



PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA CUTANEO

Azienda  
Ospedaliero-Universitaria  
Conorziale Policlinico  
di Bari



## PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA CUTANEO

COPIA CONTROLLATA:  SI, n.° .....  No

Rev	Data	Modifiche	Redazione	Controllo	Approvazione
00	09/12/2014	Prima emissione	RF	UQA	RDir



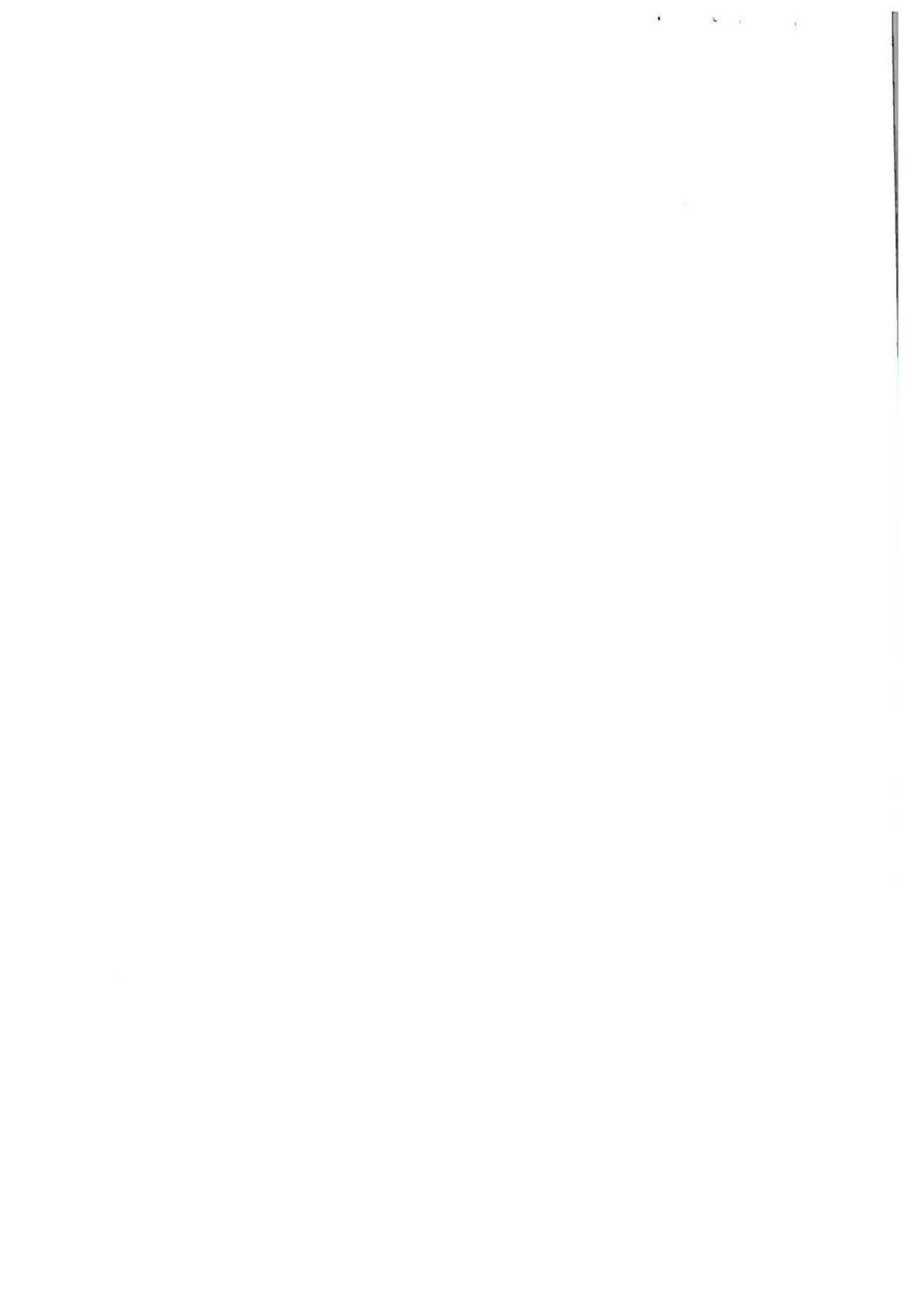


**PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA CUTANEO**



**INDICE**

1. Background e razionale
2. Scopo ed ambito di applicazione
3. Responsabilità
4. Logigramma generale
6. Riferimenti bibliografici





**PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA CUTANEO**

**Azienda  
Ospedaliero-Universitaria  
Consorziale Policlinico  
di Bari**



## **BACKGROUND E RAZIONALE**

Il melanoma, considerato fino a pochi anni fa una neoplasia rara, oggi mostra una incidenza in crescita costante in tutto il mondo e numerosi studi suggeriscono che essa sia addirittura raddoppiata negli ultimi 10 anni. Il melanoma cutaneo è una delle neoplasie con progressivo incremento dei tassi di incidenza e di mortalità, in particolare nelle popolazioni di razza caucasica, con un incremento annuo del tasso di incidenza stimato intorno al 3-7% e del tasso di mortalità del 2%, dati che rendono il melanoma cutaneo il tumore a più rapido incremento nelle popolazioni di razza bianca. In Europa l'incidenza del melanoma è raddoppiata ogni 12-15 anni. Nel 2013, in Italia si sono registrati 10.500 nuovi casi di melanoma. Il melanoma rappresenta la quinta neoplasia e la settima neoplasia a maggiore incidenza nei soggetti di sesso maschile e femminile rispettivamente, con una mediana di insorgenza tra i 44 e i 55 anni. In Italia nel periodo 2003-2005 il melanoma cutaneo ha rappresentato il 2.1% di tutti i tumori diagnosticati tra gli uomini e il 2,6 % di quelli diagnosticati nelle donne. In termini di mortalità, il melanoma incide fino allo 0.9% del totale dei decessi neoplastici negli uomini e all'1.0% nelle donne, secondo l'AIOM (1).

L'analisi epidemiologica condotta dal Registro Tumori nella Regione Puglia negli anni 2006-2008 ha documentato un incremento dell'incidenza del melanoma cutaneo rispetto al registro tumori della area SUD in parallelo ad trend in decremento della sopravvivenza a 5 anni in Puglia (Fig.1), dato questo che supporta il ruolo cruciale della diagnosi precoce nella prognosi di tale neoplasia. Parallelamente all'incremento dell'incidenza di melanoma in Puglia, si assiste ad un costante flusso di migrazione sanitaria extraregionale dei pazienti con melanoma seppure in lieve calo nel 2012 rispetto agli anni 2009-2011 (Fig.2A, 2B). Questo fenomeno sussiste perchè ci sono territori in Puglia che risentono di carenze specifiche nella gestione di alcune patologie tra cui il melanoma, neoplasia ad elevata complessità che allo stato attuale esige una specifica caratterizzazione genetico-molecolare e immunologica al fine di un corretto inquadramento clinico-terapeutico. Questo ha giustificato nel corso degli anni la mobilità passiva, costringendo i cittadini a cercare adeguate risposte in strutture ospedaliere extraregionali. Allo scopo di contrastare la migrazione sanitaria extraregionale, il Piano di Riordino della rete ospedaliera, approvato dal Regolamento Regionale n.18 del 2010, è orientato alla creazione di centri specialistici in grado di offrire competenze specifiche in campo oncologico anche sul territorio. Tale programma ha consentito una riduzione dell'andamento della mobilità passiva per la cura dei tumori in Puglia negli ultimi cinque anni, dal 2006 al 2010 passando da 13.266 a 12.177 ricoveri fuori regione. In accordo alla delibera del bollettino Ufficiale Regione Puglia n° 98 del 17-07-13 è stato approvato il progetto "Modello assistenziale di gestione dei percorsi diagnostico terapeutici e di presa in carico dei soggetti con patologie croniche e neoplasie" all'interno del quale sono stati delineati percorsi agevolati la diagnosi precoce e l'inquadramento clinico-terapeutico dei pazienti affetti da carcinoma mammario, carcinoma del colon-retto e polmone. Pertanto diventa indispensabile sviluppare un sistema regionale che permetta di governare una rete di servizi e di percorsi di cura, centrati sulle esigenze del paziente affetti da tumore e nello specifico da melanoma, guidare e orientare il cittadino nella complessità dei servizi per garantirgli un percorso assistenziale e una vera "presa in carico" da parte di una struttura specializzata finalizzata a garantire le idonee prestazioni cliniche e strumentali, a integrare con percorsi innovativi di ricerca traslazionale e sperimentale in collaborazione con altri centri nazionali e internazionali. Le singole realtà locali coinvolte nel piano di rientro presentano molte specificità di natura geografica, economica, sociale, sanitaria e clinica, per cui appare necessario organizzare un modello assistenziale centralizzato che assicuri una uniformità nel percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti affetti da melanoma, in accordo con le linee guida nazionali ed internazionali e che offra la possibilità di accedere a protocolli in



**PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA CUTANEO**



via di sperimentazione clinica.

