

# Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) Del Melanoma Cutaneo e delle Mucose

Edizione 2020

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.

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

## **Brevi note epidemiologiche**

### **Fattori di rischio**

Il rischio di insorgenza del melanoma cutaneo è legato a fattori genetici, fenotipici, ambientali e professionali, sia che essi agiscano in modo separato che associato tra loro. Tra i fattori genetici e fenotipici responsabili del 10-15% dei melanomi cutanei si annoverano il fototipo cutaneo chiaro, il numero totale di nevi e in particolare di nevi displastici, la storia familiare di melanoma per la quale è stata invocata la mutazione ereditaria di un gene oncosoppressore (CDKN2A) e di una lunga serie di alterazioni genetiche determinanti una minor attività dei fattori oncosoppressori legati al gene RB o legati alla produzione di melanina (recettore della melanocortina, alterazioni del gene della tirosinasi). Anche gli stati di immunodeficienza costituiscono un fattore di rischio personale.

Il più importante fattore di rischio ambientale è stato identificato nell'esposizione a raggi UV sia in rapporto alle dosi assorbite, sia al tipo di esposizione (intermittente più che cronica) e anche all'età (a maggior rischio l'età infantile e adolescenziale) con rischio marcatamente maggiore nei casi di sussistenza e interazione di tutti questi fattori.

Tra le sorgenti di raggi UV legate allo sviluppo di melanoma sono da ricordare le fonti artificiali di raggi

UV quali lampade e/o lettini per l'abbronzatura, indicati dalla IARC quali cancerogeni per l'uomo (soprattutto al di sotto dei 30 anni di età).

Tra i fattori di rischio professionale sono da ricordare i prodotti chimici usati in agricoltura, associati a sviluppo di melanoma acrale, che si sommano ai rischi di esposizione ad UV degli agricoltori. L'alterazione dello strato di ozono atmosferico ha concorso negli ultimi anni ad un aumento di irradiazione UV ed, in prospettiva, si stima che tale fattore assuma sempre più un ruolo maggiore in relazione ai gas dannosi rilasciati in atmosfera.

### **Incidenza**

Il numero di nuovi casi annui di melanoma della cute in Italia è 18 per 100.000 maschi e 14,8 per 100.000 donne<sup>1</sup> con un numero di melanomi atteso nel 2019 di 12.300 casi (6.700 uomini e 5.600

---

<sup>1</sup> Dati AIRTUM 2009/2013 - tasso standardizzato su popolazione europea 2013.

donne). La Campania presenta un tasso di incidenza di 13,8 per 100.000 negli uomini e 12,5 per 100.000 nelle donne<sup>2</sup>, con un numero di 1.040 nuovi casi attesi nel 2019 (502 uomini e 538 donne).

Sia in Italia che in Campania l'andamento temporale<sup>3</sup> è in incremento sia negli uomini che nelle donne, con un aumento annuo del 3,4 % negli uomini e 2,8 % nelle donne in Italia e del 1,32% negli uomini e del 4,4% nelle donne in Campania; tutti i valori delle variazioni percentuali annue indicate sono statisticamente significativi.

### **Mortalità**

Il tasso annuo di mortalità è in Italia di 3,8 per 100.000 nei maschi e di 2,2 per 100.000 nelle donne<sup>1</sup> ed un numero di decessi rilevato nel 2015 di 1.951 (1.140 maschi e 811 donne); in Campania il tasso annuo di mortalità è di 3,6 per 100.000 nei maschi e di 2,4 per 100.000 nelle donne<sup>1</sup> con un numero di decessi rilevato nel 2015 di 155 (85 maschi e 70 donne). In Italia l'andamento della mortalità<sup>3</sup> nel periodo 2003/2014 non ha subito variazioni significative, mentre nello stesso periodo il trend di mortalità ha mostrato un decremento in Campania con una variazione annua di -2,4% negli uomini (statisticamente significativa) e -1,3% nelle donne (statisticamente non significativa).

### **Sopravvivenza**

La sopravvivenza in Italia per melanoma della cute<sup>4</sup> a 5 anni dalla diagnosi è pari all'85% negli uomini ed all'89% nelle donne; in Campania la sopravvivenza a cinque anni è pari al 78% nei maschi e 84% nelle donne. Esiste un forte gradiente per età, con un sopravvivenza nettamente migliore nei pazienti giovani (15-44 anni) rispetto ai pazienti anziani (75+).

### **Percorsi diagnostico clinici dei pazienti residenti in Regione Campania**

Nel triennio 2016/2018 sono state trattate chirurgicamente per melanoma della cute 2.231 pazienti<sup>5</sup> residenti in Campania; di questi 2.061 (92,4% della casistica) sono stati trattati in 71 diverse strutture regionali di diagnosi e cura e 170 (7,6 % della casistica) sono stati trattati in ulteriori 48 diverse strutture extraregionali. La Rete Oncologica Regionale ha identificato soltanto 8 strutture

---

<sup>2</sup> Dati Registro Tumori Regione Campania - tasso standardizzato su popolazione europea 2013.

<sup>3</sup> I Tumori in Italia – Trend 2003/2014 – AIRTUM 2019

<sup>4</sup> La sopravvivenza per cancro in Italia – dati Airtum 2016

<sup>5</sup> Razionale scientifico Rete Oncologica Regione Campania – DCA 58 del 04/07/2019

regionali abilitate ad entrare in Rete per la chirurgia dei melanomi della cute. (vedi mappa regionale)

### **PERCORSO PER SEGMENTAZIONE**

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

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

#### **MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG)**

Il Medico di Medicina Generale (MMG) invia il soggetto allo Specialista (Dermatologo); l'invio può avvenire anche da uno specialista che opera all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Indicazioni ad eseguire la visita dermatologica con dermatoscopia sono il riscontro di una lesione clinicamente sospetta ed evidenziata con i criteri dell'ABCDE (A=asimmetria, B=bordi irregolari, C=colore disomogeneo, D=dimensioni >6mm, E=evoluzione) oppure la presenza di nevi associata a fattori di rischio (storia personale o familiare di melanoma, nevi multipli, numerosi e/o clinicamente atipici, fototipo chiaro, scottature in età infantile).

