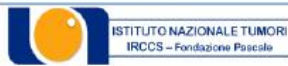




RETE ONCOLOGICA  
**CAMPANA**

# Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) Del Melanoma Coroidale

**Edizione 2020**



ISTITUTO NAZIONALE TUMORI  
IRCCS - Fondazione Pascale



**Antonio Cardarelli**  
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE



Azienda Ospedaliera Universitaria  
Scienze Universit  degli Studi di Napoli



**SAN GIUSEPPE MOSCATI - AVELLINO**  
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE



Azienda Ospedaliera Universitaria  
OO.RR. San Giovanni di Dio  
e Ruggi d'Aragona  
SALERNO



Azienda Ospedaliera  
di Caserta  
Santa Anna  
e San Sebastiano  
di rilievo nazionale  
in alta specializzazione



OSPEDALI DEI COLLI  
MONALI - COTUGNO - C.T.O.  
"AZIENDA OSPEDALIERA  
SPECIALISTICA DEI COLLI"  
Monali - Cotugno - C.T.O.



Azienda Ospedaliera  
G. Rummo - Benevento



Azienda  
Ospedaliera  
Universitaria  
**Federico II**  
integrata con il Centro Sanitario Regionale



Ospedale del mare  
a lavoro per la tua salute

In tabella 1 sono riportate le figure professionali ed Unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del **GOM** melanoma oculare.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica/Oculistica
	Case Manager	Identificato nell'ambito del GOM
	Volontari (se presenti)	Servizio civile - altre associazioni
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Oculisti	UOC Oculistica
ASSISTENZA  <i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i>	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Oculisti	UOC Oculistica
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Psiconcologi	Ambulatorio
	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete	Day Hospital
	Formativa)	Ricovero Ordinario
	Personale infermieristico	
	Farmacisti	Farmacia
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
	Personale Dedicato	UOC Oncologia Medica UOC Oculistica UOC Anatomia Patologica UOC Radioterapia UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Terapie Palliative

## **PERCORSO PER SEGMENTAZIONE**

- Percorso per segmentazione nella fase diagnostica iniziale
- Percorso terapeutico per persone con neoplasia accertata
- Follow-up

## **PERCORSO PER SEGMENTAZIONE NELLA FASE DIAGNOSTICA INIZIALE**

### **VISITA OCULISTICA ONCOLOGICA**

Visita effettuata da un oculista oncologo esperto, in un centro di oncologia oculare attrezzato con ecografo A-B scan, tomografia a coerenza ottica, funduscamera con sistema di archiviazione delle immagini digitale, sistema di acquisizione e archiviazione digitale per angiografia con fluoresceina o verde di indocianina.

### **FATTORI DI RISCHIO**

Non è definito il numero di fattori di rischio necessario a decidere già in prima istanza per il trattamento. Tale decisione è lasciata all'oculista oncologo di provata esperienza.

A seguire un elenco di fattori di rischio di trasformazione di un nevo coroideale in melanoma. Modificata da Shields CL et al, Arch Ophthalmol 2009;127:981-7.

	Hazard Ratio (95% CI)
Spessore della lesione >2 mm	2.09 (1.48-2.94)
Distacco sieroso retinico presente	3.16 (1.53-6.57)
Ridotta acuità visiva	1.67 (1.08-2.57)
Fotopsie	2.34 (1.37-4.00)
Distanza dal nervo ottico <3mm	1.82 (1.26-2.62)
Presenza pigmento arancio	2.75 (1.88-4.01)
Escavazione coroideale o riflettività interna bassa all'ecografia	2.92 (2.05-4.14)
Assenza di aloni perilesionale	6.48 (1.59-26.34)

### **COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI**

E' diritto del paziente essere informato sulla diagnosi.

Nel contesto del PDTA la comunicazione sulla positività della diagnosi di melanoma coroideale dovrebbe essere effettuata dallo specialista che ha in carico il paziente.