L'identificazione dei fattori di rischio insieme alla diagnosi precoce sono i cardini della lotta al melanoma e, verosimilmente anche grazie ai progressi ottenuti in questo campo, la mortalità per melanoma sta mostrando nell'ultimo decennio una tendenza alla stabilizzazione. Infatti, per le sue peculiari caratteristiche di aggressività, il melanoma può rimanere localizzato e l'asportazione in questa fase si associa ad una prognosi favorevole, con una sopravvivenza a 10 anni di circa il 90% per melanomi invasivi di spessore < 1 mm. Al contrario, quando il tumore si è diffuso ai linfonodi regionali la sopravvivenza a 10 anni è di circa il 40% e scende a circa il 10% in caso di metastasi a distanza (2). Negli ultimi anni notevoli miglioramenti sono stati fatti nel campo della diagnosi precoce mediante campagne di informazione e con l'ausilio di nuove tecnologie quali la dermatoscopia, nel campo chirurgico con tecniche maggiormente conservative a livello della lesione primaria, con la biopsia del linfonodo sentinella mentre nel settore delle terapie tumorali notevoli vantaggi vengono offerti dalla immunoterapia e target therapy.

Sulla scorta di queste osservazioni, è evidente come un approccio multidisciplinare sia essenziale nella corretta gestione del percorso diagnostico-strumentale per impostare il follow-up e il programma terapeutico individualizzato per ciascun paziente. L'eterogeneità clinica e molecolare della malattia impone un percorso diagnostico-terapeutico diversificato per ogni stadio ed assetto genomico relativo al singolo paziente. Per tale motivo si rende necessaria la costituzione di un gruppo multidisciplinare, composto da dermatologi, chirurghi plastici, oncologi, radiologi, ecografisti clinici ed interventisti, patologi, genetisti e medici nucleari al fine di pianificare ed offrire un percorso diagnostico-terapeutico idoneo al singolo paziente.

La casistica dei pazienti affetti da melanoma afferenti presso le UU.OO. di Dermatologia, Chirurgia Plastica e Oncologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari nel triennio 2011-2013 (Fig.2C) la disponibilità di un unico centro qualificato equipaggiato con apparecchiature di diagnostica avanzate per la caratterizzazione istologica e genetico-molecolare, nonché la partecipazione a progetti di ricerca preclinica e traslazionale e le competenze professionali rendono auspicabile la realizzazione di una "Melanoma Unit" finalizzata alla creazione di un PDTA (Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale) sulla base del modello "Patient-centered care" (Fig.3) che possa risultare un centro di riferimento anche per le strutture ospedaliere del territorio coinvolte nel trattamento del melanoma.



**PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA CUTANEO**

**Azienda  
Ospedaliero-Universitaria  
Conorziale Policlinico  
di Bari**



**SCOPO ED AMBITO DI APPLICAZIONE**

L'applicazione del PDTA per la gestione della neoplasia del melanoma si propone i seguenti obiettivi:

- favorire una maggiore precocità e tempestività nella diagnosi, promuovendo un rapido accesso dei pazienti con sospetto clinico di neoplasia alle procedure diagnostiche appropriate;
- definire un percorso di diagnosi e terapia della patologia, che evidenzi tutti i passaggi indicandone i tempi e le responsabilità, al fine di favorire l'accesso di tutti i pazienti alle specifiche modalità di trattamento, integrato e non (chirurgia, chemio e/o radioterapia, trattamenti locoregionali) ed ottimizzare la gestione sia organizzativa che clinica della patologia;
- coordinare i referenti delle varie aree specialistiche al fine di creare sinergie operate tra i diversi specialisti;
- migliorare le aspettative del paziente per quanto riguarda il rapporto con la struttura ospedaliera;
- migliorare la percezione di efficienza della struttura nella gestione della patologia ("qualità percepita").

	<p align="center"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA CUTANEO</b></p>	<p align="center"><b>Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico</b></p> 
---	--	--

## **RESPONSABILITÀ**

La responsabilità del trattamento dei pazienti affetti da melanoma è a carico delle diverse figure mediche specialistiche coinvolte nella gestione multidisciplinare della malattia nelle diverse fasi ovvero Dermatologi, Chirurghi plastici, Oncologi, Chirurghi, Anatomopatologi, Genetisti, Medici Nucleari, Radiologi Diagnostici ed Interventisti. Il Coordinatore Infermieristico ed il Personale Infermieristico di ciascuna Struttura sono responsabili dell'Assistenza Generale Infermieristica e coadiuvano il Personale Medico nell'applicazione del percorso diagnostico-terapeutico assistenziale.

E' possibile definire le seguenti responsabilità in relazione al singolo medico specialista:

### **Oncologo:**

Presenza in carico del paziente, valutazione clinica e stadiazione clinica pre-operatoria, avvio del programma di screening dermatologico e chirurgico delle lesioni sospette, consulenza genetica per screening familiare e caratterizzazione genetica molecolare del melanoma, coordinamento delle fasi diagnostiche, di follow-up e inquadramento clinico terapeutico post-chirurgico, raccolta delle informazioni circa lo stadio clinico e patologico di malattia, all'assetto oncogenomico, alle condizioni cliniche e alle comorbidità; caratterizzazione immunologica presso il Laboratorio di Ricerca di Oncologia Molecolare, informazione del paziente riguardo il programma terapeutico da seguire, possibili effetti collaterali e finalità dello stesso, ottenimento di un adeguato consenso informato scritto; somministrazione del trattamento chemioterapico e/o target e/o immunoterapico, in collaborazione col personale infermieristico preposto; monitoraggio degli effetti collaterali occorsi ed eventuale adeguamento posologico/sospensione del trattamento in atto (riduzione di dose o di intensità, sospensione, cambio programma terapeutico); programmazione dei periodici controlli oncologici al termine e in corso del trattamento.

### **Chirurgo-plastico:**

Biopsia escissionale di lesioni sospette e/o melanomi; ampliamento della sede primitiva del melanoma (radicalizzazione chirurgica), biopsia del linfonodo sentinella, linfadenectomia in caso di positività del linfonodo sentinella, trattamento chirurgico di metastasi loco regionali linfonodali e/o sottocutanee, elettrochemioterapia delle lesioni cutanee e sottocutanee multiple e non trattabili chirurgicamente.

### **Dermatologo:**

Applicazione programma di screening melanoma; diagnosi lesioni precancerose, neoplastiche superficiali ed avanzate; trattamento radicale lesioni precancerose e neoplastiche superficiali; follow-up dermatologico di lesioni benigne e maligne secondo linee guida internazionali (ASCO 2014)

### **Radiologo e medico nucleare:**

Valutazione dell'estensione della malattia locale e/o a distanza mediante: TC, RMN, ecografia. Partecipazione alla rivalutazione multi-specialistica dopo post-trattamento, esame agobiottico di lesioni sincrone e/o metacrone sospette, identificazione del linfonodo sentinella mediante linfoscintigrafia, diagnosi di metastasi sincrone e/o metacrone, nei casi dubbi o potenzialmente suscettibili di resezione chirurgica, mediante PET/Tc

### **Chirurgo generale e/o chirurgo toracico**

Valutazione clinica del paziente per il trattamento di metastasi polmonari e/o dell'apparato gastrointestinale,



**PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA CUTANEO**



definizione dell'iter chirurgico adeguato al quadro di malattia ed alle condizioni cliniche generali del paziente; illustrazione al paziente del programma chirurgico ed ottenimento del consenso informato secondo la procedura aziendale; programmazione ed attuazione della terapia chirurgica; puntuale compilazione e tenuta della documentazione sanitaria di competenza; programmazione dei controlli postoperatori.

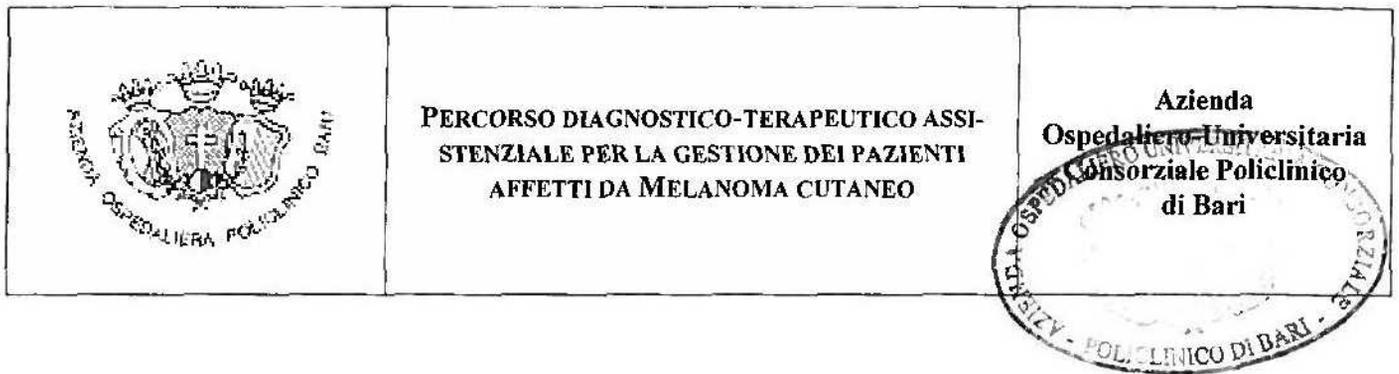
**Anatomo-patologo:** valutazione e campionamento del materiale inviato, diagnosi e stadiazione istologica attendendosi alle linee guida SIAPEC e diagnosi istologica di forme rare di melanoma, allestimento dei preparati per l'invio delle indagini genetico-molecolari.

**Genetista:** caratterizzazione genetico-molecolare del campione tumorale. Valutazione anamnestica finalizzata alle valutazioni di familiarità e sindromi ereditarie.

