

PDTA DEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA CUTANEO PRIMITIVO

Sommario

1	Premessa	2
2	Scopo e campo di applicazione	2
3	Criteri di accesso	2
4	Fasi del PDTA.....	2
4.1.	Prima visita	3
4.2.	Anatomia Patologica	3
4.3.	Paziente con melanoma primitivo operato.....	8
4.4.	Valutazione post-operatoria	8
4.5.	Paziente con recidiva locale, satellitosi e/o metastasi in transit, recidive linfonodali o metastasi a distanza.....	10
4.6.	Gestione del trattamento farmacologico	12
4.6.1.	Farmaci oncologici	12
4.6.2.	Cure palliative	13
5	Indicatori	13
6	Destinatari, distribuzione ed accessibilità	13
7	Documenti di riferimento	14
8	Specifiche attuale revisione	14

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

1 Premessa

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) nasce dalla necessità di applicare un protocollo operativo all'interno del Dipartimento di Oncologia Medica che include le sedi di Aviano e Pordenone condiviso tra gli operatori sanitari che si occupano della gestione dei pazienti con melanoma: oncodermatologi, chirurghi, oncologi medici, radioterapisti, medici di medicina nucleare, radiologi, anatomo-patologi, genetisti. E' uno strumento che ha lo scopo di migliorare l'appropriatezza dell'impiego delle tecnologie e delle risorse aziendali ed ottimizzare le procedure cliniche quotidiane dei medici che si occupano della diagnosi, della cura, della gestione e dell'assistenza dei pazienti con melanoma cutaneo all'interno del CRO, aggiornandole alle più recenti linee guida nazionali. Questo protocollo comprende aspetti della gestione dei pazienti affetti da melanoma primitivo cutaneo, dalla diagnosi iniziale alla terapia della malattia avanzata. Questo protocollo, inoltre, si prefigge lo scopo di promuovere l'integrazione dell'assistenza tra diverse specialità per migliorare la qualità della vita e delle cure dei pazienti e per favorire il disegno e la realizzazione di progetti di ricerca traslazionale sul melanoma cutaneo. Nel documento sono analizzati i passaggi fondamentali del percorso: accesso e gestione della fase diagnostica, trattamento primario, terapia adiuvante, follow-up, gestione delle recidive loco-regionali e della malattia metastatica, riabilitazione, terapie palliative.

Considerata la *mission* dell'Istituto, verrà favorita la partecipazione di pazienti a studi clinici e alla ricerca traslazionale.

Il presente documento è soggetto a revisione annuale o, quando necessario, coerentemente con l'evoluzione delle tecniche e delle linee-guida in ambito nazionale e internazionale.

2 Scopo e campo di applicazione

Il presente PDTA ha lo scopo di:

- migliorare l'appropriatezza dell'impiego delle tecnologie e delle risorse aziendali ed ottimizzare le procedure cliniche quotidiane dei medici che si occupano della diagnosi, della cura, della gestione e dell'assistenza dei pazienti con melanoma cutaneo all'interno del CRO, aggiornandole alle più recenti linee guida nazionali;
- promuovere l'integrazione dell'assistenza tra diverse specialità per migliorare la qualità della vita e delle cure dei pazienti e per favorire il disegno e la realizzazione di progetti di ricerca traslazionale sul melanoma cutaneo.

Comprende aspetti della gestione dei pazienti affetti da melanoma primitivo cutaneo dalla diagnosi iniziale alla terapia della malattia avanzata.

3 Criteri di accesso

Paziente portatore di lesione cutanea sospetta per melanoma.

Paziente con diagnosi istologica di melanoma cutaneo.

4 Fasi del PDTA

Tutti i pazienti inviati dai medici di Medicina Generale, Dermatologi o altri medici specialisti, per lesione cutanea sospetta per melanoma o per melanoma primitivo operato altrove, afferiscono all'ambulatorio di dermatologia oncologica per una visita di II e III livello.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

4.1. Prima visita

Il dermatologo oncologo, dopo aver raccolto tutte le informazioni anamnestiche e cliniche sulla storia della lesione:

- provvede all'esecuzione dell'esame clinico-dermatoscopico e/o di microscopia confocale; quest'ultimo è un approfondimento diagnostico di III livello delle lesioni dermoscopicamente dubbie o delle lesioni apparentemente benigne ma con storia di modificazione clinica o al follow-up dermoscopic. La microscopia confocale aumenta l'accuratezza diagnostica del melanoma, è particolarmente utile per le lesioni del volto, le lesioni acromiche, le lesioni non melanocitarie ed aiuta ad identificare i melanomi dermoscopicamente difficili da diagnosticare.
- fornisce adeguata informazione riguardo la sospetta diagnosi di melanoma e l'asportazione chirurgica della/e lesione/i da eseguire a scopo diagnostico, con le relative procedure di esecuzione, la preparazione all'intervento ambulatoriale (eventuale sospensione di trattamenti antinfiammatori, anticoagulanti, istituzione di profilassi antibiotica). Si consegna inoltre il modulo del consenso informato per la biopsia escissionale cutanea, su cui si è discusso in modo personalizzato degli esiti dell'intervento compresi quelli cicatriziali, che il paziente porterà firmato il giorno dell'intervento ambulatoriale;
- fornisce l'impegnativa per la prenotazione della biopsia escissionale.

Possono afferire come prima visita anche i pazienti che hanno già asportato altrove il melanoma primitivo; in questi casi viene prospettato al paziente la possibilità di avere una second opinion (secondo parere) riguardo l'esame istologico ed una eventuale caratterizzazione biopatologica del melanoma (mutazioni di BRAF, NRAS e determinazione di PD-L1) se necessaria ai fini terapeutici, da parte dell'Anatomia Patologica del CRO, prima della programmazione terapeutica. In prima visita possono accedere anche pazienti per un secondo parere sul percorso di trattamento prospettato altrove.