Il medesimo referente, costituisce il punto d'accesso alla rete oncologica, e si fa carico della richiesta degli esami di stadiazione per il tumore, oltre che attivare il percorso secondo il PDTA condiviso.

## **PERCORSO TERAPEUTICO PER PERSONE CON NEOPLASIA ACCERTATA**

### **STADIAZIONE**

Non esiste un protocollo di stadiazione condiviso a livello internazionale o di provata superiorità. Considerando che più del 95% delle metastasi da melanoma coroideale si localizzano a livello epatico, e che quando sono presenti anche in altri siti sostanzialmente sono sempre accompagnate da localizzazioni epatiche sincrone, la stadiazione più seguita dai maggiori centri comprende: ecografia epatica ed analisi della funzionalità epatica. Tuttavia, in caso di metastasi epatiche, è indicato eseguire una TAC del torace e dell'addome. Si tenga presente che la malattia metastatica è presente in meno del 2% dei pazienti alla diagnosi.

La classificazione del melanoma coroideale più seguita è la classificazione TNM, proposta dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC), riportata di seguito:

<p>T4: le dimensioni del tumore sono: maggiori di 15 mm di spessore e qualsiasi misura di diametro, o maggior di 18 mm di diametro e qualsiasi misura di spessore, o comprese tra 12.1 e 15.0 mm di spessore e tra 15.1 e 18 mm di diametro</p> <p>T4a: il tumore è un T4 di dimensioni e non interessa il corpo ciliare né cresce all'esterno del bulbo oculare T4b: il tumore è un T4 di dimensioni e interessa il corpo ciliare T4c: il tumore è un T4 di dimensioni e non interessa il corpo ciliare ma cresce all'esterno del bulbo oculare. La parte di tumore che cresce all'esterno del bulbo oculare è inferiore o uguale a 5mm T4d: il tumore è un T4 di dimensioni e sia interessa il corpo ciliare sia cresce all'esterno del bulbo oculare. La parte di tumore che cresce all'esterno del bulbo oculare è inferiore o uguale a 5mm T4e: il tumore si estende al di fuori del bulbo oculare, con la parte del tumore che interessa l'esterno del bulbo oculare maggiore di 5 mm di diametro. Il tumore può essere di qualsiasi dimensione.</p> <p><b>CATEGORIE N PER IL MELANOMA DELL'IRIDE, DEL CORPO CILIARE E DELLA COROIDE</b> NX: i linfonodi non possono essere valutati N0: il tumore non si è diffuso ai linfonodi vicini N1: il tumore si è diffuso ai linfonodi vicini</p> <p><b>CATEGORIE M PER IL MELANOMA DELL'IRIDE, DEL CORPO CILIARE E DELLA COROIDE</b> M0: il tumore non si è diffuso alle parti distali del corpo M1: il tumore si è diffuso alle parti distali del corpo M1a: la più grande area di diffusione del tumore è inferiore o uguale a 3 cm di diametro M1b: la più grande area di diffusione del tumore è compresa tra 3.1 e 8 cm di diametro M1c: la più grande area di diffusione del tumore è uguale o superiore a 8 cm di diametro</p>
---

### **LESIONE TRATTABILE CONSERVATIVAMENTE**

Le definizioni di lesioni trattabili conservativamente è riportata dalle linee guida dell'American Brachytherapy Society. In particolare, sono esclusi dalla brachiterapia tumori con estrinsecazione extraoculare massiva (T4e), e tumori in occhi ciechi e dolenti.

### **TERAPIA CONSERVATIVA**

Le terapie conservative utilizzate nel trattamento del melanoma coroideale sono: brachiterapia, protonterapia, radioterapia stereotassica. In caso di ricorso a terapie radianti alternative si rimanda alla letteratura specifica.

### **TERAPIA DEL TUMORE PRIMITIVO**

Il trattamento della malattia confinata alla coroide dipende dall'estensione locale della malattia secondo il sistema classificativo proposto dal COMS.

