



ISTITUTO TUMORI "Giovanni Paolo II"

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Via Orazio Flacco, 65 - 70124 Bari

---

**Deliberazione del Commissario Straordinario**

n. 329 del registro

---

**OGGETTO: ADOZIONE PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO**

L'anno 2021, il giorno venti del mese di luglio in Bari, nella sede dell'Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", già Ospedale Oncologico,

**IL COMMISSARIO STRAORDINARIO**

Visto il D.Lgs. 30.12.1992 n. 502 e successive integrazioni e modificazioni;

Visto il D.Lgs. 16.10.2003 n. 288 così come modificato dalla sentenza della Corte Costituzionale n. 270 del 23.6.2005;

Vista la deliberazione della Giunta Regionale n. 1263 del 07.08.2020 di nomina del CIV e successiva rettifica con DGR n. 1562 del 17.09.2020;

Vista la delibera di Giunta Regionale n. 375 dell' 08.03.2021;

sulla base dell'istruttoria e su proposta della Direzione Sanitaria

**HA ADOTTATO**

~~IL SEGRETARIO STRAORDINARIO~~

**PREMESSO CHE**

- L'incidenza del melanoma cutaneo è aumentata nei paesi industrializzati negli ultimi 50 anni con un incremento del 5-7% annuo;
- La prognosi è strettamente legata alla precocità della diagnosi;

- In un Sistema Sanitario Universalistico c'è la necessità di standardizzare i percorsi diagnostici e terapeutici in tutte le patologie complesse come il melanoma, ai fini di garantire l'equità di accesso alle strutture sanitarie e di minimizzare la variabilità dei trattamenti offerti, attraverso un approccio multidisciplinare e l'uso di strumenti di *Clinical Governance*;
- Tali principi sono sanciti dagli Atti della Conferenza Stato-Regioni del 17 aprile 2019;
- 

**PRESO ATTO** che

- Con DDG n. 487/2014 è stato costituito per la prima volta il Team Multidisciplinare istituzionale del Melanoma, rimodulato con successivo atto deliberativo n. 8 del 4 gennaio 2018;
- Il Regolamento dei Team istituzionale, adottato con delibera 206/2020, prevede, all'Art. 3, tra i compiti precipui dei Team Multidisciplinari, la formalizzazione e l'aggiornamento di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per specifica patologia;
- Il Dott. Michele Guida, Coordinatore del Team Multidisciplinare istituzionale del Melanoma, con nota n. 9252 del 4 maggio u.s., ha trasmesso alla Direzione Strategica il testo del PDTA del Melanoma Cutaneo, con annessa certificazione secondo gli standard della norma ISO 17065:2012, ottenuta dall'Ente autorizzato a livello nazionale Bureau Veritas, ai fini dell'adozione ufficiale mediante apposito atto deliberativo;
- In data 7 maggio u. s. il Commissario Straordinario ha apposto in calce alla predetta nota n. 9252 il proprio parere favorevole, delegando alla Direzione Sanitaria gli adempimenti consequenziali

**RITENUTO**

Opportuno disporre l'adozione formale a livello istituzionale del PDTA del Melanoma Cutaneo che, allegato alla presente deliberazione, ne costituisce parte integrante e sostanziale

Sentito il parere favorevole del Direttore Scientifico

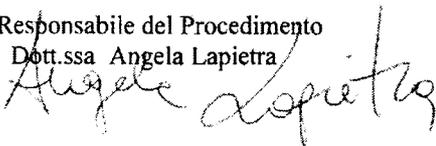
**DELIBERA**

Giuste le premesse in narrativa, che qui si intendono integralmente riportate:

1. di adottare il **PDTA del Melanoma Cutaneo** allegato alla presente deliberazione
2. di conferire la immediata esecutività al presente provvedimento che sarà pubblicato sul sito Web dell'Istituto e trasmesso al Collegio Sindacale per gli adempimenti di competenza

I sottoscritti attestano che il provvedimento istruttorio è stato espletato nel rispetto della normativa regionale e nazionale e che il presente documento, predisposto ai fini dell'adozione dell'atto finale da parte del Commissario Straordinario, è conforme alle risultanze istruttorie.

Il Responsabile del Procedimento  
Dott.ssa Angela Lapietra



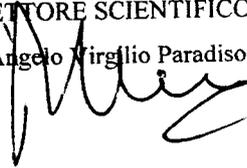
Il Direttore Sanitario  
Dott. Pietro Milella



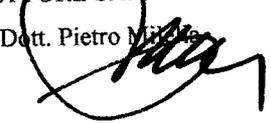
Letto, approvato e sottoscritto

IL DIRETTORE SCIENTIFICO

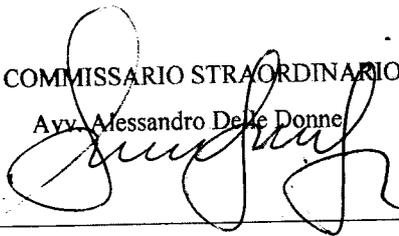
Dott. Angelo Virgilio Paradiso



IL DIRETTORE SANITARIO

Dott. Pietro M...  


IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

Avv. Alessandro Delle Donne  


---

Per copia conforme all'originale per uso amministrativo composta da n° \_\_\_\_\_ e n° \_\_\_\_\_ fogli.

Il Segretario

Bari, li \_\_\_\_\_

---

ANNOTAZIONI CONTABILI

Il Dirigente

---

**ATTESTAZIONE DI AVVENUTA PUBBLICAZIONE**

Si certifica che il presente provvedimento è stato pubblicato sul sito Web dell'Istituto Oncologico

21 LUG. 2021

Dal \_\_\_\_\_ 201 al \_\_\_\_\_

Bari, li 21 LUG. 2021

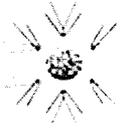
Assistente Amministrativo  
Dr. Maria Carella

Il Segretario  




## Percorso Diagnostico Terapeutico ed Assistenziale del Paziente con Melanoma Cutaneo

1.2	29.12.2020	Rivisitazione totale ed integrazione requisiti PDTA Melanoma	Coordinatore Gruppo di lavoro		DG	
1.1		Prima emissione				
N°	Data	Natura Revisione	Funzione	Firma o sigla	Funzione	Firma o sigla
Dettagli sulla Revisione			Preparato e Verificato		Approvato	



COGNOME E NOME	FUNZIONE	RUOLO	FIRMA
ARMENIO ANDREA	Chirurgo plastico	COMPONENTE	<i>[Signature]</i>
BUIJ GIOACCHIO ROSALBA	Dermatologo	COMPONENTE	<i>[Signature]</i>
CORMIO CLAUDIA	Psicologo	COMPONENTE	<i>[Signature]</i>
DE LUCA FEDERICA	Radiologo	COMPONENTE	<i>[Signature]</i>
FERRAIUOLO SIMONA	Farmacista	COMPONENTE	<i>[Signature]</i>
FIGLIUOLO FRANCESCO	Chirurgo Plastico	COMPONENTE	<i>[Signature]</i>
FILOTTICO RAFFAELE	Dermatologo	COMPONENTE	<i>[Signature]</i>
FILICO EMILIA	Anatomopatologo	COMPONENTE	<i>[Signature]</i>
GUIDA MICHELE	Oncologo	COORDINATORE	<i>[Signature]</i>
MACINA FRANCESCO	Radiologo interventista	COMPONENTE	<i>[Signature]</i>
MADAMMI LAURO	Medico di Medicina Generale	COMPONENTE	<i>[Signature]</i>
MASTRANDREA VALENTINA	Dermatologo	COMPONENTE	<i>[Signature]</i>
MELE FABIO	Anatomopatologo	COMPONENTE	<i>[Signature]</i>
MONTAGNA ELISABETTA SARA	Oncologo	COMPONENTE	<i>[Signature]</i>
NARDONE ANNALISA	Radioterapista	COMPONENTE	<i>[Signature]</i>
PATRUINO MARGHERITA	Genetista (esperto tumori ereditari familiari)	COMPONENTE	<i>[Signature]</i>
PINTO ROSAMARIA	Biologa	COMPONENTE	<i>[Signature]</i>
RUGGIERI EUSTACHIO	Chirurgo	COMPONENTE	<i>[Signature]</i>
STRIPOLI SABINO	Oculologo	COMPONENTE	<i>[Signature]</i>
TOMMASI STEFANIA	Psicologo	COMPONENTE	<i>[Signature]</i>
TRAVERSA MICHELE	Radiologo	COMPONENTE	<i>[Signature]</i>

### CONTROLLO DEL PDTA - PIANO DELLA DIFFUSIONE - FORMAZIONE

Questo documento ha validità di 2 anni dalla data di emissione, salvo nel caso di disponibilità di nuove metodiche diagnostiche/terapeutiche o nuove esigenze organizzative aziendali che richiedano la modifica o la revisione in tempi più brevi. Le richieste di modifica possono essere effettuate dal responsabile di ogni servizio coinvolto o dal coordinatore del gruppo di lavoro. Alla scadenza del secondo anno dalla data di emissione, la revisione del documento viene effettuata dai coordinatori e dal gruppo di lavoro.

Il presente documento è valido sino al 29 dicembre 2022.

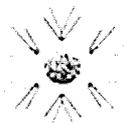
Il Documento una volta approvato dalla Direzione Generale, viene trasmesso dalla Direzione Sanitaria ai Direttori di Dipartimento, Unità Operativa, Coordinatori Infermieristici di reparto e servizi a cui spetta la diffusione e formazione ai propri collaboratori in una riunione interna con presa visione mediante firma autografa su apposita modulistica di presa visione di procedura aziendale. La sua conservazione, ad opera del Direttore Sanitario, viene effettuata in modalità cartacea presso la Direzione Sanitaria e comunque



disponibile e consultabile on line sull'intranet aziendale accedendo direttamente sul sito istituzionale dell'Istituto.

## Indice

<b>1. Premessa</b>	<b>5</b>
1.1 Note epidemiologiche	5
<b>2. Scopo</b>	<b>6</b>
<b>3. Ambito di applicazione</b>	<b>7</b>
<b>4. Gruppo di lavoro</b>	<b>7</b>
4.1 Il Team Multidisciplinare	7
4.2 Periodicità degli incontri, orari e sede	10
4.3 Modalità operative	10
4.4 Comunicazione della diagnosi	11
4.5 Monitoraggio del processo	11
4.6 Sviluppo di percorsi diagnostico-terapeutici	11
<b>5. Definizioni, terminologia ed abbreviazioni</b>	<b>12</b>
<b>6. L'attività dell'Istituto dei Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari</b>	<b>12</b>
6.1 Contesto	13
<b>7. Criteri di inclusione ed esclusione</b>	<b>17</b>
<b>8. Percorso del paziente</b>	<b>17</b>
<b>9. Descrizione del percorso</b>	<b>23</b>
9.1 Visita dermatologica	23
9.2 Biopsia	24
9.3 Stadiazione TNM del Melanoma (AJCC 8th edizione 2017)	24
9.4 Radicalizzazione	27
4.4.1 <i>Melanoma in situ</i>	27
4.4.2 <i>Melanoma in fase di crescita radiale (microinvasivo)</i>	27
4.4.3 <i>Melanoma invasivo in fase di crescita verticale con Breslow &lt; 1 mm</i>	28
4.4.4 <i>Melanoma invasivo in fase di crescita verticale con Breslow ≥ 1 mm &lt; 2mm</i>	28
4.4.5 <i>Melanoma invasivo in fase di crescita verticale con Breslow ≥ 2 mm</i>	28
9.5 Biopsia linfonodo sentinella	28
9.5.1 <i>Linfonodo sentinella negativo per metastasi</i>	30
9.5.2 <i>Linfonodo sentinella positivo per metastasi</i>	30
9.6 Trattamento adiuvante	31
4.7 Valutazione cito/istologica e molecolare	31
4.8 Terapia Medica	32



9.9 Chirurgia radicale	33
9.10 Trattamento locoregionale	33
9.11 Chirurgia	34
9.12 Radioterapia	35
9.13 Valutazione cure simultanee	36
9.14 Cure palliative	36
9.15 Follow-up post chirurgia	37
4.15.1 <i>Melanoma in situ</i>	37
4.15.2 <i>Melanoma stadio IA (pT1a)</i>	37
4.15.3 <i>Melanoma stadio IB-IIA (pT1b-pT3a)</i>	37
4.15.4 <i>Melanoma stadio IIB (pT3b-pT4a)</i>	37
4.15.5 <i>Melanoma stadio IIC (pT4b) e stadio III</i>	37
9.16 Varie	38
4.16.1 <i>Adenopatia clinica o strumentale da melanoma</i>	38
4.16.2 <i>Melanoma multiplo sincrono</i>	38
4.16.3 <i>Melanoma multiplo metacrono</i>	38
4.16.4 <i>Melanoma recidivo</i>	39
4.16.5 <i>Lesioni melanocitarie borderline</i>	39
<b>10 Consulenza genetica</b>	<b>40</b>
<b>11 Consulenza psicologica</b>	<b>40</b>
<b>12 Timing, struttura organizzativa e responsabilità</b>	<b>42</b>
<b>13 Monitoraggio e valutazione del PDTA</b>	<b>42</b>
12.1 <i>Periodicità del monitoraggio</i>	42
12.2 <i>Indicatori</i>	42
12.3 <i>Monitoraggio</i>	44
12.4 <i>Audit Clinico</i>	45
<b>14 Quadro normativo e Bibliografia essenziale</b>	<b>455</b>



## 1. Premessa

### 1.1 Note epidemiologiche

L'incidenza del melanoma cutaneo nei paesi industrializzati è aumentata negli ultimi 50 anni con un incremento del 5-7% annuo e con un ritmo superiore a qualsiasi altro tumore. La prognosi è ottima se la diagnosi è precoce (melanoma sottile) mentre è decisamente severa e spesso infausta se si identifica tale neoplasia in fase avanzata (melanoma spesso o melanoma avanzato). La stadiazione tumorale segue le linee guida della classificazione AJCC in base alle caratteristiche del tumore, alla diffusione ai linfonodi e alle metastasi.

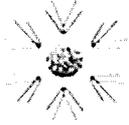
Grazie ai nuovi trattamenti attualmente disponibili ed utilizzabili sia come terapia precauzionale che per la malattia avanzata, la storia naturale di questi pazienti è cambiata radicalmente.