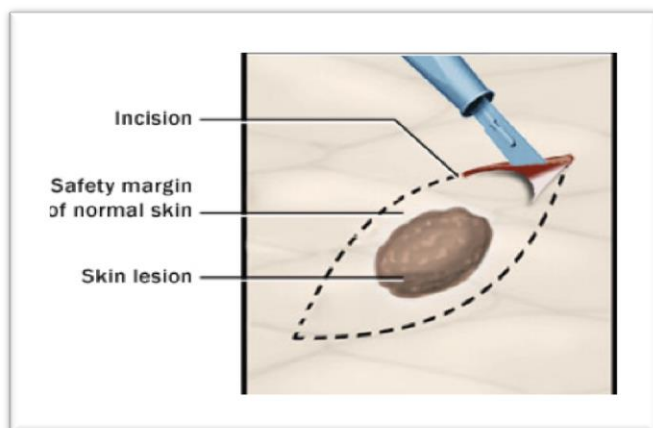
#### **FOLLOW-UP DERMATOSCOPICO**

Il follow-up dermatologico con eventuale dermatoscopia va eseguito almeno ogni 12 mesi. In generale, le lesioni che dovrebbero essere sottoposte a monitoraggio nel tempo sono quelle solo lievemente atipiche, piane e non rilevate, senza storia di variazioni morfologiche e che non presentano criteri melanoma-specifici. Solo in caso di neoformazioni cutanee prive di caratteristiche dermoscopiche di melanoma o altri tumori cutanei, ma clinicamente fortemente sospette, è possibile effettuare una valutazione diagnostica con tecnica di microscopia a riflettanza confocale. Il follow-up non dovrebbe mai essere eseguito per le lesioni nodulari che presentano caratteri di atipia, data l'impossibilità di escludere con certezza una diagnosi di melanoma nodulare. In questi casi, infatti, è sempre consigliata l'asportazione chirurgica.

#### **BIOPSIA**

La biopsia deve essere escissionale preferenzialmente con margine di 2 mm di cute sana ed estesa al grasso sottocutaneo.

#### **Tecnica delle biopsia escissionale di nevo con atipie.**



L'orientamento della losanga deve essere longitudinale a livello degli arti, in modo da prevenire alterazioni del decorso linfatico (biopsia del linfonodo sentinella) ed evitare, al contempo, chiusure complesse al

momento della radicalizzazione. L'orientamento deve, invece, essere lungo le linee di forza cutanee a livello della testa, del collo e del tronco per facilitare l'eventuale radicalizzazione, senza interferire sull'accuratezza della biopsia del linfonodo sentinella.

In caso di lesioni molto voluminose o a sede difficile (volto, letto ungueale) trova indicazione una biopsia incisionale o punch.

### **MELTUMP (Melanocytic Tumors of Uncertain Malignant Potential)**

Con tale termine introdotto da Elder (Elder De, Xu X. The approach to the patient with a difficult melanocytic lesion. Pathology 36:428-434, 2004) viene indicato un gruppo eterogeneo di lesioni melanocitarie principalmente dermiche con caratteristiche morfologiche ambigue, che presentano caratteristiche di atipia, non sufficienti tuttavia a porre una diagnosi certa di malignità. In tale categoria vengono comprese entità come il tumore di Spitz atipico, il nevo penetrante profondo, il nevo blu cellulare atipico. Si tratta di un gruppo di lesioni di difficile interpretazione anche per patologi esperti. Nei casi di maggior complessità può essere indicato l'utilizzo di metodiche di ibridazione in situ fluorescente (FISH) a supporto della diagnosi morfologica e l'acquisizione di un secondo parere. Per queste lesioni l'indicazione al tipo di chirurgia da eseguire (allargamento/biopsia linfonodo sentinella) deve essere decisa sulla base della clinica (sede, età del paziente) e dopo discussione del caso con il patologo di riferimento.

### **STADIAZIONE AJCC DEL MELANOMA CUTANEO 2017**

Nella nuova classificazione AJCC (American Joint Committee on Cancer) del melanoma, lo spessore di Breslow e la presenza o meno di ulcerazione costituiscono i parametri istoprognostici fondamentali per la definizione del tumore primitivo. 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.

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 sottoclassificazione della categoria N. 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. La nuova classificazione è allegata alla fine del presente PDTA.

### **COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI**

E' diritto del paziente essere informato sulla diagnosi. Nel contesto del PDTA la comunicazione sulla positività del referto istopatologico per melanoma cutaneo dovrebbe essere effettuata dallo specialista che ha in carico il paziente (dermatologo o chirurgo o MMG). 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**

### **RADICALIZZAZIONE**

L'intervento di radicalizzazione prevede l'asportazione di cute e sottocute fino al piano fasciale che deve essere preservato se non infiltrato, con margini di escissione diversi a seconda dello spessore del tumore primitivo:

- Melanoma in situ: 0,5 cm
- Melanoma  $\leq 2$  mm: 1 cm
- Melanoma 2,01-4 mm: 2 cm
- Melanoma  $>4$  mm: 2 cm

L'ampiezza di escissione può essere ridotta in sedi particolari (ad esempio volto, orecchio e dita) dove un'exeresi allargata comporterebbe esiti invalidanti da un punto di vista estetico e/o funzionale.

### **BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA**

- Indicazione: la biopsia del linfonodo sentinella è altamente raccomandata nei pazienti con lesioni a rischio intermedio (spessore di Breslow 0,8-4 mm) e trova indicazione anche nei melanomi spessi ( $>4$  mm) allo scopo di una più accurata stadiazione e di facilitare il controllo loco-regionale della malattia. Inoltre, la biopsia del linfonodo sentinella può essere presa in considerazione nel melanoma sottile ( $<0.8$  mm) in presenza di fattori istoprognostici di rischio (ulcerazione, ampia regressione).
- Esame istologico: per la valutazione isto-patologica del linfonodo sentinella si rimanda alle Raccomandazioni IMI-SIAPEC ([www.siapec.it](http://www.siapec.it)).

La biopsia del linfonodo sentinella va eseguita contestualmente all'intervento di radicalizzazione. Prevede l'esecuzione di una linfoscintigrafia pre-operatoria preferenzialmente associata all'iniezione di un colorante vitale pre-operatorio. L'incisione chirurgica deve essere sempre orientata 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. Devono essere asportati tutti i linfonodi colorati e/o con una radio emittenza superiore al 10% rispetto a quella misurata ex-vivo sul linfonodo più radio emittente tra quelli asportati. L'uso del colorante vitale, che può comportare un effetto "tatuaggio" e raramente reazioni allergiche è sconsigliato quando il tumore primitivo si presenta in sedi con particolare valore estetico e nelle donne in gravidanza.

### **VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM)**

Il gruppo multidisciplinare deve essere composto come minimo dalle seguenti professionalità: chirurgo (con esperienza nel trattamento chirurgico del melanoma), radiologo, patologo, 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. Opzionale la presenza di un dermatologo. 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 eventuali 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.

Gli incontri multidisciplinari settimanali prevedono l'utilizzo di un formato attraverso il quale condividere per via telematica le informazioni essenziali sul paziente, prima della riunione, e le successive decisioni e costituirà il data base di raccolta dati di tutti i pazienti che verranno via via discussi in riunione multidisciplinare. Lo stesso database potrà costituire l'elemento di verifica del numero di pazienti proposti in discussione, delle unità operative di afferenza dei pazienti, delle caratteristiche dei pazienti, delle decisioni prese e dell'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso terapeutico del paziente. Tali informazioni saranno trascritte come esito della discussione multidisciplinare in cartella clinica da parte del medico referente del paziente o del case manager, e comunicate al paziente e al medico curante.