Le tecniche maggiormente impiegate riguardano l'enucleazione chirurgica, il trattamento radiante attraverso differenti tecniche e le terapie conservative non chirurgiche e non radianti (fotocoagulazione, termoterapia transpupillare) riservate a casi rari e selezionati.

## **TRATTAMENTO DEL TUMORE DI PICCOLE DIMENSIONI**

Per tumori di piccole dimensioni è possibile adottare una strategia di attenta osservazione attraverso un follow-up ultrasonografico da ripetersi ogni 3 mesi, in particolare nei soggetti asintomatici ed anziani e riservare un trattamento locale qualora si osservasse una rapida crescita tumorale o alla comparsa di segni/sintomi quali l'invasione del nervo ottico o della sclera. In alternativa, può essere adottata una terapia locale come ad esempio la fotocoagulazione o la termoterapia transpupillare o la resezione locale.

## **TRATTAMENTO DEL TUMORE DI MEDIE DIMENSIONI**

Per i tumori di medie dimensioni attualmente viene sempre più proposta la brachiterapia con placche episclerali allo Iodio 125. Tale scelta deriva dall'analisi di uno studio randomizzato (con performance e detection bias per ovvi motivi di trattamenti diversi) che ha confrontato la brachiterapia con Iodio 125 rispetto all'enucleazione. La sopravvivenza a 5 anni si è dimostrata equivalente (82% vs 81% in favore della brachiterapia) così come la percentuale di soggetti che hanno sviluppato malattia metastatica a 5 anni (9% vs 11%). Il 12% dei pazienti trattati con brachiterapia ha dovuto essere sottoposto a successiva enucleazione. Il trattamento conservativo ha permesso di conservare il globo oculare nella maggioranza dei pazienti trattati, oltre a mantenere un'acuità visiva soddisfacente in circa il 50% dei casi.

L'uso della terapia protonica con l'impiego di fotoni o elio ha portato a risultati analoghi con percentuali di controllo locale pari al 90-95%, ricadute a distanza in circa il 20% dei soggetti ed il 10-20% dei soggetti trattati con enucleazione di salvataggio (217, 218). Questi risultati non sono stati ancora confrontati in uno studio randomizzato di confronto verso la sola enucleazione e le conclusioni derivano da considerazioni retrospettive.

## **TRATTAMENTO DEL TUMORE DI GRANDI DIMENSIONI**

Generalmente i tumori di grandi dimensioni si giovano dell'enucleazione come unico intervento dotato di intento curativo. Alcuni studi hanno osservato una fattibilità della brachiterapia con placche episclerali allo Iodio 125 in questi casi, anche se tale approccio dovrebbe essere considerato una seconda scelta. Non sembra avere alcun tipo di impatto l'impiego di radioterapia orbitale pre-enucleazione. Le nuove tecniche di radioterapia stereotassica e radiochirurgia dovrebbero essere impiegate all'interno di studi clinici controllati.

## **VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM)**

Il gruppo multidisciplinare deve essere composto come minimo dalle seguenti professionalità: oculista oncologo, radiologo, radiologo interventista, oncologo medico, radioterapista e case-manager. Il case-manager garantisce il rispetto delle tempistiche pianificate/previste nel PDTA in tutte le varie fasi della malattia, ed è punto di riferimento per il paziente. Opzionali la presenza di un chirurgo oncologo e di un chirurgo plastico.

Il meeting è il momento in cui avviene la discussione multidisciplinare dei casi clinici riferiti dai diversi centri della ROC, con l'intento di definire la diagnosi e lo stadio della malattia, cui segue la formulazione della strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico, sulle terapie oncologiche sistemiche con valutazione della relativa risposta, sugli approcci riabilitativi, cure simultanee, di supporto e di follow-up, in rapporto a linee guida condivise. Il team fornisce inoltre secondi pareri su richiesta dei medici curanti.