Tutti gli specialisti coinvolti hanno la responsabilità di interazione con gli altri specialisti, al fine di far aderire il percorso del singolo paziente al PDTA proposto.

### **GRUPPO DI LAVORO**

<b>U.O. Oncologia Medica</b> Ricovero Ordinario e/o DH Ambulatorio 'Melanoma' Studi preclinici e clinici	Prof. Franco Silvestris
<b>U.O. Chirurgia Plastica</b> Ricovero ordinario e/o Day Surgery Sala operatoria Ambulatorio chirurgico Ambulatorio Specialistico per il follow up del Melanoma Servizio di Dermatoscopia	Prof. Giuseppe Giudice
<b>U.O. Dermatologia</b> Ricovero ordinario Day Surgery Ambulatorio clinico e chirurgico Dermatoscopia	Prof.ssa Caterina Foti
<b>U.O. di Medicina Nucleare</b>	Prof. Giuseppe Rubini
<b>U.O. di Anatomia Patologica</b>	Prof. Leonardo Resta
<b>U.O. di Genetica Medica</b>	Prof.ssa Nicoletta Resta



## LOGIGRAMMA GENERALE DEL PDTA (Fig.4)

### PRIMA FASE

*Visita dermatologica di screening ed esame dermatoscopico delle lesioni pigmentate cutanee sospette.*

Le lesioni cutanee considerate sospette devono essere esaminate sia durante l'esame obiettivo che con l'ausilio della dermatoscopia. Caratteristiche cliniche di riferimento, ma non patognomoniche del melanoma sono:

- Asimmetria della lesione;
- Bordi irregolari;
- Variegatura del colore;
- Diametro maggiore a 6 mm;
- Evoluzione irregolare, l'elevazione rispetto al piano cutaneo per la comparsa di nodularità e l'evoluzione delle caratteristiche morfologiche nel corso del tempo, tra cui anche la regressione di parti della lesione. Per migliorare ulteriormente l'accuratezza diagnostica clinica (circa 30% delle lesioni) s'impiega la dermatoscopia (o dermatoscopia o microscopia ad epiluminescenza), una metodica diagnostica non invasiva per lo studio in vivo delle lesioni cutanee. L'impiego della dermatoscopia ha migliorato la diagnosi di lesioni melanomatose, anche in fase molto precoce rispetto alle ispezioni che non prevedono l'utilizzo di tale metodica. La dermatoscopia sequenziale digitale potrebbe essere impiegata per monitorare multipli nevi melanocitici, piani, non palpabili, che mostrano caratteri di atipia ma senza evidenza di criteri specifici, con rivalutazione e confronto delle potenziali modifiche a lungo termine (3-6 mesi) o a lungo termine (>6 mesi). Le lesioni cutanee per cui si impone una diagnosi differenziale comprendono lesioni pigmentate melanocitarie (nevi congeniti e acquisiti, comuni, atipici, efelidi da UVA) e non-melanocitarie (cheratosi seborroica, emangioma trombizzato, dermatofibroma e carcinoma basocellulare pigmentato) ed altre neoformazioni solitamente non pigmentate (emangioma, carcinoma basocellulare e carcinoma squamocellulare).

L'uso corretto della dermatoscopia digitale ci permette di identificare l'accuratezza diagnostica, di migliorare l'interpretazione nei casi di melanoma la cui diagnosi differenziale può risultare complessa e di ridurre il numero di escissioni inutili. Nell'ambito della diagnostica per immagini cutanea non invasiva, la microscopia confocale potrebbe essere utilizzata come livello diagnostico successivo alla valutazione clinico-dermatoscopica ed in particolare per le lesioni del volto. All'integrazione dell'ispezione clinica e dell'esame dermatoscopico segue la biopsia escissionale per esame istologico.

### SECONDA FASE

Preso in carico del paziente da parte dell'oncologo medico al fine di una *stadiazione clinica pre-operatoria* mediante raccolta dati anagrafici ed anamnestici, avvio della fase diagnostica clinico-laboratoristica e strumentale dopo conferma istologica.

### TERZA FASE

#### *Biopsia escissionale*

Previo consenso informato, la biopsia escissionale è il primo atto chirurgico da eseguire a scopo diagnostico. Un'escissione con 5 mm di margine è *mandatoria e sufficiente* per garantire la corretta e completa asporta-



PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA CUTANEO



zione del melanoma per un'accurata valutazione istologica. *In corso di biopsia escissionale sono controindicati lembi cutanei ed innesti.*

### **Linfoscintigrafia preoperatoria nel melanoma**

**Criteri di Inclusione:** Indicazioni assolute: Diagnosi istologica di melanoma confermata dall'istopatologia; Tumore primitivo con Breslow compreso tra 0,75 e 1 mm: il rischio di metastasi linfonodali è pari a circa il 5%; Tumore primitivo con Breslow compreso tra 1 e 4 mm: il rischio di metastasi linfonodali cresce dall'8 al 30%; Presenza di regressione spontanea della lesione o di ulcerazione spontanea, indipendentemente dallo spessore secondo Breslow; Livello di Clark IV-V e un indice mitotico  $> 1$  per  $\text{mm}^3$ ; Stadiazione: T1b-T4b/N0/M0. Indicazioni relative: Per melanomi di spessore  $< 0,75$  mm: il rischio di metastasi linfonodali è pari all'1%. In questo caso la BLS è a discrezione del chirurgo o del pz. **Criteri di Esclusione:** Presenza di metastasi linfonodali o a distanza, documentate all'esame obiettivo o con metodica di imaging morfostrutturale (ecografia, TC) o funzionale (PET/TC); Precedente intervento di riparazione dell'allargamento con lembi di rotazione.

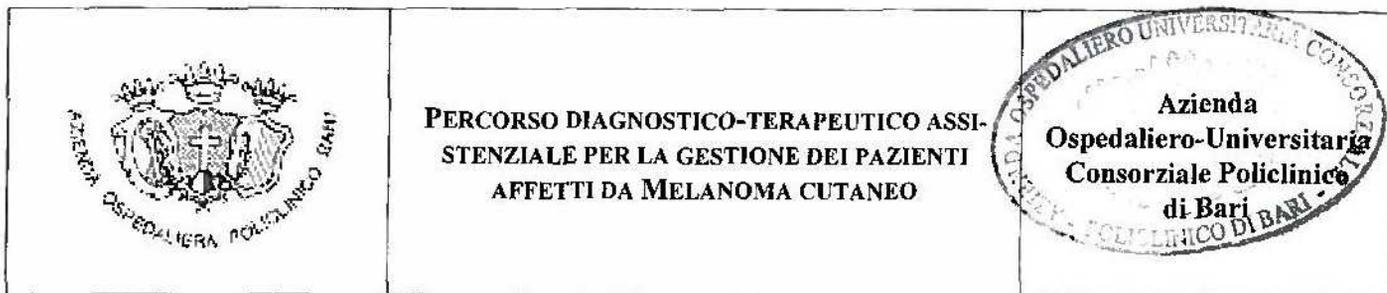
### **Radicalizzazione chirurgica e/o ampliamento con biopsia del linfonodo sentinella (BLS)**

Dopo la conferma istologica della diagnosi di melanoma e la sua stadiazione istopatologica, un ampliamento più ampio e più profondo della regione precedentemente trattata con biopsia escissionale è necessario per assicurare ulteriori margini di sicurezza. *L'ampliamento deve essere eseguito preferibilmente entro 4-6 settimane dalla prima escissione.* L'obiettivo principale della radicalizzazione dell'exeresi del melanoma, indipendentemente dallo spessore di Breslow, è di ottenere dei margini di resezione istologicamente indenni dalla neoplasia e prevenire la recidiva o la persistenza locale della lesione. La profondità della resezione chirurgica deve essere praticata, qualora possibile, fino alla fascia muscolare che va esclusa.

In casi di melanoma clinicamente e dermatoscopicamente sospetti insorti in determinate zone dei distretti acrale e cefalico, si procederà, previo consenso informato ad asportazione del melanoma e alla BLS in tempo unico soprattutto nei casi in cui la biopsia escissionale prevede il posizionamento di innesti e/o lembi cutanei che renderebbero difficoltoso la procedura della BLS.

### **Trattamento chirurgico dei linfonodi**

*La ricerca del linfonodo sentinella è un momento fondamentale per la stadiazione chirurgica del melanoma.* Il rischio di coinvolgimento linfonodale è direttamente proporzionale allo spessore della malattia o alla presenza di mitosi: per melanomi con spessore compreso tra 1,5 e 4 mm tale coinvolgimento è in circa il 20% dei casi e con un incremento fino al 60% per melanomi con spessori superiori a 4 mm. La tecnica del linfonodo sentinella è procedura minimamente invasiva che permette di valutare lo status linfonodale e di meglio individuare i pazienti con linfonodi metastatici, clinicamente non palpabili, candidati a dissezione linfonodale completa. La metodica richiede l'esecuzione preoperatoria di una linfoscintigrafia da eseguire presso U.O. di Medicina Nucleare al fine di individuare correttamente il linfonodo da asportare. La biopsia del linfonodo sentinella deve essere eseguita a tutti i pazienti che hanno un melanoma primitivo con spessore uguale o superiore a 0.6-0.75 mm o a tutti i tumori con mitosi  $> 1/\text{mm}^2$ . Se il linfonodo sentinella è istologicamente negativo non viene considerata la dissezione linfonodale. Tale dissezione linfonodale completa, è indicata in caso di linfonodo sentinella positivo o di metastasi linfonodali clinicamente evidenti all'esame obiettivo, all'ecografia e/o alla TAC. Il numero dei linfonodi esaminati definisce l'adeguatezza dell'intervento eseguito:



per la dissezione in regione inguino-iliaco-otturatoria viene consigliato un numero minimo di linfonodi asportati pari a 8-15, per la stazione ascellare la linfadenectomia deve essere di I-II e III livello ovvero asportazione di almeno 15-20 linfonodi e per la regione del collo almeno 18-25 (linfadenectomia di I-II-III-IV e V livello). In quest'ultimo caso, si specifica che la linfadenectomia include anche la parotidectomia qualora risultasse positivo per melanoma il linfonodo intraparotideo.

#### **QUARTA FASE**

##### ***Stadiazione anatomo-istopatologica***

Trattasi di descrizione macroscopica e microscopica della lesione sospetta questi parametri:

##### Esame macroscopico

Dimensioni (diametro in cm)

Pattern di crescita (lesioni in chiazza/in placca/nodulare/ecc.)

Colore (brunastro/ardesiaco/ecc.)

Tipo di pigmentazione (uniformemente/disuniformemente pigmentata/con aree ipocromiche/ecc.)

Margini (ben definiti/mal definiti/policielici/ecc.)

Morfologia (tondeggiante/ovalare/ecc.)

##### Esame microscopico

Varianti istologiche: acrolentiginoso, lentigo maligna, verrucoso/polipoide

Tipi rari: desmoplastico neurotropico, nevo blu maligno,

Tipo di crescita (radiale/verticale)

Pigmentazione

Spessore di Breslow

Livello di Clark

Ulcerazione: presente/assente

Numero di mitosi per mm<sup>2</sup>:

Infiltrazione linfocitaria intratumorale: "brisk" o "non brisk"); peritumorale: assente/scarsa/moderata/interna

Regression: presente/assente

Fenomeni di neoangiogenesi peritumorale: presenti/assenti

Invasione vascolare: presenti/assenti

Residui nevici: presenti/assenti

Neurotropismo: presente/assente

Lesioni satelliti; presenti/assenti

Margini di resezione: indenni/interessati da localizzazioni neoplastica

##### ***FATTORI DI RISCHIO CLINICI E ISTOLOGICI (3)***

**Sesso:** vari studi hanno dimostrato una prognosi migliore nel sesso femminile spesso dovuta alla presenza di melanomi sottili non ulcerati e al fatto che le donne hanno una maggior incidenza di melanomi sugli arti.

**Età:** negli anziani il melanoma ha una prognosi peggiore poiché spesso hanno melanomi spessi ed ulcerati. In uno studio su 17000 pazienti si è notato una riduzione della sopravvivenza a 5 e 10 anni per ogni 10 anni di incremento di età. Pazienti con età inferiore a 30 anni avevano una sopravvivenza a 5 anni dell'87 % comparata al 78%, 71% e 60% per i pazienti di 60, 70 e 80 anni.

**Localizzazione:** i melanomi degli arti hanno una prognosi migliore rispetto ai melanomi del tronco e del capo e collo. I melanomi subungueali hanno una prognosi peggiore rispetto agli arti. La regione del col-



**PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA CUTANEO**



lo e la cute del padiglione auricolare sono sedi a prognosi sfavorevole.

**Latticodeidrogenasi (LDH):** i livelli sierici elevati hanno una sensibilità del 79% e una specificità del 92% nel determinare una progressione del melanoma in stadio IV; altri markers sono: S100 e melanoma-inhibitory activity (MIA) che non sono, purtroppo, ritenuti validi.

**Spessore del melanoma:** l'indice di Breslow sembra più accurato rispetto a quello di Clark. L'indice di Breslow viene misurato dalla superficie epidermica o dalla base dell'ulcerazione e viene eseguito con un micrometro oculare calibrato. Pazienti con melanomi di 1 mm di spessore hanno il 20 % di mortalità a 10 anni, mentre pazienti con tumori di spessore > di 4 mm hanno il 50 % di mortalità a 10 anni.

**Ulcerazione:** in genere le lesioni ulcerate hanno un maggior spessore di quelle non ulcerate. Le lesioni ulcerate ovviamente appaiono di spessore inferiore poiché la parte superficiale della lesione è stata eliminata. La tendenza a metastatizzare di queste lesioni è elevata. La sopravvivenza a 5 anni dei melanomi stadio I-II diminuisce dall' 80% al 55 % in presenza di ulcerazione e nello stadio III dal 53% al 12 %.

**Mitosi:** è il numero di mitosi per millimetro quadro; maggiore è il numero di mitosi peggiore è la prognosi. Pazienti con più di 6 mitosi hanno una mortalità a 5 anni maggiore di 11.4 volte. Normalmente si distingue una bassa attività mitotica pari a 1 mitosi/mm<sup>2</sup>, moderata attività mitotica di 1-6 mitosi/mm<sup>2</sup>; alta attività mitotica superiore a 6 mitosi/mm<sup>2</sup>. Un marker dell'attività mitotica può essere pure ottenuto dai fattori nucleari in quanto indicatori dell'attività proliferativa tra cui il Ki-67.

**Regression:** E' la sostituzione del tessuto tumorale con fibrosi, cellule degenerate di melanoma, proliferazione linfatica e teleangectasie. L'epidermide appare assottigliata con perdita del pattern retiforme, il derma presenta fibroplasia con poche cellule infiammatorie, melanofagi, edema e teleangectasie e i vasi si pongono perpendicolarmente all'asse lungo dell'epidermide. I risultati degli studi sono contrastanti. Nel 58% dei melanomi è presente regression. Sembra che tale elemento non abbia valore prognostico nei melanomi profondi, mentre nei melanomi superficiali la regression può far pensare ad un tumore di spessore maggiore. Uno studio ha confermato che nel caso di melanomi < a 1 mm la regression era presente nel 42% dei melanomi che metastatizzavano e nel 5 % dei melanomi che non davano metastasi.

**Infiltrazione linfocitaria:** l'infiltrazione linfocitaria della massa tumorale è espressione dell'effetto dell'attivazione della risposta immune anti-tumorale. Tale risposta è misurata dal livello di infiltrato linfocitico alla base della crescita verticale del melanoma e talvolta è suddiviso in: brisk, non-brisk o assente. Alcuni studi hanno dimostrato che maggiore è la risposta linfocitaria migliore è la prognosi. Nei casi in cui si rileva un brisk lymphocytic infiltrate (infiltrato all'interno di tutta la massa tumorale) la sopravvivenza a 8 anni è 77 %, nei casi di non-brisk lymphocytic infiltrate (infiltrato focale), la sopravvivenza è del 53% e nei casi in cui l'infiltrato è assente la sopravvivenza scende a 37 %. La presenza di macrofagi e plasmacellule è valutato come indice prognostico positivo.

**Infiltrazione angiolinfatica:** Alcuni studi hanno evidenziato una correlazione tra profondità del melanoma e l'invasione angiolinfatica per la maggiore frequenza e riduzione della sopravvivenza. La presenza di invasione angiolinfatica in un melanoma primitivo in fase di crescita verticale riduce infatti la sopravvivenza del 40 % a 8 anni. Spesso la presenza di invasione focale rende difficile la differenziazione per cui il riconoscimento dei markers endoteliali quali CD31 e CD34 può facilitare la diagnosi differenziale.

**Satellitosi microscopica:** si considerano noduli più grandi di 0,05 mm in larghezza separati dalla crescita verticale tumorale. Se distanti 2 cm dalla neoplasia sono considerate metastasi in transito e sono un segno di prognosi severa. La sopravvivenza a 5 anni si riduceva dal 75 % al 40 % nei casi di satellito-



PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA CUTANEO



si.

**Linfonodo sentinella:** il linfonodo sentinella è uno degli elementi a maggiore significato prognostico nei pazienti affetti da melanoma. La sopravvivenza a 10 anni si riduce del 30% qualora i linfonodi sentinella positivi maggiori di 3, pertanto, è utile indagare eseguire tale indagine in tutti i pazienti portatori di melanoma ad alto rischio cioè con spessore uguale o superiore a 0.6-0.75 mm o a tutti i tumori con mitosi  $>1/\text{mm}^2$ . La positività del linfonodo sentinella pone indicazione ad intervento di linfadenectomia radicale della stazione interessata al fine di una stadiazione patologica completa.

#### CARATTERIZZAZIONE ONCOGENOMICA (4)

I geni che svolgono un ruolo cruciale nella patogenesi del melanoma sono:

CDKN2A (p16CDKN2A-CDK4-RB e p14CDKN2A-MDM2-p53 pathway), NRAS-BRAF (MAPK e PI3K-AKT pathway), cKIT e MITF.

Il gene Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A (CDKN2A) svolge un ruolo fondamentale sia nella suscettibilità sia nella patogenesi del melanoma. Esso è localizzato sul cromosoma 9p21 e codifica per due proteine: p16CDKN2A e p14CDKN2A. Il gene CDKN2A è un oncosoppressore ed agisce con un meccanismo d'azione di tipo recessivo; mutazioni di questo gene sono 7-10 volte più frequenti nei pazienti con una storia di ricorrenza familiare di melanoma (tre o più membri della famiglia affetti), rispetto alla stragrande maggioranza (circa il 90%) di pazienti con malattia classificata come sporadica. Nei pazienti con familiarità, circa il 40% dei probandi può risultare portatore di una mutazione germinale di CDKN2A, con prevalenze che variano notevolmente nelle differenti popolazioni e nelle diverse aree geografiche. Nei pazienti sporadici, il gene può essere inattivo a livello somatico fino al 70% dei casi.

RAS e BRAF sono due importanti molecole che mediano la risposta delle cellule agli stimoli mitotici extracellulari e giocano un ruolo centrale nella regolazione della crescita, sopravvivenza e proliferazione delle cellule tumorali. La famiglia di chinasi RAF consiste di tre proteine (ARAF, BRAF e CRAF), che fanno tutte parte della cascata di trasduzione del segnale nominata Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) pathway. Nel melanoma, il gene BRAF risulta mutato nel 40-60% dei casi; la mutazione prevalente (circa il 90% dei casi) è rappresentata dalla sostituzione di una valina con acido glutammico al codone 600 (V600EBRAF). I melanomi che insorgono in aree cutanee esposte in maniera intermittente al sole e che quindi non rappresentano i segni di un danno solare cronico, presentano la più alta frequenza di mutazioni del gene BRAF. In presenza di mutazioni del gene NRAS, che sono state dimostrate essere mutuamente esclusive con le mutazioni del gene BRAF.

Le mutazioni di c-KIT sono state descritte nei melanomi acrali (10% dei casi), mucosali (15-20% dei casi) ed insorti nelle aree cutanee cronicamente esposte al sole (5% dei casi).

In aggiunta alle mutazioni, si osservano anche amplificazioni geniche di c-KIT; infatti, circa 1/3 dei melanomi con cKIT mutato presentano un aumento del numero delle copie geniche. Entrambe le alterazioni (mutazioni ed amplificazioni), circa 1/4 di melanomi delle mucose ed acrali sono caratterizzati dalla presenza di un'aberrazione genomica di c-KIT. Non è stata descritta una marcata coesistenza di mutazioni di BRAF o NRAS ed alterazioni di c-KIT.

Le principali alterazioni genetico-molecolari più frequentemente osservate si possono sintetizzare nel seguente modo secondo la sede cutanea di insorgenza del melanoma cutaneo primitivo (Fig. 5A).

#### *Melanoma acrale*

Mutazioni  $\pm$  amplificazione di c-KIT; amplificazione di CDK4 o CCND1 (associata ad aumento dei livelli di espressione delle relative proteine); amplificazione delle regioni genomiche 11q13, 22q11-13 e 5p15.



**PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA CUTANEO**



***Melanoma della regione testa-collo e delle aree cutanee esposte cronicamente al sole (CSD)***

Amplificazione di CDK4 e/o CCND1; aumento dei livelli di espressione della proteina p53; mutazioni ± amplificazione di c-KIT (in circa il 5% dei casi).

***Melanoma del tronco e delle aree cutanee non esposte cronicamente al sole (non-CSD)***

Mutazioni di BRAF o NRAS, con eventuale coesistenza delle alterazioni molecolari associate alle mutazioni BRAF, tendenza alla riduzione di espressione della proteina p53; presenza di specifiche variazioni polimorfiche del gene MC1R.

La valutazione dello stato mutazionale dei geni BRAF, NRAS e cKIT può essere effettuata mediante metodiche diverse, tra le quali il sequenziamento diretto del prodotto della PCR, il pirosequenziamento, la real-time PCR, l'ibridazione molecolare su filtro e spettrometria di massa.

Tale analisi viene eseguita in tutti gli stadi II-III-IV all'epoca della diagnosi e in caso di comparsa di lesioni metastatiche linfonodali e eviscerali potenzialmente aggredibili a scopo bioptico e/o chirurgico.

**CARATTERIZZAZIONE IMMUNOLOGICA**

Studi recenti hanno dimostrato una correlazione tra il potenziale maligno di melanoma e deficit funzionale delle cellule coinvolte nella risposta immune anti-tumorale ovvero linfociti T CD8<sup>+</sup> nonché cellule dendritiche contestualmente alla espansione di una sottopopolazione di linfociti T CD4<sup>+</sup> a funzione immunoregolatoria ovvero le cellule T regolatorie (Treg). Pertanto, i pazienti dall'epoca del sospetto clinico e dermatoscopico di melanoma e durante tutte le fasi diagnostiche (exeresi chirurgica, biopsia del linfonodo sentinella e/o linfadenectomia) vengono sottoposti ad analisi fenotipica citofluorimetrica delle popolazioni T linfocitarie CD4/CD8, cellule dendritiche mieloidi e plasmacitoidi, cellule T regolatorie. Tale studio è finalizzato alla identificazione di marcatori di tipo immunologico a significato predittivo di progressione e/o prognostico (5) ed un progetto di ricerca collaborativo tra le UU.OO di Oncologia Medica Universitaria e Chirurgia Plastica e Ricostruttiva è in corso dopo approvazione degli Organi Aziendali (Studio numero 4387, seduta del 16.04.14).

**QUINTA FASE**

Valutazione collegiale previa valutazione dell'esame istologico definitivo, della stadiazione patologica, caratterizzazione immunologica e genetico-molecolare e completamento della stadiazione clinico-strumentale (Fig. 5B)

**SESTA FASE (Fig. 6)**

*Programma del follow-up clinico strumentale per stadi I-II*

**Principi generali**

La visita dermatologica rappresenta in genere l'inizio del percorso diagnostico del paziente con sospetto melanoma cutaneo, ma viene eseguita periodicamente in tutti i pazienti che hanno già asportato un melanoma al fine di diagnosticare precocemente un ulteriore melanoma primitivo cutaneo o per individuare eventuali metastasi cutanee e linfonodali. La frequenza (quadri o semestrale) e la durata (5-10 anni) del follow-up dipendono dalle caratteristiche della lesione primitiva. I primi 5 anni dopo l'asportazione chirurgica sono i più importanti in quanto il 90% delle metastasi si presenta in questo periodo. Tuttavia le metastasi tardive possono manifestarsi e sottolineano l'importanza dell'estensione del follow-up dopo i primi 5 anni dalla diagnosi.

Il follow-up dei pazienti con melanoma ha i seguenti obiettivi:



**PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA CUTANEO**



- Identificare precocemente recidive locali e a distanza o progressione di malattia;
- Esaminare lesioni melanocitarie atipiche e diagnosi precoce di ulteriori melanomi primitivi cutanei;
- Fornire al paziente le istruzioni necessarie per effettuare l'autoesame delle lesioni pigmentate cutanee;
- Documentare il decorso della malattia;
- Monitorare e trattare lesioni cutanee come effetto collaterale da terapia anti-tumorale.

Nei pazienti con melanomi multipli e/o familiarità per melanoma, in considerazione dell'elevata probabilità di predisposizione genetica al melanoma, il follow-up dermatologico deve essere esteso a tutto l'arco della vita per diagnosticare precocemente eventuali ulteriori melanomi primitivi cutanei.

Allo stato attuale è dibattuto il ruolo delle modalità e timing di esecuzione del follow-up clinico strumentale sulla sopravvivenza dei pazienti con melanoma e si assiste a notevoli differenze di gestione a livello internazionale e nazionale. L'AIOM ha codificato delle linee guida alle quali attenersi per impostare un adeguato follow-up a secondo dello stadio clinico di malattia, trascurando aspetti biologico-molecolari che noi riteniamo svolgere un ruolo cruciale anche nel follow-up clinico (1).

*Programma del follow-up clinico strumentale per stadi III-IV*

**Melanoma stadio III**

I pazienti in stadio III con coinvolgimento linfonodale sono ad alto rischio di recidiva e pertanto si sono sviluppati studi clinici sperimentali di terapia adiuvante. L'ultima metanalisi del 2010 pubblicata da Mocellin ha considerato 14 trials clinici randomizzati per un totale di 8.122 pazienti dimostrando un impatto significativo in termini di *disease free survival* (DFS) con una riduzione del rischio relativo del 18% ed *overall survival* (OS) con una riduzione del rischio dell'11%. Tuttavia, l'analisi dei sottogruppi ha inoltre evidenziato che i pazienti con stadio III di malattia non mostravano alcun beneficio per la OS. Inoltre, non è stata dimostrata significatività in rapporto alla durata o al dosaggio al tipo di molecola utilizzata. Tali risultati, unitamente alla morbilità e mortalità del trattamento con Interferone ad alte dosi, hanno impedito che il farmaco venisse adottato come trattamento standard. Invece, l'IFN peghilato a basse dosi per 18 mesi ai pazienti in stadio IIA con maggiore rischio di recidiva (indice mitotico elevato, spessore >1.5 mm), nei melanoma in stadio IIB per un adurata di 18-24 mesi e nel stadio III può essere considerato come valida opzione per la terapia adiuvante (6). In relazione alla scarsa efficacia della terapia adiuvante con IFN sono in corso studi clinici per valutare l'efficacia in termini di OS dell'immunoterapia e targeted therapy in pazienti con melanoma in stadio IIB-III.

**Melanoma stadio IV**

*Chirurgia stadio IV*

La chirurgia del IV stadio deve essere intesa solo ad intento radicale e può essere riservata come opzione terapeutica di scelta in pazienti che hanno una singola metastasi viscerale o una malattia oligometastatica (coinvolgimento di 1-2 siti) in particolare a livello dei tessuti molli e/o linfonodi distanti.

*Trattamento delle recidive*

Nella recidiva locale su cicatrice il trattamento di elezione è l'exeresi con 2 cm di margine. Nelle recidive linfonodali l'exeresi resta il trattamento di scelta.