## **TRATTAMENTO ADIUVANTE**

- Stadio I (T1a/b e T2a) e Stadio IIA (T2b e T3a): non è consigliato un trattamento adiuvante considerata la sostanziale buona prognosi della malattia.
- Stadio IIB-IIC (T3b e T4a-T4b): è possibile prendere in considerazione un trattamento con interferone a basse dosi per 18-24 mesi nei melanomi ulcerati che siano in stadio IIB e IIC.
- Stadio IIIA-C: dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica una terapia adiuvante (con dabrafenib/trametinib o nivolumab o pembrolizumab in presenza della mutazione del gene BRAF, oppure con nivolumab o pembrolizumab in caso di pazienti con BRAF wild type). Nei pazienti con melanoma in stadio IIIA il trattamento adiuvante deve essere preso in considerazione solo se con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm.
- Stadio IV NED: dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica una terapia adiuvante con nivolumab.

Non è più raccomandabile la terapia con interferone ad alte dosi, che, alla luce dei recenti sviluppi nel setting adiuvante, risulterebbe non accettabile e fattibile.

Per tutti gli stadi va valutata come opzione, quando disponibile, la proposta di partecipazione a uno studio clinico controllato.

## **VALUTAZIONE CITO/ISTOLOGICA E MOLECOLARE**

In caso di sospetto linfonodo metastatico è indicato il prelievo citologico sotto guida ecografica. Anche in caso di sospetta recidiva di pregresso melanoma o di sospetta metastasi a distanza, a scopo diagnostico può essere sufficiente una agobiopsia percutanea eco-guidata o TAC-guidata.

In presenza di malattia metastatica devono essere eseguite le indagini molecolari necessarie per la pianificazione del trattamento terapeutico. L'analisi mutazionale dei geni B-RAF, N-RAS e C-KIT, devono essere eseguite secondo le raccomandazioni recentemente elaborate dal gruppo lavoro AIOM - SIAPEC-IAP ([www.aiom.it](http://www.aiom.it)).

## **LINFADENECTOMIA RADICALE**

La dissezione linfonodale di completamento, in caso di positività del linfonodo sentinella, non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione. Infatti, alla luce dei risultati di trial randomizzati la dissezione linfonodale di completamento non modifica la sopravvivenza anche se il rischio di residuo di malattia linfonodale è di circa il 20%. Tuttavia, in caso di metastasi ai linfonodi regionali clinicamente evidenti (esame obiettivo/ ecografia/ TAC) e confermate da prelievo citologico (anche se la sede del primitivo è ignota), la linfectomia radicale è indicata in tutti i casi. L'estensione della dissezione è in rapporto alla regione anatomica da esplorare; il numero dei linfonodi esaminati definisce l'adeguatezza della dissezione stessa e la



conseguente valutazione patologica.

A livello cervicale, in caso di metastasi clinicamente evidenti è indicata l'asportazione dei linfonodi di I-V livello con asportazione della parotide solo se clinicamente coinvolta. Nel caso di metastasi ai linfonodi cervicali dopo biopsia del linfonodo sentinella, la linfoadenectomia deve essere selettiva, con l'asportazione dei livelli linfonodali in base alla sede del primitivo, alla sede del linfonodo sentinella e tenendo in considerazione il drenaggio linfatico evidenziato alla linfoscintigrafia.

Limiti:

- posteriore: margine anteriore del trapezio
- anteriore: linea mediana del collo
- superiore: margine inferiore della mandibola
- inferiore: clavicola

Incisione ad Y lungo il corpo dello sternocleidomastoideo, fino all'estremità mediale della clavicola. Dal terzo medio di essa, si diparte una seconda incisione orizzontale, obliqua in alto, fino a 2 cm dalla sinfisi mentoniera; allestimento dei tre lembi cutanei; la dissezione linfonodale inizia a livello dell'estremità inferiore del muscolo sternocleidomastoideo, retratto posteriormente, e procede prossimalmente lungo i grossi vasi del collo, risparmiando la vena giugulare interna ed il nervo accessorio spinale, che decorre sulla superficie profonda del capo superiore del muscolo sternocleidomastoideo; la dissezione prosegue in senso anteriore rimuovendo i linfonodi del triangolo sottomandibolare. Nel caso di melanoma in cui sia indicata la parotidectomia superficiale si completa lo svuotamento con i seguenti tempi chirurgici:

- prolungamento dell'incisione cutanea in regione antitragica
- isolamento del tronco del facciale e creazione del piano di clivaggio tra tessuto parotideo e rami nervosi
- asportazione del lobo superficiale e della parotide

Linfonodale ascellare

Per l'ascella la linfoadenectomia deve comprendere il I, II e III livello linfonodale.

Limiti:

- superiore: muscolo succlavio
- inferiore: nervo toracico lungo, all'ingresso del dentato anteriore
- posteriore: margine anteriore del muscolo grande dorsale
- anteriore: margine laterale del muscolo grande pettorale

Incisione orizzontale della cute dal pilastro ascellare anteriore a quello posteriore. Allestimento dei lembi cutanei fino al piano fasciale, secondo i limiti dello svuotamento. Linfoadenectomia del I, II, e III livello in blocco con il muscolo piccolo pettorale, rispettando i nervi toracico lungo e toraco-dorsale.

Inguino-iliaco-otturatorio

Per l'inguine la linfoadenectomia prevede l'asportazione dei linfonodi inguinali, iliaci esterni ed otturatorii.

Tempo inguinale

Limiti:

- superiore: fascia del muscolo obliquo esterno
- inferiore: apice del triangolo di Scarpa
- mediale: margine del muscolo adduttore lungo della coscia
- laterale: margine del muscolo sartorio

Incisione della cute a losanga, 5 cm sopra la spina iliaca anteriore-superiore fino all'apice del triangolo di Scarpa, a 10-12 cm dal legamento inguinale. Allestimento dei lembi cutanei fino al piano fasciale. Isolamento, legatura e sezione della vena grande safena al vertice inferiore del triangolo di Scarpa ed alla giunzione safeno-femorale. Legatura e sezione di tutte le collaterali dei vasi femorali, fino ad isolare l'arteria, la vena. Asportazione dei linfonodi superficiali e profondi.

Tempo iliaco

Limiti:

- superiore: biforcazione dell'arteria iliaca comune
- inferiore: linfonodo di Cloquet
- mediale: fossa otturatoria

Sezione del legamento inguinale e della parete muscolare a 3 cm dalla spina iliaca anteriore superiore, per un tratto di circa 10 cm, in verticale. Legatura e sezione dei vasi epigastrici e circonflessi interni. Linfadenectomia iliaca esterna (arteria e vena), a partire dall'incrocio dell'uretere, per via extraperitoneale. Linfadenectomia otturatoria.

Le linfadenectomie per melanoma devono essere sottoposte a controllo di qualità attraverso la verifica puntuale e periodica del numero di linfonodi asportati. Il numero minimo di linfonodi dopo linfadenectomia radicale per melanoma raccomandato per sede è riportato di seguito.