La valutazione multidisciplinare dei casi complessi può essere condotta anche per via telematica.

## CHIRURGIA/TRATTAMENTO LOCOREGIONALE

Non esiste un protocollo terapeutico di provata superiorità per pazienti con malattia metastatica limitata al fegato condiviso a livello internazionale .

In linea generale quando la metastasi è unica e resecabile, si consiglia il trattamento chirurgico, mentre in caso di metastasi non resecabili o multiple può essere indicato il ricorso ad un trattamento locoregionale.

Va sempre valutata come opzione, quando disponibile, la proposta di partecipazione a uno studio clinico.

## TERAPIA MEDICA

Nel caso di metastasi a distanza diffuse il trattamento prevede l'uso di immunoterapia (combinazione ipilimumab/nivolumab, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab), in particolare nei casi che non necessitino di terapia cortisonica continuativa. Il trattamento con chemioterapia trova oggi indicazione solo dopo fallimento dell'immunoterapia. Le opzioni di trattamento prevedono l'utilizzo di dacarbazina, temozolomide o fotemustina oppure in casi selezionati di regimi polichemioterapici.

<b>Dacarbazina</b> 250 mg/m <sup>2</sup> /die ev g 1-5 ogni 3 settimane 1000 mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 3 settimane
<b>Temozolomide</b> Temozolomide 200mg/m <sup>2</sup> 7die po g1-5 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
<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
<b>Nivolumab</b> 3 mg/Kg ev g1 ogni 2 settimane oppure 240 mg ev g1 ogni 2 settimane oppure 480 mg ev g1 ogni 4 settimane
<b>Pembrolizumab</b> 2 mg/Kg ev g1 ogni 3 settimane oppure 200 mg ev g1 ogni 3 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

## 3.7 VALUTAZIONE CURE SIMULTANEE

In presenza di una malattia avanzata l'approccio si concretizza con due modalità di intervento rivolti alla persona malata ed al suo nucleo familiare.

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 meningeo, deficit neurologici, denutrizione, colonizzazione cutanea, distress psicologico).

- necessità di cure continuative

Dal punto di vista organizzativo, ove possibile, si raccomanda l'attivazione di un ambulatorio di cure simultanee all'interno del Dipartimento Oncologico, a cui afferisce il paziente. Il team di cure simultanee è costituito da:

- medico palliativista
- oncologo medico
- psicologo
- infermiere (che funge da case-manager),
- nutrizionista

L'attivazione degli ambulatori di cure simultanee facilita il graduale passaggio dalle terapie attive alle cure palliative, evitando il ritardo della presa in carico a domicilio e garantendo il più appropriato setting di cura per i malati in fase avanzata-terminale di malattia.

Gli incontri hanno l'obiettivo di evidenziare i bisogni del paziente, condividere gli strumenti per una corretta valutazione del dolore e degli altri sintomi, condividere all'interno della rete le informazioni sul paziente e le successive decisioni. Il database così ottenuto potrà costituire l'elemento di valutazione del numero di pazienti proposti per le cure simultanee, dell'unità operativa di afferenza dei pazienti, delle caratteristiche dei pazienti, le decisioni prese e l'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso successivo, compresi gli accessi al PS. Come da normativa regionale, la continuità delle cure al domicilio e nelle residenze protette previste deve essere garantito dalla rete territoriale delle cure palliative. La decisione di sospendere le terapie antitumorali è una competenza dell'oncologo.

## **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 chemioterapico entro 30 giorni dal decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente.

## **FOLLOW-UP**

Non esiste un protocollo di follow-up condiviso a livello internazionale per lesioni coroideali pigmentate con fattori di rischio intermedio. Alcune raccomandazioni sono riportate nelle linee guida dell'American Brachytherapy Society.

In caso di documentata crescita dimensionale della lesione o comparsa di nuovi fattori di rischio o peggioramento delle caratteristiche cliniche dei fattori di rischio presenti si determina la diagnosi di melanoma coroideale.

## **FOLLOW-UP POST CHIRURGIA**

Lo schema di follow-up sistemico più seguito dai maggiori centri comprende:

- visita oculistica oncologica, associata a monitoraggio ecografico della lesione, il mese successivo al trattamento, ogni sei mesi per i primi sei anni, e annualmente fino alla scadenza del decimo anno.
- Ecografia epatica ogni 6 mesi e TAC, ogni 12 mesi, fino alla scadenza del decimo anno. Ulteriori esami diagnostici (RMN, TAC, PET, etc.) solo in caso di necessità sulla scorta dell'esame clinico.
- Melanoma oculare stadio IV. Controllo TAC ogni 3 mesi per i primi 2 anni, quindi semestrale fino al 5 anno. Successivamente, il controllo TAC va effettuato ogni 12 mesi dal 6° al 10° anno. Opzionale RMN encefalica ogni 12 mesi. Ulteriori esami diagnostici (RMN, TAC, PET, etc.) solo in caso di necessità sulla scorta dell'esame clinico.



## **TEMPI DI PRESA IN CARICO**

Un aspetto determinante del PDTA è la definizione della tempistica con cui saranno effettuate le procedure previste dal protocollo diagnostico assistenziale. I singoli centri partecipanti alla rete rendono disponibile un contatto telefonico e/o telematico diretto cui il Cittadino può fare riferimento. L'accesso ad un centro di II livello per la Presa in Carico da parte del GOM specialistico di patologia potrà avvenire pertanto su iniziativa del proprio MMG o di altro medico specialista.

**La prima visita** richiesta per un paziente con diagnosi di certezza cito/istologica di melanoma corioideale verrà erogata presso la struttura entro 7 giorni lavorativi. Entro ulteriori 21 giorni dalla prima visita, deve essere completata **la procedura chirurgica e/o stadiazione**. Qualora una diagnosi di certezza cito/istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, la procedura diagnostico-terapeutica dovrà essere attuata entro 21 giorni successivi all'atto della Presa in Carico. **Il referto cito/istologico** dovrà essere reso disponibile entro 14 giorni dall'intervento. Se la procedura diagnostica è condotta internamente al centro di II livello, sarà cura dell'infermiere Case Manager designato dal GOM specialistico di patologia prenotare entro 7 giorni dalla disponibilità dell'esame citologico/istologico una nuova visita per la definizione del successivo percorso di cura o follow-up.