4.2. Anatomia Patologica

In presenza di una lesione in cui si ponga la diagnosi clinica e/o dermatoscopica di sospetto melanoma è indicato effettuare la biopsia escissionale, cioè l'asportazione completa della lesione al fine di poter effettuare una completa e accurata diagnosi istopatologica con valutazione di tutti i parametri prognostici necessari a pianificare la successiva strategia terapeutica. La biopsia incisionale mirata, quali "punch biopsy", shave preferibilmente guidata dalla dermatoscopia e/o dalla microscopia laser confocale, può trovare indicazione per lesioni estese (tipo lentigo maligna e/o localizzazioni particolari quali volto, cuoio capelluto, regione palmo-plantare e sedi sub-ungueali, ecc, in cui una biopsia escissionale comporterebbe demolizioni eccessive in caso di lesioni benigne. Biopsie incisionali, (punch, shave), laser, diatermocoagulazioni non dovrebbero essere effettuate in quanto non permettono una valutazione ed uno staging patologico accurati. Per permettere un'idonea susseguente valutazione istologica, in fase di prelievo è opportuno evitare che il frammento contenente la lesione subisca discontinuità tessutale da pinzettatura, danni tissutali da fenomeni di elettrocuzione, artefatti di stiramento o distorsione.

Per la valutazione istopatologica ottimale la losanga cutanea contenente il tumore primitivo è asportata nella sua interezza ed è inviata all'Anatomia Patologica integra a fresco entro 15-20 minuti o in adeguato liquido fissativo (formalina tamponata al 10%).

Nel reperto macroscopico sono riportati:

1. le dimensioni del campione tissutale;
2. le dimensioni della lesione;
3. le caratteristiche macroscopiche della lesione (forma, pigmentazione, caratteristiche dei margini, presenza di eventuale ulcerazione, regressione, noduli satelliti);
4. la distanza minima della lesione dai margini di exeresi misurata in mm.

Dopo eventuale marcatura con inchiostro di china la lesione deve essere campionata ed inclusa in toto. Relativamente all'esame del linfonodo sentinella, vengono valutate le dimensioni nei due diametri del linfonodo/i, l'eventuale presenza di colorante e di metastasi macroscopicamente evidenti. Per il protocollo di allestimento ed immunocolorazione del linfonodo sentinella si utilizza un protocollo adattato secondo la dimensioni del linfonodo, per ottenere un campionamento molto ampio, da ultrastaging.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Per la classificazione istopatologica del melanoma cutaneo si fa riferimento alla Classificazione dei Tumori della Cute della Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization – WHO/IARC).

Nel referto istopatologico sono riportate tutte le informazioni utili per l'inquadramento prognostico della neoplasia ed i requisiti minimi e cioè:

- ♣ Istotipo
- ♣ Fase di crescita
- ♣ Spessore secondo Breslow
- ♣ Ulcerazione
- ♣ Microsatellitosi
- ♣ Numero mitosi/mm²
- ♣ Livello di Clark
- ♣ Linfociti infiltranti il tumore (TILs)
- ♣ Regression %
- ♣ Invasione linfovaskolare
- ♣ Neurotropismo
- ♣ Componente nevica associata
- ♣ Elastosi solare dermica
- ♣ Stato dei margini laterale e profondo
- ♣ Stadiazione (AJCC/UICC VIII ed.)

Per quanto riguarda le LESIONI MELANOCITARIE BORDERLINE NON SUPERFICIALI, l'approccio è il seguente:

si tratta un gruppo eterogeneo di lesioni melanocitarie principalmente dermiche, tumorigeniche con caratteristiche morfologiche di atipia, ma non sufficienti a porre una diagnosi certa di malignità. Nei casi di maggior complessità può essere indicata l'acquisizione di un secondo parere e l'utilizzo di metodiche immunohistochimiche e molecolari a supporto della diagnosi morfologica. Per queste lesioni l'indicazione al tipo di chirurgia da eseguire (allargamento/biopsia linfonodo sentinella) viene decisa sulla base di: sede, età del paziente, aspetto clinico/dermoscopico e dopo discussione del caso con il patologo di riferimento, in ambito collegiale.

Per quanto riguarda le LESIONI MELANOCITARIE BORDERLINE SUPERFICIALI, tale termine è stato proposto per designare un gruppo di lesioni melanocitarie superficiali, non tumorigeniche, difficili da separare dal melanoma in situ o microinvasivo. Per queste lesioni l'indicazione al tipo di chirurgia da eseguire viene decisa sulla base di: sede, età del paziente, aspetto clinico/dermoscopico e dopo discussione del caso con il patologo di riferimento, in ambito collegiale.