Linfadenectomia Ascellare	Linfadenectomia Cervicale		Linfadenectomia Inguino-iliaco-otturatoria
	≤3 livelli	>4 livelli	
12	7	14	13

Se nel corso dei controlli post-operatori immediati o di follow-up avviene il riscontro di un sospetto o iniziale linfedema degli arti è indicata una visita fisiatrica per definire una eventuale presa in carico riabilitativa.

La presa in carico riabilitativa in presenza di linfedema include una prima fase di diagnosi clinica ed eventualmente strumentale per definirne lo stadio ed escludere l'eventuale presenza di altre complicanze. La fase terapeutica riabilitativa si avvale della conoscenza di norme igienico comportamentali e posturali e di un trattamento riabilitativo specifico che consiste in cicli di 10 sedute di linfo-drenaggio manuale, a cadenza quotidiana, sempre abbinato a bendaggio.

A questo si associa sempre la prescrizione di un tutore elastocompressivo di almeno II classe, da indossare tutto il giorno.

I cicli di terapia riabilitativa potranno essere ripetuti ciclicamente ove necessario

## TERAPIA MEDICA

- Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione V600 è indicato il trattamento con inibitori di B-RAF più MEK (combinazione). In alternativa è proponibile una terapia con immunoterapia (combinazione ipilimumab/nivolumab, oppure monoterapia con nivolumab o pembrolizumab) in particolare nei casi che non necessitano di terapia cortisonica continuativa. Il trattamento con chemioterapia trova oggi indicazione solo dopo trattamento con farmaci target (BRAF/MEK inibitori) e con immunoterapia. Le opzioni di trattamento prevedono l'utilizzo di dacarbazina, temozolomide o fotemustina oppure in casi selezionati di regimi polichemioterapici.
- Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in assenza di mutazione V600, è proponibile una terapia con immunoterapia (combinazione

ipilimumab/nivolumab, oppure monoterapia con nivolumab o pembrolizumab). Il trattamento con chemioterapia trova oggi indicazione solo dopo fallimento con 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/mq 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
<b>Vemurafenib</b> 960 mg x 2/die per os
<b>Dabrafenib</b> 150 mg x2/die per os
<b>Vemurafenib + Cobimetinib</b> 960 mg x 2/die per os + Cobimetinib 60 mg/die per os gg 1-21 ogni 28
<b>Dabrafenib + Trametinib</b> 150 mg x2/die per os + Trametinib 2 mg/die per os
<b>Encorafenib + Binimetinib</b> 450 mg/die per os + Binimetinib 45 mg x2/die per os

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

## CHIRURGIA RADICALE

La chirurgia radicale delle lesioni in transito trova indicazione in caso di un numero limitato di metastasi operabili conservativamente. Deve essere eseguita con margini istologicamente negativi. Può essere indicata la biopsia del linfonodo sentinella per l'elevata percentuale di metastasi linfonodali occulte.

## TRATTAMENTO LOCOREGIONALE

- L'elettrochemioterapia trova indicazione nelle metastasi in transito degli arti non resecabili (come alternativa alla perfusione ipertermica antitumorale in pazienti ad alto rischio chirurgico oppure come completamento dopo perfusione ipertermica antitumorale) e nelle metastasi localizzate e di numero limitato del tronco, capo e collo.
- Radioterapia. La radioterapia a scopo palliativo trova indicazione in caso di metastasi in transito non eleggibili per altri trattamenti loco-regionali.

E' un trattamento eseguito in regime di Day Hospital o ambulatoriale in sedazione. Consiste nell'applicazione di un campo elettrico nel nodulo/noduli da trattare attraverso una sonda munita di aghi, seguita dalla somministrazione sistemica o direttamente nella lesione di una farmaco chemioterapico (Bleomicina) che viene assorbito all'interno della cellula neoplastica attraverso il meccanismo dell'elettroporazione. E' una metodica con basso profilo di morbilità e ripetibile in più sedute. In presenza di pochi noduli e di piccole dimensioni i tassi di risposta sono superiori al 90%, con risposte complete nella metà dei casi.

## **CHIRURGIA**

La chirurgia delle metastasi può avere indicazione con intento:

- Curativo: tenendo in considerazione i fattori:
  - Sede
  - Numero di metastasi
  - Numero di organi coinvolti
  - Intervallo libero di malattia
  - Tempo di raddoppiamento
  - Livelli di lattico deidrogenasi
  - Performance status

In considerazione dell'efficacia dell'immunoterapia e della terapia a bersaglio molecolare, il trattamento chirurgico delle metastasi viscerali trova indicazione in casi selezionati con singola lesione metastatica ad un solo organo.

- di Completamento: chirurgia sulla malattia residua nell'ambito di un trattamento integrato
- Palliativo: ad esempio per metastasi gastrointestinali sanguinanti o occludenti

## **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. Utili schemi di radioterapia ipofrazionata per la particolare radioresistenza ( $> 4$  Gy). Nel trattamento delle metastasi cerebrali la radiochirurgia stereotassica (SRS) dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti con un numero di lesioni  $\leq 4$  e malattia oligometastatica, mentre potrebbe essere presa in considerazione in casi selezionati con lesioni di numero da 5 a 10. La radioterapia panencefalica trova indicazione in caso di progressione dopo SRS, in pazienti con un gran numero di metastasi o con malattia leptomeningea.

## **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 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

## **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

## **FOLLOW-UP POST CHIRURGIA**

- Melanoma in situ: I pazienti dovrebbero eseguire una visita dermatologica annuale per la valutazione delle lesioni pigmentate della cute.
- Melanoma stadio IA (pT1a). Controllo clinico a cadenza semestrale/annuale a giudizio dello specialista per 5 anni con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed all'insorgenza di eventuali ulteriori melanomi. Dopo il 5° anno controlli dermatologici annuali.

Esami diagnostici quali ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva, RMN, TAC, PET, etc. possono essere effettuati solo in caso di necessità sulla base dell'esame clinico.

- Melanoma stadio IB-IIA (pT1b-pT3a). Controllo clinico a 3-12 mesi a giudizio dello specialista per 5 anni, con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed all'insorgenza di eventuali ulteriori melanomi. Esami strumentali: solo in caso di necessità sulla base dell'esame clinico. Dopo il 5° anno controlli dermatologici annuali. Esami strumentali opzionali: ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico), ed ecografia addominale (ogni 12 mesi). Ulteriori esami diagnostici (RMN, TAC, PET, etc.) solo in caso di necessità sulla scorta dell'esame clinico.
- 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 ed 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: TAC Torace (ogni 12 mesi); ecografia addome ed ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva e dell'area pericicatrizziale (ogni 6 mesi).
- 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 o in alternativa (es. insufficienza renale o allergia al mdc) PET/TAC ogni 6-12 mesi per i primi 3 anni (frequenza decisa in base al rischio di ripresa di malattia), quindi annualmente fino al 5° anno; ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva e dell'area pericicatrizziale (ad ogni controllo clinico); eventuale ecografia epatica (es. qualora eseguita PET/TAC, vedi testo linee guida AIOM [www.aiom.it](http://www.aiom.it)).
- Melanoma stadio III inoperabile o stadio IV. 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 total body o PET/TAC ogni 3-6 mesi (se PET/TAC associare TAC o RMN encefalica).