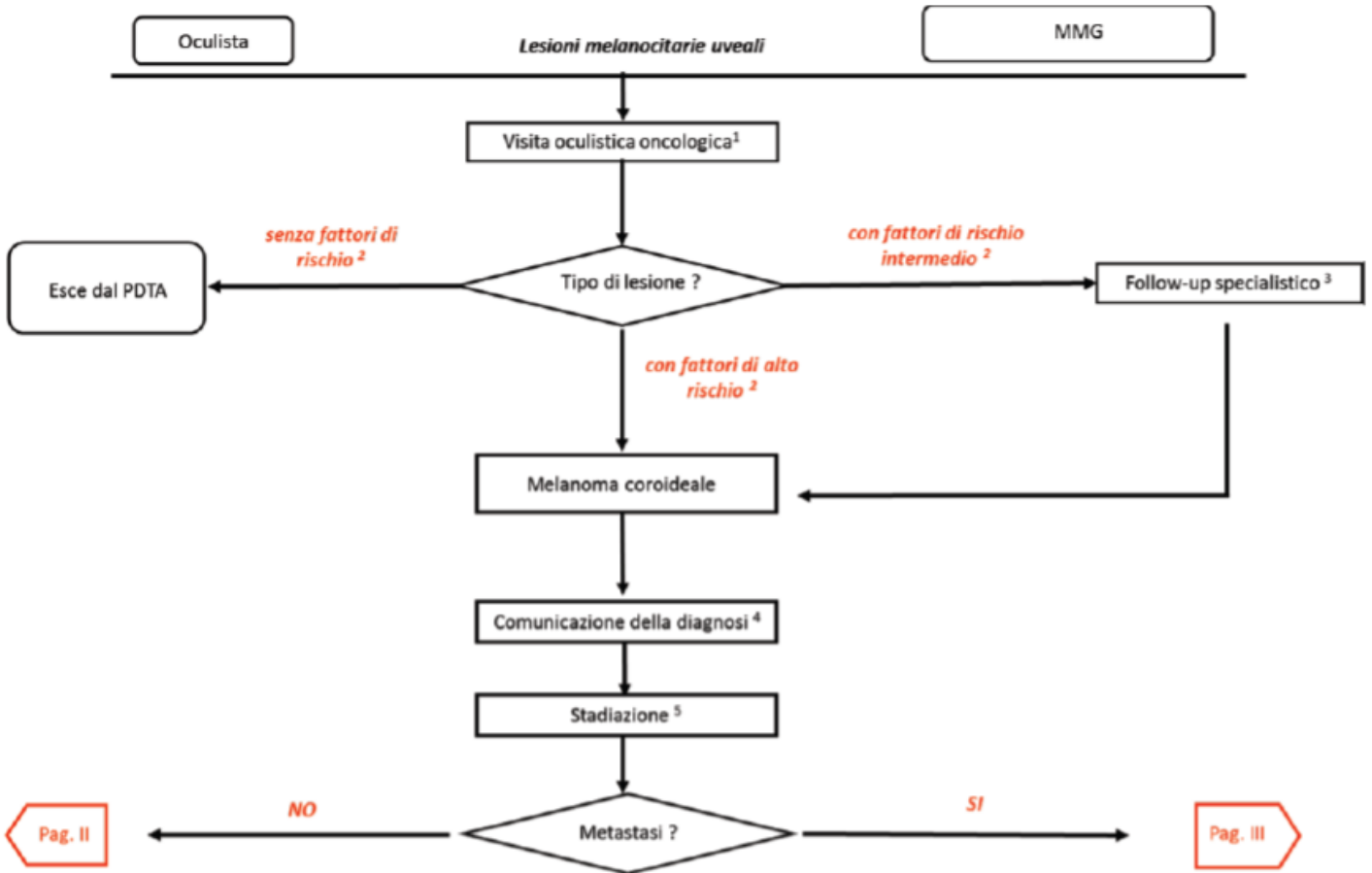
In assenza di Case Manager se ne occuperà un medico specialista coinvolto nel GOM. Nel caso in cui la procedura sia condotta in un centro esterno, sarà cura del paziente o del MMG o di altro specialista di riferimento prenotare una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni lavorativi. Al completamento della fase diagnostica-stadiativa il GOM della struttura definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno la struttura farà riferimento alla Rete per una second opinion.

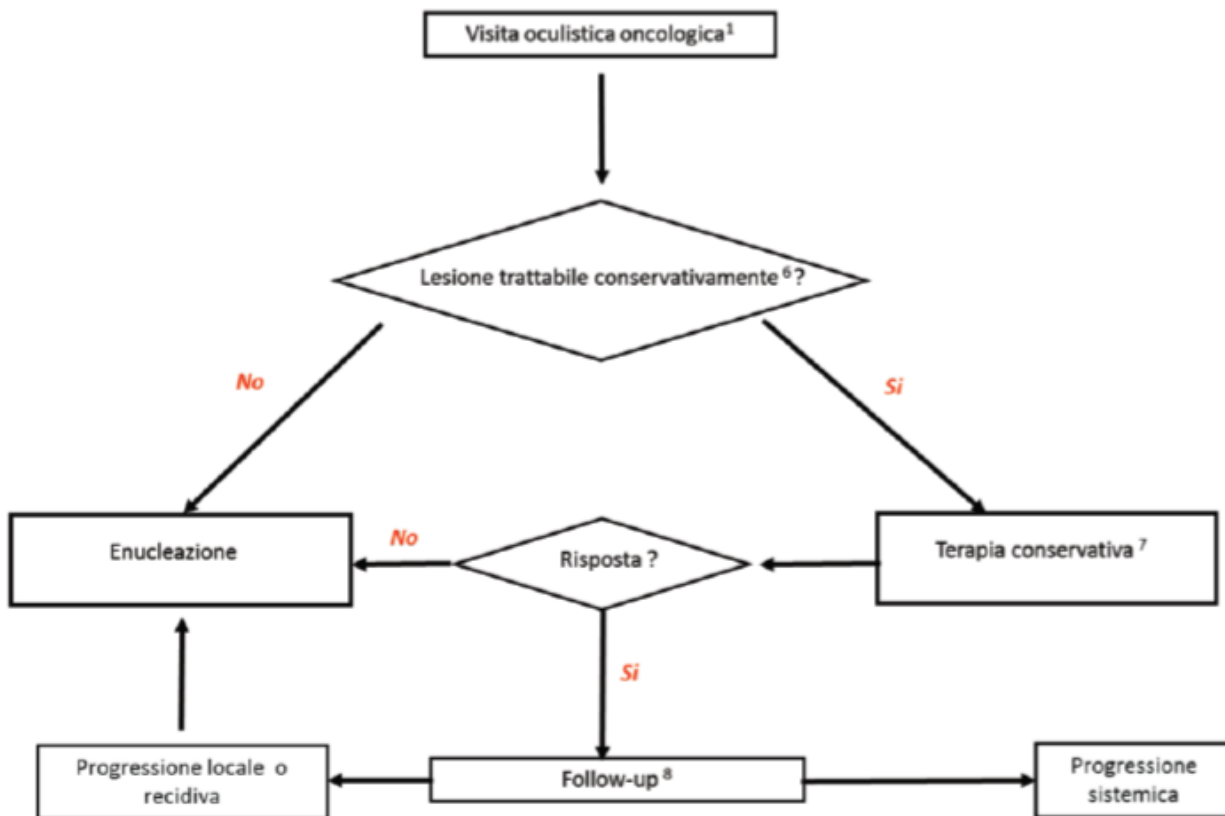
Se l'intervento è stato eseguito internamente al centro di II livello, sarà cura dell'infermiere Case Manager designato dal GOM specialistico di patologia prenotare al momento della disponibilità dell'esame citologico/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up. In assenza di Case Manager se ne occuperà un medico specialista coinvolto nel GOM patologia-specifico.

L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica o procedure radioterapiche prevista dovrà avvenire in tempi compatibili con quanto previsto dalle più aggiornate linee guida di settore, a seconda del setting di patologia. La rete prenderà in carico anche pazienti già sottoposti ad intervento chirurgico presso altre strutture sanitarie non ad essa aderenti; in tal caso il paziente viene comunque preso in carico ed entro 7 giorni dal contatto viene programmata la prima visita presso un GOM della Rete.