Circa l'85% dei melanomi cutanei che insorge annualmente nel mondo interessa le popolazioni di Nord-America, Europa e Oceania con maggiore incidenza nella popolazione caucasica e in giovane età. In Italia costituisce il secondo tumore più frequente nei maschi sotto i 50 anni e il terzo più frequente tumore nelle femmine sotto i 50 anni con circa 12.300 nuovi casi attesi nel 2019 (6700 uomini e 5600 donne). Il rischio di sviluppare un melanoma nel corso della vita è del 1.5% nei maschi e del 1.2% nelle donne. Il trend d'incidenza appare in aumento sia nei maschi (+ 4.4% per anno) che nelle donne (+ 3.1% per anno). Esiste tuttavia una notevole variabilità geografica con un evidente trend decrescente Nord-Sud con tassi di incidenza fino a due volte più bassi nel Sud Italia rispetto a quelli del Centro-Nord.

In Europa, un recente studio sulle tendenze dell'incidenza del melanoma durante il periodo 1995-2012 ha evidenziato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza sia per le forme invasive (+4.0% uomini, +3.0% donne) che in situ (+7.7% uomini, +6.2% donne).

In Australia, regione ad elevata incidenza di melanoma, l'attuazione sistematica e continua di programmi di prevenzione primaria (protezione solare dei bambini, campagne educazionali, comportamenti di protezione ai raggi ultravioletti durante l'attività all'aperto) ha fatto registrare un significativo declino del melanoma sottile invasivo in soggetti di età compresa tra i 15 e i 24 anni.

Come in molti Paesi Occidentali, a fronte di un aumento notevole dell'incidenza, la mortalità per melanoma è rimasta sostanzialmente stabile. Nel 2016 in Italia vi sono stati 2028 decessi per melanoma cutaneo, circa l'1% di tutti i decessi per neoplasia in entrambi i sessi. In Italia, la sopravvivenza netta a 5 anni standardizzata per età è dell'85% per gli uomini e dell'89% per le



donne (pool di 42 Registri Tumori: 22.023 casi osservati). Tuttavia, si registrano differenze di sopravvivenza netta a 5 anni in considerazione delle varie aree geografiche: dall'88% in uomini e 91% in donne nel Nord Est, all'85% in uomini e 89% in donne nel Nord Ovest e Centro Italia, fino all'80% in uomini e 84% in donne nel Sud Italia. Nel 2019, sono circa 160.000 i cittadini italiani (0.3% del totale) con pregressa diagnosi di melanoma (in Italia, i casi prevalenti erano circa 80.000 nel 2006).

In Puglia vivono più di 3.600 persone con una diagnosi di melanoma con circa 650 nuovi casi per anno.

Per quanto riguarda i fattori di rischio, i soggetti che hanno una o più delle seguenti caratteristiche sono a maggior rischio di sviluppare un melanoma:

- modificazione evidente e progressiva di un neo;
- comparsa di un nuovo neo in età adulta;
- soggetti già trattati per melanoma;
- familiarità per melanoma (altri casi di melanoma in famiglia);
- uno o più nevi di diametro superiore a 5 mm e di forma irregolare;
- presenza di uno o più nevi congeniti grandi;
- elevato numero di nevi;
- capelli biondo-rossi, occhi chiari, carnagione particolarmente bianca ed estremamente sensibile al sole;
- presenza di efelidi
- precedenti scottature al sole soprattutto nell'infanzia e nell'adolescenza.

Programmi di prevenzione e diagnosi precoce, insieme ad una corretta chirurgia, permettono di guarire circa il 90% dei casi. Tuttavia, per ottenere questi risultati, è indispensabile che tutta la fase di diagnosi e tutto il percorso terapeutico e di follow-up siano gestiti all'interno di un team multidisciplinare ben strutturato che comprende vari specialisti (dermatologo, chirurgo plastico, chirurgo generale, anatomopatologo, oncologo e biologo). Ciò garantisce una gestione razionale della malattia alla luce delle evidenze scientifiche più moderne e di linee guida condivise ed aggiornate.



## 2. Scopo

Il presente documento descrive le diverse fasi del PDTA per il Melanoma Cutaneo dell'Istituto Tumori di Bari, con l'obiettivo di:

- Definire i percorsi diagnostico-terapeutici per le singole fasi di diagnosi e terapia.
- Garantire una migliore gestione dei pazienti.
- Migliorare la coerenza, la continuità ed il coordinamento del processo di cura.
- Organizzare momenti educazionali sull'argomento.
- Stilare linee guida da utilizzare all'interno dell'Istituto.
- Migliorare la comunicazione tra i professionisti delle varie discipline.
- Migliorare la collaborazione con le realtà assistenziali territoriali (medico di famiglia, ambulatori periferici, hospice, ecc.).
- Incrementare il grado di soddisfazione del paziente e dei suoi familiari.

## 3. Ambito di applicazione

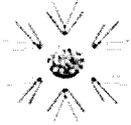
Il PDTA si applica a pazienti con il sospetto o la diagnosi di melanoma cutaneo che afferiscono all'Istituto Tumori di Bari.

Il seguente documento è rivolto a tutte le Unità Operative (UU.OO.) coinvolte nella diagnosi, terapia ed assistenza dei pazienti con melanoma cutaneo.

## 4. Gruppo di lavoro

### 4.1 Il Team Multidisciplinare

Da alcuni anni è presente in Istituto il Team Multidisciplinare (TM) "melanoma" con la *mission* di prendere in carico in maniera globale e continuativa sia soggetti a rischio di sviluppare un melanoma (persone con lesioni pigmentate sospette, nevi multipli, familiarità, nevi displastici, ecc.) sia i pazienti già con diagnosi di melanoma. Gli obiettivi principali sono garantire: una diagnosi precoce e certa, un attento follow-up, opzioni diagnostiche e terapeutiche innovative e assistenza fino all'esito finale della malattia. Tutto ciò in un contesto multidisciplinare e multimodale. Ciò permette di implementare anche un'attività scientifica articolata e produttiva sia di tipo clinico sia traslazionale.



Il TM melanoma è stato fortemente voluto dalle Direzioni dell'Istituto; ha iniziato a lavorare dall'inizio dell'anno 2015 e ha implementato la sua attività articolandola in vari step (selezione dei pazienti da condividere, preparazione delle schede anamnestiche, convocazione, discussione collegiale e refertazione dei casi discussi a firma congiunta, verbale di riunione, refertazione e consegna di copia al paziente). L'attivazione del TM ha portato da una parte al riconoscimento e alla valorizzazione di competenze già presenti in Istituto, dall'altra a un miglioramento delle prestazioni finora erogate in una patologia oncologica tra le più emergenti degli ultimi anni in termini sia di incidenza sia di opzioni terapeutiche innovative.

I componenti del team ricoprono le seguenti funzioni:

- Responsabile U.O. di Oncologia medica melanoma
- Responsabile U.O. di Chirurgia plastica
- Responsabile U.O. di Dermatologia
- Responsabile U.O. di Chirurgia ad orientamento oncologico
- Responsabile U.O. di Radiologia interventistica
- Responsabile U.O. di Radiologia
- Responsabile Laboratorio di Oncologia sperimentale e tumori eredo-familiari
- Responsabile U.O. Diagnostica Molecolare e Farmacogenetica
- Responsabile U.O. di Anatomia patologica
- Responsabile U.O. di Radioterapia
- Medico di medicina generale

Note: In caso di necessità potranno essere cooptate anche altre figure professionali.

### **Coordinatore**

L'attività del TM è coordinata da una figura professionale presente all'interno del gruppo **(coordinatore)** che ha il compito di:

- Controllo in maniera diretta ed indiretta della metodologia e dell'applicazione del percorso diagnostico;
- Verifica dell'approccio multidisciplinare con il pieno coinvolgimento di tutti gli esperti presenti nel gruppo di lavoro;
- Coordinamento dell'attività del case manager.



- Rapporto con la Direzione Sanitaria per tutto ciò che è inerente all'organizzazione ed al corretto funzionamento dei Percorsi Assistenziali;
- Ruolo di garante per tutto il percorso assistenziale nel quale è stato inserito il paziente.

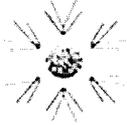
### **Case Manager**

Il primo referente per tutti i pazienti che accedono al PDTA è il Case manager. Il Case manager, quindi, accompagna il paziente dall'entrata nel PDTA e fino al completamento del follow-up/uscita dal PDTA.

Il compito principale del Case manager è quello di creare un rapporto di fiducia col TM e di dare un supporto continuativo alla persona malata al fine di rendere il percorso di cura più agevole, nel rispetto di una qualità di vita il migliore possibile.

Il Case manager si occupa di:

- Organizzare in maniera coordinata i vari appuntamenti ed accessi ospedalieri che il percorso prevede integrandosi con i singoli specialisti e nel rispetto dei bisogni della persona.
- Fornire un piano assistenziale di accertamento, pianificazione e valutazione senza trascurare di portare all'attenzione del TM le necessità morali, religiose e culturali soprattutto se di rilevanza rispetto al tipo di trattamento proposto.
- Svolgere la sua attività in stretta collaborazione con il coordinatore del TM e con tutto il TM partecipando agli incontri del DMT agevolando la comunicazione tra i vari membri del TM sia interi al PDTA che esterni (medici medicina generale, medicina del territorio, assistenti sociale e associazioni di volontariato).
- Essere presente al momento della prima visita ambulatoriale del paziente al fine di coordinare il percorso assistenziale e fornire informazioni specifiche sulle singole procedure che la persona dovrà effettuare cercando di ridurre lo stress emozionale.
- Rappresentare un punto di riferimento per il paziente, i familiari e i caregiver fornendo informazioni sui trattamenti, su un eventuale percorso riabilitativo, consueing e supporto psicologico in ogni fase del percorso.
- Coadiuvare nella programmazione delle indagini diagnostiche lungo l'intero percorso sollevando da tale incombenza il paziente stesso.
- Assicurare continuità assistenziale e centralità della persona.



- Promuovere la cultura della salute fornendo le informazioni del caso e ne verifica la comprensione da parte della persona assistita.
- Verifica che tutte le informazioni clinico-patologiche e diagnostiche e relative tempistiche siano sistematicamente raccolte nella cartella sanitaria del paziente.

#### **4.2 Periodicità degli incontri, orari e sede**

Le riunioni del team vengono svolte una volta ogni 2 settimane.

Ciascun componente del team può presentare un caso clinico assumendosi l'impegno di:

- Acquisire tutta la documentazione clinica relativa al caso (cartella clinica, radiografie, vetrini, esami di laboratorio, ecc.)
- Comunicare al referente del team entro e non oltre il giorno precedente la data dell'incontro, il caso da discutere fornendo un breve abstract che riporti le questioni chiave che saranno oggetto della discussione.
- Riportare gli orientamenti sull'argomento di linee guida nazionali ed internazionali più significative (società scientifiche, ecc.).
- Riportare un aggiornamento della letteratura specifica sull'argomento

#### **4.3 Modalità operative**

Ciascun componente del team dovrà comunicare al referente entro massimo 3 giorni prima della data della riunione l'eventuale impossibilità a presenziare alla riunione.

Per ciascun caso viene compilato un modulo di "decisione clinica del team multidisciplinare" sul quale vengono indicati:

- Notizie anagrafiche del paziente
- Notizie anamnestiche
- Diagnosi
- Decisione clinica del team.

Il modulo al termine della riunione viene sottoscritto da tutti i presenti alla discussione ed inserito nella cartella clinica del paziente. Una copia viene anche consegnata direttamente al referente da parte del medico che ha preso in carico il paziente.



#### **4.4 Comunicazione della diagnosi**

È diritto del paziente essere informato sulla diagnosi. Nel contesto del PDTA la comunicazione sulla positività del referto istopatologico per melanoma cutaneo viene effettuata dallo specialista che ha in carico il paziente (dermatologo o chirurgo o MMG). Il medesimo referente, costituisce il punto d'accesso al TM e si fa carico della richiesta degli esami di stadiazione per il tumore, oltre che attivare il percorso secondo il PDTA condiviso.

#### **4.5 Monitoraggio del processo**

Al fine di monitorare il processo e garantire con tempestività opportune azioni di miglioramento nella gestione del team, i componenti devono comunicare al referente eventuali scostamenti rispetto al piano diagnostico-terapeutico indicato dal team (decisione del paziente, variazioni delle condizioni cliniche, ecc.).

#### **4.6 Sviluppo di percorsi diagnostico-terapeutici**

Uno degli obiettivi affidati al TM dalle Direzioni dell'Istituto è stato la formulazione di una proposta di PDTA per i pazienti affetti da melanoma e lesioni pigmentate che afferiscono alla nostra struttura. A tale scopo sono state anzitutto individuate le aree di competenza (peraltro già presenti all'interno del TM) e così raggruppate:

##### **A. Area Dermatologica**

- Monitoraggio delle lesioni pigmentate; individuazione precoce di lesioni atipiche da proporre all'exeresi; exeresi di piccole lesioni pigmentate sospette; monitoraggio reazioni avverse cutanee in corso di terapie sistemiche; follow up dei pazienti già operati per melanoma.

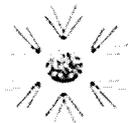
##### **B. Area Chirurgia Plastica:**

- Terapia chirurgica delle lesioni sospette; studio del linfonodo sentinella.

##### **C. Area Anatomo-patologica/Diagnostica molecolare:**

- Diagnosi patologica delle lesioni primitive, analisi patologica del LN sentinella.
- Studio dei profili biomolecolari.
- Studio dei geni di suscettibilità alla familiarità neoplastica.
- Trials pre-clinici e traslazionali.

##### **D. Area Chirurgica:**



- Linfadenectomia; Chirurgia delle metastasi.

E. Area Medica

- Terapia medica adiuvante e della fase avanzata; Follow up dei pazienti; Trials clinici.

F. Area Radiologia Interventistica e Terapie Loco-Regionali:

- Terapie locoregionali (elettrochemioterapia; perfusione d'arto; terapia intraepatica, ecc.).  
Biopsie mirate.

G. Area Familiarità e studio dei soggetti a rischio

- Studio di pazienti e loro familiari che presentano sospetta familiarità della patologia o melanomi multipli o associazioni di diversi tipi di tumore comprendente anche un melanoma.

## 5. Definizioni, terminologia ed abbreviazioni

**PDTA:** Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

**TM:** Team Multidisciplinare

**DMT:** Disease Management Team

**U.O.S.D.:** Unità Operativa Semplice Dipartimentale

**U.O.:** Unità Operativa

**UU.OO.:** Unità Operative

## 6. L'attività dell'Istituto dei Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari

In virtù dell'enorme attività clinica e scientifica svolta nel corso degli anni, l'Istituto dei Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari è da tempo centro di riferimento nazionale per il melanoma.