RETE ONCOLOGICA  
CAMPANA

## **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 verrà erogata presso la struttura entro 7 giorni lavorativi. Entro ulteriori 21 giorni dalla prima visita, deve essere completata **la procedura di asportazione chirurgica e/o stadiazione (ampliamento con o senza biopsia del linfonodo sentinella)**. 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. In caso di positività del linfonodo sentinella, la **linfadenectomia** deve essere garantita entro 14 giorni dalla diagnosi istologica. 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.

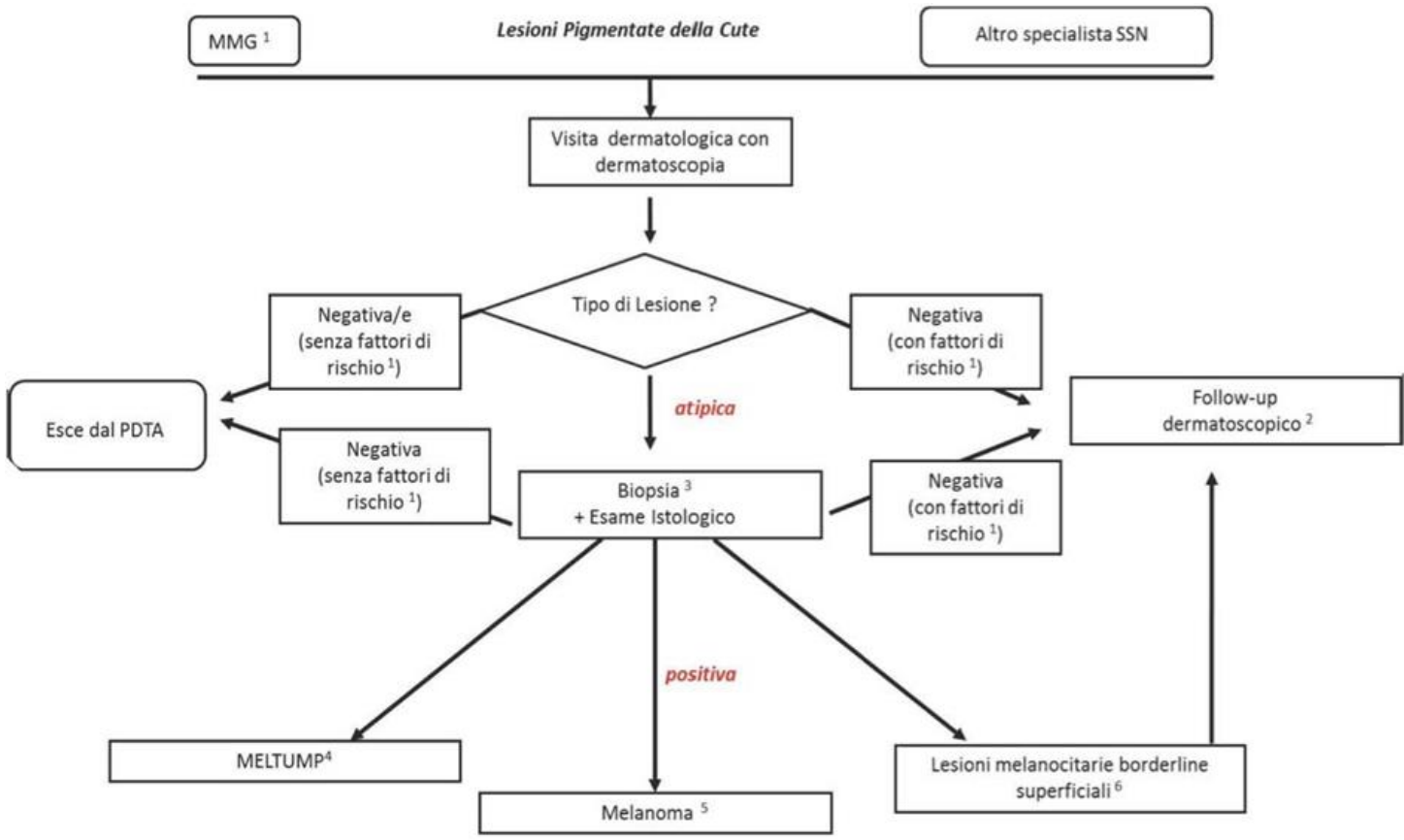
Se l'intervento è stato eseguito internamente al centro di II livello, sarà cura dell'infermiere Case Manager designato dal GOM specialistico di patologia prenotare al momento della disponibilità dell'esame citologico/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM 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. Se l'intervento dovesse essere stato praticato in altro centro, sarà cura del Chirurgo prenotare una nuova visita presso il centro di II livello di provenienza, al fine di consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up.

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.

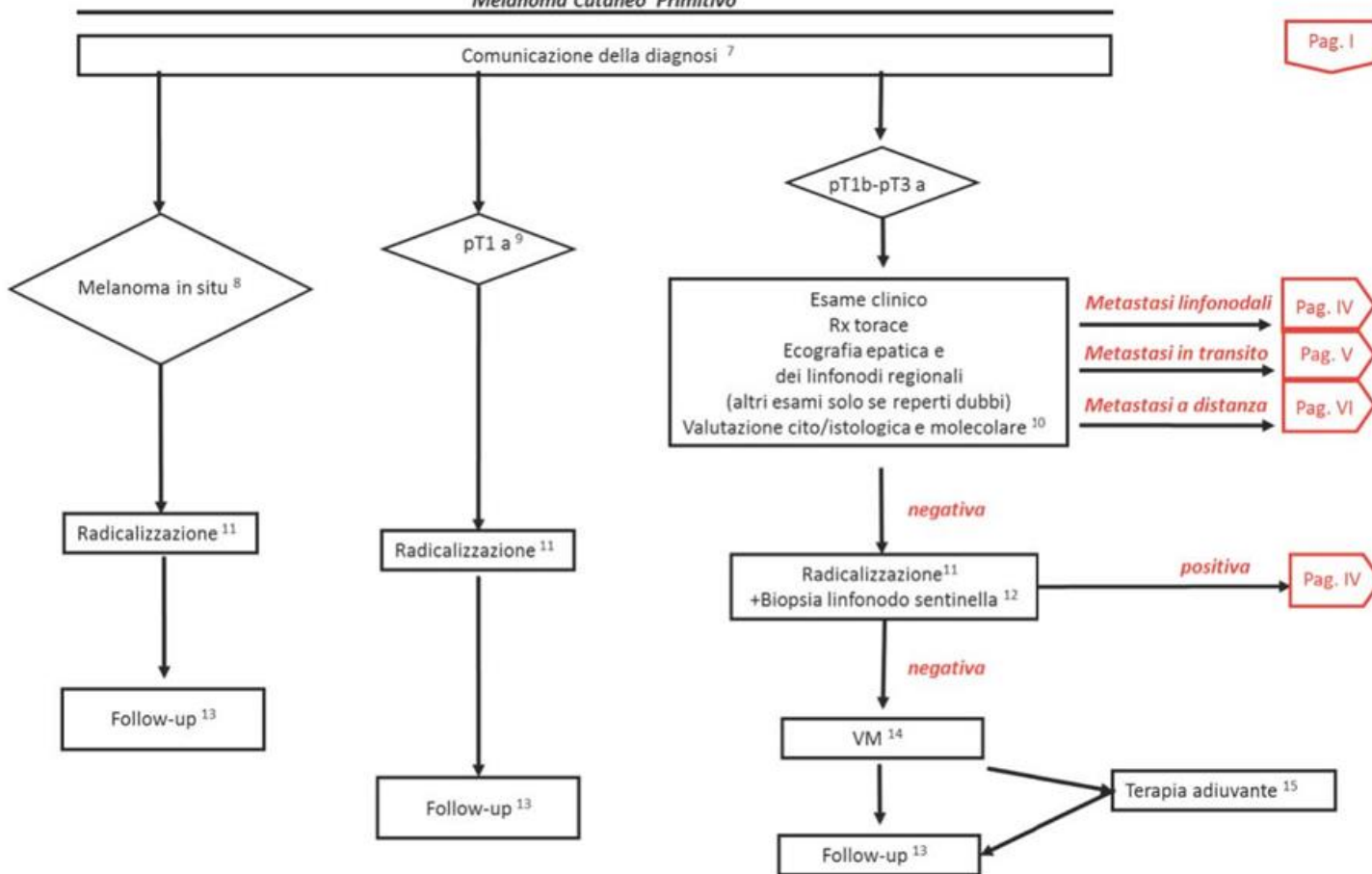
Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (IMI/AIOM) ed internazionali.