*Chemioterapia*

Le percentuali di risposte obiettive ottenibili con l'utilizzo della Dacarbazina e delle nitrosuree (Fotemustina), si aggirano attorno al 10-20%, sono di breve durata (3-6 mesi). Altri agenti chemioterapici dotati di modesta attività in monoterapia comprendono gli alcaloidi della Vinca, i derivati del platino, ed i Taxani con maggiori risultati se utilizzati in combinazione (7).

*Immunoterapia*

Il melanoma è tra le neoplasie più immunogeniche ed è per questo che, dalla fine degli anni '80, numerosi



PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA CUTANEO



studi sono stati avanzati con l'obiettivo di potenziare la risposta immunitaria avvalendosi della vaccinoterapia o della somministrazione di IL-2 ad alte dosi con scarsa efficacia e elevata tossicità, rispettivamente.

### **Ipilimumab.**

Nell'ambito dell'immunoterapia, migliori risultati si sono ottenuti con Ipilimumab, un anticorpo monoclonale diretto verso il CTLA4 recettore presente sui linfociti T attivati che regola il cross-talk tra cellula dendritica e linfocita T. Il legame del CTLA4 con il suo ligando B7 espresso dalle cellule dendritiche, genera un segnale negativo che viene utilizzato dalle cellule tumorali per indurre uno stato di anergia nei linfociti e disattivare l'attivazione immunitaria. Pertanto, la disattivazione di tale interazione molecolare consente il potenziamento della risposta linfocitaria ed attivazione della citotossicità anti-melanoma. Nel Febbraio 2013, l'AIFA ha approvato il trattamento in seconda linea nei pazienti affetti da melanoma metastatico, in seguito a uno studio condotto su 676 pazienti affetti da melanoma metastatico pretrattati e randomizzati a ricevere Ipilimumab in associazione ad un vaccino peptidico (gp100) ovvero vaccino+placebo. Questo studio ha dimostrato un incremento in termini di sopravvivenza globale a favore del braccio di trattamento con Ipilimumab (10.1 mesi vs 6.4 mesi) registrando reazioni avverse immuno-correlate di lieve entità e reversibili a trattamento corticosteroidico e/o immunosoppressorio. Un secondo studio di fase III è stato condotto su 502 pazienti con melanoma metastatico non precedentemente trattato sottoposti a trattamento con Ipilimumab vs dacarbazina con evidenza di una migliore OS (11.2 mesi vs 9.1 mesi). Al momento attuale, l'Ipilimumab ha ricevuto approvazione per il trattamento di prima linea nei pazienti metastatici al dosaggio di 3 mg/kg per 4 somministrazioni con possibilità di ritrattamento in casi selezionati e nell'ambito di protocolli clinici(8).

### **Anti-PD1/PDL1**

Gli studi di immunoterapia hanno permesso di identificare un altro importante checkpoint immunologico ovvero il PD-1, recettore co-inibitorio della cellula T, e uno dei suoi ligandi, PD-L1, considerati i prossimo target terapeutici nell'ambito del trattamento del melanoma. Studi clinici di fase II e III che hanno utilizzato l' anticorpo anti-PD-1 (nivolumab, MK-3475) e anti-PD-L1 (BMS-936559, MPDL3280A) stanno dimostrando efficacia clinica in termini di sopravvivenza globale e risposte obiettive con il vantaggio, rispetto ad Ipilimumab, di indurre la risposta in tempi più brevi grazie alla capacità di inibizione di queste molecole espresse ad elevati livelli anche su cellule immunoregolatriche, quali le cellule Treg (9).

Strategie di combinazione di farmaci anti-CTLA4 e anti-PD1 sono in fase di studi clinici e risultati preliminari documentano maggiori risposte in termini di OS a fronte di tossicità di grado medio-severo.

### **Targeted therapy**

#### **Braf-inibitori:**

**Vemurafenib.** Uno studio randomizzato di fase III, ha confrontato la Dacarbazina con il Vemurafenib (PLX4032, inibitore orale di BRAF con mutazione V600E), in pazienti naive in stadio III e IV, avente come obiettivo primario la sopravvivenza globale. A 6 mesi, è risultata pari all'84% (intervallo di confidenza al 95%: 78-89) nel gruppo di pazienti trattati con il Vemurafenib, rispetto al 64% (intervallo di confidenza al 95%: 56-73) dei pazienti trattati con Dacarbazina. Nell'analisi ad interim per la valutazione della PFS, il trattamento con Vemurafenib è associato ad una riduzione del rischio di morte pari al 63%, e del rischio di progressione del 74%, rispetto alla Dacarbazina ( $p < 0.001$  per entrambi gli end-points). I risultati di questo studio hanno portato alla registrazione del Vemurafenib nei pazienti affetti da melanoma avanzato con mutazione BRAF V600.



PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA CUTANEO



**Dabrafenib.** Il Dabrafenib è un ulteriore inibitore di BRAF che ha dimostrato anch'esso maggiore efficacia clinica rispetto alla chemioterapia, ha ricevuto nel Settembre 2014 approvazione anche in Italia. L'analisi di sottogruppo di pazienti con melanoma avanzato che presentavano metastasi cerebrali ha evidenziato un vantaggio in questo braccio di pazienti rispetto alla dacarbazina.

La tossicità dei BRAF-inibitori è prevalentemente cutanea con un riscontro nel 19-26% dei casi di comparsa di carcinoma squamo-cellulare, incluso il cheratoacantoma per cui viene eseguita escissione chirurgica e il quadro di piressia a maggiore incidenza nei pazienti trattati con Dabrafenib.

Nonostante l'elevato tasso di risposte obiettive che si realizzano in tempi brevi l'utilizzo di questi farmaci comporta maggiore rischio di farmacoresistenza dovuta all'attivazione di pathway intracellulare alternative tra cui quella MAP-chinasi dipendente. Recentemente un farmaco inibitore di MEK (trametinib) ha dimostrato efficacia in pazienti con mutazione di BRAF e melanoma avanzato in uno studio randomizzato di fase III in prima linea (trametinib vs dacarbazina). Il trattamento con trametinib si è dimostrato superiore in termini di PFS (mediana 4.8 vs 1.5 mesi, HR=, 0.45; CI 0.33- 0.63;  $P < 0.001$ ). e OS (HR=0.54; 95% CI, 0.3 -0.92;  $P = 0.01$ ) (122). I meccanismi di resistenza a farmaci anti-BRAF sono stati superati dalla combinazione con i farmaci MEK-inibitori (trametinib, selumetinib) come dimostrano gli studi clinici eseguiti su pazienti affetti da melanoma metastatico con positività alla mutazione del gene BRAF, in combinazione con Dabrafenib (10-12). In uno studio randomizzato di fase II la combinazione di dabrafenib e trametinib ha dimostrato una progression free survival molto interessante (mediana 9.4 mesi) e un tasso di risposte obiettive del 71% alle dosi massimali. Recentemente sono stati riportati all'ASCO 2014 i dati dello studio COMBI-d (fase III, doppio cieco: dabrafenib vs dabrafenib + trametinib) che hanno dimostrato un PFS mediano di 9.3 vs 8.8 mesi con un HR=0.75 (95%CI 0.57-0.99).



**PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA CUTANEO**



**RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI**

1. Linee guida AIOM 2014
2. Balch CM et al. Multivariate Analysis of Prognostic Factors Among 2,313 Patients With Stage III Melanoma: Comparison of Nodal Micrometastases Versus Macrometastases. JCO 2010.
3. Vuong K. Et al. Risk prediction models for incident primary cutaneous melanoma: a systematic review. Jama Dermatol 2014.
4. Vidwans SJ et al. A Melanoma Molecular Disease Model. PlosOne 2011.
5. Tucci M. et al. The immune escape in melanoma: role of the impaired dendritic cell function. Expert Rev Clin Immunol. 2014
6. Eggermont AM, Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: Final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. Lancet 2008.
7. Bajetta E. et al. Metastatic melanoma: chemotherapy. Seminar Oncol 2002.
8. Hodi FS, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010.
9. Hamid O. et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med 2013.
10. Chapman PB et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011.
11. Hauschild A. et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012.
12. Flaherty KT et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2012.