Nel tempo è stato sempre più evidente che per poter offrire una risposta più adeguata alla domanda di salute e di cura di tutta la popolazione che si rivolge all'Istituto (screening dei soggetti a rischio, diagnosi precoce, trattamento multidisciplinare) e per migliorare le prestazioni finora erogate ai pazienti affetti da melanoma durante le varie fasi della malattia, dovevano essere sviluppati due aspetti fondamentali:

- Realizzazione di un Team Multidisciplinare (TM).
- Sviluppo di un percorso diagnostico-terapeutico ed assistenziale (PDTA) del paziente con melanoma, condiviso e supportato dalle più recenti evidenze clinico-scientifiche.



## 6.1 Contesto

L'applicazione delle Linee Guida, e di conseguenza del PDTA, è condizionata dalle variabili di contesto interno ed esterno all'Istituto che ne condizionano l'attività: requisiti di accreditamento (strutturali, tecnologici, organizzativi, professionali), normative sanitarie, fattori socio-culturali, orografia e viabilità, ecc.

### **Contesto esterno:**

L'Istituto opera all'interno della Regione Puglia, una Regione con circa 4 milioni di abitanti, lunga circa 350 km. Ha sede nella città di Bari situata al centro del territorio regionale, capoluogo di Regione e della provincia metropolitana di Bari, un ente territoriale di area vasta che comprende 41 comuni e oltre 1.200.000 abitanti.

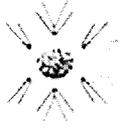
L'Istituto è un (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) a vocazione oncologica la cui mission è rappresentata dall'attività assistenziale e di ricerca al servizio dei cittadini pugliesi e delle regioni limitrofe.

L'Istituto dei Tumori di Bari è da tempo riconosciuto Centro di eccellenza per la cura e la ricerca dei tumori tra cui il melanoma, grazie alla sua intensa attività assistenziale e scientifica a favore dei pazienti affetti da tale patologia.

L'Istituto persegue gli obiettivi di ricerca stabiliti nei piani e programmi nazionali e regionali e gli obiettivi di assistenza previsti dal Piano Sanitario Nazionale e dalla programmazione sanitaria regionale. L'Istituto si pone quale polo di eccellenza nel sud Italia per le attività di ricerca pre-clinica, traslazionale e clinica, e di assistenza.

L'inscindibilità, la reciprocità e il continuum funzionale tra clinica e ricerca costituisce un plusvalore di indubbia positiva portata, la cui presenza simultanea riconosce all'Istituto la certificazione di Clinical Cancer Center, secondo quanto stabilito dall'Organizzazione degli Istituti del Cancro Europei (OECI). L'accreditamento internazionale conferma che l'Istituto rispetta gli standards internazionali in specifico per la multidisciplinarietà, la ricerca/innovazione e la qualità delle prestazioni assistenziali che caratterizzano la sua attività giornaliera.

La ricerca sanitaria è un elemento fondamentale per assicurare le migliori opportunità terapeutiche ai cittadini. Per questo il ministero della Salute finanzia e supporta la ricerca nelle



strutture del Servizio sanitario nazionale. Tra queste, gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) rappresentano l'eccellenza del nostro sistema sanitario.

Dal febbraio 2017 è attiva in Puglia la rete oncologica pugliese (ROP) con l'obiettivo di ottimizzare l'assistenza al paziente oncologico su tutto il territorio regionale attraverso i 17 Centri di orientamento oncologico presenti in tutta la regione, cui spetta la presa in carico totale del paziente. Strategie condivise e protocolli comuni, di rendere omogenei i percorsi diagnostici e terapeutici, ridurre la mobilità passiva extraregionale. Il centro hub della rete è proprio l'Istituto dei Tumori di Bari. All'IRCCS di Bari spetta la funzione di coordinamento della ROP e è hub per la Città Metropolitana di Bari.

Anche la localizzazione geografica dell'Istituto, centrale rispetto al lungo il territorio regionale, e la facile accessibilità alla città di Bari grazie alla presenza di una efficiente rete stradale e ferroviaria, nonché dell'aeroporto, lo rendono facilmente accessibile non solo ai cittadini della regione Puglia, ma anche a quelli di Regioni limitrofe.

Il melanoma ha costituito da sempre per l'Istituto una delle patologie di maggior interesse sia dal punto di vista assistenziale che di ricerca. Il melanoma, infatti, ha rappresentato un modello in oncologia per la ricerca traslazionale e clinica (meccanismi biomolecolari ed immunologici tra ospite e tumore, meccanismi di resistenza alle terapie, sperimentazioni di nuovi farmaci, ecc.). Il melanoma, inoltre, è al primo posto in termini di incremento di incidenza in tutti i Paesi occidentali. E come in tutte le regioni italiane, anche in Puglia si registra un progressivo incremento di incidenza e prevalenza del melanoma. Attualmente in Puglia vivono più di 3.600 persone con una diagnosi di melanoma con circa 650 nuovi casi per anno.

Il riconoscimento dell'Istituto quale Centro di eccellenza per la cura e la ricerca del melanoma in Italia è la conseguenza della intensa attività assistenziale e scientifica a favore dei pazienti affetti da melanoma.

#### **Contesto interno:**

Da tempo l'Istituto al fine di migliorare la sua offerta assistenziale e di ricerca ha individuato tra le priorità strategiche l'organizzazione orientata per patologie, la collaborazione tra i vari specialisti, la ricerca traslazionale, la partecipazione attiva dei pazienti nella governance dell'Istituto.

Inoltre, la presenza di una Direzione Scientifica, di un Comitato tecnico-scientifico, di una biobanca e di un Comitato Etico interno garantisce la promozione, il coordinamento, la gestione e lo



sviluppo dei progetti di ricerca finanziata sia da soggetti pubblici che privati in ambito regionale, nazionale ed internazionale.

In particolare, l'**organizzazione in team** è stata da diversi anni incoraggiata e sostenuta con la istituzione di team multidisciplinari di patologia che, oltre a ridurre le probabilità di scelte non corrette e i tempi delle decisioni diagnostico-terapeutiche, evitano l'inutile ripetizione di pratiche assistenziali in un tempo in cui le risorse umane sono limitate e sfruttate al loro limite. Infatti, la presa in carico del paziente da parte di un team multidisciplinare ha una immediata ricaduta clinica attraverso la semplificazione della gestione del caso, la riduzione del carico assistenziale la velocizzazione delle scelte diagnostico-terapeutiche. In questo modo i diversi professionisti coinvolti nelle varie fasi di diagnosi e cura, che naturalmente cambiano in base alla patologia e alle specifiche condizioni di salute della persona malata, non incontrano il paziente in successione, frammentando i percorsi diagnostico-terapeutici e allungando i tempi di attesa, ma si presentano come una vera e propria "équipe medica" che basa la propria operatività sulla comunicazione e la condivisione interdisciplinare. Il team multidisciplinare "melanoma" è stato uno dei primi team realizzati in Istituto ed opera ormai da oltre 5 anni.

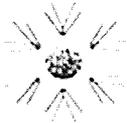
La **istituzione di una Unità Operativa dedicata (U.O.S.D. tumori Rari e Melanoma)** è stata la naturale evoluzione dell'interesse dell'Istituto per tali patologie. Tale U.O. opera in stretta collaborazione con le altre UU.OO. coinvolte nella gestione del paziente con melanoma (chirurgia plastica, dermatologia, radioterapia, anatomia patologica, radioterapia, biologia molecolare, ecc.) garantendo la gestione del paziente affetto da melanoma a 360 gradi.

Infine, la **presenza di numerosi trials clinici** nazionali ed internazionali riguardante il melanoma sia nel setting adiuvante che metastatico, rendono l'Istituto uno dei Centri più accreditati in Italia per la sperimentazione di nuovi farmaci e di nuove strategie terapeutiche.

## 7. Criteri di inclusione ed esclusione

Al fine di meglio definire la tipologia della popolazione che accede al PDTA Melanoma, si riportano i principali criteri di inclusione ed esclusione.

Criteri di inclusione: tale PDTA è dedicato a persone con fattori di rischio, sospetto diagnostico o diagnosi di melanoma a qualsiasi stadio. Accedono persone di qualsiasi età (esclusa l'età pediatrica), sesso, razza, residenza o area geografica, religione e condizione economica.



I criteri di inclusione nel percorso fanno riferimento ai modelli di classificazione univoci e universalmente utilizzati (ICD IX CM o DRG). Ciò al fine di ottenere flussi uniformi e coerenti dai sistemi informativi correnti oltre ad ottimizzare il sistema di valutazione.

Criteri di esclusione: il percorso non è dedicato a persone con fattori di rischio o con sospetto diagnostico di neoplasie cutanee e non cutanee diverse dal melanoma. Non è indicato, inoltre, per la popolazione pediatrica.

Criteri di accesso e uscita dal percorso: i criteri di ingresso (accesso) assieme ai criteri di uscita delimitano i confini del PDTA all'interno dei quali si sviluppano le attività dei singoli processi/fasi secondo i tempi e setting assistenziali appropriati.

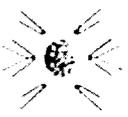
Criteri di accesso al PDTA: qualsiasi paziente con diagnosi o sospetta diagnosi di melanoma ha accesso al percorso, in qualsiasi momento si trovi dello stesso (pazienti con fattori di rischio di sviluppare un melanoma, pazienti con sospetto di diagnosi, paziente alla prima diagnosi, pazienti già in trattamento presso altre strutture e che vogliono accedere al nostro percorso, pazienti che chiedono una second opinion).

Qualsiasi persona può accedere direttamente o tramite il medico di medicina generale ad una delle UU.OO. del Team Melanoma attraverso una prenotazione al CUP dell'Istituto o attraverso il Punto di primo accesso della Rete Oncologica Pugliese, attivo presso l'Istituto.

A casi particolari (condizioni psicologiche, gravità ed urgenza) viene data la massima priorità. Anche particolari situazioni di indigenza non rappresentano un ostacolo all'ingresso nel percorso.

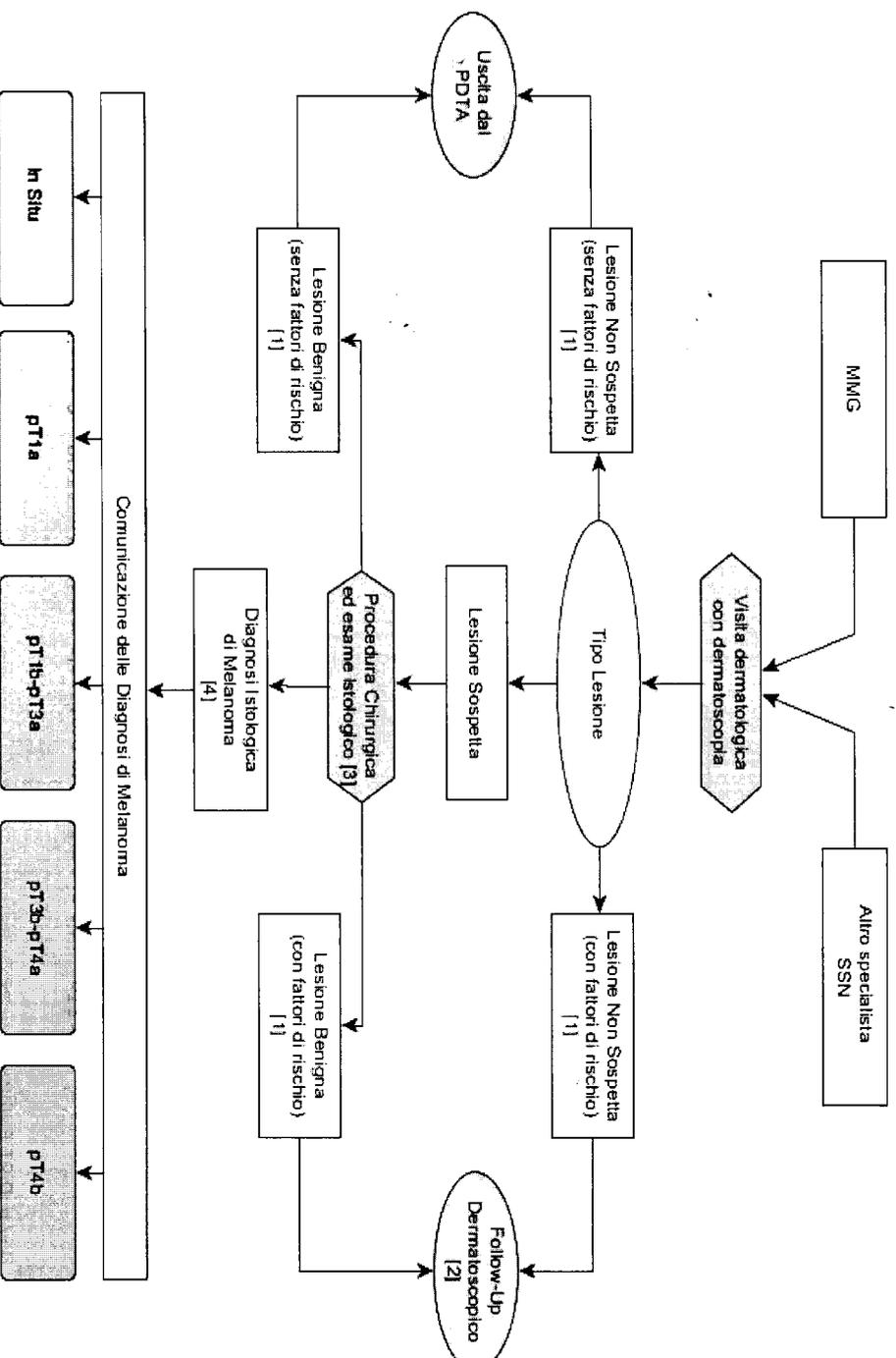
Criteri di uscita dal PDTA: tutti i pazienti che non trovano una attiva collocazione all'interno del PDTA:

pazienti in cui viene conclusa una diagnosi di non malignità, paziente guarito e a bassissimo rischio di recidiva, paziente destinato a terapia di supporto e sintomatica da inviare alla assistenza territoriale.