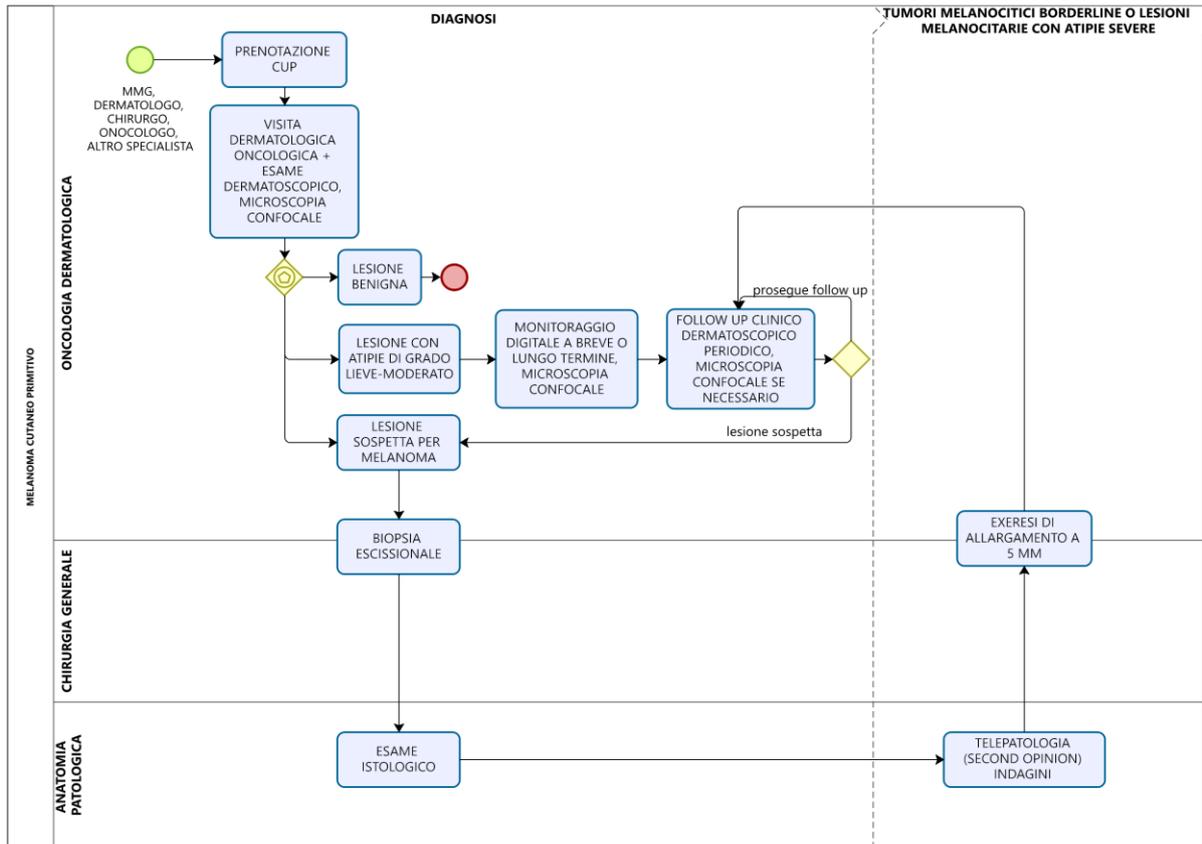


Figura 1: flow chart tumori melanocitici borderline o lesioni melanocitarie con atipie severe