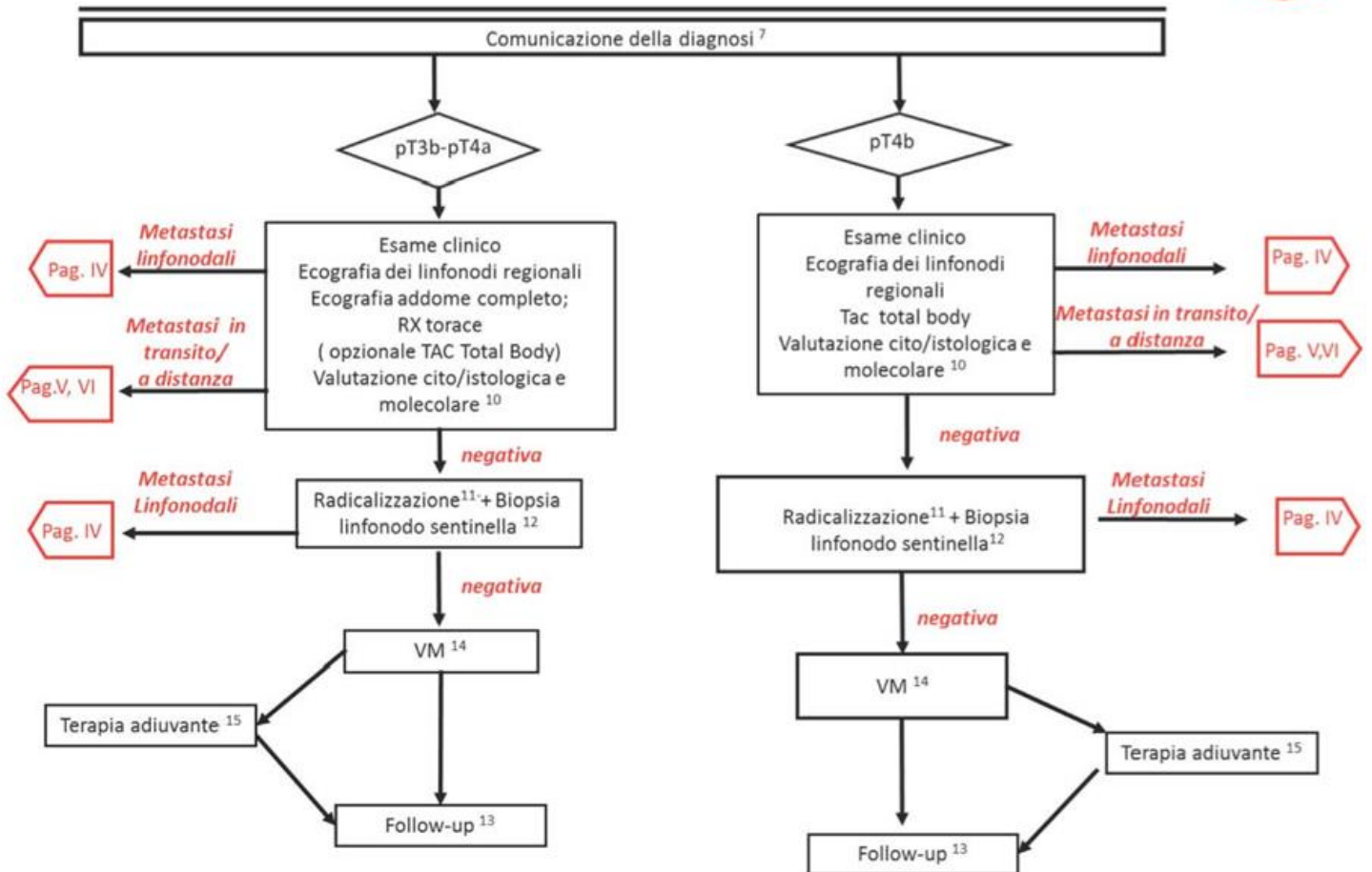
Melanoma Cutaneo Primitivo

Pag. I

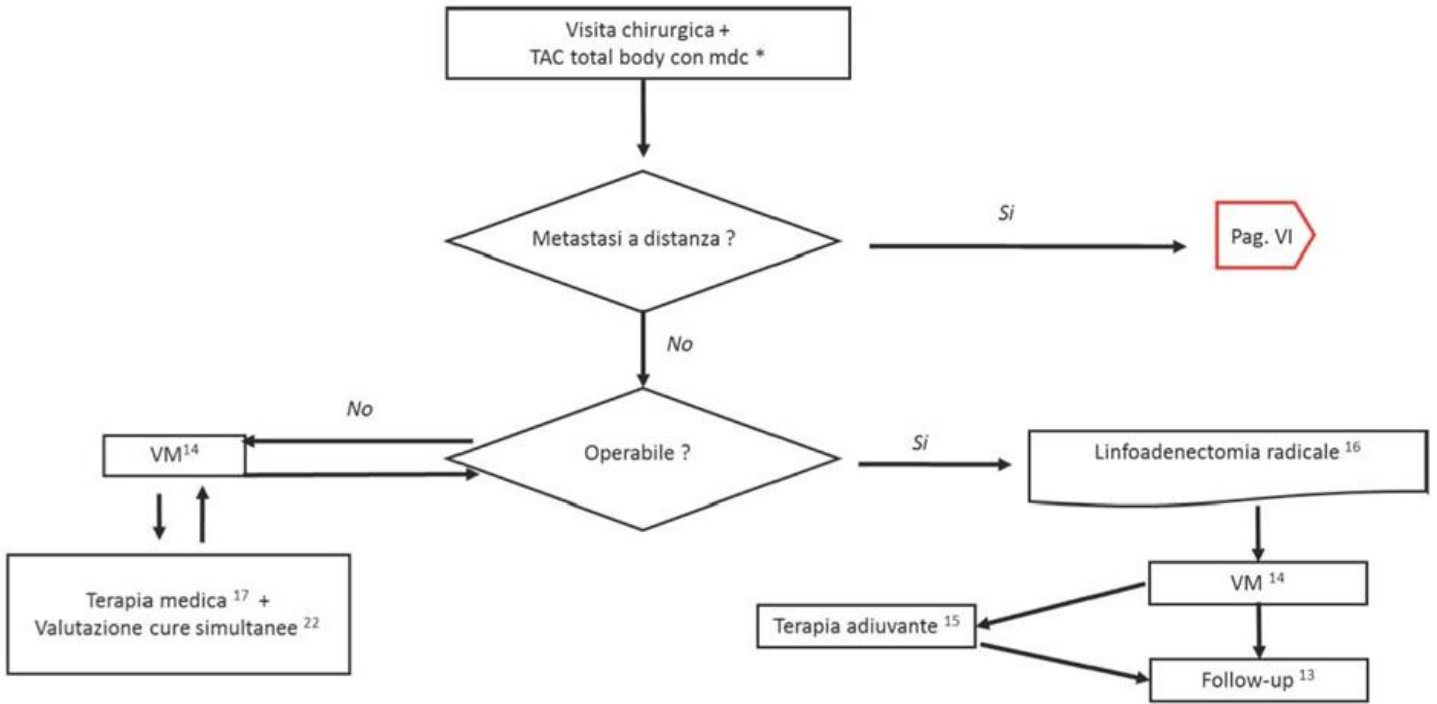


Melanoma Cutaneo Primitivo

Pag. 1



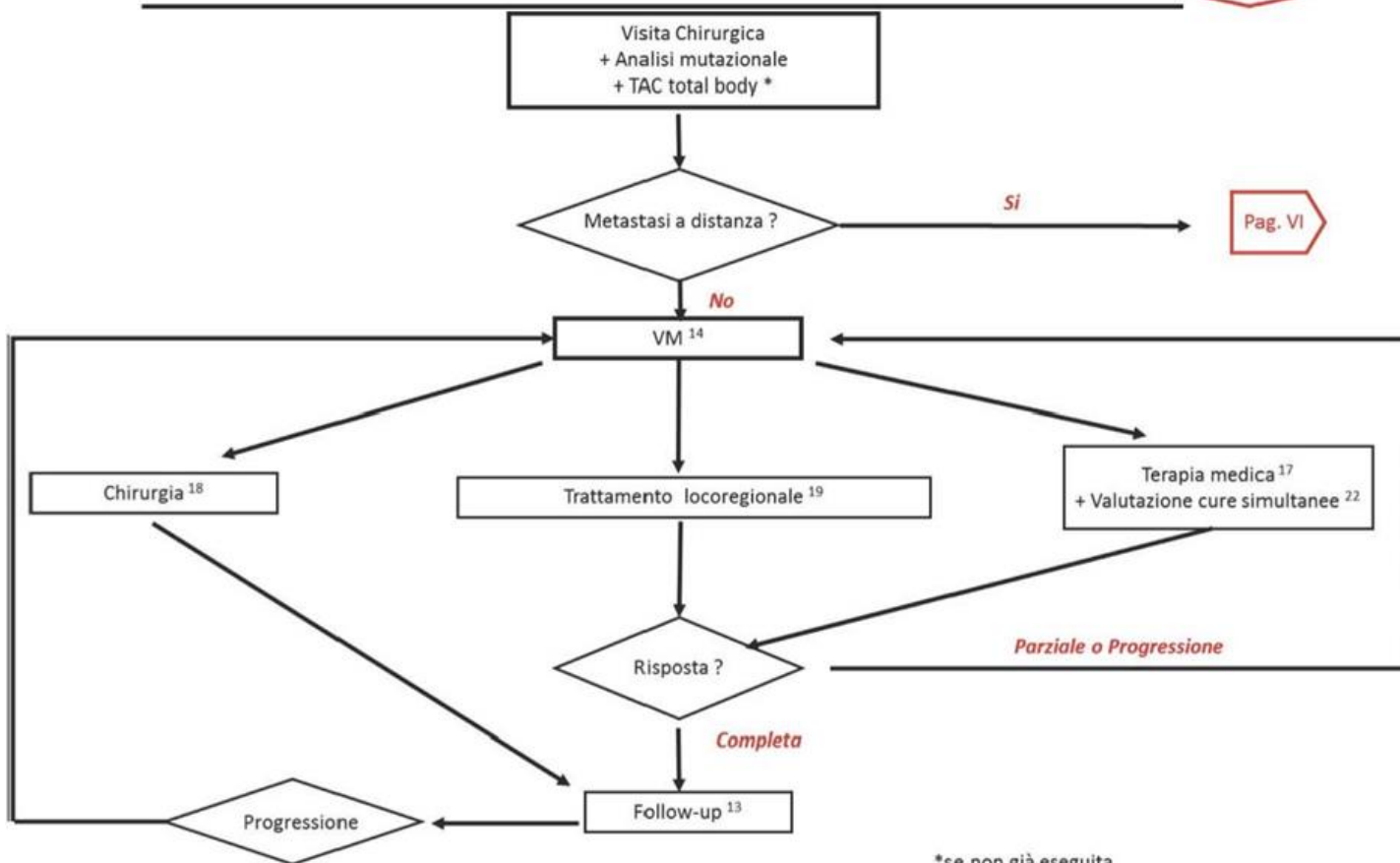
Metastasi Linfonodali



\*se non già eseguita

*Metastasi in transito*

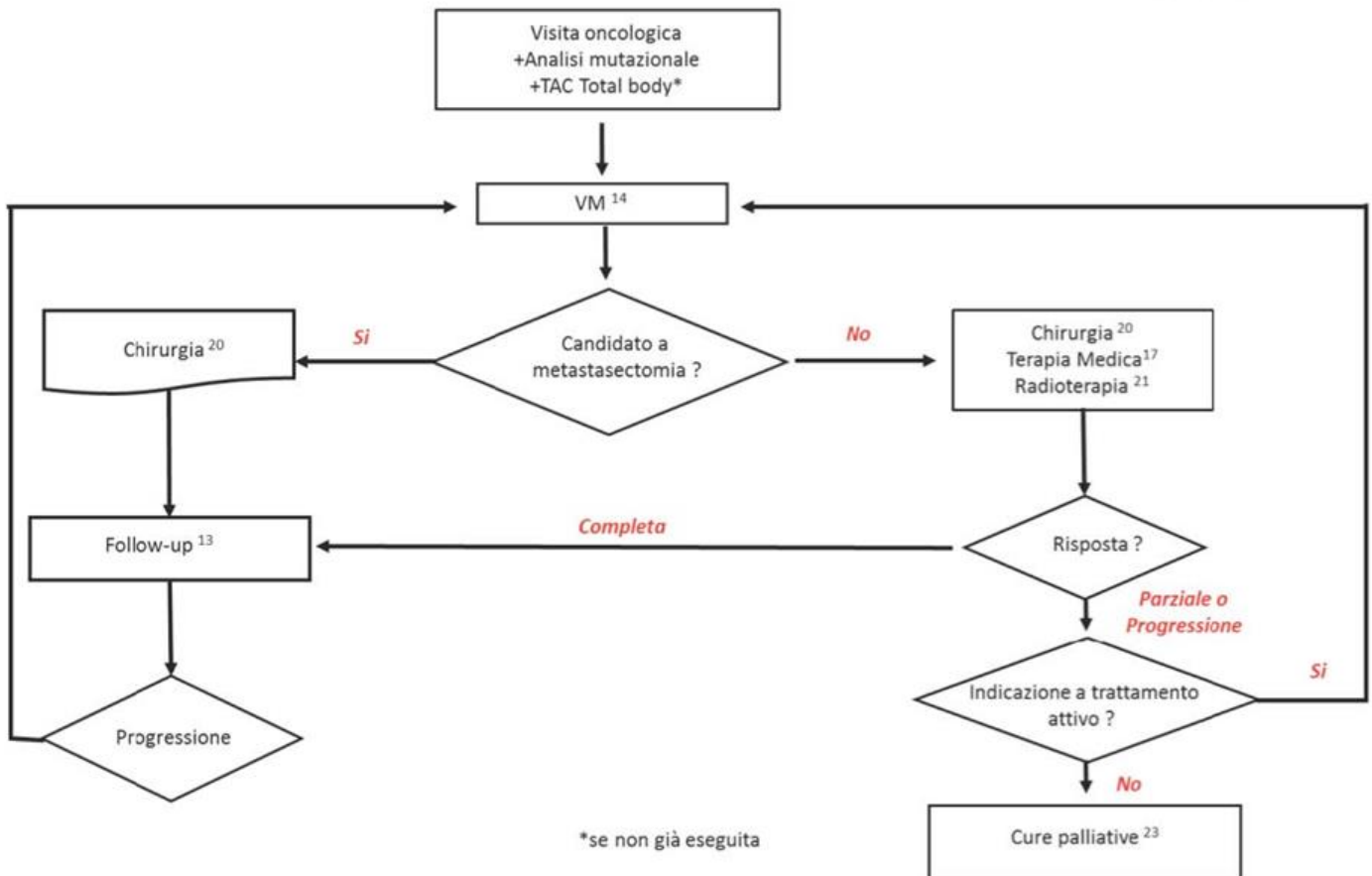
Pag. II, III



\*se non già eseguita

Metastasi a distanza

Pag. II, III, IV, V



## STADIAZIONE AJCC DEL MELANOMA CUTANEO 2017

<i>Categoria T</i>	<i>Spessore di Breslow<sup>^</sup></i>	<i>Ulcerazione</i>
<b>T1 <math>\leq</math> 1,0 mm</b>  <b>T1a</b> <b>T1b</b>	a: <0,8 mm b: <0,8 mm 0,8-1,0 mm	Assente Presente Assente/Presente
<b>T2 &gt;1,0-2,0 mm</b>  <b>T2a</b> <b>T2b</b>	a: >1,0-2,0 mm b: >1,0-2,0 mm	Assente Presente
<b>T3 &gt;2,0-4,0 mm</b>  <b>T3a</b> <b>T3b</b>	a: >2,0-4,0 mm b: >2,0-4,0 mm	Assente Presente
<b>T4 &gt; 4,0 mm</b>  <b>T4a</b> <b>T4b</b>	a: > 4,0 mm b: > 4,0 mm	Assente Presente
<b>Categoria N<sup>^^</sup></b>	<b>N<sup>°</sup> di linfonodi regionali coinvolti</b>	<b>Metastasi <i>in-transit</i>, satelliti, e/o <i>microsatellitosi</i></b>