Prima emissione scritta ed approvata da:

Prof. Caterina Foti

Prof. Giuseppe Giudice

Prof. Leonardo Resta

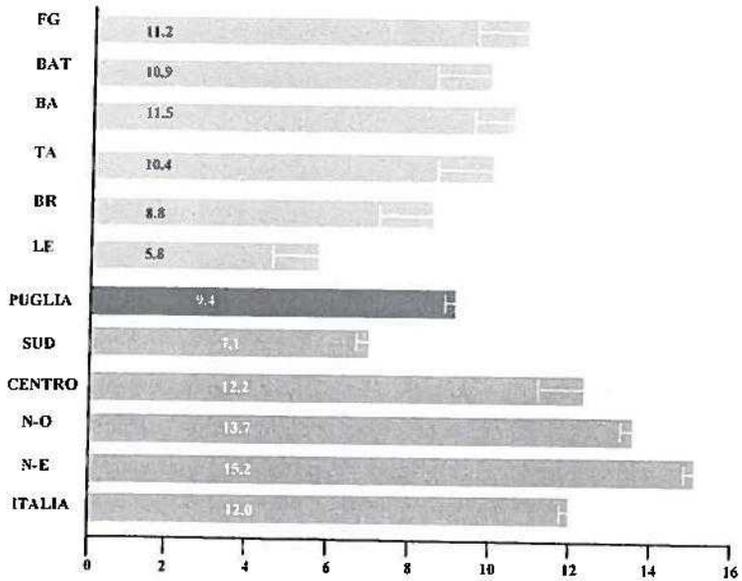
Prof. Nicoletta Resta

Prof. Giuseppe Rubini

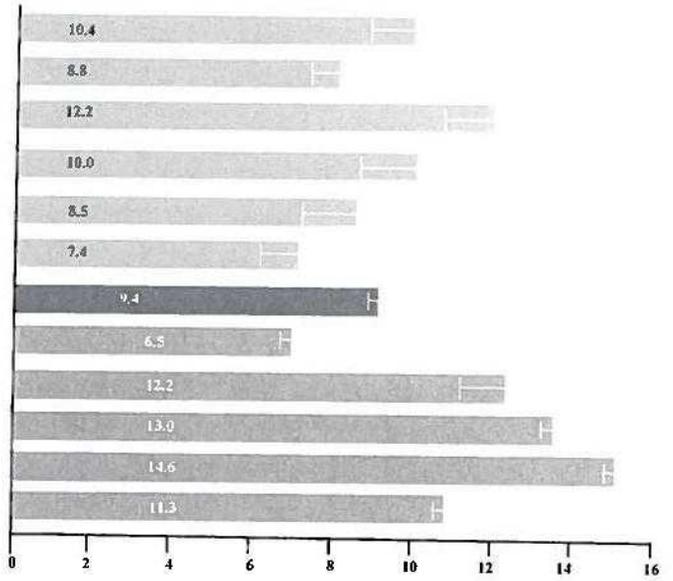
Prof. Francesco Silvestris



### UOMINI

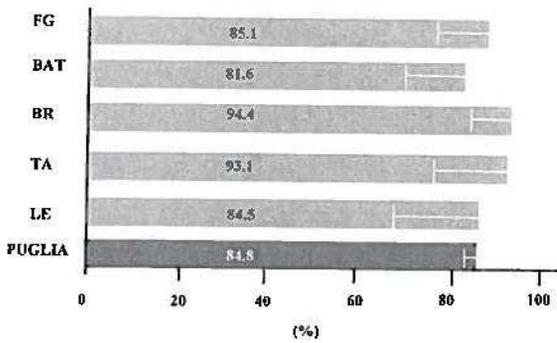


### DONNE

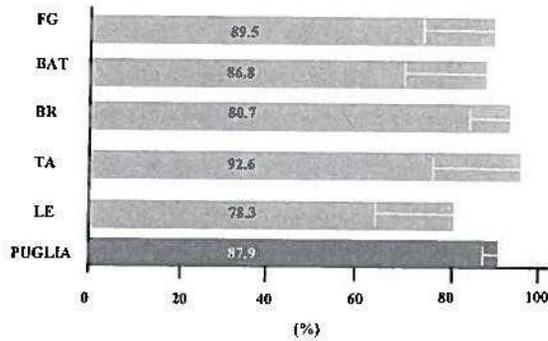


Tassi standardizzati diretti di incidenza, per 100.000 (pop. Standard Europea) [95% IC]

### UOMINI



### DONNE



COORTE 2006-07. Tassi di sopravvivenza a 5 anni standardizzati per STADIO [95% IC]

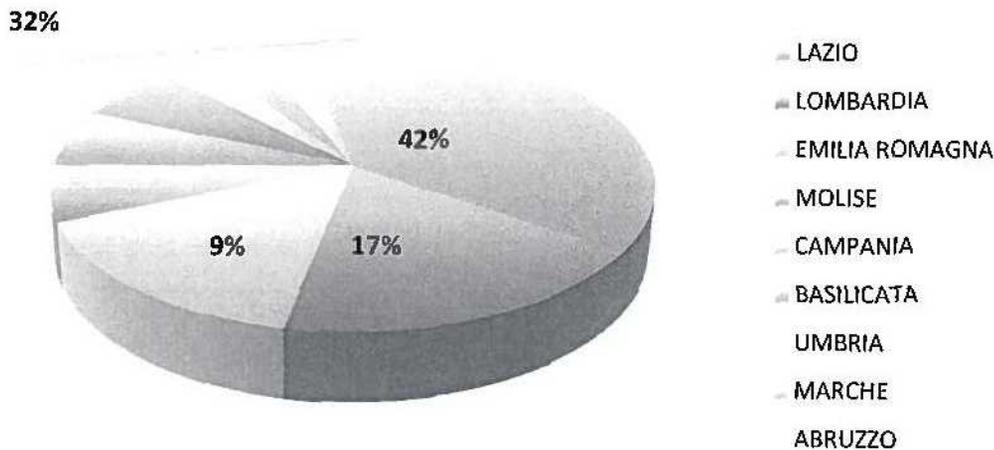
Figura 1



**A) Mobilità passiva extraregionale dei pazienti affetti da melanoma residenti in Puglia.**

	Anno 2009		Anno 2010		Anno 2011		Anno 2012	
	Totale	Mobilità	Totale	Mobilità	Totale	Mobilità	Totale	Mobilità
ASL Brindisi	43	2	38	4	65	5	34	3
Taranto	78	8	77	11	91	4	64	2
BAT	52	3	48	2	57	5	55	5
Bari	187	6	177	4	204	9	149	2
Foggia	79	9	91	7	110	10	111	13
Lecce	114	17	107	12	97	11	84	11
<b>Tot. residenti</b>	<b>553</b>	<b>45</b>	<b>538</b>	<b>40</b>	<b>624</b>	<b>44</b>	<b>497</b>	<b>36</b>

**B) Analisi del flusso extraregionale dei pazienti affetti da melanoma residenti in Puglia nell'anno 2012**



**C) Flusso dei pazienti affetti da melanoma presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari (aa. 2011-2013)**

U.O.	Pazienti	Es. dermatoscopici	BLNS	Linfadenectomia	Dg. istologiche	Analisi genetiche
Oncologi	75					
Dermatologia	90	3000				
Ch. plastica	135	90	179	31		
A. Patologica					300	
Genetica Medica						80

Figura 2

# Melanoma - Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (P.D.T.A.)

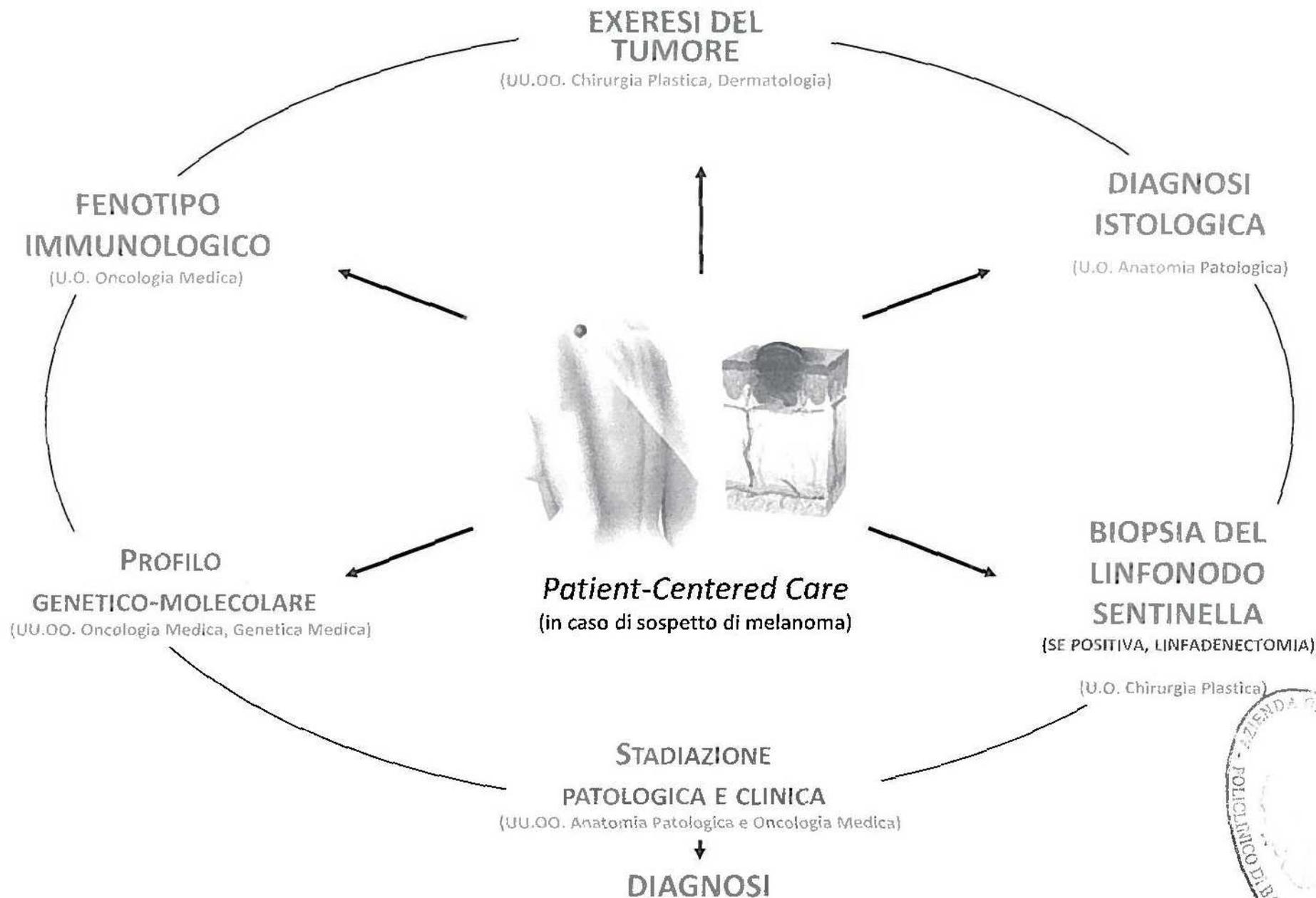


Figura 3

Figura 4

## PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) DEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA CUTANEO