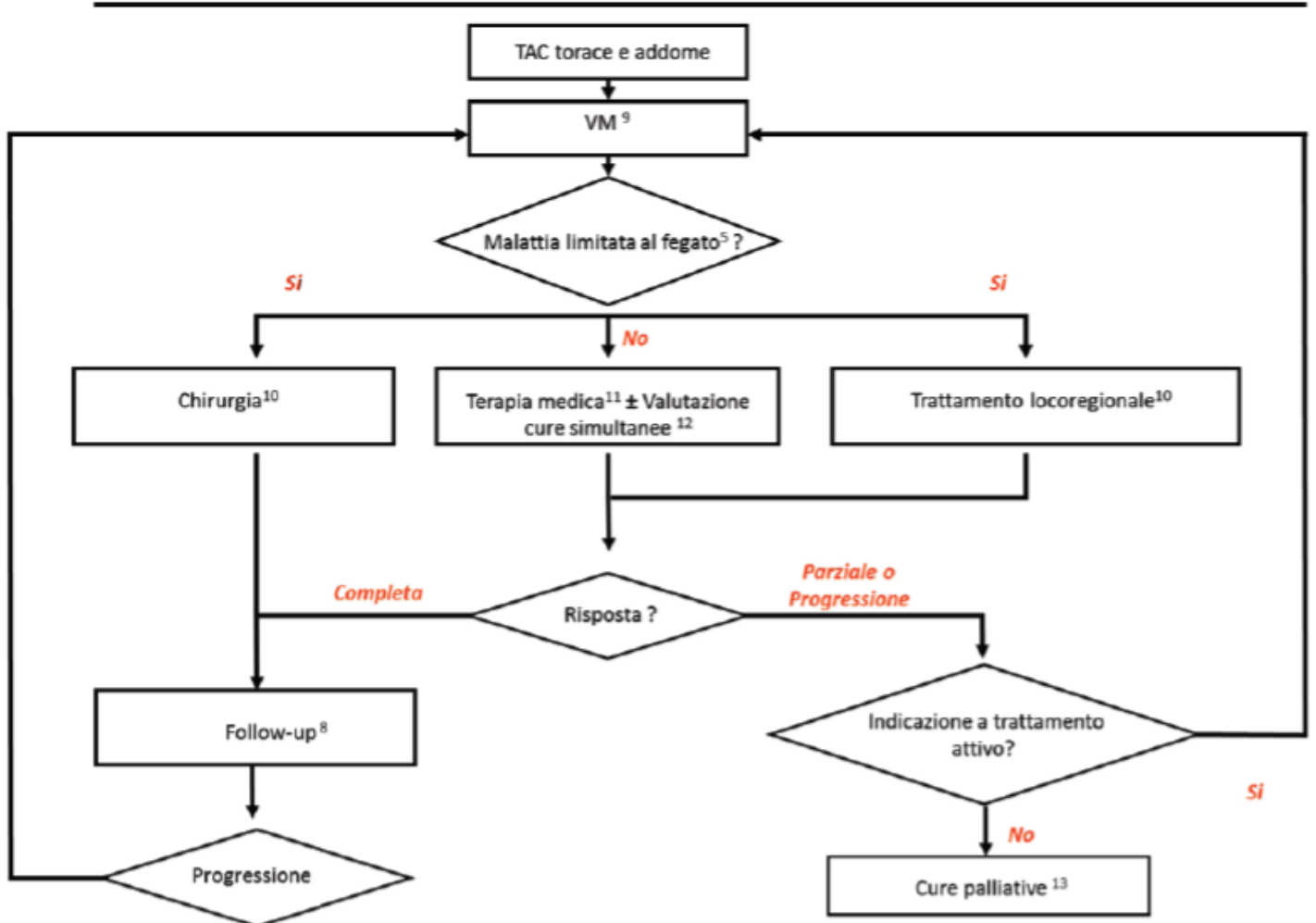
Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali.

**MAPPE**





Metastasi a distanza



## Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	P Ascierio V Montesarchio, S Pepe, R Pacelli
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche a cura:	M. Fusco: Coordinamento registri Tumori della Campania
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM, CIPOMO con coordinamento della revisione da parte di C Savastano, G Colantuoni

Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA

PDTA Melanoma corioide	<ul style="list-style-type: none"><li>- si suggerisce, di inserire nell'ambito accoglienza le associazioni di volontariato per armonizzare tutti i pdta</li><li>- si suggerisce di inserire chiari riferimenti operativi alle azioni previste dal DL 22 del 2017 sul DAT</li><li>-</li></ul>
------------------------	--