravegherea pacienților în procesul administrării tratamentului medical

Înainte de inițierea tratamentului medical vor fi efectuate investigațiile imagistice necesare pentru determinarea gradului de răspândire a procesului.

De preferință aceleași investigații vor fi efectuate în procesul tratamentului cu o anumită regularitate în funcție de tipul tratamentului efectuat pentru evaluarea eficienței.

Eficacitatea nemijlocita a tratamentului medical va fi evaluată conform recomandărilor OMS sau RECIST versiunea 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (de preferință): regresie completă, regresie parțială, stabilizarea bolii, boală progresivă.

Nemijlocit înainte de a începe tratamentul medical specific vor fi evaluate:

- starea generală (de preferință după criteriile ECOG (Eastern Cooperative Oncological Group))
- patologii concomitente cu efectuarea investigațiilor necesare pentru evaluarea lor
- tratamentul specific oncologic efectuat anterior și suportarea acestuia
- parametrii analizelor de laborator (analiza generală a sângelui, analiza generală a urinei, analiza biochimică lărgită a sângelui ș. a. la necesitate).

Pe parcursul tratamentului o dată pe săptămână va fi efectuată analiza generală a sângelui, iar înainte de inițierea fiecărui ciclu nou - analiza biochimică lărgită a sângelui.

Evaluarea suportării imediate și a toxicității ulterioare a tratamentului va fi efectuată Conform recomandărilor CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (de preferință versiunea 5.0, Noiembrie 27, 2017).

Caseta 22. Tratamentul 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.

Biopsia

Este prima etapă în stabilirea diagnosticului de MMC. În general se recomandă îndepărtarea tumorii, efectuată prin excizia leziunii cu o margine de siguranță chirurgicală de 1-3 mm, cu o profunzime care să asigure înlăturarea completă a leziunii. Aceasta se poate face prin biopsie sau prin excizie eliptică/fusiformă. Excizia trebuie orientată astfel încât închiderea plăgii să se poată realiza ușor. De exemplu, la nivelul membrilor se poate face paralel cu axul membrului. O alternativă la excizia fusiformă este reprezentată de excizia cu margini înguste efectuată prin shavingul profund sau superficial al leziunii. Shavingul profund trebuie să cuprindă toată suprafața leziunii și să fie suficient de profund astfel, încât să nu lase resturi tumorale în profunzime. Acest obiectiv poate fi atins prin shavingul până la nivelul dermului profund. Shavingul superficial este bine să se facă doar în cazuri selectate și anume în cazul suspiciunii de lentigo malign în situ, întrucât în cazul leziunilor mai profunde poate să subestimeze invazia tumorală în profunzime. În cazul shavingului, hemostaza se poate face prin intermediul electrocauterizării, care poate distruge de asemenea eventualele resturi tumorale profunde. În cazul folosirii soluției de subsulfat feric, este bine ca acest lucru să se precizeze în buletinul histopatologic, întrucât depozitele rezultate pot să fie interpretate ca și depozite de melanină. O altă alternativă la excizia cu margini largi este biopsia incizională. Aceasta poate fi efectuată în cazul leziunilor faciale și acrale sau în cazul leziunilor de la nivelul mucoaselor, precum și în cazul leziunilor de dimensiuni mari sau al leziunilor care au o probabilitate mică de a fi melanom. Biopsia incizională se poate face prin excizie eliptică sau prin punch, în zona suprafeței leziunii cu aspectul cel mai atipic. Este bine de știut însă că există posibilitatea ca zona respectivă să nu coincidă cu profunzimea cea mai mare a tumorii. Biopsia incizională este de evitat în cazul în care se poate efectua biopsia excizională, deoarece prin această metodă poate fi afectată calcularea corectă a indicelui Breslow. După efectuarea biopsiei incizionale, dacă stadializarea indică efectuarea biopsiei

de ganglion santinelă, nu este nevoie să se efectueze excizia cu margini largi, întrucât s-a demonstrat că această întârziere nu afectează prognosticul.

În cazul unei leziuni melanocitare suspecte la nivelul unghiei, este bine să se preleveze și matricea unghială corespunzătoare. De asemenea, dacă există o leziune unghială melanocitară suspectă este bine ca lama unghială să fie îndepărtată și să se efectueze biopsia leziunii respective. Este de recomandat ca leziunile unghiale să fie abordate de către un medic specializat în biopsia unghială. Forma de însoțire a materialului prelevat pentru histopatologie trebuie să cuprindă următoarele elemente: vârsta pacientului, sexul pacientului, localizarea leziunii, tipul de biopsie (incizională, excizională, shaving), diagnosticele luate în considerare, elemente dermatoscopice.