## 8 Percorso del paziente

Figura 1 – PDTA melanoma: algoritmo melanoma primitivo



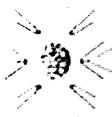


Figura 2 – PDTA melanoma: algoritmo melanoma in situ – pT3a

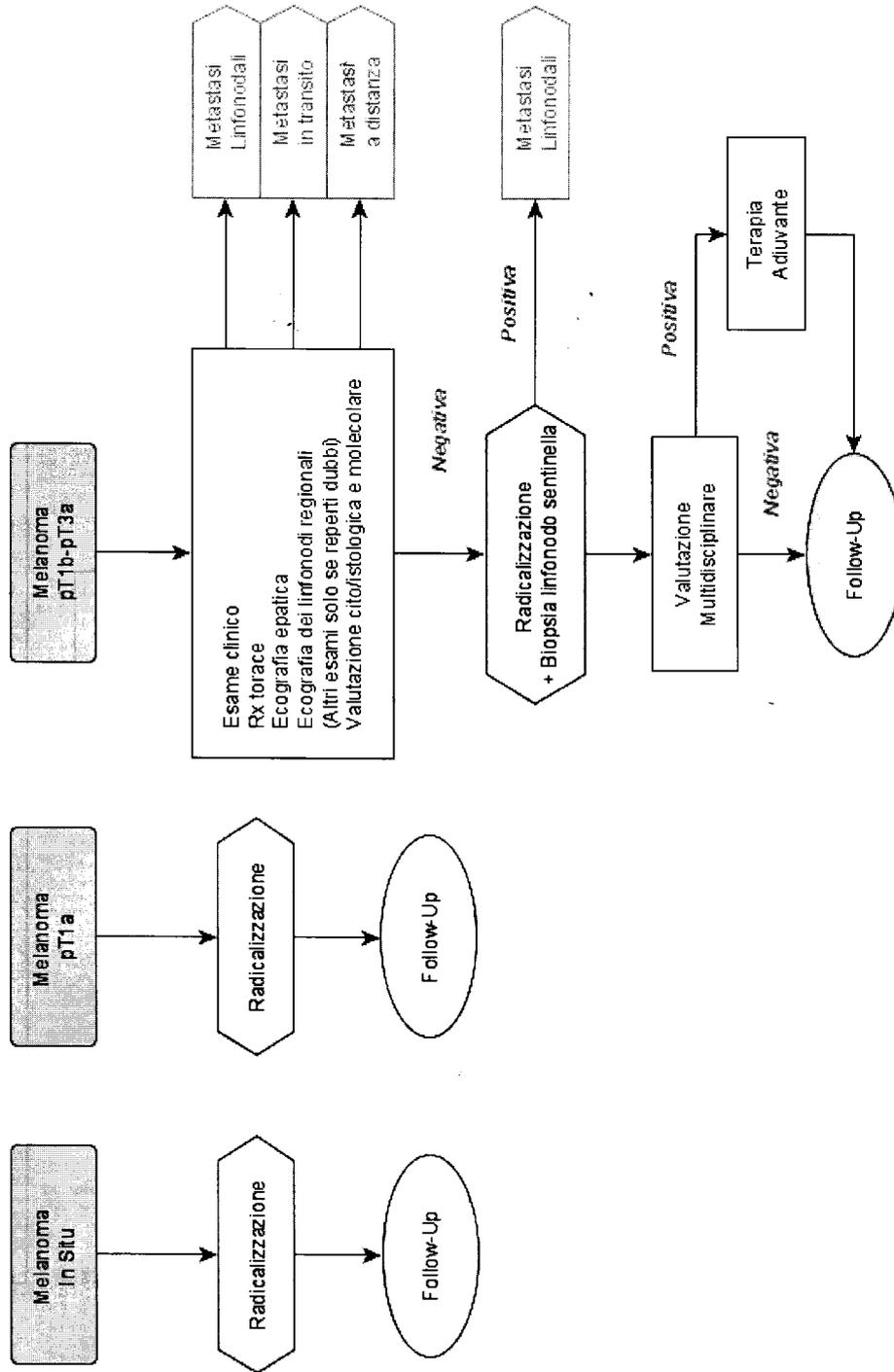
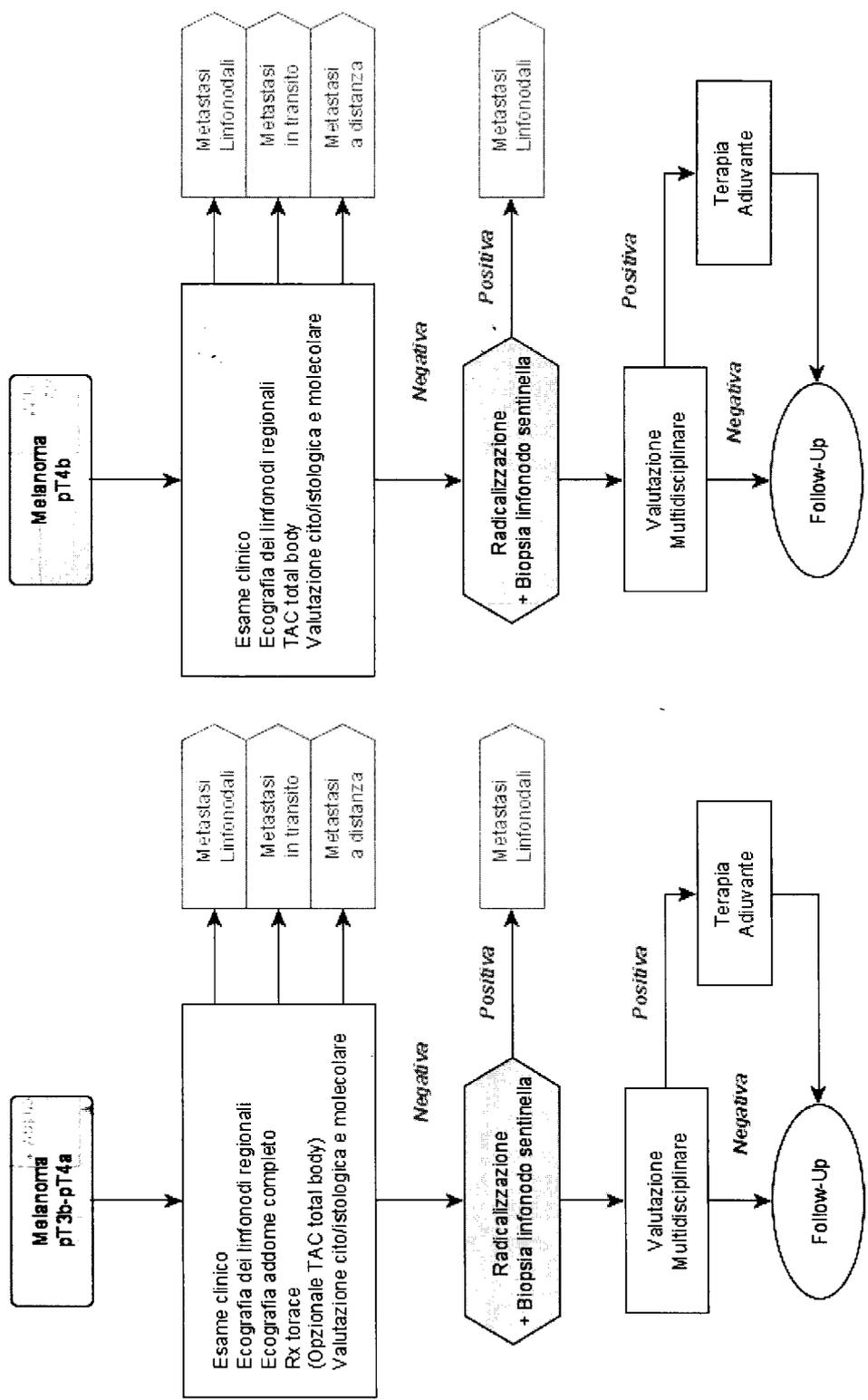
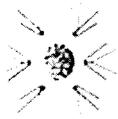


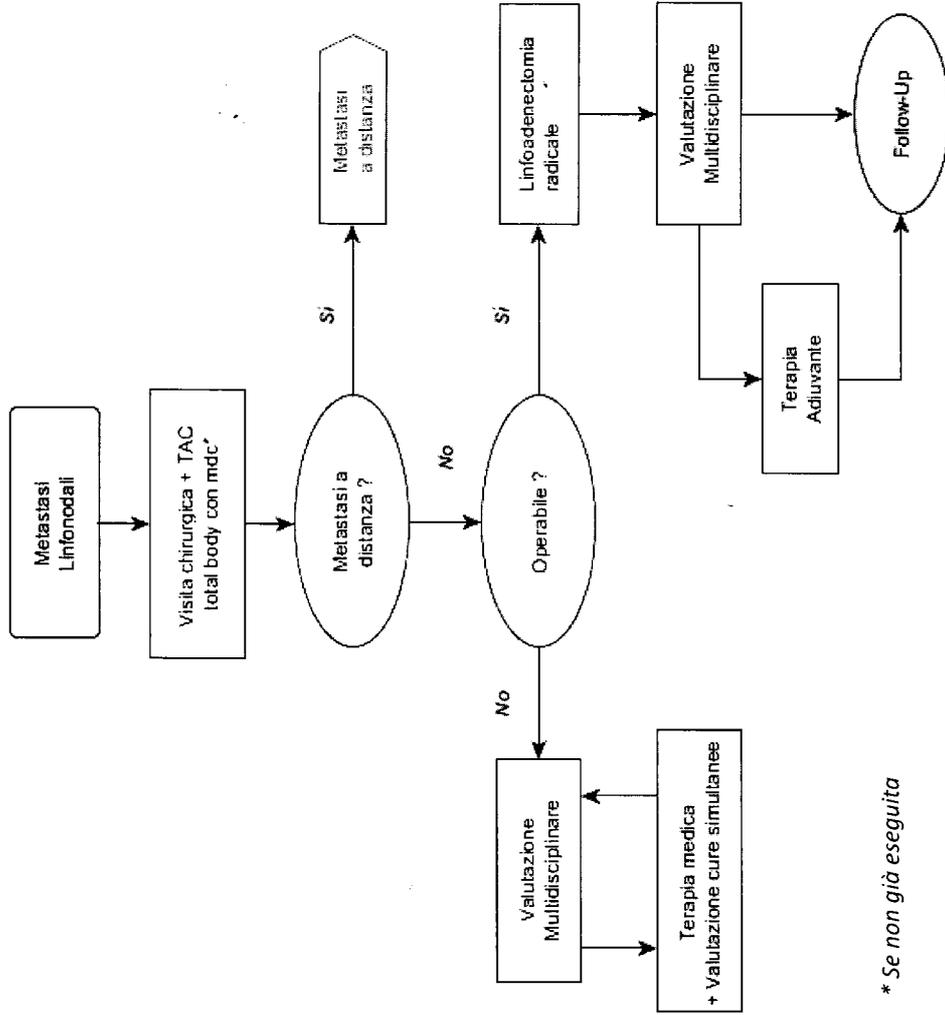


Figura 3 -- PDTA melanoma: algoritmo melanomapT3b-pT4b





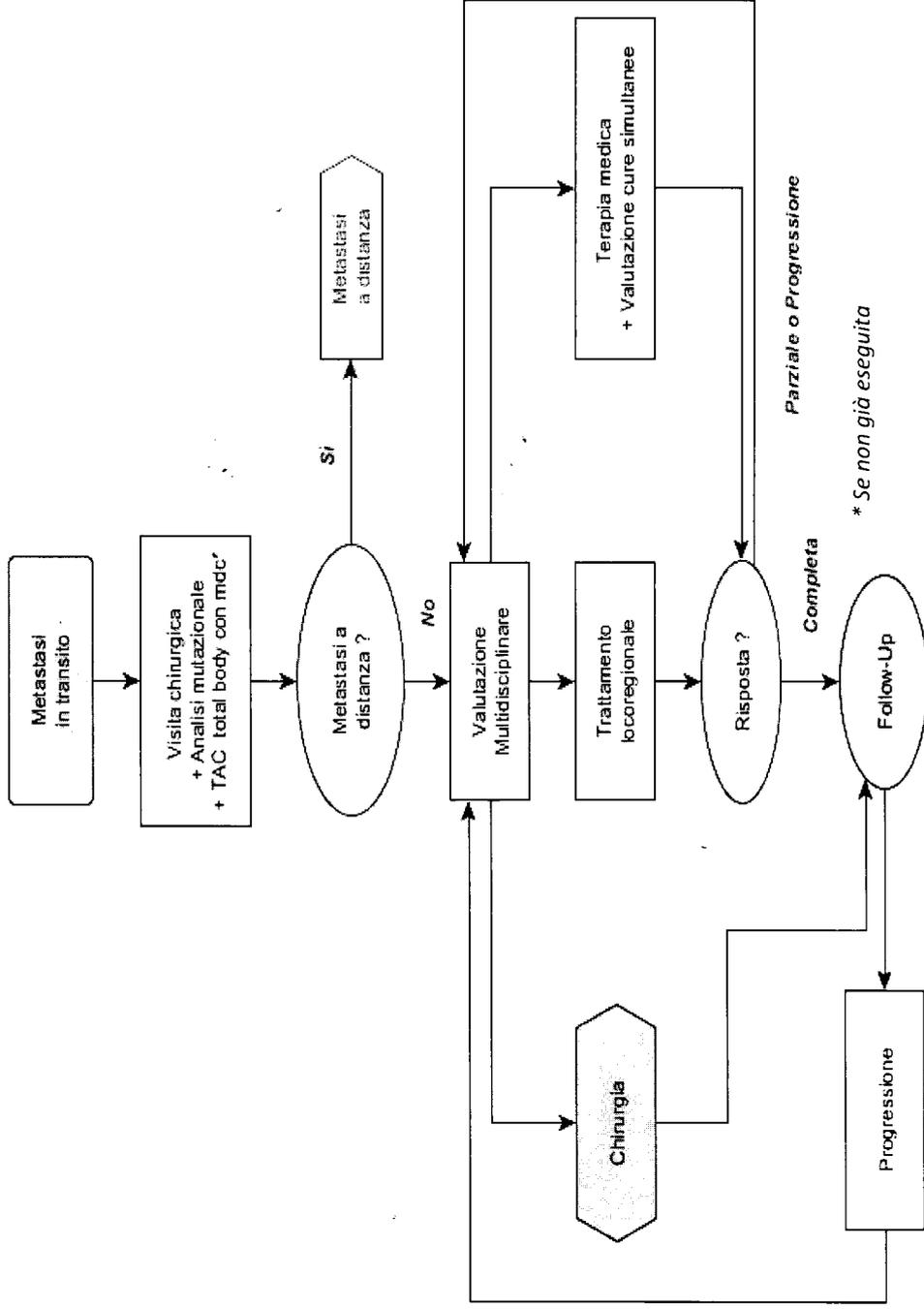
**Figura 4** – PDTA melanoma: algoritmo melanoma metastasi linfonodali