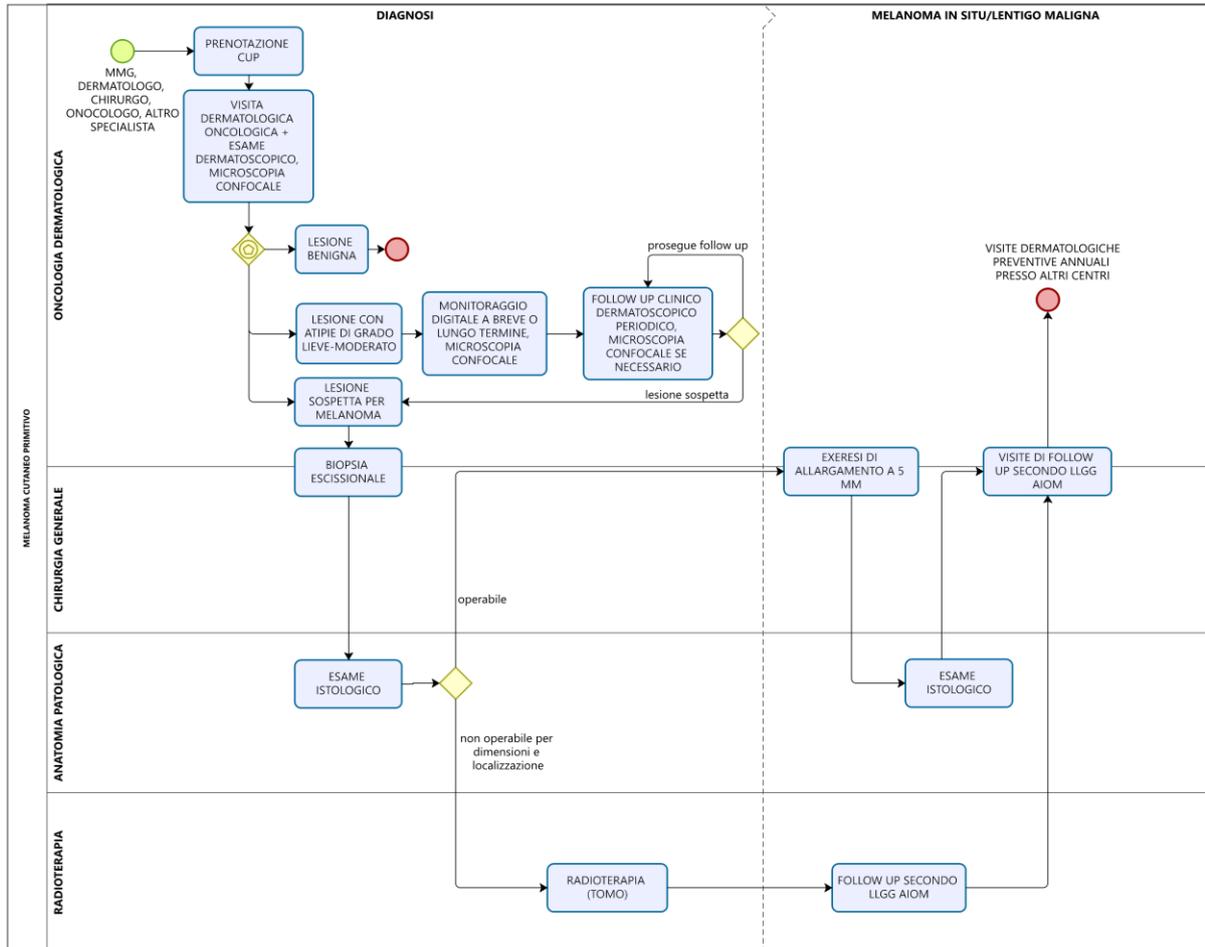


Figura 2: flow chart melanoma in situ/lentigo maligna

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

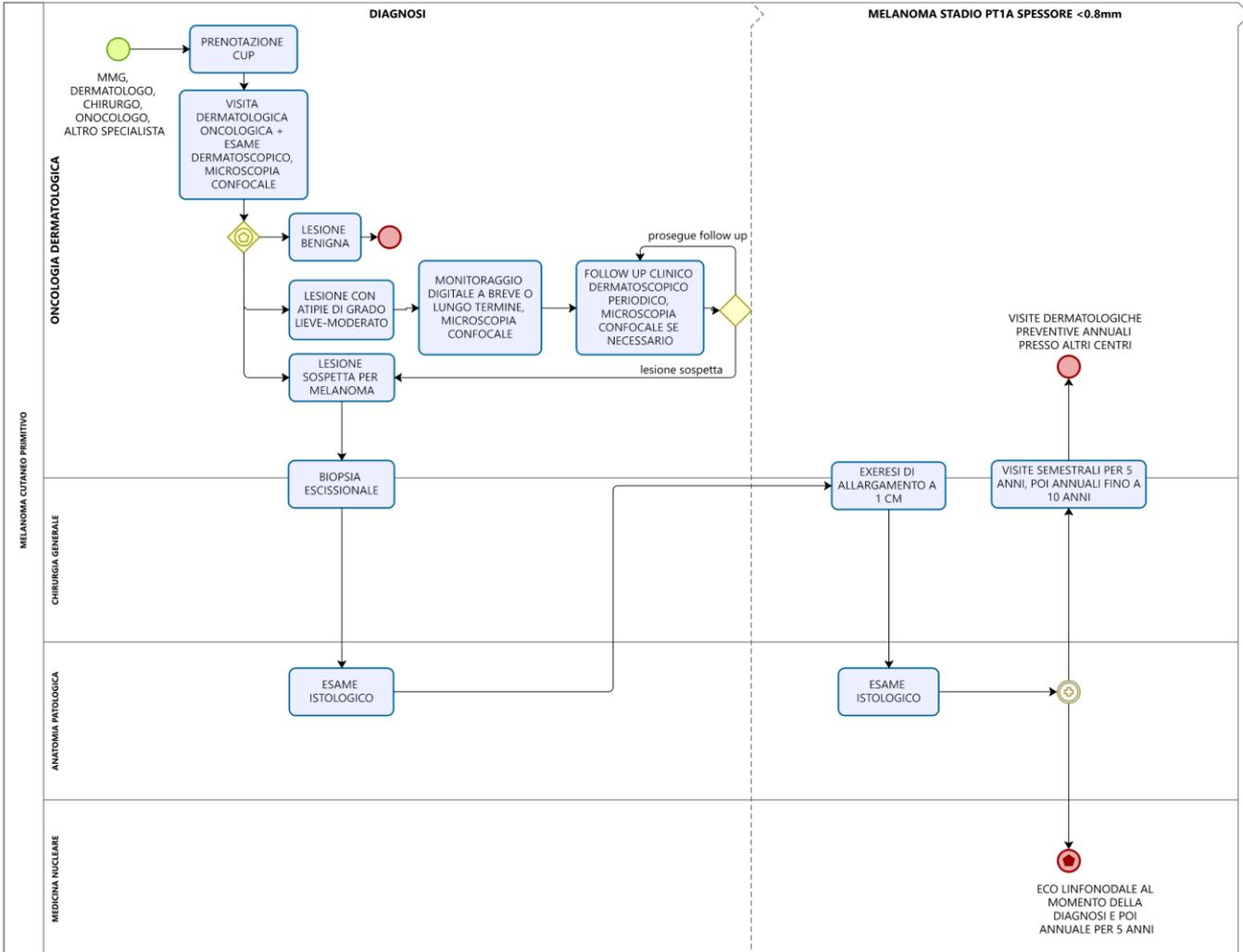


Figura 3: flow chart melanoma stadio pT1a spessore <0,8 mm

Nel referto del linfonodo sentinella si riportano i seguenti parametri:

- Metastasi (presente/i vs. assente/i)
- Sede della metastasi: sottocapsulare, parenchimale, combinata (sottocapsulare e parenchimale), estesa confluyente, estesa multifocale
- Dimensione massima del focolaio metastatico maggiore (misurato in millimetri con approssimazione al 0,1 mm e specificando la sede)
- Numero di metastasi: 1, 2-5, 6-10, 11-20 and >20
- Estensione extracapsulare (assente vs. presente)
- Presenza di cellule neviche (capsulari e/o trabecolari).

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

4.3. Paziente con melanoma primitivo operato

L'esame istologico del melanoma viene valutato dal dermatologo oncologo o dal chirurgo e viene posta indicazione a:

- exeresi di ampliamento o radicalizzazione nei casi di melanoma secondo i seguenti margini: 5 mm nel melanoma in situ, 1 cm nel melanoma con spessore fino a 2 mm, e 2 cm nel melanoma con spessore superiore a 2 mm.
- Exeresi di allargamento a 5 mm in caso di lentigo maligna e, nei casi di inoperabilità per le dimensioni e la localizzazione sul volto, trattamento radioterapico previa conferma istologica alla biopsia incisionale;
- radicalizzazione e biopsia del linfonodo sentinella (BLS) nei casi di melanoma con spessore uguale o superiore a 0.8 mm (pT1b, pT2, pT3, pT4) e senza evidenza di linfonodi clinicamente ed ecograficamente evidenti; nei pazienti con spessore inferiore a 0.8 mm, la BLS viene presa in considerazione e discussa con il paziente in caso di presenza di regressione nel melanoma invasivo superiore al 75%. In preparazione, viene eseguita una linfoscintigrafia nelle 24 h precedenti l'intervento, in casi specifici il Chirurgo Generale può operare in collaborazione con il Chirurgo Plastico.

Nei pazienti con melanoma di spessore >2 mm viene eseguita una stadiazione con ecografia linfonodale e PET/TC o TC capo-torace-addome con mdc per escludere la presenza di linfonodi metastatici e/o di metastasi a distanza e per una adeguata programmazione terapeutica che includa lo svuotamento linfonodale in alternativa alla BLS e/o una eventuale terapia medica in caso di metastasi a distanza. Inoltre, nei melanomi di spessore >2 mm viene preventivamente richiesta la caratterizzazione biopatologica del melanoma (mutazioni di BRAF, NRAS e determinazione di PD-L1) per una celere programmazione della terapia adiuvante in caso di linfonodo sentinella positivo.

I pazienti con sospetto rischio eredo-familiare (in particolare quelli con storia personale di melanomi multipli e/o storia personale/familiare di melanomi e tumori pancreatici) vengono indirizzati ad una consulenza per valutazione genetica.