Dimensiunile marginilor și profunzimea exciziei

Tratamentul chirurgical în melanom este excizia locală cu margini de siguranță, efectuată în profunzime până la fascia musculară. Excizia se efectuează cu marginile indicate de valoarea indicelui Breslow.

Terapia chirurgicală a tumorii primare

Excizia definitivă a tumorii trebuie efectuată la 4-6 săptămâni de la confirmarea histopatologică. Marginile exciziei vor fi în funcție de indicele Breslow iar în profunzime excizia trebuie să se facă până la fascie. Pentru melanomul în situ, marginile trebuie să fie de 0,5 cm până la 1 cm. Pentru o tumoră cu un indice Breslow de sub 1 mm, marginea trebuie să fie de 1 cm, iar pentru o tumoră cu un indice Breslow între 1 și 2 mm, marginea trebuie să fie între 1 și 2 cm. Pentru un indice Breslow de peste 2 mm, mărimea marginii trebuie să fie de 2 cm. Ghidul britanic recomandă o margine de 3 cm pentru tumori cu un indice Breslow mai mare de 4 mm, întrucât sunt studii care au observat scăderea riscului de metastaze loco-regionale prin intermediul acestei abordări. În general, excizia este bine să fie elipsoidă, iar axul scurt al elipsei să fie la dimensiunea marginilor recomandate mai sus, în funcție de localizarea anatomica a tumorii.

Terapia chirurgicală a lentigoului malign

Marginea de siguranță chirurgicală în cazul lentigoului malign este variabilă și este în funcție de particularitățile anatomice ale zonei afectate. De obicei, marginile sunt de dimensiuni mai mici astfel încât să se obțină un prognostic estetic și funcțional bun. Efectuarea chirurgiei Mohs este de multe ori indicată. Poate fi luat în calcul tratamentul topic cu Imiquimod.

Terapia chirurgicală a melanomului acral și mucos

Dacă este posibil, este recomandat ca excizia să se facă cu o margine de siguranță de cel puțin 1 cm. și în acest caz chirurgia Mohs este o opțiune viabilă, putându-se astfel conserva mai mult țesut.

Terapia chirurgicală a melanomului de la nivelul capului și gâtului

Data fiind probabilitatea mare de recurență a tumorii după excizie în aceste localizări, este recomandat să fie respectate aceleași dimensiuni ale marginilor de siguranță ca și pentru zonele uzuale. Poate fi folosită chirurgia Mohs, cu mențiunea că rezultatele examinării pieselor înghețate pot fi fals negative. Ca și alternativă la chirurgia Mohs, pentru siguranță, se poate apela la închiderea întârziată a defectului rezultat până la sosirea rezultatului histopatologic.

Terapia chirurgicală a melanomului desmoplazic

Melanomul desmoplazic trebuie tratat cu excizie largă. Trebuie avută în vedere posibila extindere la nivel perineural. Radioterapia adjuvantă se asociază cu scăderea riscului de recidivă.

Biopsia ganglionului santinelă

Biopsia ganglionului santinelă este efectuată pentru scopuri de stadializare și de apreciere a supraviețuirii la pacienții cu ganglioni nepalpabili și la care grosimea tumorii este de cel puțin 0,8 mm. La pacienții cu un indice Breslow sub 0,8 mm dar cu alte caracteristici prezente (tumora ulcerată, invazie limfovasculară, rata mitotică mare, vârstă tânără a pacientului) se poate lua în discuție biopsia ganglionului santinelă, după analizarea atentă a raportului beneficiu/risc.

Excizia ganglionară în cazul prezenței micrometastazelor ganglionare

Atunci când se identifică micrometastaze, în general se recomandă excizia completă a ganglionilor. Această procedură în acest moment, se face mai mult pentru clarificarea prognosticului tumorii, nefiind dovedită o îmbunătățire a supraviețuirii după această procedură.

Excizia ganglionară în cazul metastazelor ganglionare

În cazul pozitivității ganglionilor limfatici clinic sau imagistic, se recomandă excizia radicală a ganglionilor limfatici.

Caseta 23. Tratamentul radioterapeutic

Radioterapia este o opțiune terapeutică pentru pacienții cu melanom. Foarte rar se folosește radioterapia pentru a trata tumora primară, în cazurile inoperabile, din cauza comorbidităților sau din cauza proximității melanomului cu unele structuri vitale (nas, ochi) recomandabil tratamentul stereotaxic*, ea fiind folosită mai des ca terapie adjuvantă după excizia completă a tumorii primare sau după limfadenectomie pentru a reduce rata de recidivă în anumite tipuri de melanom.