UU.OO ONCOLOGIA, CHIRURGIA PLASTICA E DERMATOLOGIA  
Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari

**LESIONE PIGMENTATA SOSPETTA**  
(esame clinico e dermatoscopia)

**CUP, MMG,  
MEDICI SPECIALISTI**

**ONCOLOGIA MEDICA  
DERMATOLOGIA,  
CHIRURGIA PLASTICA**

**BIOPSIA ESCISSORIALE**  
(UU.OO. Dermatologia-Chirurgia Plastica)

**ESAME ISTOLOGICO**  
(U.O. A.Patologica)

DIAGNOSI DI MELANOMA

**CARATTERIZZAZIONE GENETICO-MOLECOLARE**  
(U.O. Genetica)

Ricerca mutazione *BRAF*

Positiva

Negativa

Ricerca mutazione *NRAS, cKIT*

RX torace, TAC total body, RMN encefalo  
(U.O. Radiologia)

PET-TC  
in caso di sospette lesioni  
linfonodali e/o a distanza  
(U.O. Medicina Nucleare)

ESAMI ECOGRAFICI  
(U.O. Oncologia)

**STADIAZIONE CLINICO-STRUMENTALE E PROFILO IMMUNOLOGICO**  
(U.O. Oncologia)

IN SITU

**RADICALIZZAZIONE  
CHIRURGICA**  
(U.O. Dermatologia)

**FOLLOW-UP\***  
(U.O. Dermatologia)

Stadio IA

**RADICALIZZAZIONE  
CHIRURGICA**  
(U.O. Dermatologia)

**FOLLOW-UP\***  
(U.O. Dermatologia)

Stadio IB-II

**RADICALIZZAZIONE  
CHIRURGICA**

+  
**BIOPSIA DEL  
LINFONODO SENTINELLA**  
(U.O. Chir. Plastica  
U.O. Medicina Nucleare)

NEGATIVO

**FOLLOW-UP\***  
(U.O. Dermatologia  
U.O. Chir. Plastica)

POSITIVO

**LINFADENECTOMIA**  
(U.O. Chir. Plastica)

**TERAPIA ADIUVANTE**  
Interferone alfa, Trial clinico, Osservazione  
(U.O. Oncologia)

Stadio III

**RADICALIZZAZIONE  
CHIRURGICA**

+  
**BIOPSIA DEL  
LINFONODO SENTINELLA**  
(U.O. Chir. Plastica  
U.O. Medicina Nucleare)

POSITIVO

**FOLLOW-UP\***  
(U.O. Oncologia)

NEGATIVO

**FOLLOW-UP\***  
(U.O. Oncologia)

Stadio IIIB/C-IV

Malattia resecabile

**RADICALIZZAZIONE  
CHIRURGICA**  
(U.O. di Chir. Plastica,  
Chir. Generale)  
+  
**TERAPIA LOCO-  
REGIONALE**  
Electrochemioterapia,  
Trial clinico ecc..  
(U.O. Oncologia,  
U.O. Chir. Plastica)

Malattia non resecabile

**BIOPSIA METASTASI**  
(epatica, sottocute)  
U.O. Oncologia

BRAF mutato

**Chemioterapia  
Target therapy  
Immunoterapia  
Trial clinico**  
(U.O. Oncologia)

BRAF wild type

**Chemioterapia  
Immunoterapia**  
(U.O. Oncologia)

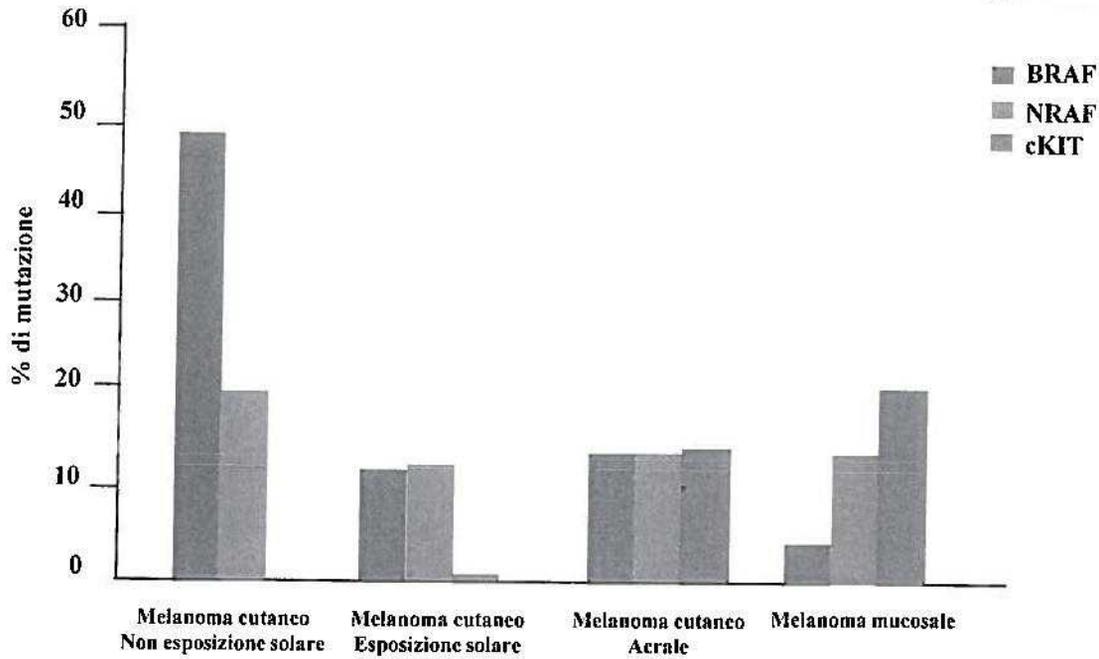
\* Vd schema follow-up





A

**CARATTERIZZAZIONE ONCOGENOMICA**



B

**CLASSIFICAZIONE TNM E STADIAZIONE CLINICO-PATOLOGICA DEL MELANOMA (AJCC system, 2010)**

T	STADIO	T	N	M
T1 spessore < 1mm	STADIO I	T1a	N0	M0
T2 spessore 1-2 mm	STADIO IB	T1b	N0	M0
T3 spessore 2-4 mm		T2a	N0	M0
T4 spessore > 4 mm (a/b: senza o con ulcerazione)	STADIO IIA	T2b	N0	M0
		T3a	N0	M0
N NX linfonodi non definiti N0 non metastasi linfonodi N1: 1 linfonodo N2 : 2-3 linfonodi N3: 4 o più linfonodi (a: micrometastasi, b: macrometastasi, c: in transit)	STADIO IIB	T3b	N0	M0
		T4a	N0	M0
	STADIO IIC	T4b	N0	M0
		STADIO III	Any T	> N1
M M0 non metastasi a distanza M1a metastasi cute o sottocute M1b: metastasi polmonare M1c: metastasi in altri organi	STADIO IV	Any T	Any N	M1

Figura 5

**STADIO  
CLINICO/PATOLOGICO**

**FOLLOW-UP**

**Stadio 0  
In situ**

**Raccomandazioni di follow-up comuni per tutti i pazienti\*  
Controllo clinico ogni 6-12 mesi (in base ai fattori di rischio)**

**Stadio  
IA**

**Visita dermatologica a cadenza annuale  
Anamnesi ed esame fisico (cute e linfonodi)  
Ogni 6 mesi controllo clinico per 5 anni, successivamente ogni 6-12 mesi (in base ai fattori di rischio)  
Non indicati esami radiologici di screening per malattia asintomatica, ma solo per indagare specifici segni o sintomi**

**Stadio IB-IIA**

**Visita dermatologica a cadenza annuale  
Anamnesi ed esame fisico (cute e linfonodi)  
Ogni 4-6 mesi controllo clinico per 5 anni, successivamente ogni 6-12 mesi  
Ogni 12 mesi Rx torace, ecografia epatica e linfonodale per 5 anni**

**Stadio IIB-III**

**Visita dermatologica a cadenza annuale  
Anamnesi ed esame fisico (cute e linfonodi)  
Ogni 3-4 mesi controllo clinico per 5 anni, successivamente ogni 6-12 mesi  
Ogni 6 mesi Rx torace, ecografia epatica e linfonodale per 5 anni  
Per i melanoma stadio IIIC: ogni 6 mesi si possono alternare TC con mdc torace/addome/pelvi e RMN encefalo  
Profilo immunologico\***

**Stadio IV**

**Su base individuale  
Profilo immunologico\***

**\*Profilo immunologico: analisi in citofluorimetria delle seguenti popolazioni cellulari predittive di attività di malattia:  
-DC mieloidi: LYN-, CD11+, BDCA1+;  
-DC plasmacitoidi: LYN-, CD123+, BDCA2+;  
-Treg: FOXP3+/CD4+/CD25+.**

Figura 6