4.4. Valutazione post-operatoria

Tutti i casi di melanoma vengono discussi nell'ambito del meeting multidisciplinare i pazienti con linfonodo sentinella positivo (III stadio) vengono discussi nell'ambito del meeting multidisciplinare e indirizzati a visita oncologica, nel corso della quale viene proposta la terapia adiuvante previa valutazione delle caratteristiche biopatologiche del melanoma (mutazioni di BRAF, NRAS, e determinazione di PD-L1). Nei pazienti con stadio IIB-IIC può essere considerato un trattamento sistemico adiuvante, previa discussione del rapporto rischi/benefici per singolo caso e a seconda dei trattamenti disponibili (farmaci rimborsati AIFA o studi clinici). Il percorso terapeutico e assistenziale prosegue presso gli ambulatori di oncologia medica

I pazienti non candidati a terapia adiuvante avviano follow up clinico strumentale con la supervisione del Chirurgo, che stabilisce la cadenza delle visite cliniche e degli esami strumentali secondo le Linee Guida AIOM.

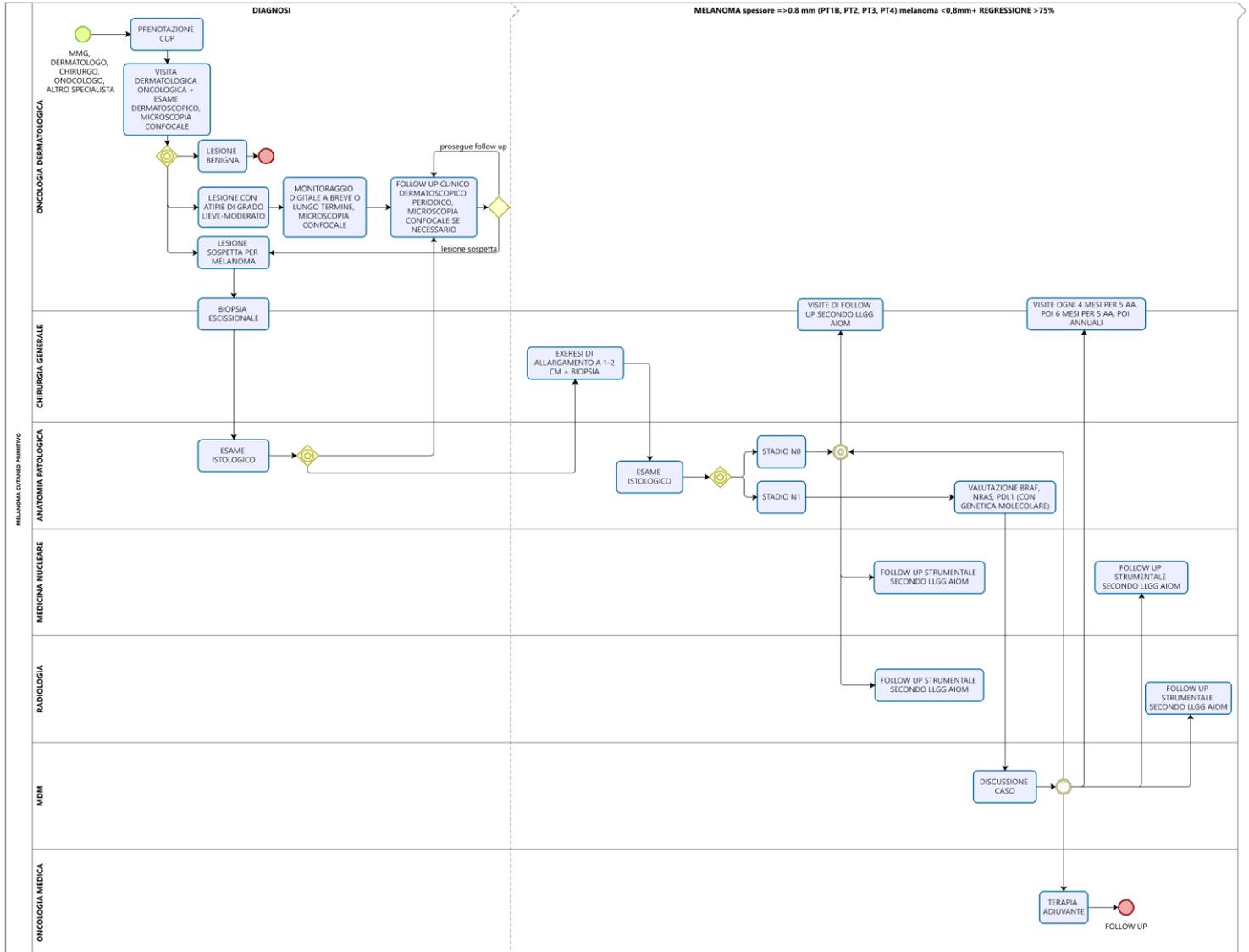


Figura 4: flow chart melanoma spessore => 0,8 mm (pT1b, pT2, pT3, pT4) melanoma <0,8 mm + regressione >75%