Indicații pentru radioterapie:

Datorită dezvoltării imunoterapiei și a altor tipuri de terapii în melanom, radioterapia este folosită mai des în scop paliativ, pentru metastaze osoase dureroase, metastaze cerebrale sau (metastaze cutanate dureroase sau sângerânde) recomandabil tratamentul stereotaxic sau IMRT*. În cazul metastazelor în ganglionii limfatici regionali, metastaze osoase și creier, radioterapia se efectuează la acceleratoare liniare cu energii înalte (6-15 MV), cu tehnica de iradiere 3D-CRT, sau la aparatele cu sursă Cobalt 60 (1,25 MV) în regim de fracționare convențională, DȘ-2Gy, DT-40Gy, în cazul Mt în g/l regionali timp de 4 săptămâni (ritmul de iradiere - 5 ori pe săptămână). În cazul Mt osoase se aplică doze de 3-4-5 Gy/zi, DT 30-20 Gy. În cazul Mt intracraniene se aplică Doza ședința-3Gy, DT-30Gy. Sunt recomandate nu mai puțin de 3-4 câmpuri de iradiere.

Criteriile de spitalizare în secții specializate de radioterapie:

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

Examenul clinic și sfaturile practice adresate pacientului.

Tratamentul pe care medicul radioterapeut îl va recomanda fiecărui pacient, va fi selectat individual, în funcție de stadiul de evoluție al bolii și afecțiunilor asociate. Înainte de planingul propriu-zis, este necesară studierea amănunțită a foii de observație, a examenelor radiologice și un examen clinic, este necesar de explicat pacientului motivația și scopul, modalitatea tratamentului, regulile de conduită ce trebuie respectate în timpul iradierii (îngrijirea tegumentelor iradiate, regim dietetic, urmărirea curbei ponderale, temperaturii, etc.), efectele secundare sau complicații ce pot surveni.

Etapele planului de tratament.

- a) topometria - simularea – se realizează la simulator; permite direcționarea fascicolului și câmpurilor de tratament cu scop de protejare a structurilor normale de iradiere excesivă;
- b) tomografia computerizată;
- c) realizarea clișeului de centraj – prin care este permisă confirmarea alegerii limitelor;
- d) tatuarea centrului și altor puncte necesare;
- e) delimitarea câmpului – traseul protecțiilor este adaptat fiecărui bolnav, după datele radiologice și tomografiei computerizate;
- f) poziționarea și controlul – poziționarea la aparatul de tratament este efectuată de medic la prima ședință și ulterior o dată pe săptămână.

Contraindicații pentru aplicarea RT:

- lipsa confirmării morfologice (în unele cazuri imagistice)
- distrucție tumorală cu risc de hemoragie
- starea generală, ce nu permite efectuarea tratamentului specific
- prezența patologiilor concomitente severe (decompensate)
- indicii de laborator – în afara limitelor admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific
- lipsa acordului pacientului pentru efectuarea tratamentului specific antitumoral
- dereglările sfincteriene

C.2.4.7 Pregătirea preoperatorie

- Pregătirea preoperatorie va depinde de patologia concomitentă și dereglările metabolice determinată de ea.

- În caz de pregătire de lungă durată, decizia va fi luată individual în fiecare caz.
- Se va efectua în condițiile secțiilor corespunzătoare ale spitalelor raionale sau în caz de patologie concomitentă severă – în instituțiile republicane de profil.

C.2.4.8 Intervenția chirurgicală

Caseta 24 . 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 25. Conduita postoperatorie

- Administrarea preparatelor analgezice
- Prolungirea tratamentului cu analgezic
- Indicarea tratamentului antibacterian în funcție de sensibilitatea florei depistate
- Înlăturarea suturilor.

C.2.5 Evoluția și prognosticul

Caseta 26. Evaluarea eficienței tratamentului anticanceros:

- Metodele de evaluare: fizicale (vizuală, palpare, percuție), radiologice, endoscopice, sonografice, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, izotopice (scintigrafia oaselor), biochimice (LDH, proteina S100);

- 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:

1. Durata remisiunilor
2. Supraviețuirea fără semne de boală
3. Timpul până la avansare
4. 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.

FACTORII DE PROGNOSTIC ÎN MELANOM

Factorii predictivi în melanomul cutanat (TMN ed. 8).