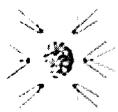


*\* Se non già eseguita*

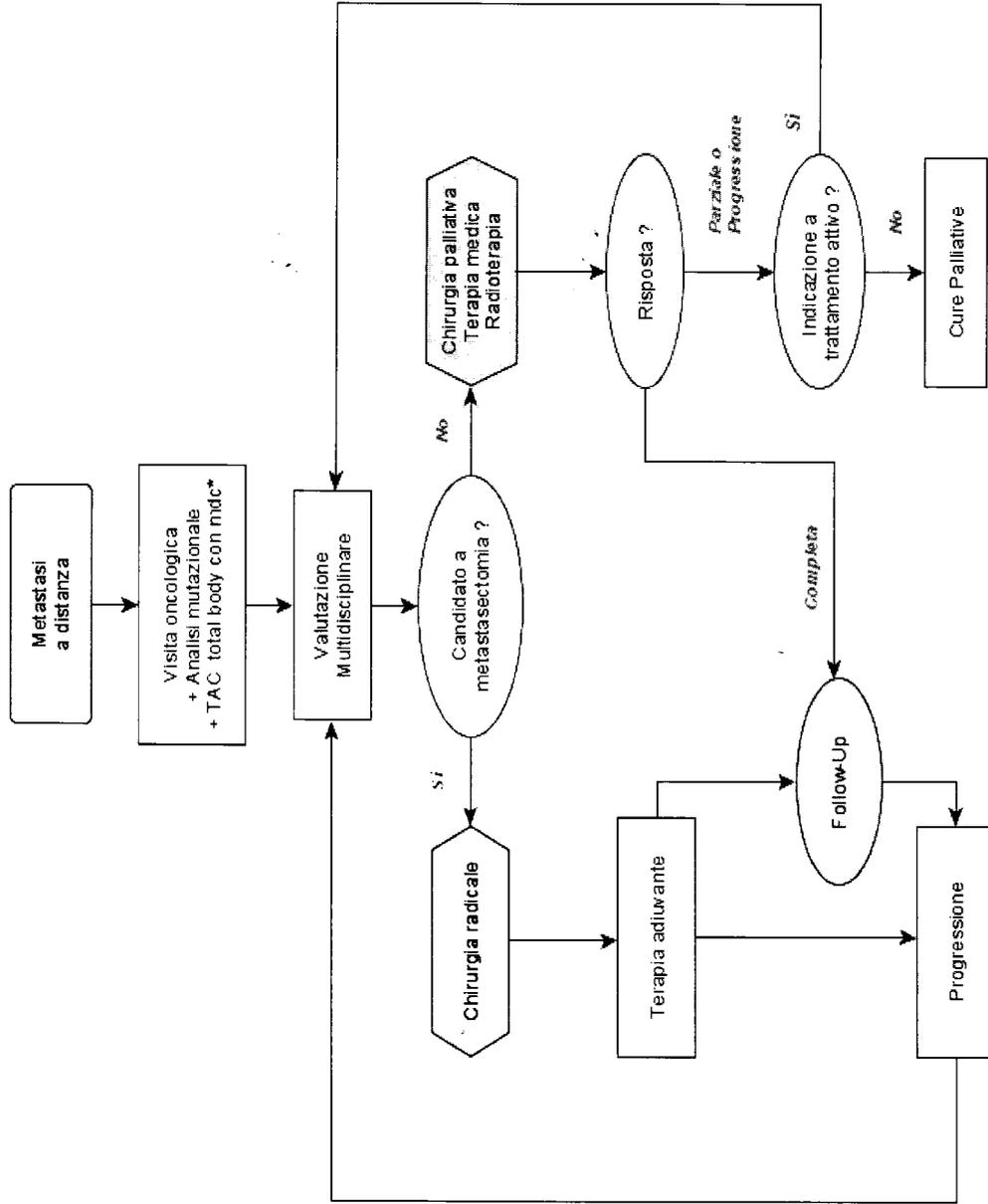


Figura 5 – PDTA melanoma: algoritmo melanoma metastasi in transito





**Figura 6 – PDTA melanoma: algoritmo melanoma metastasi a distanza**



\* Se non già eseguita



## 9. Descrizione del percorso

### 9.1 Visita dermatologica

Il Medico di Medicina Generale (MMG) invia il soggetto allo specialista (dermatologo); l'invio può avvenire anche da uno specialista ambulatoriale del territorio che opera all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Quando il paziente si presenta in ambulatorio per un controllo clinico dei nevi, dopo avere raccolto l'anamnesi familiare e personale, viene effettuato l'esame obiettivo con esplorazione cutanea approfondita e l'osservazione delle lesioni melanocitarie, con l'ausilio della dermoscopia ottica / digitale in epiluminescenza o a luce polarizzata. In casi selezionati verrà eseguita ulteriore procedura diagnostica mediante microscopia laser confocale.

Se la lesione cutanea non è sospetta e non ci sono fattori di rischio (storia personale o familiare di melanoma, nevi multipli, numerosi – più di 50 – e/o clinicamente atipici, fototipo chiaro, scottature in età infantile) il paziente esce dal percorso, se invece sono presenti dei fattori di rischio il paziente verrà inserito nel programma di follow-up dermatologico con eventuale dermoscopia eseguita almeno ogni 6-12 mesi secondo indicazione del dermatologo.

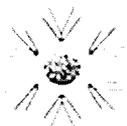
In generale, le lesioni che devono essere sottoposte a monitoraggio nel tempo sono quelle lievemente atipiche, piane e non rilevate, senza storia di variazioni morfologiche e che non presentano criteri melanoma-specifici.

Le lesioni nodulari, pigmentate e non, se considerate sospette, non devono essere mai sottoposte a follow-up ma devono essere asportate per l'accertamento istologico.

Se la lesione cutanea è sospetta, una volta identificata, viene archiviata come immagine digitale in un database specifico (quando possibile) e il paziente viene inviato alla chirurgia ambulatoriale per l'accertamento istologico.

L'esito dell'accertamento istologico servirà per confermare la natura maligna o benigna della lesione. Se maligna, il paziente intraprende il percorso terapeutico per neoplasia, se invece benigna, a seconda della presenza o assenza di fattori di rischio (pregresso melanoma, nevi displastici, familiarità, nevi multipli, fototipo chiaro, scottature in età infantile), il paziente accederà al follow-up dermatologico o uscirà dal PDTA, rispettivamente.

È diritto del paziente essere informato sulla diagnosi. Nel contesto del PDTA la comunicazione sulla positività del referto istopatologico per melanoma cutaneo viene effettuata dallo specialista che ha in carico il paziente. Il medesimo referente si fa carico della certificazione per il rilascio



dell'esenzione per patologia tumorale (048), della richiesta degli esami di stadiazione per il tumore, oltre che attivare il percorso secondo il PDTA condiviso.

## 9.2 Biopsia

Si esegue una biopsia escissionale incidendo la cute con un margine massimo di 2 mm di tessuto sano dal margine della lesione includendo una piccola porzione di tessuto sottocutaneo e si invia in anatomia patologica per eseguire l'esame istologico. L'orientamento della losanga chirurgica deve essere progettato in previsione dell'eventuale asportazione definitiva e dell'eventuale necessità di effettuare lo studio del linfonodo sentinella, cercando un buon compromesso tra la radicalità oncologica, la preservazione del drenaggio linfatico e il rispetto dell'estetica.

Nell'esame istologico saranno indicate tutte le caratteristiche richieste dall'ultima revisione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8° edizione riportata per esteso nelle Tabelle 1-3. L'esecuzione di una biopsia incisionale, indispensabile per ottenere una diagnosi istologica, sarà presa in considerazione solo in alcuni casi selezionati come grosse lesioni del volto, della testa o dei piedi (dove un intervento radicale può essere molto demolitivo e un intervento ricostruttivo potrebbe essere richiesto). Inoltre, in caso di lesioni melanocitarie insorte su nevi preesistenti, sarà proposta sempre una biopsia escissionale in quanto una biopsia incisionale potrebbe sottostimare la lesione o favorire una diagnosi errata se il pezzo asportato interessa solo la parte non neoplastica.

## 9.3 Stadiazione TNM del Melanoma (AJCC 8th edizione 2017)

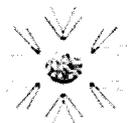
Il melanoma deve essere stadionato impiegando la classificazione TNM come descritta dall'ultima revisione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8ª edizione riportata per esteso nelle Tabelle 1-3.

**Tabella 1 – Stadiazione del melanoma secondo AJCC (8° edizione)**

<i>Categoria T</i>	<i>Spessore di Breslow<sup>A</sup></i>	<i>Ulcerazione</i>
<b>T1 ≤ 1,0 mm</b>		
<b>T1a</b>	a: <0,8 mm	Assente
<b>T1b</b>	b: <0,8 mm 0,8-1,0 mm	Presente Assente/Presente
<b>T2 &gt; 1,0-2,0 mm</b>		
<b>T2a</b>	a: >1,0-2,0 mm	Assente



<b>Categoria T</b>	<b>Spessore di Breslow<sup>A</sup></b>	<b>Ulcerazione</b>
<b>T2b</b>	b: >1,0-2,0 mm	Presente
<b>T3 &gt; 2,0-4,0 mm</b>		
<b>T3a</b>	a: >2,0-4,0 mm	Assente
<b>T3b</b>	b: >2,0-4,0 mm	Presente
<b>T4 &gt; 4,0 mm</b>		
<b>T4a</b>	a: > 4,0 mm	Assente
<b>T4b</b>	b: > 4,0 mm	Presente
<b>Categoria N<sup>^^</sup></b>	<b>N° di linfonodi regionali coinvolti</b>	<b>Metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi <sup>^^^</sup></b>
<b>N1</b>	1 linfonodo coinvolto oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi in assenza di linfonodi regionali coinvolti	
<b>N1a</b>	a: 1 linfonodo clinicamente occulto (diagnosticato con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
<b>N1b</b>	b: 1 linfonodo dimostrato clinicamente	b: Assenti
<b>N1c</b>	c: Linfonodi regionali non coinvolti	c: Presenti
<b>N2</b>	2-3 linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi con 1 linfonodo regionale coinvolto	
<b>N2a</b>	a: 2 o 3 linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
<b>N2b</b>	b: 2 o 3 linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente	b: Assenti
<b>N2c</b>	c: 1 linfonodo clinicamente occulto o diagnosticato clinicamente	c: Presenti
<b>Categoria N<sup>^^</sup></b>	<b>N° di linfonodi regionali coinvolti</b>	<b>Metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi <sup>^^^</sup></b>
<b>N3</b>	4 o più linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi con 2 o più linfonodi regionali coinvolti oppure qualsiasi numero di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti) con o senza metastasi in transit, satelliti e/o microsatellitosi	
<b>N3a</b>	a: 4 o più linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
<b>N3b</b>	b: 4 o più linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente oppure presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	b: Assenti
<b>N3c</b>	c: 2 o più linfonodi clinicamente occulti o diagnosticati clinicamente e/o presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	c: Presenti
<b>Sede</b>	<b>Sede Anatomica</b>	<b>LDH</b>
<b>M1</b>	Evidenza di metastasi a distanza	
<b>M1a</b>	a: Metastasi a distanza alla cute, tessuti molli compreso il	Non valutato o non specificato



<b>Categoria T</b>	<b>Spessore di Breslow<sup>^</sup></b>	<b>Ulcerazione</b>
<b>M1a(0)</b>	muscolo e/o linfonodi non regionali	Non elevato
<b>M1a(1)</b>		Elevato
<b>M1b</b>	b: Metastasi a distanza al polmone con o senza sedi di malattia M1a	Non valutato o non specificato
<b>M1b(0)</b>		Non elevato
<b>M1b(1)</b>		Elevato
<b>M1c</b>	c: Metastasi a distanza a sedi viscerali diverse dal SNC con o senza sedi di malattia M1a oppure M1b	Non valutato o non specificato
<b>M1c(0)</b>		Non elevato
<b>M1c(1)</b>		Elevato
<b>M1d</b>	d: Metastasi a distanza al SNC con o senza sedi di malattia M1a, M1b oppure M1c	Non valutato o non specificato
<b>M1d(0)</b>		Non elevato
<b>M1d(1)</b>		Elevato

<sup>^</sup>Nella più recente edizione del sistema di Stadiazione AJCC (8° edizione), lo spessore secondo Breslow deve essere arrotondato al decimo di millimetro (0,1 mm) più vicino (ad esempio, melanomi di spessore compreso tra 0,75 e 0,84 devono refertati con spessore pari a 0,8 mm oppure melanomi di spessore compreso tra 0,95 mm e 1,04 mm devono essere refertati con spessore pari a 1,0 mm). Tx indica spessore secondo Breslow non valutabile, T0 indica la condizione di non evidenza di un tumore primario (paziente che si presenta con metastasi linfonodali in assenza di melanoma primitivo riconosciuto) mentre Tis indica un melanoma *in situ*.

<sup>^^</sup>Non sono più utilizzati i termini “micrometastasi” o “macrometastasi” mentre si fa riferimento a malattia “clinicamente occulta” oppure “documentata clinicamente”. Si sottolinea che il carico di malattia (cosiddetto “*tumor burden*”) nel linfonodo sentinella non è utilizzato per la sotto classificazione della categoria N.

<sup>^^^</sup>I satelliti sono definiti come metastasi cutanee e/o sottocutanee riconosciute clinicamente localizzate entro 2 cm dal melanoma primitivo. Le metastasi in transit sono definite come metastasi dermiche e/o sottocutanee clinicamente evidenti poste ad una distanza >2 cm dal melanoma primitivo, nella regione compresa tra il tumore primitivo ed il primo bacino di linfonodi loco-regionali.

**Tabella 2 – Stadio clinico (cTNM) (AJCC 8° edizione)**

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>cTNM</b>
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB



T4b	N0	M0	IIC
Any T, Tis	≥N1	M0	III
Any T	Any N	M1	IV

**Tabella 3 – Stadio patologico (pTNM) (AJCC 8° edizione)**

T	N	M	pTNM
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b or N2c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a or N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c or N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c or N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Any N≥N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Any T, Tis	Any N	M1	IV

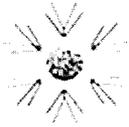
## 9.4 Radicalizzazione

### 9.4.1 Melanoma in situ

Non è richiesta ulteriore exeresi di radicalizzazione se in precedenza la linea di incisione cutanea è stata condotta a 5 mm dalla lesione, altrimenti viene eseguita una re-incisione condotta a 5 mm dai margini macroscopici del tumore. L'exeresi deve comprendere una più vasta area di tessuto sottocutaneo.

### 9.4.2 Melanoma in fase di crescita radiale (microinvasivo)

Si può considerare sufficiente un'exeresi di radicalizzazione tra 0,8 e 1 cm di tessuto sano. Il parametro di un centimetro dai margini può essere meno tassativo quando il melanoma è a sola crescita orizzontale.



#### 9.4.3 Melanoma invasivo in fase di crescita verticale con Breslow < 1 mm

Si esegue un'exeresi di radicalizzazione a 1 cm dai margini della pregressa cicatrice chirurgica fino alla fascia muscolare esclusa. La Losanga chirurgica viene eseguita, dove possibile, prolungando l'asse maggiore nella direzione del drenaggio linfatico preferenziale di quella sede, verso la stazione linfatica regionale.

#### 9.4.4 Melanoma invasivo in fase di crescita verticale con Breslow $\geq 1$ mm < 2mm

Si esegue una exeresi di radicalizzazione a 1 cm dai margini della pregressa cicatrice chirurgica fino alla fascia muscolare esclusa, contestualmente alla biopsia del linfonodo sentinella.

#### 9.4.5 Melanoma invasivo in fase di crescita verticale con Breslow $\geq 2$ mm

Per melanomi con spessore maggiore di 2 mm si esegue (per sedi anatomiche che lo consentano) una maggiore estensione dell'exeresi di radicalizzazione che deve essere eseguita a 2 cm dai margini, sempre contestualmente alla ricerca del linfonodo sentinella. Gli studi eseguiti hanno dimostrato in questi casi, allargando l'exeresi, un maggiore controllo sulle recidive locali, ma non un miglioramento della sopravvivenza globale. Exeresi più ampie non devono essere eseguite perché non hanno nessun impatto significativo sull'intervallo libero da malattia e sulla sopravvivenza.

### **9.5 Biopsia linfonodo sentinella**

La biopsia del linfonodo sentinella viene eseguita contestualmente all'intervento di radicalizzazione. Prevede l'esecuzione di una linfooscintigrafia pre-operatoria associata o meno all'iniezione di un colorante vitale pre-operatorio. L'incisione chirurgica deve essere sempre orientata rispettando il drenaggio linfatico e prevedendo la possibilità di dovere eseguire successivamente lo svuotamento linfonodale. Il reperimento del linfonodo sentinella è reso possibile dall'uso intra-operatorio di una sonda per radioisotopi e dalla visualizzazione del colorante vitale (nei casi in cui è utilizzato).

La biopsia del linfonodo sentinella è proposta ai pazienti con lesioni a rischio intermedio (spessore di Breslow 0,8-4 mm) e trova indicazione anche nei melanomi più spessi (>4 mm), senza evidenza di metastasi a distanza, allo scopo di una più accurata stadiazione e di poter dare la possibilità a tali pazienti di essere avviati a terapia adiuvante oggi disponibile e di provata efficacia. Per la

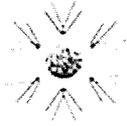


valutazione isto-patologica del linfonodo sentinella si rimanda alle raccomandazioni IMI-SIAPEC ([link](#)).

La linfoscintigrafia dinamica pre-operatoria è oggi lo standard. Viene eseguita dalle 2 alle 6 ore prima dell'intervento chirurgico in quanto, considerando i tempi di decadimento degli isotopi abitualmente utilizzati, l'utilizzo della sonda di rilevamento intraoperatoria (Probe) è legato alla persistenza di una minima radioattività nella sede della biopsia. I vantaggi dell'uso della linfoscintigrafia dinamica sono:

- identificazione pre-operatoria dell'esatta sede anatomica della stazione linfonodale interessata, fondamentale nelle sedi medio-toraciche e medio-dorsali,
- numero dei linfonodi da asportare,
- facilità della ricerca intraoperatoria mediante gamma probe.

L'esame viene eseguito mediante iniezione intradermica del tracciante radiomarcato (nanocolloidi di albumina o sospensioni colloidali solforate marcate con Tc 99M) intorno alla cicatrice chirurgica della pregressa exeresi del melanoma o ai margini di questo se ancora presente. Oltre all'iniezione del tracciante radiomarcato, iniettato 2-6 ore prima dell'intervento chirurgico, si inietta un tracciante vitale pochi minuti prima dell'inizio dell'intervento. Questa metodica, originariamente descritta da Morton, consiste nell'inoculo perilesionale (ai margini della cicatrice della asportazione del melanoma primitivo o del melanoma se ancora presente) di 1-1,5 cc di colore blu subito prima dell'incisione chirurgica. (Patent Blu) subito prima dell'intervento chirurgico. Il colorante vitale viene drenato in brevissimo tempo (5-20 min) dai vasi linfatici fino a raggiungere il primo linfonodo che drena quell'area cutanea definito "linfonodo sentinella". L'identificazione intra-operatoria è quindi facilitata oltre che dall'uso della gammaprobe, anche dall'intensa colorazione azzurra del linfonodo. Il linfonodo sentinella asportato viene inviato al patologo per l'esame istologico definitivo. In considerazione delle dimensioni microscopiche di alcuni foci metastatici, l'esame istologico intraoperatorio risulta spesso falsamente negativo e quindi non viene eseguito. Importante in questi casi, l'uso routinario dell'immunoistochimica in aggiunta alle colorazioni tradizionali, per una più facile localizzazione delle micrometastasi intralinfonodali.



#### 9.5.1 Linfonodo sentinella negativo per metastasi

Il paziente non necessita di ulteriori trattamenti chirurgici, ma rientra nelle normali procedure di follow-up differenziato per stadio. Alcuni casi selezionati possono entrare a far parte di protocolli clinici sperimentali.

#### 9.5.2 Linfonodo sentinella positivo per metastasi

Era prassi fino a qualche anno fa che pazienti con linfonodo sentinella positivo per metastasi, fossero sottoposti ad intervento di linfoadenectomia radicale profilattica di completamento.

Due recenti studi randomizzati, tuttavia, hanno messo in discussione la necessità della linfoadenectomia preventiva in questi pazienti in quanto non impatterebbe sulla loro sopravvivenza pur riducendo il tasso di recidive locali. Nonostante numerosi bias, questi studi hanno condizionato pesantemente l'attuale atteggiamento terapeutico di questi pazienti e l'indicazione a linfoadenectomia è diventata meno stringente.

In considerazione della recente letteratura, le principali linee guida italiane ed internazionali recentemente aggiornate non indicano più la linfoadenectomia quale procedura da adottare in tali pazienti, se non in presenza di linfoadenopatia clinica.

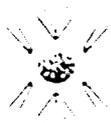
È da sottolineare, tuttavia, che questi pazienti devono essere sottoposti a follow up attivo con esame clinico ed ecografico frequente.

I pazienti con adenopatia clinica e/o radiologica evidente, previa conferma di presenza di malattia con biopsia ecoguidata, saranno sottoposti a trattamento chirurgico di dissezione linfonodale radicale del distretto interessato (cervicale, inguinale, ascellare, epitrocleare).

La linfoadenectomia del collo comprenderà i linfonodi sottomandibolari, laterocervicali e sovraclaveari e, nei melanomi che hanno insorgenza al volto e alla regione temporale deve essere presa in considerazione anche la parotidectomia superficiale (conservativa del nervo facciale).

La linfoadenectomia ascellare comprenderà i linfonodi dei tre livelli ascellari con risparmio del fascio toraco-dorsale e del nervo di Bell. Il sacrificio del muscolo piccolo pettorale non è obbligatorio ma è importante asportare tutti i linfonodi anche a questo livello.

La linfoadenectomia inguinale comprenderà oltre alla completa stazione inguino-crurale superficiale (con asportazione del primo tratto di vene safena e la sua legatura alla Cross) anche la stazione iliaco esterna-otturatoria fino alla biforcazione dell'iliaca comune omolaterale che si ottiene per via extraperitoneale. È importante che venga dissecata anche questa stazione



linfonodale perché almeno un 20% dei pazienti che hanno metastasi linfonodali inguinali superficiali presentano anche questa stazione profonda interessata.

## 9.6 Trattamento adiuvante

La terapia adiuvante verrà proposta in caso di melanoma cutaneo con rischio di recidiva medio/alta (dallo stadio IIB allo stadio IV resecato).

Negli stadi IIB e IIC il trattamento disponibile, al di fuori di studi clinici, è interferone alfa a basse dosi. Tale trattamento sarà eseguito per una durata compresa tra 18 e 24 mesi. Per i pazienti in stadio IIC sarà preso in considerazione anche l'impiego delle alte dosi di interferone alfa per un anno. A questi pazienti, se disponibili, saranno anche proposti studi sperimentali o terapie con nuovi farmaci in programmi di accesso allargato.

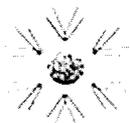
Negli stadi III i trattamenti adiuvanti disponibili comprendono sia la terapia target con dabrafenib e trametinib (per i pazienti con mutazione BRAF V600) sia l'immunoterapia con inibitori di PD1 nivolumab e pembrolizumab (sia per i pazienti con mutazione BRAF che per quelli senza mutazione). In entrambi i casi la durata della terapia sarà di un anno. Nei pazienti in stadio IV resecato indipendentemente dalla mutazione BRAF l'unico trattamento che ha indicazione ministeriale è nivolumab per la durata di un anno. La tabella 4 riporta gli schemi di somministrazione adottati per la terapia adiuvante.

**Tabella 4** – Schemi di somministrazione adottati per la terapia adiuvante

<b>Nivolumab</b> Flat dose 240 mg ev ogni 2 settimane o 480 mg ogni 4 settimane
<b>Pembrolizumab</b> Flat dose 200 mg ev ogni 3 settimane; 400 mg ev ogni 6 settimane
<b>Interferone alfa</b> Alte dosi: 20 milioni UI/m <sup>2</sup> ev per cinque giorni la settimana per 4 settimane e quindi 10 milioni UI/ m <sup>2</sup> s.c. tre volte la settimana Basse dosi: 3 milioni UI/ m <sup>2</sup> s.c. per tre volte la settimana
<b>Dabrafenib + Trametinib</b> Dabrafenib 150mg x2/die per os + Trametinib 2mg/die per os

## 9.7 Valutazione cito/istologica e molecolare

In caso di linfonodo clinicamente sospetto per metastasi viene eseguito il prelievo cito-istologico sotto guida ecografica. Anche in caso di sospetta recidiva di pregresso melanoma o di sospetta



metastasi a distanza a scopo diagnostico una agobiopsia percutanea eco-guidata o TAC-guidata potrebbe essere indicata.

In presenza di malattia metastatica al linfonodo sentinella o in presenza di metastasi a distanza sarà eseguita l'analisi mutazionale dei geni B-RAF, N-RAS e C-KIT secondo le raccomandazioni recentemente elaborate dal gruppo lavoro AIOM - SIAPEC-IAP ([www.aiom.it](http://www.aiom.it)).

Il workflow del nostro Istituto prevede l'analisi mutazionale contestuale delle mutazioni nei geni BRAF e N-RAS, in pazienti che possono beneficiare, in presenza della mutazione, di un trattamento con BRAF e MEK inibitori. Le alterazioni del gene KIT sono studiate in pazienti con melanoma acrale o mucosale in stadio IV o III non operabile ed in assenza di mutazione BRAF e NRAS.

L'analisi mutazionale è condotta su materiale incluso in paraffina possibilmente della sede metastatica, in alternativa sul tumore primitivo, previa valutazione istologica dell'area arricchita di cellule neoplastiche (>30%). La metodica di analisi è next generation sequencing (NGS) che permette una maggiore sensibilità. In rari casi viene utilizzata la metodica Real Time PCR.

## 9.8 Terapia Medica

Nei pazienti affetti da melanoma localmente avanzato ed inoperabile o nella malattia metastatica, in presenza di mutazione V600, sarà proposto un trattamento con inibitori di B-RAF più MEK (terapia di combinazione). Attualmente sono disponibili in Italia tre combinazioni che in termini di efficacia si equivalgono mentre il profilo di tossicità è lievemente differente.

L'immunoterapia con antiPD-1 o antiCTLA-4 (monoterapia con nivolumab o pembrolizumab, oppure combinazione ipilimumab/nivolumab non registrata in Italia) sarà proposta ai pazienti senza mutazione per BRAF o a fallimento della terapia target. Tali farmaci potranno essere proposti in prima linea anche a pazienti con mutazione BRAF in caso di malattia non particolarmente aggressiva ed in assenza di metastasi cerebrali attive. In quanto altrettanto efficaci.

Il trattamento con chemioterapia trova oggi indicazione solo dopo trattamento con farmaci target e con immunoterapia, ed in assenza di trials sperimentali con nuovi farmaci e/o nuove associazioni. Le opzioni di trattamento chemioterapico prevedono l'utilizzo di dacarbazina, temozolomide o fotemustina oppure in casi selezionati di regimi polichemioterapici (tabella 5).

**Tabella 5 – Opzioni di trattamento**



<b>Dacarbazina</b> 250 mg/m <sup>2</sup> /die ev g 1-5 ogni 3 settimane 1000 mg/m <sup>2</sup> /die ev g 1 ogni 3 settimane
<b>Temozolomide</b> 200mg/m <sup>2</sup> 7 die po g 1-5 ogni 4 settimane
<b>Fotemustina</b> 100 mg/m <sup>2</sup> g 1 ogni settimana per 3 settimane seguita da pausa di 5 settimane e successivamente 100 mg/m <sup>2</sup> ev g 1 ogni 3 settimane; 80 mg/m <sup>2</sup> ogni 3 settimane
<b>Carboplatino</b> AUC 6 ev giorno 1 + <b>Paclitaxel</b> 175mg/m <sup>2</sup> g 1 ogni 3 settimane
<b>Cisplatino</b> 20 mg/m <sup>2</sup> /die ev g 1-4 e 22-25 + <b>Vinblastina</b> 2 mg/m <sup>2</sup> /die ev g 1-4 e 22-25 + <b>Dacarbazina</b> 800/m <sup>2</sup> ev g 1,22 ogni 6 settimane
<b>Ipilimumab</b> 3 mg/kg ev g1 ogni 3 settimane per 4 cicli
<b>Nivolumab</b> 3 mg/Kg ev g1 ogni 2 settimane; flat dose 480 mg ev ogni 4 settimane
<b>Pembrolizumab</b> 2 mg/Kg ev g1 ogni 3 settimane; flat dose 200 mg ev ogni 3 settimane o 400 mg ev ogni 6 settimane
<b>Nivolumab + Ipilimumab</b> Nivolumab 1 mg/Kg ev g1 + Ipilimumab 3 mg/kg ev g1 ogni 3 settimane per 4 cicli e successivamente Nivolumab 3 mg/kg ev g1 ogni 2 settimane
<b>Vemurafenib</b> 960 mg x 2/die per os
<b>Dabrafenib</b> 150mg x2/die per os
<b>Vemurafenib + Cobimetinib</b> Vemurafenib 960 mg x 2/die per os + Cobimetinib 60 mg/die per os gg 1-21 ogni 28
<b>Encorafenib + Binimetinib</b> Encorafenib 450 mg/die per os + Binimetinib 45 mg x 2/die per os
<b>Dabrafenib + Trametinib</b> Dabrafenib 150 mg x 2/die per os + Trametinib 2mg/die per os

## 9.9 Chirurgia radicale

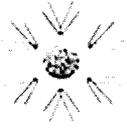
In caso di lesioni dermiche e sottocutanee secondarie, che si presentano alla prima osservazione in numero limitato e chirurgicamente asportabili per dimensioni e sede, l'exeresi è il trattamento d'elezione. In alternativa verranno proposti trattamenti locoregionali.

## 9.10 Trattamento locoregionale

In rapporto alle caratteristiche dei pazienti e della patologia si proporranno i seguenti trattamenti locoregionali:

### Perfusione ipertermico antiblastica

In presenza di metastasi in transit agli arti, plurirecivate o inoperabili per numero e grandezza, il trattamento elettivo è la perfusione ipertermico antiblastica in CEC con alkeran e/o TNF (ILP). Tale metodica, che prevede l'esecuzione in anestesia generale in regime di ricovero ordinario, consiste



nell'isolamento vascolare dell'arto interessato (con metodica chirurgica o radiologico-interventistica), abitualmente a livello dei vasi iliaci esterni per gli arti inferiori e dei vasi ascellari per quelli superiori, e nel collegamento ad un circuito di circolazione extracorporea con associato uno scambiatore di calore in grado di consentire una temperatura di 40-41,5°C a livello del tessuto tumorale. Una volta raggiunta detta temperatura nel circuito viene iniettata una dose di farmaco circa 10 volte superiore alla dose massima tollerata con somministrazione per via sistemica. Quando l'isolamento vascolare non è possibile (ad esempio per pregresso intervento di svuotamento linfonodale inguino-iliaco-otturatorio dell'arto da perfondere), devono essere utilizzate altre metodiche.

#### Elettrochemioterapia

L'elettrochemioterapia trova indicazione nelle metastasi in transito, non resecabili, localizzate agli arti come alternativa alla perfusione ipertermica antiblastica in pazienti ad alto rischio chirurgico oppure come completamento dopo perfusione ipertermica antiblastica, e nelle metastasi localizzate e di numero limitato localizzate al tronco, capo e collo. L'elettrochemioterapia è un trattamento eseguito in regime di ricovero ordinario ed in anestesia generale. Consiste nell'applicazione di un campo elettrico nel nodulo/noduli da trattare attraverso una sonda munita di aghi. È preceduta dalla somministrazione sistemica o direttamente nella lesione di un chemioterapico (Bleomicina) che in seguito al meccanismo dell'elettroporazione transitoria passa all'interno della cellula raggiungendo concentrazioni alcune decine di volte superiori rispetto a quanto si otterrebbe in assenza di tale meccanismo. È una metodica con basso profilo di morbilità e ripetibile più volte. In presenza di pochi noduli e di piccole dimensioni i tassi di risposta sono superiori al 90%, con risposte complete nella metà dei casi.

#### La radioterapia

La radioterapia a scopo palliativo trova indicazione in caso di metastasi in transito non eleggibili per altri trattamenti loco-regionali.

### **9.11 Chirurgia**

Il trattamento chirurgico della malattia al IV stadio è stato molto discusso in questi anni. Una attenta analisi della letteratura dimostra però un ruolo non secondario della chirurgia anche in questo stadio. Quando si prende in considerazione un paziente metastatico per il trattamento chirurgico bisogna prima di tutto individuare l'obiettivo:



- Intento curativo: allungamento del “tempo libero da malattia” (DFS); allungamento della sopravvivenza.
- Intento palliativo: miglioramento della qualità di vita; controllo di complicanze severe (sanguinamento, dolore).

In caso di intento curativo è importante selezionare pazienti che siano portatori di tumore a bassa aggressività biologica (lungo intervallo libero di malattia), che abbiano un numero limitato di lesioni e in sedi accessibili. L'intervento deve essere macroscopicamente radicale per avere un impatto sulla sopravvivenza.

Le lesioni secondarie che hanno dimostrato buoni risultati sulla sopravvivenza con la chirurgia radicale sono le metastasi cutanee e sottocutanee, le adenopatie non regionali e le metastasi polmonari (M1a, M1b).

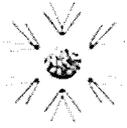
In caso di intento palliativo l'obiettivo che si vuole ottenere deve essere chiaro al paziente e ai suoi familiari; l'intervento deve essere possibile con limitata ospedalizzazione, minima morbilità e minimo rischio.

Le lesioni secondarie del tratto gastroenterico e le grosse lesioni ulcerate della cute e del sottocute rientrano elettivamente in questo gruppo. Per raggiungere l'obiettivo palliativo l'intervento può essere anche una semplice citoriduzione o debulking.

In conclusione si può affermare che la chirurgia per il melanoma al IV stadio è una buona opzione terapeutica che deve essere presa in considerazione previa attenta selezione dei pazienti e delle caratteristiche biologiche e predittive della neoplasia.

### **9.12 Radioterapia**

La radioterapia a scopo palliativo trova indicazione nel trattamento sintomatico di metastasi encefaliche, ossee, linfonodali addominali o pelviche che provocano dolore da compressione o stasi linfatica, lesioni cutanee/sottocutanee sanguinanti. Preferibili schemi di radioterapia ipofrazionata per la particolare radioresistenza di questa patologia (> 4 Gy) con tecniche 3DCRT o IMRT/VMAT. In caso di metastasi cerebrali multiple è indicato un trattamento radiante panencefalico con tecnica standard (30 Gy in 10 sedute o 20 Gy in 5 sedute); se le lesioni si presentano di numero contenuto (fino a 4) e con dimensioni non superiori a 3 cm è preferibile una tecnica radiante stereotassica. La radioterapia stereotassica può essere indicata anche in pazienti oligometastatici con malattia extra-cerebrale.



### 9.13 Valutazione cure simultanee

I criteri generali per avviare un paziente ad un programma di cure simultanee sono:

- Malattia avanzata, non terminale
- Terapie antitumorali in corso
- Presenza di quadri clinici complessi (dolore, dispnea, torace/pelvi congelata, trombizzazione grossi vasi, linfostasi ed edema e trasudato arti inferiori, carcinomatosi meningea, deficit neurologici, denutrizione, colonizzazione cutanea, distress psicologico).
- Necessità di cure continuative

Dal punto di vista organizzativo, ove possibile, sarà attivato un ambulatorio di cure simultanee all'interno del Dipartimento di Oncologia medica, a cui potrà afferire il paziente. Il team di cure simultanee è costituito da:

- Medico palliativista
- Oncologo medico
- Psicologo

### 9.14 Cure palliative

I criteri generali per la definizione di malattia terminale al fine di attivare un programma di cure palliative, nel setting appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari, sono:

- Terapeutico: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.
- Prognostico: previsione di sopravvivenza < a 3 mesi.

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente.



## **9.15 Follow-up post chirurgia**

### 9.15.1 Melanoma in situ

I pazienti saranno sottoposti a visita dermatologica annuale per la valutazione delle lesioni pigmentate della cute ed una valutazione oculistica.

### 9.15.2 Melanoma stadio IA (pT1a)

Controllo clinico a cadenza semestrale/annuale a giudizio dello specialista per 5 anni con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali e all'insorgenza di eventuali ulteriori melanomi. Dopo il 5° anno controlli dermatologici annuali. Esami diagnostici strumentali quali ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva, RMN, TAC, PET, etc. saranno effettuati solo in caso di necessità clinica.

### 9.15.3 Melanoma stadio IB-IIA (pT1b-pT3a)

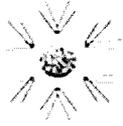
Controllo clinico ogni circa 6 mesi, e comunque a giudizio dello specialista, per 5 anni, con particolare attenzione all'esame clinico della cicatrice chirurgica e dei linfonodi distrettuali, ed all'insorgenza di eventuali ulteriori melanomi. Esami strumentali: ecografia della stazione linfonodale distrettuale; altri esami solo in caso di necessità clinica. Dopo il 5° anno solo controlli dermatologici annuali.

### 9.15.4 Melanoma stadio IIB (pT3b-pT4a)

Controllo clinico trimestrale per i primi due anni, semestrale dal 3° al 5° anno, con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali e all'insorgenza di ulteriori melanomi. Dopo il 5° anno, controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita dermatologica ogni 12 mesi anche dopo il 10° anno. Esami strumentali: Rx Torace ed ecografia addominale (ogni 6 mesi); Ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva ad ogni controllo clinico.

### 9.15.5 Melanoma stadio IIC (pT4b) e stadio III

Controllo clinico trimestrale per i primi due anni, semestrale dal 3° al 5° anno. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita dermatologica ogni 12 mesi anche dopo il 10° anno. Esami strumentali. TAC collo torace addome e pelvi con mezzo di contrasto ed RMN encefalo in rapporto a sospetto clinico ogni 6-12 mesi per i primi 3 anni, quindi annualmente fino al 5° anno;



negli anni successivi Rx torace ed ecografia addominale annuale. Ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva ed ecografia epatica (ad ogni controllo clinico).

#### 9.15.6 Melanoma in stadio IV senza evidenza di malattia dopo trattamento locoregionale o sistemico

Qualora, pazienti in stadio III inoperabile sottoposti a terapie sistemiche o in stadio IV sottoposti a terapie locoregionali e/o sistemiche abbiano interrotto tali trattamenti (in rapporto al completamento degli stessi o per tossicità) e siano in follow-up, il controllo clinico è a cadenza trimestrale per almeno 2 anni. In seguito potrà avere una cadenza semestrale. I controlli strumentali dovrebbero prevedere la esecuzione di TAC collo, torace addome e pelvi con mezzo di contrasto e RMN encefalo in rapporto a sospetto clinico. Gli esami ematici dovrebbero essere comprensivi della valutazione di LDH.

### **9.16 Varie**

#### 9.16.1 Adenopatia clinica o strumentale da melanoma

In tutti i casi in cui si documenta a livello clinico o patologico la presenza di una metastasi linfonodale regionale da melanoma è essenziale eseguire una dissezione linfonodale della stazione interessata previa biopsia eco-guidata per una preliminare definizione istopatologica.

#### 9.16.2 Melanoma multiplo sincrono

Nell'evenienza che sia dimostrata la presenza contestuale di un secondo melanoma cutaneo primitivo bisogna attenersi alle stesse indicazioni del melanoma singolo. Una volta eseguito l'esame istologico e il trattamento adeguato (eventuale biopsia del linfonodo sentinella ed eventuale dissezione linfonodale) il follow-up che il paziente deve eseguire sarà determinato dal melanoma con la stadiazione più elevata.

#### 9.16.3 Melanoma multiplo metacrono

L'atteggiamento terapeutico segue le stesse linee guida del precedente e il follow-up riparte dal tempo zero facendo riferimento al melanoma a stadiazione più elevata.



#### 9.16.4 Melanoma recidivo

In caso di comparsa di una prima recidiva locale o satellitosi (nodulo recidivo nel tessuto circostante la pregressa exeresi del primitivo per un raggio di 3 cm) viene eseguita una seconda ampia demolizione locale della sede interessata con eventuale ricostruzione con lembo o innesto. Se il paziente non ha mai eseguito dissezione linfonodale radicale o studio del linfonodo sentinella della stazione regionale interessata, è indicata l'esecuzione di una biopsia del linfonodo sentinella da effettuarsi con gli stessi criteri utilizzati per il primitivo.

#### 9.16.5 Lesioni melanocitarie borderline

Un numero di lesioni melanocitarie certamente non trascurabile presenta, anche per patologi esperti, problemi interpretativi per cui la diagnosi finale può rappresentare una relativa soggettività.

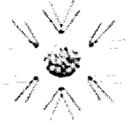
La classificazione WHO 2018 delle neoplasie melanocitiche riconosce dignità diagnostica alle seguenti lesioni melanocitarie "ambigue":

- IAMPUS: proliferazione melanocitica atipica intraepidermica (diagnosi differenziale con il melanoma in situ).
- SAMPUS: proliferazione melanocitica atipica superficiale (diagnosi differenziale con il melanoma inizialmente invasivo, in fase di crescita orizzontale/radiale).
- MELTUMP: tumore melanocitico di incerto potenziale maligno (diagnosi differenziale con il melanoma in fase di crescita verticale).

Nella valutazione istopatologica di una proliferazione melanocitaria ambigua o borderline, i parametri morfologici che verranno presi in considerazione a favore di una diagnosi di melanoma piuttosto che di nevo saranno scelti e diversificati nel contesto di specifiche diagnosi differenziali.

Nei casi di maggiore complessità e in caso di diagnosi istologica incerta, sarà proposta una revisione collegiale interna della documentazione clinico-dermoscópica seguita da eventuale "second opinion" istopatologica, in quanto la "forza" del criterio clinico cresce al decrescere della "forza" dei criteri istologici.

Tuttavia in caso di persistenza di un quadro incerto, le proliferazioni intraepidermiche sottili saranno prudenzialmente gestite con una ri-escissione chirurgica (ampliamento dell'area di exeresi).



Più complessa è la gestione delle diagnosi di MELPTUMP. In questo caso la revisione della documentazione clinico-dermoscopica e istopatologica sarà finalizzata a ricondurre il MELTUMP ad una categoria di melanocitoma (tumore di Spitz atipico; tumore melanocitico a cellule dendritiche, tumore melanocitosimil-nevo profondo penetrante), che potrà quindi essere gestita con re-escissione chirurgica e follow-up clinico-strumentale.

In questo caso, in caso di persistenza di un quadro incerto, non resta che gestire il caso come per melanoma di pari spessore.

Nei pazienti con MELTUMP, di cui l'esempio più frequente è il tumore di Spitz atipico, la biopsia del linfonodo sentinella non dovrebbe essere presa in considerazione. Da una attenta revisione della letteratura, complessivamente, i pazienti con tumore di Spitz atipico hanno una prognosi favorevole. Diversi studi hanno evidenziato assenza di beneficio prognostico della biopsia del linfonodo sentinella in questi pazienti. La positività del linfonodo sentinella, infatti, non è risultata essere associata ad un outcome più favorevole. In relazione all'assenza di dati favorevoli sull'outcome e visti i possibili rischi legati alla procedura chirurgica, il rapporto rischio/beneficio per la biopsia del linfonodo sentinella è stimato sfavorevole.

Specialmente nella popolazione pediatrica, verrà eseguita una asportazione completa della lesione e attento follow-up clinico e radiologico.

Accanto alle categorie diagnostiche "borderline" appena descritte, Pusiol et al. hanno introdotto il concetto di THIMUMP (melanoma sottile di incerto potenziale maligno) che descrive un melanoma sottile (<1 mm) con regressione superiore al 75% della lesione, suggerendo in questi casi la re-escissione chirurgica e l'esecuzione del linfonodo sentinella.

Previa discussione in ambito multidisciplinare, la biopsia del linfonodo sentinella potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi selezionati nei quali, in virtù della particolare complessità diagnostica, non sia possibile escludere con certezza una diagnosi di melanoma, previa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici).

## 10. Consulenza genetica

La forma ereditaria di melanoma deve essere sospettata in presenza di uno o più dei seguenti criteri:

- due o più parenti con melanoma appartenenti allo stesso ramo parentale;
- due o più diagnosi di melanoma nella stessa persona (melanoma multiplo);
- parenti di primo o secondo grado con neoplasie correlate (tumore del pancreas);



- presenza in un membro della famiglia di una mutazione germinale in un gene predisponente al melanoma.

I pazienti che presentano i suddetti criteri clinici, saranno indirizzati al Centro Studi Tumori Eredo-Familiari presente presso il nostro Istituto.

In occasione della consulenza genetica, il medico genetista effettuerà un'accurata anamnesi oncologica familiare e personale e verificherà, per quanto possibile, le diagnosi riferite. Se sussistono i criteri per il sospetto di una specifica condizione di predisposizione oncologica geneticamente determinata, verrà richiesta l'indagine genetica specifica previa compilazione di consenso informato.

## 11. Consulenza psicologica

L'aspetto psicosociale fa parte degli standard di qualità nella cura del cancro e la sua gestione dovrebbe rientrare nella quotidiana pratica clinica.

Il PDTA Melanoma prevede un percorso di supporto psicologico, dalla fase di prima accoglienza fino al follow-up, in modo da garantire che le fragilità emotive del paziente trovino uno spazio di ascolto e di elaborazione psicologica. Un adeguato supporto psicologico può migliorare la compliance ai trattamenti e la qualità di vita del paziente.

Tutti i pazienti e i loro familiari vengono informati dall'equipe, circa la possibilità di usufruire in qualsiasi momento della consulenza psicologica.

Le modalità di invio al supporto psicologico sono le seguenti:

1. Nella fase di comunicazione della diagnosi, laddove emergano nel paziente particolari fragilità sul piano fisico, psicologico (difficoltà emotive, fragilità psichiche) o relazionale (mancanza di rete familiare supportiva, difficoltà con gli operatori sanitari), si consiglia un colloquio con lo psicologo, che stabilirà le modalità di presa in carico più adeguate.

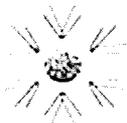
Obiettivo: consigliare il supporto psicologico ai pazienti più fragili.

2. Tra la comunicazione della diagnosi e le fasi successive garantire uno screening psicologico del paziente attraverso degli strumenti rapidi. I pazienti vengono sottoposti a screening per il distress periodicamente (ogni 6 mesi) e/o nei momenti in cui il rischio di sviluppare il distress è più alto (diagnosi, transizione da un trattamento all'altro, completamento del trattamento, modifica dello stato di malattia). Gli strumenti di screening, sono rappresentati da: il Termometro del Distress, o il PHQ-2.

Per i pazienti con punteggi più elevati di distress psicologico verrà effettuata una consulenza psicologica, avente lo scopo di valutare la necessità di intraprendere un percorso di supporto psicologico/psicoterapia.

Obiettivo: screening del distress psicologico a tutti i pazienti e invio dei più fragili (distress => 5) alla consulenza psicologica.

3. Dopo la valutazione psicologica iniziale, al paziente viene proposto un percorso di supporto psicologico/psicoterapia, che si svolgerà attraverso una serie di incontri con modalità e tempi da concordare con lo stesso e aventi lo scopo di favorire l'adattamento psicologico



alla malattia e al percorso terapeutico, di affrontare la sofferenza psicologica correlata alla malattia oncologica e sostenere il paziente nel percorso di cura. Le modalità e i tempi saranno concordati tra psicologo e paziente.

Obiettivo: si propone ai pazienti che valutano la possibilità di “presa in carico” e che aderiscono al percorso definito con lo psicologo/psicoterapeuta.

## 12. Timing, Struttura organizzativa e responsabilità

La responsabilità dell’attuazione delle attività descritte in questo PDTA è attribuita a tutte le figure professionali componenti il TM, secondo le proprie competenze professionali specifiche:

Attività operatore	Timing prestazione	Dermatologo	Chirurgo Plastico	Oncologo Medico	Anatomo Patologo	Radiologo	Radioterapista	Biologo molecolare	Radiologo interventista	Chirurgo generale	Oncologo genetista	Data Manager
Prima visita	7 giorni	R	R	R			R			R		
Asportazione neoformazione sospetta	30 giorni	R	R									
Esame istologico	15 giorni				R							
TAC stadiazione	30 giorni					R						
Ampliamento e studio del Linfonodo Sentinella	70 giorni		R									
Esame istologico **	40 giorni				R							
Linfoadenecto mia	30 giorni									R		
Studio mutazionale	10 giorni							R				
Visita oncologica per inizio terapia adiuvante	7 giorni			R								
Inizio terapia medica	7 giorni			R								
Visita radioterapica	7 giorni						R					
Inizio radioterapia	30 giorni						R					
Visita per biopsia	7 giorni								R			
Visita per counseling genetico	7 giorni							C			R	



\*giorni lavorativi; \*\* dall'asportazione; † tempi massimi dalla visita; per casi particolari sarà prevista una tempistica più breve.

R= responsabile C= coinvolto I= informato

## 13. Monitoraggio e valutazione del PDTA

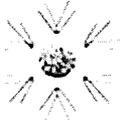
### 13.1 Periodicità di monitoraggio: annuale

### 13.2 Indicatori

Sono stati identificati alcuni indicatori (KPI - Key Performance Indicators) attraverso i quali viene monitorata l'attività del PDTA. Ciò al fine di verificare 1. se l'applicazione del PDTA stia producendo i risultati attesi; 2. se siano mantenute le caratteristiche di aderenza precedentemente definite, ovvero gli eventuali scostamenti (devianze) del percorso effettivamente attuato dall'organizzazione rispetto a quanto definito.

Gli indicatori sono definiti in base alle seguenti variabili:

- **Processo:** misurano il funzionamento operativo, in genere rispetto a tre dimensioni:
  - i volumi di produzione (prestazioni erogate, giornate di degenza, etc.);
  - la dotazione strutturale di capacità produttiva (personale, ore di apertura, posti letto, etc.);
  - la produttività come rapporto tra una dotazione strutturale (numero personale, posti letto, etc.) ed il volume di produzione.
- **Appropriatezza (clinica ed organizzativa):** misurano l'aderenza alle linee guida ed organizzative di riferimento, ovvero quanto un particolare intervento è sia efficace sia indicato per la persona che lo riceve (appropriatezza clinica diagnostica o terapeutica); misurano inoltre il grado con cui un intervento, che può essere più o meno appropriato dal punto di vista clinico e/o assistenziale, risulti essere il meno costoso e il più gradito da parte dell'utente (appropriatezza organizzativa, ad esempio al domicilio, in ambulatorio, in day-hospital, durante il ricovero).
- **Outcome (esito):** misurano il risultato che si ottiene in termini di salute, ovvero le variazioni dello stato di salute a livello del singolo individuo e della collettività e/o il gradimento dei servizi resi.
- **Equilibrio economico:** misurano l'impatto economico in termini di risorse economiche assorbite. Questo può essere rilevato a diversi livelli:



- a livello globale come costo delle risorse impiegate nell'erogazione del percorso (ad es. 100.000€/anno) al fine di verificare se l'investimento fatto dall'azienda per quel percorso è significativo (può anche essere confrontato nel tempo);
- a livello parziale come costo di singole fasi del processo (es. parte ospedaliera, territoriale, ambulatoriale);
- efficienza economica: confronto tra tariffe e costi sostenuti.

### **13.3.1 Indicatori:**

#### **Indicatori di outcome**

- Tempo di attesa tra inserimento in lista operatoria e intervento chirurgico;
- tempo di attesa tra intervento chirurgico e referto istologico (tempo di diagnosi).

#### **Indicatori di processo:**

- tempo chirurgico di attesa tra referto del primo intervento e data secondo intervento (tempo per allargamento/biopsia del linfonodo sentinella);
- proporzione dei casi di melanoma invasivo <0,8 mm sul totale dei casi incidenti;
- proporzione di pazienti con linfonodo sentinella positivo sul totale dei casi che eseguono la biopsia del linfonodo sentinella.

#### **Indicatori di appropriatezza:**

- proporzione dei casi di linfonodo sentinella positivo con indicazione delle dimensioni delle micrometastasi nel referto;
- percentuale di pazienti con presenza della mutazione di BRAF sul totale delle ricerche mutazionali effettuate.

#### **Indicatori di equilibrio economico:**

- Proporzioni dei casi di pazienti affetti da melanoma e afferenti da altre regioni d'Italia.

### **13.3 Monitoraggio**

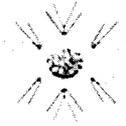


TIPOLOGIA INDICATORE	INDICATORE	N/D	FONTE DATI	FREQUENZA RILEVAZIONE	RESPONSABILE RILEVAZIONE	CRITERI DI ACCETTABILITÀ/TARGET
OUTCOME	Tempo di attesa tra inserimento in lista operatoria e intervento chirurgico		Cartelle cliniche	ANNUALE	INSERIRE NOME O FUNZIONE	30 GIORNI
OUTCOME	Tempo di attesa tra intervento chirurgico e referto istologico (tempo di diagnosi)		Cartelle cliniche - Servizio d'istologia	ANNUALE	INSERIRE NOME O FUNZIONE	15 GIORNI
PROCESSO	Tempo chirurgico di attesa fra referto del primo intervento e data secondo intervento (tempo per allargamento/biopsia del linfonodo sentinella)		Cartelle cliniche - Servizio d'istologia	ANNUALE	INSERIRE NOME O FUNZIONE	42 GIORNI
PROCESSO	Proporzione dei casi di melanoma <0,8 mm sul totale dei casi incidenti		Servizio d'istologia	ANNUALE	INSERIRE NOME O FUNZIONE	>50%
PROCESSO	Proporzione di pazienti con linfonodo sentinella positivo sul totale dei casi che eseguono la biopsia del linfonodo sentinella		Servizio d'istologia	ANNUALE	INSERIRE NOME O FUNZIONE	10%
APPROPRIATEZZA	Proporzione dei casi di linfonodo sentinella positivo con indicazione delle dimensioni delle micrometastasi nel referto		Servizio d'istologia	ANNUALE	INSERIRE NOME O FUNZIONE	100%
APPROPRIATEZZA	Percentuale di melanomi con presenza della mutazione di BRAF sul totale delle ricerche mutazionali effettuate		Servizio d'istologia - Servizi informatici dell'IDI	ANNUALE	INSERIRE NOME O FUNZIONE	>45%
EQUILIBRIO ECONOMICO	Proporzione dei casi di pazienti affetti da melanoma e afferenti da altre regioni d'Italia		Servizi informatici dell'IDI	ANNUALE	INSERIRE NOME O FUNZIONE	3%

Il responsabile del monitoraggio dei KPI è responsabile anche delle altre informazioni derivanti e della valutazione delle prestazioni e dell'efficacia del sistema di controllo (non conformità, azioni correttive, reclami, soddisfazione pazienti, risultati dall'audit clinico, etc.) e di tutte le informazioni derivanti e della valutazione delle prestazioni e dell'efficacia del sistema di controllo.

### 13.4 Audit Clinico

L'Audit clinico per la valutazione dei requisiti espressi verrà effettuato con cadenza annuale attingendo i dati dalle cartelle cliniche, dal Servizio d'istologia e dai Servizi informatici dell'Istituto Tumori. La ripetizione dell'audit con cadenza annuale consentirà di verificare il mantenimento dello



standard di cura e valutarne l'andamento negli anni. Le responsabilità di pianificazione, reporting ed eventuali azioni correttive sono quelle sovraindicate.

#### 14. Quadro normativo di riferimento e Bibliografia essenziale

1. AIRTUM: [www.ariatum.it](#)
2. Melanoma Skin Cancer Stages. AJCC 8° edizione The American Cancer Society. Pagina web 2020.
3. Linee guida AIOM 2020, Pagina web AIOM 2021
4. Linee guida NCCN 2020. Pagina web NCCN 2021
5. Lallas A, Kyrgidis A, Ferrara G, et al. Atypical Spitz Tumours and sentinel lymph node biopsy: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014 Apr;15(4): e178-83
6. Roncati L, Pisciole F, Pusiol T. SAMPUS, MELTUMP and THIMUMP –Diagnostic Categories Characterized by Uncertain Biological Behavior. *Klin Onkol Summer* 2017;30(3):221-223.
7. Luke JJ. Comprehensive Clinical Trial Data Summation for BRAF-MEK Inhibition and Checkpoint Immunotherapy in Metastatic Melanoma. *Oncologist*. 2019.
8. Ascierto PA, Borgognoni L, Botti G, Guida M, Marchetti P, Mocellin S, Muto P, Palmieri G, Patuzzo R, Quaglino P, Stanganelli I, Caracò C. Correction to: New paradigm for stage III melanoma: from surgery to adjuvant treatment. *J Transl Med*. 2019 Sep 18;17(1):315.
9. Leachman SA et al. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017 Mar;36(1):77-90. doi: 10.1007/s10555-017-9661-5.
10. Institute of Medicine (IOM). (2008). *Cancer care for the whole patient: Meeting psychosocial health needs*. Nancy E. Adler and Ann E. K. Page, eds. Washington, DC: The National Academies Press.
11. Howell, D., Currie, S., Mayo, S., Jones, G., Boyle, M., Hack, T., Green, E., Hoffman, L., Simpson, J., Collacutt, V., McLeod, D., and Digout, C. *A Pan-Canadian Clinical Practice Guideline: Assessment of Psychosocial Health Care Needs of the Adult Cancer Patient*, Toronto: Canadian Partnership Against Cancer (Cancer Journey Action Group) and the Canadian Association of Psychosocial Oncology, May 2009.
12. National Institute for Clinical Evidence (NICE). (2004). *Improving supportive and palliative care for adults with cancer: Executive summary*. London.
13. Riba, Michelle B et al. "Distress Management, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN* vol. 17,10 (2019): 1229-1249. doi:10.6004/jnccn.2019.0048
14. Mitchell AJ. Short screening tools for cancer-related distress: a review and diagnostic validity meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:487–494



15. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW (2003) The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med Care* 41:1284-1292.