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

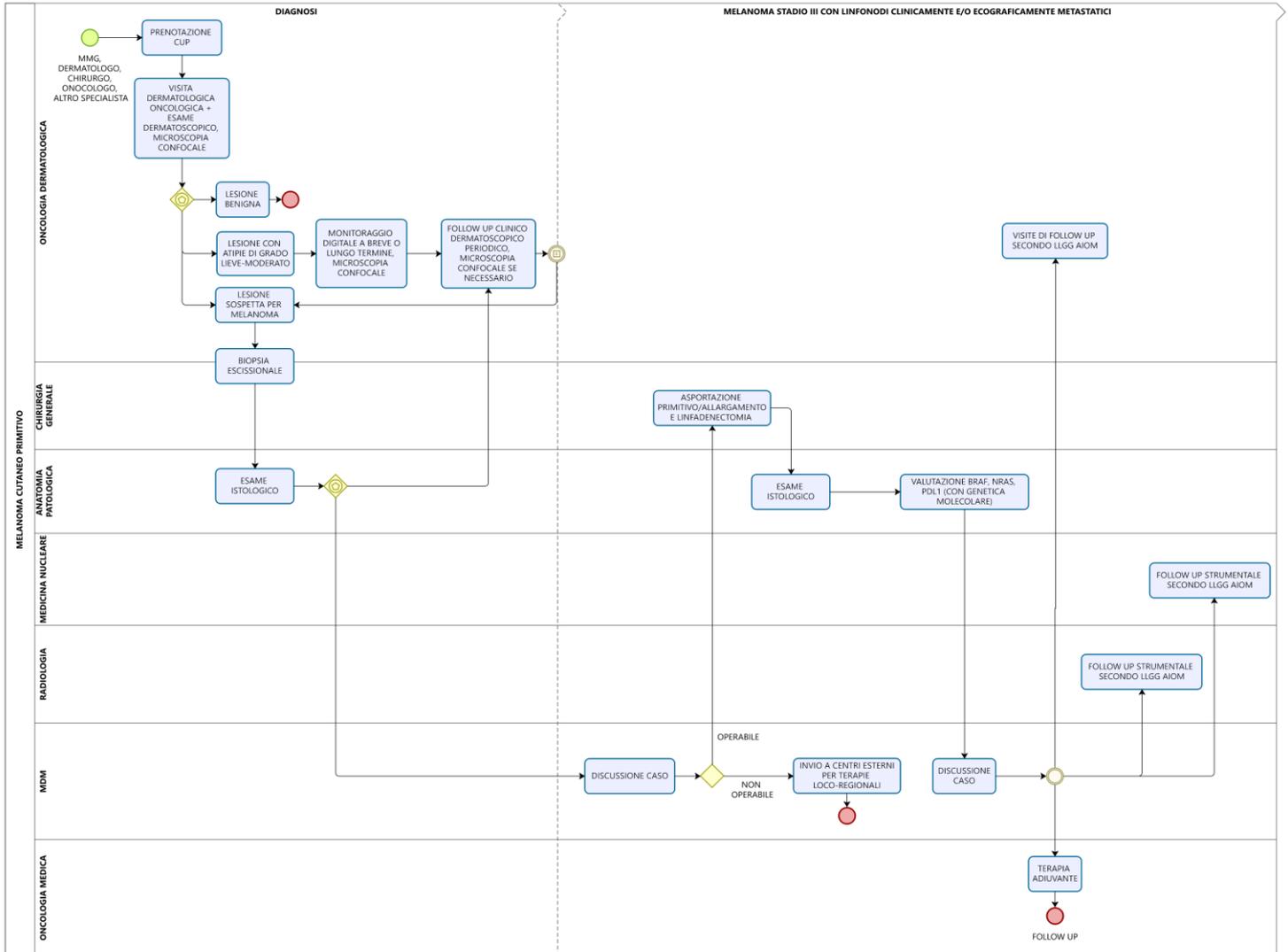


Figura 5: flow chart melanoma stadio III con linfonodi clinicamente e/o ecograficamente metastatici

4.5. Paziente con recidiva locale, satellitosi e/o metastasi in transit, recidive linfonodali o metastasi a distanza

Questi pazienti vengono discussi nell'ambito del MDM per essere candidati, se tecnicamente operabili, e previa ristadiatione, all'intervento di asportazione delle recidive o metastasi.

Dopo l'intervento si valuta, nell'ambito del MDM, l'opzione del trattamento medico che poi l'oncologo proporrà al paziente.

In caso di lesioni inoperabili, vengono discusse nell'ambito del meeting multidisciplinare le opzioni del trattamento sistemico con terapia medica (immunoterapia vs terapia target vs chemioterapia) e/o loco regionale con elettrochemioterapia.

L'elettrochemioterapia è una procedura che combina una singola dose di un farmaco chemioterapico somministrato per via endovenosa o inoculato localmente nel tumore con impulsi elettrici applicati direttamente al tessuto neoplastico per mezzo di uno o più elettrodi ad ago. Gli impulsi elettrici permeabilizzano le cellule tumorali attraverso un fenomeno noto come elettroporazione reversibile. Il farmaco, in questo modo aumenta la sua efficacia uccidendo selettivamente le cellule tumorali e preservando il tessuto sano circostante il tumore.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

In caso di metastasi a distanza l'oncologo/radioterapista propone e discute con il paziente l'opzione della terapia sistemica e/o radioterapia.