<b>N1</b>  <b>N1a</b>  <b>N1b</b>  <b>N1c</b>	1 linfonodo coinvolto oppure metastasi <i>in-transit</i> , satelliti, e/o <i>microsatellitosi</i> in assenza di linfonodi regionali coinvolti a: 1 linfonodo clinicamente occulto (diagnosticato con biopsia del linfonodo sentinella) b: 1 linfonodo dimostrato clinicamente c: Linfonodi regionali non coinvolti	a: Assenti  b: Assenti c: Presenti
<b>N2</b>  <b>N2a</b>  <b>N2b</b>  <b>N2c</b>	2-3 linfonodi coinvolti oppure metastasi <i>in-transit</i> , satelliti, e/o <i>microsatellitosi</i> con 1 linfonodo regionale coinvolto a: 2 o 3 linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella) b: 2 o 3 linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente c: 1 linfonodo clinicamente occulto o diagnosticato clinicamente	a: Assenti  b: Assenti c: Presenti

<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 muscolo e/o linfonodi non regionali	Non valutato o non specificato
<b>M1a(0)</b> <b>M1a(1)</b>		Non elevato 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> <b>M1b(1)</b>		Non elevato 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> <b>M1c(1)</b>		Non elevato Elevato
<b>M1d</b>	d: Metastasi a distanza al SNC con o senza sedi di malattia M1a, M1b oppure	Non valutato o non specificato



<b>M1d(0)</b>	M1c	Non elevato
<b>M1d(1)</b>		Elevato

## Stadiazione clinica e patologica del melanoma cutaneo

### *Stadiazione clinica*

<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

\* La stadiazione clinica comprende la microstadiazione del melanoma primitivo e la valutazione clinica, radiologica delle metastasi. Per definizione, potrebbe essere utilizzata dopo escissione completa del tumore primitivo con accertamento clinico per metastasi regionali ed a distanza.

*Stadiazione patologica*

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>pTNM</b>
is	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 $\geq$ N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Any T, Tis	Any N	M1	IV



### Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	P Ascierio, S Pepe, V Montesarchio P Muto, V Borzillo, C Caracò
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>- si propone di utilizzare i criteri previsti nel DL 38/2010 per identificare in appropriatezza i percorsi di Cure Palliative domiciliari e/o accesso in Hospice</li> <li>- si auspica, attraverso lo strumento del PDTA, una promozione della cultura del rispetto del fine vita evitando trattamenti oncologici nella fase terminale della malattia e/o in contemporanea alle CP/Hospice</li> <li>- Si propongono programmi per la prevenzione che sottolineino il principale fattore di rischio: l'esposizione ai raggi solari</li> </ul>
---------------	---