Factorii predictivi	Asociați cu tumoarea	Asociați cu pacientul	Asociați cu mediul înconjurător
Necesare pentru evaluare	*Grosimea tumorii *Indicele mitotic *Ulcerația *Răspândirea metastazelor	*Infiltrația limfocitară *Regresia	Administrarea preparatelor medicamentoase, în deosebi a imunisupresantelor
Suplimentare	*Invazia limfovaculară *Răspândirea perineurală	*Localizarea tumorii primare *Anamneștic familial *Imunodeficiența *Vârsta *Sex	*Arsurile solare în anamneștic *Frecventarea solarului
De perspectivă	Moleculare: mutații, expresii genetice, proteomică și microARN	Imunogenetica	

Grosimea tumorii (indicele Breslow) care se măsoară de la partea superioară a stratului granulos până la cel mai profund nivel al tumorii, reprezintă cel mai important factor de prognostic pentru supraviețuire în stadiile I și II.

Ulcerația tumorii este un factor de prognostic independent pentru melanoamele localizate dar și pentru cele cu afectare ganglionară. Ulcerația se corelează cu grosimea tumorii, fiind rară la melanoamele sub 1 mm (6%) și mult mai frecvent întâlnită la cele peste 4 mm. Ulcerația este definită ca dispariția totală a epidermului indusă de tumoră, însoțită de prezența subiacentă a tumorii și modificări reactive la nivelul dermului (fibrină și resturi nucleare). Aceste semne o diferențiază de modificările histologice date de o eventuală biopsie anterioară sau de o trauma locală. Prezența ulcerației tumorii primare se asociază în general cu o rată a supraviețuirii melanom-specifice (MSS) asemănătoare cu a unui pacient cu tumoră fără ulcerație, din categoria imediat superioară de stadializare (ex. rata de supraviețuire la 5 respectiv 10 ani este 93%, respectiv 88% pentru pacienții T2b pN0 și 94% respectiv 88% pentru cei cu T3a pN0).

Rata mitotică care măsoară numărul de mitoze de la nivelul dermului pe mm², rămâne un factor de prognostic important pentru supraviețuire și chiar dacă nu a mai fost introdusă în criteriile de stadializare ale AJCC din 2018, ea trebuie menționată în cadrul examenului histopatologic. O analiză în funcție de rata mitotică a pacienților în stadiul I și II din baza de date a AJCC arată că o creștere a ratei mitotice este asociată cu scăderea supraviețuirii melanom specifice (MSS). Astfel, supraviețuirea la 5, respectiv 10 ani a fost cuprinsă între 99% respectiv 97% la pacienții la care tumora primară a avut 1-3 mitoze/ mm² și 84% respectiv 77% când tumora primară a avut mai mult de 11 mitoze/ mm².

Infiltrarea limfocitară tumorală prezintă masiv la nivelul tumorii este un factor predictiv independent atât pentru negativitatea ganglionului sentinelă cât și pentru supraviețuirea fără recurențe la pacienții cu melanom localizat >= 0,75 mm.

Invazia angiolimfatică (numită și invazie limfovaculară) crește riscul recăderii, afectării ganglionare și al metastazelor la distanță.

Alți factori histopatologici cum ar fi prezența regresiei, prezența sau absența fazei de creștere verticale, nu s-a demonstrat a avea valoare de predicție importantă asupra evoluției melanomului.

Caseta 27. Evoluția clinică

Stadiul I și II

Supraviețuirea melanom specifică la 5, respectiv 10 ani, variază între 99% respectiv 98% în stadiul IA și 82% respectiv 75% în stadiul IIC. Melanomul reapare relativ tipic, inițial local și regional apoi la distanță, dar există și posibilitatea ca diseminarea să se facă direct pe cale hematogenă, incidență de recurență tardivă (după 10 sau mai mulți ani de la diagnosticul inițial) este de 1-5%. Pot exista și recurențe ultratardive (după 15 ani) dar sunt foarte rare.

Stadiul III

În cadrul acestui stadiu există o mare variabilitate a prognosticului, supraviețuirea melanom specifică la 5 ani variind între 93% la pacienții în stadiul IIIA, la 32% pentru stadiul IIID.

Stadiul IV

Metastazele la distanță scad supraviețuirea la 6-8 luni. Odată cu apariția unor noi tratamente pentru melanomul cu metastaze, rata supraviețuirii se va îmbunătăți. Există încă, în ciuda eforturilor susținute de a îmbunătăți stadializarea pacienților cu melanom, o mare variabilitate a prognosticului în cadrul aceluiași stadiu – de aici și eforturile susținute pentru a găsi noi parametrii cu valoare predictivă dar care să îmbunătățească și supraviețuirea.

C.2.5. Supravegherea pacienților

Caseta 28. Supravegherea pacienților cu melanom malign cutanat

Stadiul 0 in situ

Consultați Recomandările comune de urmărire pentru toți pacienții

- H&P (cu accent pe piele) cel puțin anual
- Analizele de sânge de rutină nu sunt recomandate
- Imagistica de rutină pentru a detecta recurența asimptomatică sau boala metastatică nu este recomandată.

Stadiul IA-IB

Consultați Recomandările comune de urmărire pentru toți pacienții

- H&P (cu accent pe noduri și piele) la fiecare 6–12 luni timp de 5 ani, apoi anual, conform indicațiilor clinice.
- Analizele de sânge de rutină nu sunt recomandate.
- Imagistica de rutină pentru a detecta recurența asimptomatică sau boala metastatică nu este recomandată.
- Examenul imagistic este indicat pentru a investiga semne sau simptome specifice:
 - *Recidivă în cicatrice (boala persistentă)
 - *Sateliți locali
 - *Metastaze ganglionare recidivante
 - *Recidivarea metastazelor la distanță.

Stadiul IIB-IV

- Consultați Recomandările comune de urmărire pentru toți pacienții.
- H&P (cu accent pe noduri și piele) la fiecare 3-6 luni timp de 2 ani, apoi la fiecare 3-12 luni timp de 3 ani, apoi anual, conform indicațiilor clinice.
- Analizele de sânge de rutină nu sunt recomandate.
- Imagistica este indicat pentru a investiga semne sau simptome specifice:
 - *Recidivă în cicatrice (boala persistentă)
 - *Sateliți locali
 - *Metastaze ganglionare recidivante
 - *Recidivarea metastazelor la distanță.
- Luați în considerare realizarea examenului imagistic la fiecare 3-12 luni timp de 2 ani, apoi la fiecare 6-12 luni pentru încă 3 ani pentru a depista recurența sau boala metastatică.
- Imagistica de rutină pentru a detecta recidive asimptomatice sau metastatice nu este recomandată după 3-5 ani, în funcție de riscul de recidivă.

Caseta 29. Recomandări comune pentru pacient

- Autoexaminarea (cu accent pe ganglionii limfatici și piele) se recomandă cel puțin anual, în funcție de stadiu.
- Modalități clinice de pre-diagnostic (adică dermatoscopia, fotografierea întregului corp și dermatoscopia digitală secvențială), imagistica neinvazivă și alte tehnologii (de exemplu, microscopia confocală de reflexie, spectroscopia de impedanță electrică) pot ajuta la depistarea unui melanom nou, în special la pacienții cu număr mare de alunițe și/sau prezență de nevi atipici clinic.
- Oferirea educației pacientului cu privire la autoexaminarea regulată a pielii și a ganglionilor limfatici.

- Evitarea comportamentelor care pot crește riscul de melanoame viitoare (noi primare). Acestea includ educarea pacientului cu privire la principiile siguranței solare, inclusiv evitarea soarelui în orele de vârf, folosirea îmbrăcăminte/pălăriei/căciulii de protecție solară, ochelari și aplicare regulată de creme cu protecție solară, spectru larg pe pielea expusă atunci când sunt în aer liber, în special la persoanele cu sensibilitate la soare/ten deschis.
- La pacienții cu un examen ganglionar echivoc, trebuie să fie urmăriți pe termen scurt și/sau imagistică suplimentară (ecografia [USG de preferat] sau CT) luate în considerare, cu biopsie dirijată imagistică, așa cum se justifică.
- Programul de urmărire este influențat de riscul de recidivă și de un nou melanom primar, care depinde de istoricul de melanom al pacientului/familiei, numărul de alunițe și/sau prezența alunițelor atipice/nevi displazici.
- Istoricul clinic și familial pot identifica pacienții la care testarea multigenă ar putea indica un risc genetic crescut de afecțiuni cutanate și uveale, melanom, astrocitom, mezoteliom și cancer de sân, pancreas și rinichi. Aceste informații pot ghida recomandări pentru supraveghere și depistare precoce la pacienții corespunzători și rudele acestora.
- Luați în considerare trimiterea de testare genetică pentru determinarea mutației p16/CDKN2A în prezența a 3 sau mai multe melanoame cutanate invazive sau a unui amestec de diagnostice de melanom invaziv, cancer pancreatic și/sau astrocitom la o persoană sau o familie.
- Testarea panel multigenă care include CDKN2A este recomandată pentru pacienții cu melanom cutanat invaziv care au o ruda de grad I diagnosticată cu cancer pancreatic (vezi Ghidurile NCCN pentru evaluarea riscului genetic/familial: sân, ovar și pancreatic).

Caseta 30. Recomandări pentru dispensarizare

- Examenul ecografic al țesuturilor moi și GL ai unei zone anatomice cu 2D în scară gri + Doppler Elastografie
- CT spiralată cu imagine tridimensională a creierului cu contrast la aparatul spiralat 64 Slices
- CT spiralată cu imagine tridimensională a toracelui și a mediastinului cu/fără contrast la aparatul spiralat 64 Slices
- CT spiralată cu imagine tridimensională a abdomenului cu/fără contrast la aparatul spiralat 64 Slices
- CT spiralată cu imagine tridimensională a bazinului cu/fără contrast la aparatul spiralat 64 Slices
- CT spiralată cu imagine tridimensională a abdomenului și bazinului în faza urografică cu contrast la aparatul spiralat 128 Slices
- CT bilanț oncologic (cutie toracică fără contrast, abdomen + bazinul mic, cu contrast)
- CT bilanț oncologic (cutie toracică fără contrast, abdomen + bazinul mic, fără contrast)
- RMN până la 1 Tesla a creierului cu contrast
- RMN până la 1,5 Tesla a creierului cu contrast
- RMN a organelor bazinului mic la aparatul 1,5 Tesla cu contrast
- Tomografia cu emisie de protoni – CT cu administrarea radiotrasorului FDG F-18
- Scintigrafia sistemului osteoarticular în regim WHOLE BODY (corp integral) la aparatul Gamma Camera SPECT
- Tomosinteza pulmonar.

C.2.6. Stările de urgență

Caseta 31. Stările de urgență în melanom malign cutanat

- Hemoragii
- Sindrom de venă cavă superioară

C.2.7. Complicațiile

Caseta 32. Complicațiile tratamentului chirurgical:

- Intraoperatorii: hemoragii, traumatizarea nervilor periferici,
- Postoperatorii: supurarea plăgii, dehiscența de suturi, hemoragii din vasele magistrale cervicale, inghinale, iliace, necroza marginală sau totală a lamboului, limforee.

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p>D.1. Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală primară</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistenta medicului de familie • medic de laborator și laborant cu studii medii. <hr/> <p>Resurse materiale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • laborator clinic standard.
<p>D.2. Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală specializată de ambulator</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic oncolog • medic chirurg • medic dermatolog • medic de laborator clinic și biochimic • medic funcționist • medic imagist • asistente medicale • laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic • alți specialiști (la necesitate). <hr/> <p>Resurse materiale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • electrocardiograf • cabinet radiologic • 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.
<p>D.3. Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (CCD IMSP Institutul Oncologic)</p>	<p>Personal:</p> <p>medic oncolog, 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> <hr/> <p>Resurse materiale: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dermatoscop • fonendoscop • tonometru • electrocardiograf • cabinet radiologic • 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"> • laborator patomorfologic • laborator citologic

	<ul style="list-style-type: none"> • laborator bacteriologic • aparate pentru iradiere la distanță (Rocus, Teragam) și Roentgentherapie. <p>Medicamente: Preparate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibacteriene • Analgezice • Imunomodulatori • Chimioterapie.
<p>D.4 Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală spitalicească: Secțiile Tumori Cap/Gât, TPM și ALM, Radioterapie și Oncologie Medicală ale IMSP Institutul Oncologic</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medici chirurghi oncologi • medici radioterapeuți • medici oncologi medicali • medici de laborator în biochimie • medici imagiști • medici endoscopiști • medici specialiști în diagnostic funcțional • specialiști morfologi (histologi, citologi) • asistente medicale • laboranți cu studii medii în laboratorul patomorfologic • laboranți cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic • laboranți cu studii medii în laboratorul bacteriologic • alți specialiști (la necesitate). <p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilaj pentru criodistrucție • Laser chirurgical • Utilaj și materiale pentru depistarea ganglionului sentinela • aspirator • tonometru • fonendoscop • electrocardiograf • ultrasonograf. <p>cabinet radiologic</p> <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Antibacteriene ✓ Analgezice ✓ Antiinflamatorii ✓ Imunomodulatori ✓ Inhibitori PD ✓ Citostatice.

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 - 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	Numărul pacienților cu melanom malign cutanat diagnosticați în stadiile inițiale I-II pe parcursul ultimului an- procent din 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- procent din 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- procent din 100	Numărul total de pacienți care se află la evidența medicului specialist (oncolog) și a medicului de familie pe parcursul ultimului an

Anexa 1 Ghidul pentru pacientul cu melanom malign cutanat

Cuprins

- Asistența medicală de care trebuie să beneficiați
- Diagnosticul melanomului malign cutanat
- Tratamentul melanomului malign cutanat
- Supravegherea 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 $\approx 10,0$ 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 femei pe porțiunea distală a membrilor inferioare.

Annual în Republica Moldova se înregistrează 150-200 de cazuri de melanom malign. În melanomul malign cutanat sunt aplicate toate metodele de tratament: chirurgical, crioterapeutic, radioterapeutic, 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 tumoarea 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 disecția radicală.

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

Supravegherea 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.

Anexa 2 Nivelul de dovadă științifică și gradul de recomandare

Trimiterile din text au fost evaluate în funcție de nivelul lor de dovadă științifică.

Puterea aplicată	Cerințe
Standard	Standardele sunt norme care trebuie să fie aplicate strict și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiune	Opțiunile sunt neutre din punctul de vedere al alegerii unei conduite, indicând faptul, că sunt posibile mai multe tipuri de intervenții și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Nivelul de dovadă	Caracterizarea dovezilor
I	Dovezi din cel puțin un studiu de control randomizat, de bună calitate, de calitate metodologică sau meta-analiza a studiilor randomizate bine dirijate, fără eterogenitate
II	Trialuri randomizate mici sau studii mari randomizate cu suspiciune de prejudecată (calitatea metodologică inferioară) sau meta-analiză a unor astfel de studii sau a studiilor cu eterogenitate demonstrată
III	Studii de cohortă prospective
IV	Studii de cohortă retrospectivă sau studii de caz-control
V	Studii fără grup de control, rapoarte de caz, avize ale experților

Grad de recomandare	Caracteristica recomandării
A	Dovadă puternică de eficacitate cu un beneficiu clinic substanțial, recomandată cu tărie
B	Dovezi puternice sau moderate pentru eficacitate, dar cu un beneficiu clinic limitat, în general recomandate
C	Dovezile insuficiente pentru eficacitate sau beneficii nu depășesc riscul sau dezavantajele (evenimente adverse, costuri, etc.), opțional
D	Dovezi moderate împotriva eficacității sau pentru rezultate negative, în general, nu sunt recomandate
E	Dovezi puternice împotriva eficacității sau pentru rezultate adverse, nu au fost niciodată recomandate

Anexa 3 Fișa standardizată pentru auditul medical bazat pe criterii în melanomul malign cutanat

DATE GENERALE COLECTATE PENTRU MMC			
1	Numărul fișei pacientului		
2	Data nașterii pacientului	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
3	Sexul pacientului	1	Bărbat
		2	Femeie
4	Mediul de reședință	1	Urban
		2	Rural
		9	Nu se cunoaște
INTERNARE			
5	Data debutului simptomelor	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
6	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	1	AMP
		2	AMU
		3	Secția consultativă
		4	Spital
		9	Nu se cunoaște
7.	Data adresării primare după ajutor medical	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
8.	Timpul adresării primare după ajutor medical	OO:MM sau 9 = nu se cunoaște	
9.	Data sosirii la spital	ZZ/LL/AAAA	
10.	Timpul sosirii la spital	OO:MM sau 9 = nu se cunoaște	
11.	Departamentul în care s-a făcut internarea	1	Secția proctologie
		2	Secția chimioterapie
		3	Alte
DIAGNOSTIC			
12.	Locul stabilirii diagnosticului	1	AMP
		2	AMU
		3	Secția consultativă-diagnostică
		4	Spital
		5	Instituție medicală privată
13.	Investigații cu biopsie	1	Nu
		2	Da
		9	Nu se cunoaște
14.	Examen histopatologic cu verificarea diagnosticului de MMC	1	Nu
		2	Da
		9	Nu se cunoaște
14.1.	Examen imunohistochimic		
14.2.	Mutația genei BRAF V600E	1	Da
		2	Nu
15.	Investigații imagistice	1	Nu
		2	Da
		9	Nu se cunoaște
TRATAMENTUL			
16.	Tratament chimioterapeutic	1	Neoadjuvant
		2	Adjuvant
		3	Paliativ
17.	Tratament imunoterapeutic	1	Da

		2	Nu	
18.	Tratament radioterapeutic	1	Da	
		2	Nu	
19.	Tratament chirurgical	1	Radical	
		2	Paliativ	
		9	Nu se cunoaște	
PREGĂTIRE PREOPERATORIE				
20.	Pregătirea preoperatorie a fost efectuată în spital	1	Nu	
		2	Da	
21.	Timpul efectuării pregătirii preoperatorii	OO:MM sau 9 = nu se cunoaște		
INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ				
22.	Intervenția chirurgicală a fost efectuată în spital	1	Nu	
		2	Da	
23.	Data efectuării intervenției chirurgicale	ZZ/LL/AAAA		
24.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale	OO:MM		
25.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale de la debutul maladiei	OO:MM		
26.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale de la momentul internării	OO:MM		
27.	Operația efectuată în mod	Programat		
		Urgent-amânat		
		Urgent		
28.	Tipul anesteziei	Generală		
		Locală		
EXTERNARE ȘI DECES				
29.	Data externării	(ZZ/LL/AAAA)		
30.	Data transferului interspitalicesc	(ZZ/LL/AAAA)		
31.	Data decesului	(ZZ/LL/AAAA)		
32.	Deces în spital	1	Nu	
		2	Din cauzele atribuite MMC	
		3	Deces survenit ca urmare a patologiilor asociate	
		4	Alte cauze neatribuite MMC	
		9	Nu se cunoaște	

BIBLIOGRAFIE

1. NCCN Guidelines Version 2.2023. Melanoma: Cutaneous.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma_blocks.pdf
2. WHO Classification of Skin Tumours. 4th Edition. IARC. Lyon, 2018
3. American Joint Committee on Cancer 2017. AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, ISBN 978-3-319-40617-6. DOI 10.1007/978-3-319-40618-3
4. Azoury, S C; Lange, J R., Epidemiology, risk factors, prevention, and early detection of melanoma, The Surgical clinics of North America, October 2014
5. Brian O'Sullivan, James D. Brierley, Anil K. D'Cruz, Martin F. Fey, Raphael Pollock, Jan B. Vermorken, Shao Hui Huang, UICC Manual of Clinical Oncology, © 2015
6. D. Schadendorf., Melanoma: Does the run of success continue ESMO Congress, Stockholm 2016
7. Gheorghe Țîbîrnă, Victor Cernat, Valentina Stratan, Criochirurgia în oncologie – Chișinău , Pontos, 2013
8. J. Tobias, D. Hochhauser, Cancer and its management (7-th edition) Wiley-Blackwell, 2014
9. Michielin O., van Akkooi A.C.J., Ascierto P.A., Dummer R. & Keilholz U., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Annals of Oncology 30: 1884–1901, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz411 Published online 30 September 2019
10. Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В., Жукова Н.В., Новик А.В., Орлова К.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 287–307. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-287-307 (actualizat la 22.02.2023)
11. Bulat Iurie. Tratamentul medical al tumorilor maligne. Ghid practic. Chișinău, 2018. 252 pagini
12. Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF(V600) mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19:510-520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29477665>.
13. E.R. Squibb & Sons, LLC. Prescribing information: YERVOY® (ipilimumab) injection, for intravenous use. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125377_s0961_bl.pdf. Accessed Oct 15, 2018
14. Bristol-Myers Squibb Company. Prescribing information: OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125554s072l_bl.pdf.
15. Merck & Co., Inc. Prescribing information: KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s040l_bl.pdf. Accessed Feb 19, 2019
16. GlaxoSmithKline. Prescribing information: TAFINLAR (dabrafenib) capsules, for oral use. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202806s010l_bl.pdf. Accessed Oct 15, 2018
17. Genentech, Inc. Prescribing information: ZELBORAF® (vemurafenib) tablet for oral use. 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202429s016l_bl.pdf. Accessed Oct 15, 2018
18. GlaxoSmithKline. Prescribing information: MEKINIST (trametinib) tablets, for oral use. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/204114Orig1_s009lbl.pdf. Accessed Oct 15, 2018
19. Genentech, Inc. Prescribing information: COTELLIC (cobimetinib) tablets, for oral use. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206192s002l_bl.pdf. Accessed Oct 15, 2018
20. Array BioPharma Inc. Prescribing information: MEKTOVI (binimetinib) tablets, for oral use. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210498lbl.pdf . Accessed Oct 15, 2018
21. Array BioPharma Inc. Prescribing information: BRAFTOVI (encorafenib) capsules, for oral use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210496s001l_bl.pdf. Accessed Feb 2019.