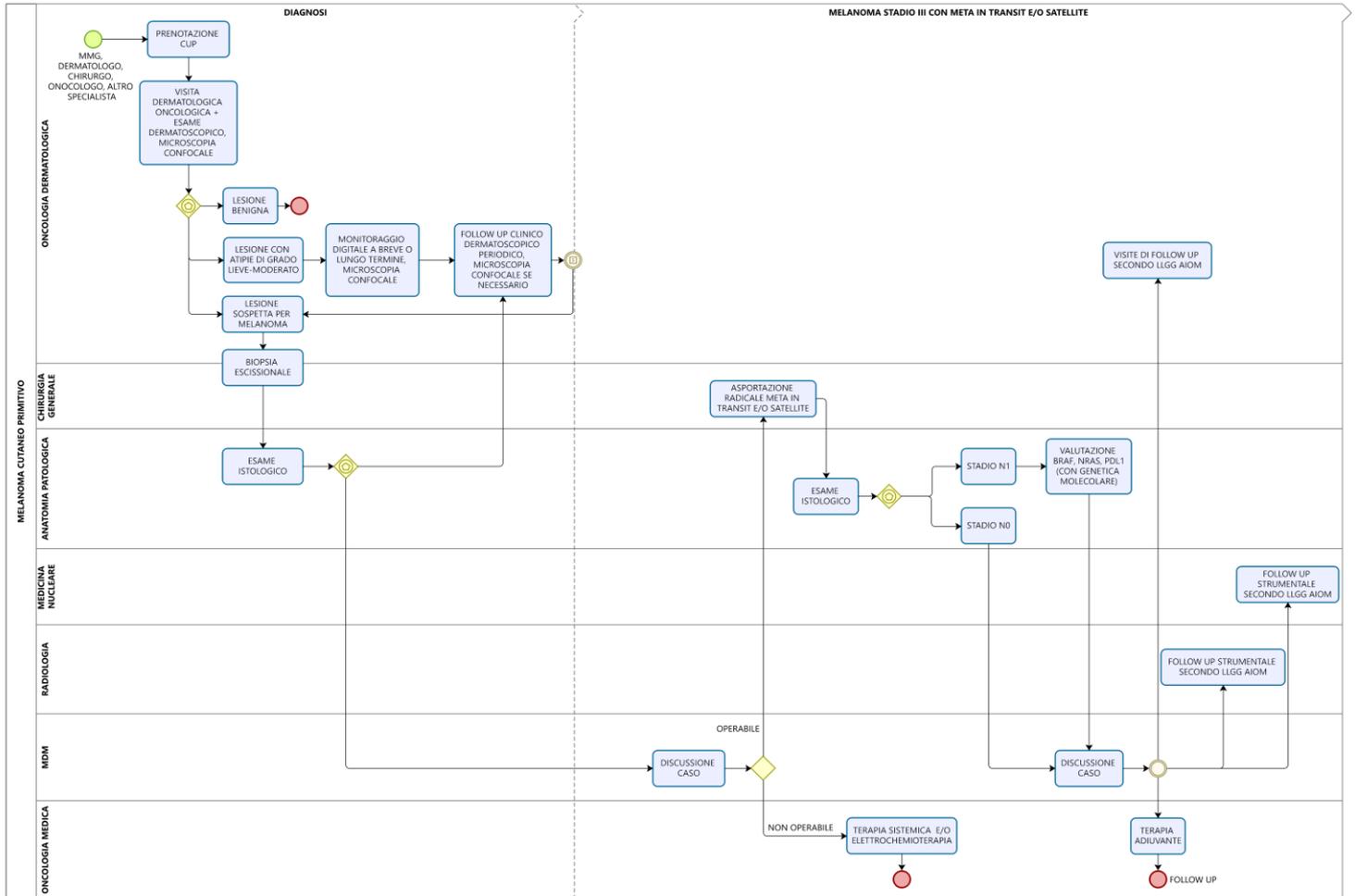


Figura 6: flow chart melanoma stadio III con metastasi in transit e/o satellite

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

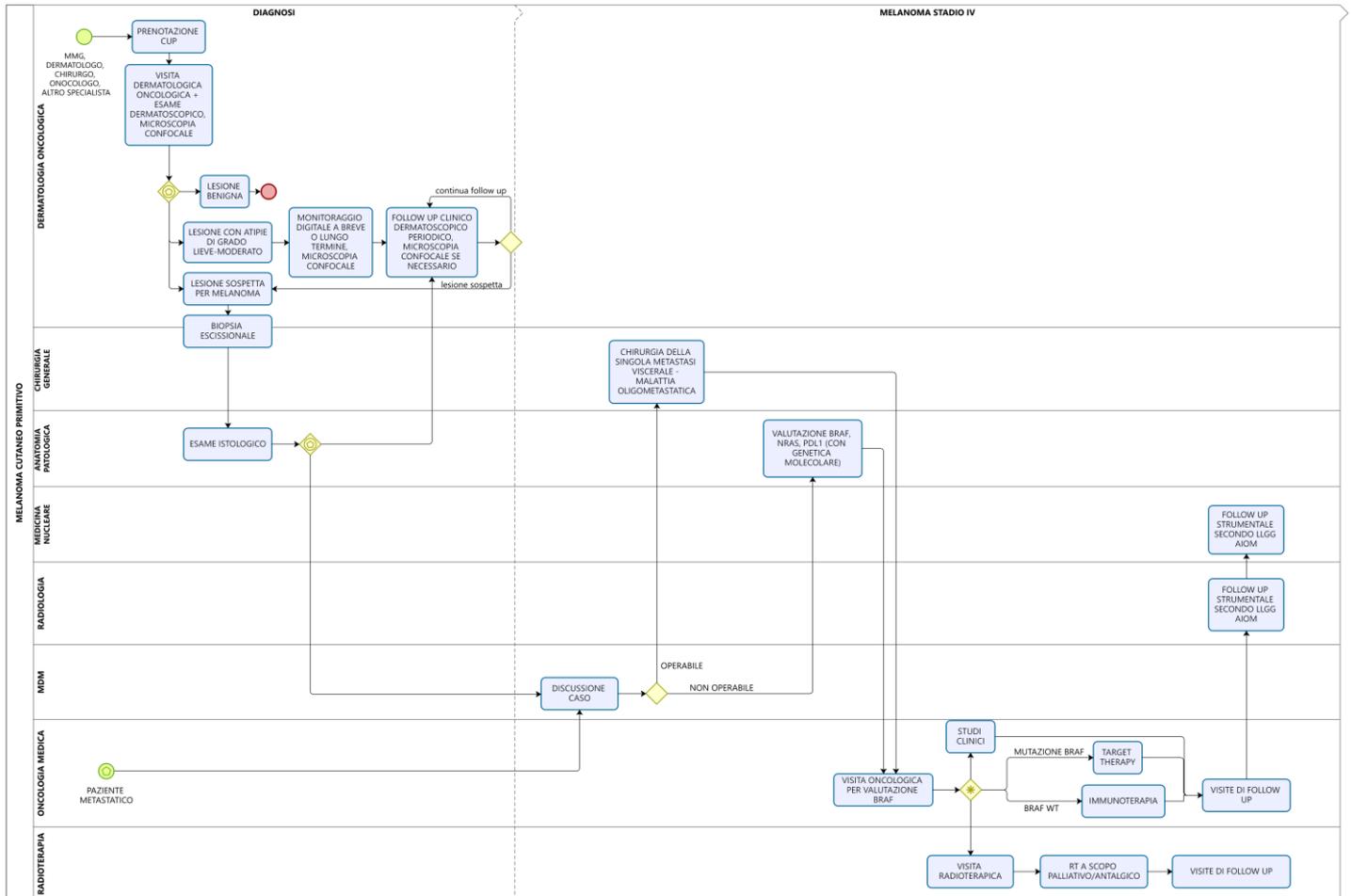


Figura 7: flow chart melanoma stadio IV

4.6. Gestione del trattamento farmacologico

4.6.1. Farmaci oncologici

La SOSD di farmacia garantisce l'approvvigionamento e la distribuzione dei farmaci oncologici ai pazienti ricoverati e, alla dimissione, attraverso il servizio di distribuzione diretta (DD).

La preparazione di farmaci oncologici con somministrazione endovenosa avviene nella Unità farmaci antitumorali (UFA) che afferisce alla SOSD Farmacia.

La prescrizione dei farmaci di cui sopra è fatta sulla base di protocolli condivisi dal gruppo multidisciplinare e validati dalla farmacia, a garanzia dell'appropriatezza di utilizzo delle terapie oncologiche.

La terapia oncologica orale nonché la terapia di supporto viene erogata, su prescrizione dello specialista, dal servizio di DD all'atto della dimissione da reparto o a seguito di visita specialistica ambulatoriale.

Il farmacista a seguito di regolare ricetta interna redatta e firmata dallo specialista consegna il farmaco al paziente, fornisce ed integra le informazioni fornite dal medico, sulla corretta assunzione del farmaco e su effetti collaterali e, per alcuni farmaci, l'approvvigionamento presso le farmacie aperte al pubblico.

Tra le attività della farmacia ospedaliera c'è anche l'attività di farmacovigilanza che si espleta con attività di segnalazione e supporto all'operatore sanitario per la segnalazione degli avversi avversi dei farmaci compresi gli farmaci antitumorali.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Il servizio di farmacovigilanza, su richiesta dello specialista o del paziente, verifica possibili interazioni tra farmaci o tra farmaci e altri prodotti assunti dal paziente. Il risultato dell'analisi delle interazioni viene condiviso con il medico di riferimento prima di informare il paziente.

4.6.2. Cure palliative

In Oncologia le "Cure Palliative" (CP) sono state tradizionalmente intese e identificate con le "CP di fine-vita". Recentemente si è andata, invece, sviluppando una concezione più ampia di CP, che contempla sia le "CP di fine-vita" che le "CP precoci" o "CP simultanee", così definite in quanto spesso erogate in concomitanza ai trattamenti antitumorali.

Presso la SOC di Oncologia Medica e Prevenzione Oncologica è attivo un ambulatorio di Cure Palliative e Simultanee, dedicato a pazienti con malattia avanzata in carico alla Struttura. I pazienti possono essere indirizzati a tale servizio da qualsiasi specialista, con impegnativa per "visita multidisciplinare cure palliative" e compilazione di specifico modulo di richiesta valutazione.

Tale ambulatorio è destinato anche a pazienti con diagnosi di melanoma avanzato che necessitino di cure simultanee per sintomatologia in corso di trattamento sistemico o di cure palliative a esaurimento dei trattamenti oncologici attivi.

5 Indicatori

L'obiettivo degli indicatori è quello di fornire gli strumenti per la misura della qualità del percorso diagnostico e terapeutico sulla base delle indicazioni di buona pratica clinica a livello nazionale. Gli indicatori proposti hanno lo scopo di monitorare il percorso diagnostico e terapeutico in riferimento alle seguenti fasi:

- fase diagnostica, in particolare la diagnosi precoce
- fase della refertazione anatomopatologica rivolta all'inquadramento prognostico
- fase del trattamento locale e linfonodale
- tempi di attesa del trattamento chirurgico e della refertazione anatomopatologica.

Per la definizione degli indicatori si è tenuto conto anche della disponibilità di fonti informative regionali quali i dati del registro Tumori della Regione Friuli Venezia Giulia.

Si sono privilegiate le fasi della diagnosi precoce e del trattamento chirurgico, che costituiscono i cardini su cui si basa la lotta al melanoma.

Indicatori:

1. Numero dei casi di melanoma in situ e invasivo per istotipo e spessore di Breslow.
2. Proporzioni dei casi con linfonodo sentinella positivo sul totale dei casi che eseguono la biopsia del linfonodo sentinella.
3. Tempo di attesa fra referto del primo intervento e data secondo intervento (tempo per allargamento/biopsia del linfonodo sentinella).
4. Numero di pazienti che eseguono la terapia adiuvante sul totale dei casi candidati alla terapia adiuvante per stadio di malattia.
5. Numero di pazienti con melanoma in fase avanzata che eseguono la terapia sistemica sul totale dei casi con malattia avanzata candidati alla terapia sistemica.

6 Destinatari, distribuzione ed accessibilità

Destinatari del presente PDTA sono tutti i professionisti del CRO a vario titolo coinvolti nella diagnosi, cura e follow up del paziente con melanoma cutaneo primitivo.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

7 Documenti di riferimento

La stesura del PDTA per il melanoma cutaneo primitivo ha utilizzato le evidenze più recenti della letteratura, riassunte nelle principali linee guida nazionali. I riferimenti a cui si è attinto sono i seguenti:

- Linee guida A.I.O.M (Associazione Italiana Medici Oncologi) melanoma 2021. <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-melanoma/>
- Addendum 2023 Linee guida A.I.O.M <https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2023/01/Addendum-LG-127-AIOM-Melanoma-ed2021.pdf>
- Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (age.na.s). Linee guida nazionali di riferimento. Luglio 2012.
- Il percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) dei pazienti affetti da melanoma cutaneo del Policlinico San Matteo di Pavia – Sistema Sanitario Regione Lombardia <http://www.dipopavia.it/PUB/news/doc/202311282351.pdf>
- Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per il melanoma cutaneo- Febbraio 2012, Alleanza contro il cancro.
- PR-CRO-008 PRESA IN CARICO MULTIPROFESSIONALE E MULTIDISCIPLINARE DELL'UTENTE ONCOLOGICO PER CURE SIMULTANEE E CURE PALLIATIVE

8 Specifiche attuale revisione

N° revisione	2
Data revisione	25/10/2023
Redazione	GAMO Melanomi e cute
Verifica	PIZZICHETTA MARIA ANTONIETTA
Approvazione	TRUA NELSO
Note di revisione	Revisione complessiva del documento.☒

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione