

Rete Oncologica Veneta

Ricerca, innovazione, assistenza

Coordinatore

PIERFRANCO CONTE

Coordinamento Tecnico-Scientifico

ALBERTO BORTOLAMI

Coordinamento Organizzativo

FORTUNATA MARCHESE



Coordinatori Scientifici

CARLO RICCARDO ROSSI, VANNA CHIARION SILENI

Componenti Gruppo di lavoro PDTA PER I PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA

MAURO ALAIBAC, CRISTINA BAIOCCHI, FRANCO BASSETTO, VANNA CHIARION SILENI, PIERPAOLO DA PIAN, MARIA CRISTINA MONTESCO, PAOLO MORANDI, CARLO RICCARDO ROSSI, PAOLO ROSINA, DOMENICO RUBELLO, MARIO SAIA, GIAMPAOLO TORTORA

PRESENTAZIONE

A distanza di un anno dall'attivazione della Rete Oncologica del Veneto (ROV), questo documento ha lo scopo di presentare a tutti gli operatori regionali il modello organizzativo della ROV, elaborato dal Gruppo di Lavoro Regionale, per il Melanoma Cutaneo e il Melanoma Coroideale e la proposta di Percorso Diagnostico Terapeutico-Assistenziale (PDTA) per la presa in carico di questi pazienti.

Queste proposte, ampiamente discusse e condivise, una volta approvate in sede istituzionale, hanno lo scopo di garantire a tutti i cittadini affetti da Melanoma una rapida presa in carico ed un trattamento ottimale secondo linee guida condivise.

L'approccio multidisciplinare integrato ed omogeneo in tutto il territorio regionale garantisce procedure e prestazioni appropriate, per un risultato efficace ed efficiente, avente come ricaduta una migliore sopravvivenza e qualità di vita dei pazienti.

Carlo Riccardo Rossi

Vanna Chiarion Sileni

ELENCO COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

Coordinatori Scientifici: ROSSI Carlo Riccardo
CHIARION SILENI Vanna

Mauro Alaibac	UOC Clinica Dermatologica, Azienda Ospedaliera Padova
Cristina Baiocchi	UOC Radioterapia, Azienda ULSS 6, Vicenza
Franco Bassetto	UOC Chirurgia Plastica, Azienda Ospedaliera Padova
Vanna Chiarion Sileni	Responsabile SSD Oncologia del Melanoma e dell'Esophago, IOV IRCCS Padova
Pierpaolo Da Pian	Direttore UOC Chirurgia Generale, Azienda ULSS 13, Mirano (VE)
Maria Cristina Montesco	Responsabile USD Anatomia Patologica, IOV IRCCS Padova
Paolo Morandi	Direttore UOC Oncologia, Azienda ULSS 12 Veneziana
Carlo Riccardo Rossi	Direttore UOC Chirurgia Oncologica, IOV IRCCS Padova
Paolo Rosina	UOC Dermatologia dU, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona
Domenico Rubello	Direttore UOC Medicina Nucleare, azienda ULSS 18 Rovigo
Mario Saia	Responsabile del Coordinamento Controlli Sanitari, Appropriatelyzza, liste d'attesa e sicurezza del paziente, Regione Veneto
Giampaolo Tortora	Direttore UOC Oncologia Medica - Verona

Coordinatore Rete Oncologica Veneta (ROV): CONTE PierFranco
Coordinamento Tecnico-Scientifico ROV: BORTOLAMI Alberto
Coordinamento Organizzativo ROV: MARCHESE Fortunata

<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/>

SI RINGRAZIA PER LA COLLABORAZIONE

Camillo Aliberti, Padova

Alberto Bortolami, Padova

Alessandra Buja, Padova

Luca Giovanni Campana, Padova

Sara Cingarlini, Verona

Antonio Di Maggio, Padova

Ildo Antonio Fania, Padova

Ambrogio Fassina, Padova

Pietro Gallina, Padova

Maurizio Governa, Verona

Stefano Guzzinati, Padova

Stefano Masiero, Padova

Chiara Menin, Padova

Edoardo Midena, Padova

Raffaele Parrozzani, Padova

Jacopo Pigozzo, Padova

Domenico Scibetta, Padova

Giovanna Scroccaro, Venezia

Antonio Sommariva, Padova

Romina Spina, Padova

Luca Tositti, Padova

Leonardo Trentin, Padova

Antonella Vecchiato, Padova

Lia Zanetti, Padova

IL PRESENTE DOCUMENTO FA RIFERIMENTO AI SEGUENTI DOCUMENTI INFORMATIVI

- Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) 2014 per il melanoma
- The Collaborative Ocular Melanoma Study, mortality by therapeutic approach, age and tumor size. J Insur Med. 2013;43(4):221-6
- The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. Brachytherapy. 2014 Jan-Feb;13(1):1-14
- Development and external validation of a prognostic nomogram for metastatic uveal melanoma. PLoS One. 2015 Mar 17;10(3):e0120181

INDICE

PROPOSTA DI RETE REGIONALE ONCOLOGICA.....	p. 13
PDTA PER IL MELANOMA CUTANEO	p. 39
<i>Mappe.....</i>	<i>p. 41</i>
<i>Note.....</i>	<i>p. 49</i>
<i>Allegati.....</i>	<i>p. 57</i>
PDTA PER IL MELANOMA COROIDEALE	p. 67
<i>Mappe.....</i>	<i>p. 69</i>
<i>Note.....</i>	<i>p. 73</i>
<i>Allegati.....</i>	<i>p. 77</i>
INDICATORI.....	p. 83

**PROPOSTA DI RETE REGIONALE ONCOLOGICA
PER OTTIMIZZARE LA PRESA IN CARICO DEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA**

INTRODUZIONE

A livello regionale il Piano Socio Sanitario Regionale 2012-2016 (PSSR), approvato con legge regionale 29 giugno 2012, n. 23, prevede che la programmazione abbia come obiettivo strategico il consolidamento delle reti e l'aggiornamento delle stesse in considerazione delle acquisizioni scientifiche e all'analisi di costo-efficacia e costo-efficienza.

La Rete Oncologia Regionale (ROV) si articola secondo il modello *hub & spoke* indicato nel Piano Socio Sanitario Regionale 2012-2016 (di seguito denominato PSSR), in linea con quanto proposto nel Piano Oncologico Nazionale. Il modello organizzativo *hub & spoke* consta di una rete di strutture specializzate distribuite su tutto il territorio regionale, con funzioni diversificate, integrate nel percorso assistenziale dei pazienti in maniera sistematica.

La ROV è coordinata dalla Commissione di coordinamento dei Poli Oncologici.

L'obiettivo principale di tale modello è quello di garantire oltre alla tempestività nella presa in carico dei pazienti, adeguati livelli di cura e di continuità dell'assistenza, equità nelle condizioni di accesso e di fruizione dei servizi, assicurando una risposta adeguata al fabbisogno regionale ed il controllo dell'appropriatezza prescrittiva ed erogativa. Il modello si propone di: 1) incrementare la diagnosi precoce del melanoma cutaneo; 2) garantire uno standard elevato della qualità del trattamento chirurgico; 3) garantire il miglior trattamento (farmaci innovativi ad alto costo compresi) multidisciplinare e multiprofessionale di continuità di cura ospedale-territorio, in tutto il territorio regionale, che risponda ai criteri dell'EBM (Evidence-Based-Medicine) secondo la metodologia HTA (Health Technology Assessment); 4) di fornire l'accesso alle sperimentazioni internazionali evitando la necessità di migrazione dei pazienti ad altri centri nazionali ed Internazionali.

Secondo le indicazioni della delibera regionale, il Centro *hub* deve garantire:

- coordinamento delle attività diagnostico-terapeutiche
- trattamenti multimodali e polispecialistici
- discussione multidisciplinare dei nuovi pazienti che vengono presi in carico
- appropriatezza dell'indicazione e controllo di qualità delle procedure diagnostico-terapeutiche e assistenziali
- registrazione e raccolta della documentazione clinica dei nuovi pazienti e del rispettivo materiale istologico/biologico disponibile (database e biobanca)

- promozione e coordinamento della formazione del personale dedicato alla cura e assistenza dei pazienti
- promozione e coordinamento della ricerca clinica e traslazionale dedicata a migliorare le conoscenze sulla biologia del melanoma e applicare rapidamente in clinica innovazioni di trattamento
- valutazione multidimensionale del paziente con sostegno psicologico, riabilitativo e percorsi dedicati (giovani, anziani), ove indicato

Sono pertanto richieste:

- competenze specialistiche adeguate ed integrate in rapporto alla patologia
- casistica sufficiente per garantire:
 - a) applicazione di procedure diagnostiche terapeutiche, anche ad alta specializzazione, secondo standard prestabiliti di qualità
 - b) presenza di un gruppo multidisciplinare per la discussione dei casi clinici
- strutture dedicate a:
 - a) registrazione e raccolta dei dati clinici e archiviazione materiale istologico/biologico
 - b) formazione
 - c) ricerca

A sua volta, il Centro *spoke* deve garantire:

- applicazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) in rapporto alla disponibilità di specialisti dedicati e numerosità della casistica
- collaborazione con i Centri *hub* per:
 - a) pazienti complessi
 - b) raccolta di dati e materiale biologico/istologico
 - c) attività sul controllo di qualità, formazione e ricerca

In accordo con la Commissione per Coordinamento dei Poli Oncologici, è stato istituito il Gruppo di Lavoro Regionale per la realizzazione del modello assistenziale per la gestione dei soggetti affetti da melanoma, coordinato dallo IOV, rivolto a:

- proporre le linee guida diagnostico-terapeutiche
- definire i PDTA per lesioni pigmentate della cute e melanoma cutaneo
- proporre un modello di rete assistenziale
- valutare la qualità del trattamento
- promuovere la formazione e la ricerca nella Regione Veneto

Si confermano i compiti e gli obiettivi di cui alla DGR 2067/2013.

L'implementazione di questo modello di rete va declinata in rapporto ai diversi tipi di tumore, alla loro incidenza, all'attività diagnostico-terapeutica svolta e alle competenze finora sviluppate dalle strutture assistenziali della regione. E' evidente, ad esempio, che per i tumori ad alta incidenza è importante definire il ruolo di tutti gli operatori del territorio, mentre per quelli più rari, come il melanoma, può essere conveniente centralizzare la casistica. E' bene precisare fin d'ora che per melanoma si intende un insieme di tumori, con comportamento biologico diverso a seconda della sede di origine (cute, occhio, mucose), per il trattamento dei quali sono richieste competenze diverse.

Ai fini di formulare un'ipotesi di rete oncologica per il melanoma cutaneo, sono stati rilevati, nelle Aziende Ospedaliere e nelle ULSS del Veneto, i volumi relativi ai ricoveri e alle procedure chirurgiche per il melanoma cutaneo nel periodo 2010-12 (fonte: database dell'Assessorato alla Sanità). Inoltre, dai siti web delle diverse Aziende Sanitarie e in base alla conoscenza maturata dai diversi specialisti del Centro di Riferimento Regionale dello IOV nel rapporto di collaborazione con gli altri Centri del Veneto, sono state ricavate le "funzioni di riferimento" e le "competenze dedicate" presenti presso le strutture di diagnosi e cura coinvolte nella cura del melanoma. I dati riportati provengono dalle seguenti fonti: database dell'Assessorato alla Sanità della Regione Veneto, Servizio Farmaceutico Regionale, UOC Farmacia dello IOV.

Per quanto riguarda la cura del melanoma extra-cutaneo, la cui incidenza stimata nel Veneto è di 30 nuovi casi all'anno per quello oculare e di 10 per quello di origine mucosa (Mc Laughlin CC et al. Cancer: 1000-7, 2005) si ritiene ragionevole proporre di riferire questi pazienti unicamente ai Centri *hub*, dove esistono competenze specifiche sufficienti per garantire un trattamento adeguato per entrambi i tipi di tumore.

ATTIVITA' ASSISTENZIALE PRESSO LE STRUTTURE SANITARIE DEL VENETO

Per quanto riguarda i volumi di cura, i ricoveri in Day Surgery ed Ordinari, nel triennio 2010-2012 nella nostra regione sono stati 4970 (Tab. 1). Si tratta di ricoveri identificati con la codifica ICD9 dei seguenti codici di diagnosi: 172, 196, 197, 198. Sono esclusi i ricoveri riguardanti il melanoma extracutaneo (oculare e mucoso) la cui codifica ICD non è specifica. I ricoveri medici comprendono 519 ricoveri in Oncologia Medica e 138 in Radioterapia, quelli chirurgici ne comprendono 278 in Dermatologia.

In tutte le strutture della regione, i ricoveri chirurgici superano quelli medici; infatti il trattamento del melanoma in stadio I-III è prevalentemente chirurgico.

La maggior proporzione di ricoveri medici presso lo IOV (circa il 40% dei ricoveri totali) è dovuta alla presenza del Centro Regionale di Riferimento dove sono attivi protocolli di trattamento innovativi. Questo andamento è costante nel tempo

Le percentuali di fuga e di attrazione dei pazienti con melanoma cutaneo (Tab. 2 e 3) nel Veneto sono, rispettivamente, dell'8,4% e del 4,9%. In particolare, per quanto riguarda l'indice di fuga, sono stati registrati 432 ricoveri extraregione di residenti in Veneto, di cui 236 (54,6%) in Friuli Venezia Giulia, 82 (18,9%) in Lombardia e 78 (18%) in Emilia Romagna. Riguardo all'indice di attrazione, sono stati effettuati 242 ricoveri di pazienti provenienti da altre regioni, in particolare 103 (42%) dal Nord, 68 (28%) dal Centro, 55(23%) dal Sud-Isole e 16 (7%) dall'estero.

Attualmente, tutte le strutture Sanitarie del Veneto hanno la possibilità di ricoverare e trattare pazienti affetti da melanoma cutaneo. La chirurgia del melanoma in fase iniziale (I-II stadio) prevede interventi sia Ambulatoriali (escissione ampia), quindi non valutabili in questa sede, che in Day Surgery (escissione ampia con o senza ricostruzione, biopsia del linfonodo sentinella). I pazienti in III stadio ricevono trattamenti più complessi (dalle linfadenectomie radicali fino ai trattamenti loco regionali). Per i pazienti in IV stadio la chirurgia è riservata a casi selezionati.

In Tab. 4, sono riportate le numerosità per i diversi tipi di intervento effettuati in tutte le Aziende sanitarie nel triennio esaminato. I dati sono stati ricavati attraverso i codici delle procedure (ICD 9-CM). Nelle tre strutture padovane (IOV, Azienda Ospedaliera, ULSS 16) sono state eseguite circa il triplo di quelle riportate per le strutture veronesi, di Vicenza, Venezia e Treviso e da 5 a 10 volte quelle eseguite presso le ULSS di Mirano, Bussolengo, Veneto Orientale, Alto Vicentino, Alta Padovana, Asolo, Belluno e Rovigo. Almeno venti biopsie del linfonodo sentinella (BLS) /anno sono riportate per le strutture di Padova, Verona, Vicenza, Venezia, Treviso, Mirano, Veneto Orientale. Soltanto a Padova, Verona e Mirano è stato riportato un numero di linfadenectomie uguale o maggiore a 10/anno.

Nel periodo aprile 2013-maggio 2014, sono stati trattati con Ipilimumab, presso lo IOV (unico Centro abilitato dalla Regione), complessivamente 72 pazienti con melanoma metastatico, 23 dei quali nell'ambito di sperimentazioni cliniche, con un conseguente

risparmio di circa 1,3 milioni di euro rispetto a quanto stimato preventivamente (Tab. 5). Prendendo in considerazione l'altro farmaco ad alto costo, specifico per la cura del melanoma metastatico, il Vemurafenib, l'attività clinica svolta nello stesso periodo presso lo IOV ha comportato il 44,6% della spesa in ambito regionale, rispetto ad un range di 1,6-8,7% che comprende le percentuali di spesa registrate presso le altre ULSS (Tab. 6).

Per quanto concerne le "funzioni di riferimento", quali l'effettuazione di trattamenti speciali, la discussione multidisciplinare, la registrazione dei casi, la consulenza genetica, il supporto psicologico, la riabilitazione, la biologia molecolare, la formazione e le "competenze dedicate" negli ambiti dermatologico, chirurgico, patologico, oncologico, radioterapico, medicina nucleare, oculistico e psicologico, relative alla diagnosi e alla cura del melanoma cutaneo, le stesse sono presenti presso i due poli sanitari "universitari" rappresentati dall'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona per il capoluogo scaligero e dall'Azienda Ospedaliera di Padova e dallo IOV, presso il quale sono operanti Unità Operative specificamente dedicate alla diagnosi ed alla cura di questo tumore (UO Diagnostica del Melanoma e dei Sarcomi, UO Chirurgia del Melanoma e dei Sarcomi, UO Oncologia del Melanoma e dei Tumori Esofagei) per quello patavino. Similmente presso la sede di Verona esiste dal 2006 un Gruppo Interdisciplinare (GI) interaziendale dedicato (CIMEV - Coordinamento Interdisciplinare Melanoma Veronese) già in contatto con tutti i medici del territorio (con percorsi di cura standardizzati), oltre a sezioni dedicate alla diagnosi e alla cura del melanoma presso le UOC di: Dermatologia, Chirurgia Plastica e Oncologia. E' inoltre attivo fin dalla nascita del GI un database dedicato con circa 1500 pazienti registrati.

Nel territorio patavino è da segnalare la presenza del progetto "Retemela", coordinato dallo IOV e rivolto all'implementazione e al monitoraggio del PDTA per i soggetti con lesioni pigmentate della cute e/o melanoma cutaneo, nell'ambito del territorio di competenza dell'Azienda ULSS 16. Nel medesimo ambito presso lo IOV è stato istituito un gruppo multidisciplinare per la discussione settimanale dei casi complessi di melanoma.

Inoltre, presso lo IOV:

- 1) è offerta la possibilità di consulenza genetica per i pazienti a rischio di melanoma familiare e di trattamenti speciali per quelli con malattia localmente avanzata, quali la perfusione/infusione di arto, l'elettrochemioterapia (ECT);
- 2) si esegue il controllo di qualità della chirurgia;
- 3) si registrano i casi e archiviano i tessuti. In entrambi gli Atenei si svolge attività di ricerca clinica e di laboratorio.

L'ECT viene eseguita anche a Venezia e Mirano, mentre presso la AOUI di Verona e Ulss di Vicenza è possibile eseguire trattamenti radianti stereotassici, per la presenza di un GammaKnife e di un CyberKnife, utili per il trattamento mirato di metastasi cerebrali, spinali e "body". La registrazione dei casi è stata segnalata anche presso la ULSS di Mirano, dove si svolge inoltre attività di formazione.

Competenze chirurgiche dedicate sono presenti presso le Aziende Ospedaliere di Padova e Verona, le ULSS di Vicenza, Venezia, Treviso e Rovigo per quanto riguarda la chirurgia plastica e presso lo IOV e l'ULSS di Mirano per la chirurgia generale.

PROPOSTA DI RETE REGIONALE

L'articolazione della rete è la seguente:

- A) Centri *hub*
- B) Centri *spoke*
- C) Altre Strutture di diagnosi e cura

A. CENTRI HUB

Il modello assistenziale è finalizzato alla diagnosi, cura e riabilitazione psicofisica dei pazienti con melanoma. Nei Centri *hub* la gestione del percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) del paziente con sospetta neoplasia o neoplasia accertata viene affidata ad un gruppo multidisciplinare di esperti con esperienza specifica.

L'opportunità di identificare uno o più centri *hub*, rivolti alla prevenzione, alla diagnosi e alla cura del Melanoma Cutaneo, è riconducibile:

1. Alla presenza di specifiche e documentate funzioni di riferimento e competenze nei Centri;
2. Alla numerosità e alla tipologia della casistica trattata, in considerazione della riconosciuta volume-dipendenza dell'esito delle cure (tab. 4);
3. Alla domanda di prestazioni in ambito regionale (tab. 7).

Oltre al rispetto di questi criteri, dev'essere tenuta anche in considerazione la necessità di limitare per quanto possibile gli spostamenti dei pazienti, con l'esclusione di prestazioni non erogabili secondo requisiti di sicurezza delle cure.

Per i Centri *hub*, si ritengono necessarie le seguenti funzioni di riferimento: applicazione di tecniche di biologia molecolare in ambito diagnostico, presenza di un gruppo multidisciplinare, controllo di qualità della chirurgia, raccolta di dati clinici e tessuti, offerta di trattamenti speciali e/o ad alto contenuto tecnologico, attività di formazione e ricerca e di competenze dedicate in ambito poli-specialistico. Si ritiene che una casistica di circa 150 pazienti complessi/anno giustifichi l'attività continuativa e regolare di un Gruppo multidisciplinare (tab. 8)

Requisiti organizzativi e strutturali

1. Core team

Il core team dei Centri *hub* è costituito dalle seguenti professionalità: dermatologo, chirurgo plastico, radiologo, medico nucleare, patologo, chirurgo generale, oncologo medico, radioterapista, chirurgo vascolare, neurochirurgo, oculista, otorinolaringoiatra,

ginecologo, psico-oncologo, onco-genetista, medico riabilitatore, fisioterapista, palliativista, case manager e data manager.

Le figure professionali coinvolte devono possedere dei requisiti di formazione, di esperienza e di casistica trattata/anno necessari a garantire la loro qualificazione.

Delle figure presenti nel core team, le figure di chirurgo (con esperienze nel trattamento chirurgico del melanoma), radiologo, patologo, oncologo, radioterapista e case manager si impegnano a incontri settimanali; le altre figure professionali verranno coinvolte/convocate su specifica necessità.

2. Coordinatore

I Centri *hub* devono avere un coordinatore clinico, scelto fra uno dei medici membri del core team al fine di garantire un approccio multidisciplinare, una organizzazione coerente con le necessità cliniche, l'organizzazione di periodici audit clinici per il rispetto degli indicatori di qualità.

3. Supporto informatico

Si ritiene necessario prevedere un sistema informativo automatizzato, che attinga per quanto può dai gestionali dipartimentali già in uso presso i Sistemi informativi aziendali e fornisca interfacce ad hoc per la registrazione di tutte le informazioni, sia laddove manchi il gestionale (cartella clinica informatizzata o informatizzazione del servizio) sia laddove manchino informazioni ritenute indispensabili. Inoltre, tale sistema dovrebbe garantire lo scambio interaziendale di immagini radiologiche, in modo da consentire il teleconsulto e/o la valutazione multidisciplinare dei casi anche da remoto.

Funzioni

I Centri *hub* devono rappresentare il riferimento per tutta l'area di competenza, con presa in carico dei pazienti indipendentemente dall'Azienda ULSS di residenza.

1. Meeting Multidisciplinare e Trattamento

I Centri *hub* adottano l'incontro multidisciplinare quale strumento gestionale qualificante. I membri del core team indicati sopra (paragrafo 1) devono partecipare al meeting e discutere i casi per la pianificazione del trattamento. Il meeting è il momento in cui avviene la valutazione multidisciplinare pre e post-operatoria della diagnosi e della estensione clinica della malattia e la formulazione della strategia terapeutica, con indicazioni specifiche per chirurgia, terapia medica, radioterapia, terapia riabilitativa e follow up. Il programma terapeutico, personalizzato per ogni singolo paziente tiene conto sia delle caratteristiche della malattia (parametri isto-prognostici, sede del tumore, coinvolgimento linfonodale e sedi di eventuali metastasi) che delle condizioni del paziente (età, indipendenza funzionale, comorbidità, farmaci concomitanti etc.) e viene definito nell'ambito della discussione multidisciplinare. Le varie proposte vanno condivise con il paziente, nel rispetto delle rispettive caratteristiche cliniche e preferenze. La frequenza è di norma settimanale. La seduta si conclude con una relazione scritta che riassume i dati salienti della patologia e del paziente, le decisioni, con individuazione di chi materialmente dà la comunicazione al paziente e con la presa in carico dello stesso da parte

dell'Unità operativa competente. Tale relazione va conservata presso gli archivi del centro, una copia nella documentazione clinica e, in accordo con il paziente ne verrà inviata una copia al medico di medicina generale. Ai Team multidisciplinari dei centri *hub* è dato l'incarico di proporre linee guida da condividere a livello regionale e definire il PDTA ottimale del paziente, con relativi costi associati.

I team *hub* devono essere dotati di sistema web per poter fornire in tempo reale consulenze, anche a distanza, a colleghi della Regione.

2. Revisione diagnostica

I Centri *hub* si avvalgono dell'attività di almeno un Patologo esperto con riconosciuta e comprovata esperienza nelle diagnostica delle lesioni pigmentate della cute e del melanoma e dispongono di strumenti ed esperienza per l'applicazione di tecniche di biologia molecolare. In rapporto alla complessità e alla bassa concordanza diagnostica di talune categorie di lesioni melanocitarie (lesioni melanocitarie ambigue, istotipi particolari di melanoma) il Centro *hub* si fa promotore di gruppi di lavoro coinvolgenti i Patologi dei Centri *spoke*, promuove iniziative divulgative-collaborative, incentiva e si rende disponibile alla revisione centralizzata dei casi di maggior complessità.

3. Raccolta dati

I Centri *hub* devono archiviare tutti i dati clinici nel database del Sistema Informatico per controllare gli indicatori di qualità e a scopo di ricerca clinica. La raccolta, registrazione ed analisi dei dati sono affidate al Data Manager, sotto la supervisione di un membro del core team, a garanzia dell'affidabilità e completezza delle informazioni archiviate. I dati devono essere inseriti in tempo reale ed essere disponibili per le sessioni periodiche di audit.

4. Formazione

I Centri *hub* devono offrire opportunità di formazione periodica per studenti, medici in formazione e specialisti che si vogliano dedicare alla diagnosi e alla cura del melanoma ed organizzare corsi di aggiornamento per il personale operante nel settore.

5. Ricerca

La ricerca fa parte integrante dei centri *hub*, al fine di garantire ai pazienti affetti da melanoma l'accesso a trattamenti/tecnologie innovative per la cura del melanoma. Questo attraverso la ricerca traslazionale e l'adesione a protocolli sperimentali. I Centri *hub* favoriscono l'arruolamento in studi clinici dei pazienti potenzialmente eleggibili, anche attraverso la partecipazione a gruppi cooperativi nazionali ed internazionali.

6. Riunione annuale

I Centri *hub* adottano programmi di Quality Assurance e promuove percorsi di miglioramento continuo dell'assistenza. I Centri *hub* prevedono almeno una riunione annuale di Audit (promossa dal coordinamento delle rete) - cui partecipa tutto il team coinvolto nella gestione dei Centri *hub* e gli *spoke* collegati - per la valutazione dell'attività svolta, l'adesione alle linee guida concordate con la rete oncologica e la valutazione dei risultati raggiunti.

Attività diagnostico-terapeutica

1. Diagnostica delle lesioni pigmentate della cute

La diagnosi clinica delle lesioni pigmentate della cute presso i Centri *hub*, si avvale di medici specialisti in dermatologia con training specifico nella diagnostica delle lesioni pigmentate della cute.

Nei Centri *hub* devono essere disponibili ambulatori per la dermatoscopia clinica e digitale ai fini della diagnosi delle lesioni sospette ed il monitoraggio dei casi ad elevato rischio di sviluppare un melanoma.

Il PDTA del soggetto con lesioni pigmentate della cute e quello del paziente con melanoma cutaneo sottile senza fattori istoprognostici di rischio deve essere condiviso tra i medici di medicina generale (MMG), i dermatologi, i patologi ed i chirurghi delle sedi ospedaliere e del territorio. E' auspicabile che le immagini e le informazioni cliniche rilevanti siano disponibili su piattaforma informatica condivisa.

A titolo esemplificativo, in base ai dati del progetto "ReteMela", devono essere garantite strutture ambulatoriali per soddisfare una richiesta di prime visite dermatologiche e controlli di 1.200 visite/anno/100.000 abitanti e di biopsie cutanee pari a 600/anno/100.000 abitanti.

Nell'ambito del controllo di qualità, devono essere monitorate l'appropriatezza del riferimento per visita dermatologica da parte dei MMG, della richiesta di biopsia da parte dei dermatologi, dell'esecuzione dei diversi tipi di biopsia, della diagnosi anatomo-patologica e del trattamento chirurgico del tumore primitivo. La compilazione del report annuale è a cura del Responsabile del Centro.

Sono organizzate riunioni con cadenza almeno annuale, con la partecipazione di tutti gli specialisti coinvolti dei Centri *hub* e dei rappresentanti dei Centri *spoke*, ai fini di discutere i risultati del report sulla qualità ed eventualmente aggiornare il PDTA.

2. Diagnostica per immagini

La Radiologia ha un ruolo determinante nel PDTA del paziente con melanoma in fase di stadiazione locale, con particolare riferimento alla valutazione ecografica pre-operatoria dei linfonodi locoregionali, e a distanza e di follow-up strumentale. In particolare, presso i Centri *hub* deve essere garantita la presenza di almeno un radiologo interventista dedicato ed un adeguato numero di sedute per agoaspirati (con esame citologico estemporaneo) sotto guida ecografica per la valutazione di linfonodi sospetti o altre lesioni superficiali.

3. Attività chirurgica

L'attività chirurgica per il melanoma cutaneo presso i Centri *hub* deve essere coordinata da un medico specialista in chirurgia generale con esperienza specifica comprovata dal curriculum formativo. Essa comprende gli atti chirurgici eseguiti a scopo diagnostico, stadiativo, curativo e ricostruttivo.

La chirurgia partecipa alla definizione delle linee guida diagnostico-terapeutiche e del PDTA del paziente con melanoma cutaneo. Inoltre, deve far riferimento al recente “consensus” sulle indicazioni, tecnica ed estensione dell’intervento chirurgico e sui relativi indicatori per il controllo di qualità ottenuto nell’ambito dell’Intergruppo Melanoma Italiano. Gli audit per il controllo di qualità devono avere cadenza almeno annuale e coinvolgere anche i chirurghi dedicati a questa patologia presso i Centri *spoke*.

Si ritiene che una soglia minima di 150 procedure chirurgiche/anno possa garantire standard adeguati di qualità della cura. Pertanto, nei Centri *hub* sono previsti posti letto e sedute operatorie per poter eseguire almeno 150 interventi curativi/anno in regime di ricovero. Per gli interventi più complessi, deve essere assicurata la collaborazione multidisciplinare (chirurgo plastico, vascolare, otorinolaringoiatra, ginecologo, neurochirurgo, o altro specialista) e la disponibilità di ricovero presso la terapia intensiva dopo l’intervento. Devono essere presenti anche ambulatori per prime visite e follow-up di pazienti operati.

4. Diagnostica istopatologica e molecolare

Il servizio di Anatomia Patologica deve garantire tutte le prestazioni necessarie al corretto percorso diagnostico, in particolare:

- diagnosi cito-istologiche su agobiopsia, biopsia incisionale, biopsia escissionale
- diagnosi istologiche su linfonodo sentinella
- diagnosi su pezzo operatorio
- analisi immunoistochimiche a fini diagnostici
- analisi molecolari a fini diagnostici e terapeutici

L’Anatomia Patologica deve essere funzionalmente collegata, mediante rete informatica e sistema di trasporti efficiente ed affidabile, con le Strutture di diagnostica clinica.

Deve essere chiaramente individuato almeno un Patologo Responsabile/Referente per la diagnostica anatomo-patologica delle lesioni pigmentate della cute e del melanoma.

E’ auspicabile che i Centri *hub* siano funzionalmente collegati con una bio-banca accreditata dalla Regione.

5. Trattamenti radioterapici

I Centri *hub* devono poter disporre di una unità di radioterapia di riferimento che deve garantire il trattamento radiante rispetto ai trattamenti integrati, in funzione dei dati relativi alla chirurgia effettuata, ai fattori prognostici, alle terapie sistemiche proposte.

E’ necessario poter disporre di radioterapisti dedicati, e che abbiamo maturato un’esperienza significativa nel trattamento radioterapico.

I Centri *hub* devono poter accedere alle procedure di radioterapia stereotassica, anche in accordo/convenzione con strutture esterne, per tutti i casi nei quali vi sia l’indicazione.

6. *Terapia Medica*

L'Unità di Oncologia Medica dei Centri *hub* partecipa alla definizione del PDTA e delle linee guida e garantisce:

- la presa in carico del paziente nella fase di trattamento medico (chemioterapia, terapie biologiche, terapie di supporto e cure simultanee) in regime ambulatoriale e/o di ricovero, sia ordinario che day hospital, e la programmazione degli accertamenti laboratoristici e strumentali necessari nelle varie fasi della malattia;
- disponibilità di studi clinici sperimentali;
- presa in carico di eventuali emergenze/urgenze legate a complicanze del trattamento o della malattia attraverso percorsi predefiniti e condivisi (PDTA) che consentano un efficace coordinamento con gli altri membri del team multidisciplinare e l'integrazione ottimale del percorso di cura;
- supporto psicologico, cure simultanee, e accesso alle cure palliative, ove necessario.

Devono essere individuati oncologi medici dedicati, responsabili della gestione appropriata dei trattamenti medici specifici, che abbiano maturato specifica esperienza clinica nel settore.

La terapia antitumorale sistemica sia essa adiuvante o neoadiuvante, che per lo stadio avanzato della malattia, deve essere prescritta e somministrata da oncologi medici dedicati. Attraverso la ROV, al fine di ridurre il disagio dei pazienti, ove richiesto, sarà valutata la possibilità di somministrare il trattamento oncologico concordato con i Centri *hub*, in altre oncologie della regione. In tal caso sarà richiesto all'oncologia di inviare periodicamente i dati del paziente, e informare tempestivamente il centro in caso di necessità di ulteriore valutazione clinica/decisionale (progressione, tossicità, etc).

7. *Trattamento Locoregionale*

Per i pazienti con malattia localmente avanzata e/o non candidabili al trattamento chirurgico, i Centri *hub* devono garantire, presso la propria Struttura, l'esecuzione di procedure ablative di tipo radiologico-interventistico convenzionali e devono garantire al paziente l'accesso, su specifica necessità, a procedure ultra-specialistiche (i.e. chemioterapia infusiva intra-arteriosa, perfusiva ed elettrochemioterapia) attualmente disponibili presso l'UO Melanomi e Sarcomi dello IOV di Padova.

8. *Medicina Nucleare*

I Centri *hub* devono poter disporre di un servizio di Medicina Nucleare di riferimento per la linfoscintigrafia ai fini dell'esecuzione della Biopsia del Linfonodo Sentinella, nonché della PET-TAC, quando richiesta.

9. Oculistica

Per i pazienti portatori di melanoma intraoculare, i Centri *hub* dovranno disporre di un gruppo di lavoro dedicato con comprovata esperienza, a carattere multidisciplinare e che disponga di adeguate abilità e risorse strumentali (i.e. procedure biottiche oculari e relativa diagnostica genetica, chirurgia demolitiva mirata, radioterapia in grado di soddisfare i criteri standard internazionali, iniezioni intraoculari di sostanze terapeutiche) al fine di garantire un approccio diagnostico-terapeutico omogeneo. I Centri *hub* devono condividere un protocollo per l'accesso ad una struttura qualificata di oculistica oncologica.

10. Personale Infermieristico e Case Manager

Presso i Centri *hub* devono essere operativi personale infermieristico dedicato e formato (con competenze in counselling, comunicazione, presa in carico del paziente, ricerca) e un Case Manager.

Gli infermieri devono avere una formazione specifica rispetto alla patologia, alla diagnosi e cura per garantire l'attività assistenziale e supportare durante tutto il percorso terapeutico, fornire indicazioni pratiche e supporto morale e di carattere informativo ai pazienti che accedono ai servizi di diagnosi e cura. Il Case Manager è un coordinatore infermieristico che deve essere presente quando viene discusso il programma di trattamento e al momento in cui alla paziente viene comunicata la diagnosi, al fine di supportare nella fase successiva, facendosi garante della presa in carico della paziente e del rispetto del percorso diagnostico-terapeutico. Supporto analogo deve essere fornito dall'ambulatorio di follow-up sia per la malattia in stadio iniziale sia in stadio avanzato.

11. Onco-genetica

I Centri *hub* devono poter disporre di un'attività di onco-genetica di riferimento e disporre di un medico genetista di riferimento con esperienza nel settore dei tumori eredo-familiari. Qualora tale funzione non sia presente, ci si deve avvalere di una specifica convenzione con un Centro Regionale riconosciuto. Il medico genetista dedicato svolge funzione di coordinamento tra il Centro *hub* e la rete/percorso specifico per la gestione dell'alto rischio eredo-familiare. In particolare, i Centri *hub* devono avere protocolli che definiscano le modalità di offerta delle opzioni di riduzione del rischio e modalità di follow-up per soggetti a rischio eredo-familiare.

12. Attività riabilitativa

Il supporto riabilitativo deve essere disponibile per una valutazione pre-intervento e dall'immediato post-operatorio per assicurare una buona motilità e ridurre al minimo il rischio di linfedema nei casi di dissezione linfonodale. In seguito deve comunque essere assicurata, se necessario, una adeguata riabilitazione per la cura delle complicanze e degli esiti tardivi. Il programma riabilitativo deve provvedere anche ad informare e formare le pazienti circa la prevenzione e il trattamento delle eventuali sequele anche attraverso opuscoli informativi che forniscono i recapiti delle strutture territoriali a ciò deputate.

13. Supporto psicologico

E' necessario garantire un'attività di psico-oncologia dedicata che sia strettamente integrata con i Centri *hub*, al fine di consentire un adeguato supporto psicologico.

B. CENTRI SPOKE

I Centri *spoke* sono le strutture che svolgono una funzione di riferimento nel proprio ambito territoriale per le problematiche assistenziali dei pazienti con sospetto melanoma o neoplasia già accertata.

Ciascun Centro *spoke* è collegato in rete con i Centri *hub*.

L'attività svolta presso i Centri *spoke* si esplica attraverso gli stessi protocolli e con pari livelli di qualità dei Centri *hub* e deve essere inserita nel supporto informatico regionale.

Il Responsabile individuato tra i clinici di riferimento per il melanoma dovrà partecipare alle riunioni multidisciplinari e presentare la propria casistica.

La presenza di attività di screening spontaneo, la consistenza dell'attività chirurgica, la presenza di competenze dedicate, l'offerta di trattamenti speciali e/o ad alto contenuto tecnologico e la locazione geografica costituiscono i criteri per la scelta dei Centri *spoke*.

La stima della numerosità e della tipologia della casistica veneta (tab. 7) e dell'attività chirurgica richiesta annualmente nel Veneto giustificano la presenza di 5/7 Centri *spoke* (tab.9), ovvero con un'attività minima di 75 procedure chirurgiche all'anno comprendente circa 20 biopsie di linfonodo sentinella.

Attività diagnostico-terapeutica

1. Diagnostica delle lesioni pigmentate della cute

Nei Centri *spoke* le figure professionali coinvolte, i protocolli diagnostici, l'organizzazione delle strutture per la valutazione delle lesioni pigmentate della cute, così come il PDTA del paziente con melanoma cutaneo sottile senza fattori istoprognostici di rischio ed i relativi controlli di qualità, devono essere gli stessi previsti per i Centri *hub*. I Centri *spoke* devono essere collegati tra loro e con i Centri *hub* di riferimento con protocolli condivisi e formalizzati che costituiscono una dichiarazione di collaborazione, consulenza e tutoraggio ed hanno lo scopo di aumentare la consapevolezza reciproca e di favorire la creazione di una rete di attività coordinata sul territorio.

2. Diagnostica per immagini

I Centri *spoke* possono fornire prestazioni diagnostiche caratterizzate di complessità diversa. I Centri *spoke* devono poter disporre di un servizio di medicina nucleare di riferimento e, qualora questo non sia presente nella medesima sede, attraverso apposite convenzioni/accordi.

Ove possibile, nei Centri *spoke* vengono espletate, oltre agli esami di Imaging, le procedure diagnostiche percutanee necessarie ad ottenere una diagnosi di natura (procedure diagnostiche interventistiche di citologia sotto guida ecografica e stereotassica). Altrimenti il paziente sarà inviato a Centri *hub* di riferimento.

3. Attività Chirurgica

Compatibilmente con il livello di complessità della casistica, l'attività svolta presso i Centri *spoke* deve essere condotta nel rispetto dei medesimi PDTA in uso presso i Centri *hub* di riferimento.

I Centri *spoke* devono disporre di chirurghi con competenza specifica nel trattamento del melanoma. Il chirurgo referente è responsabile della registrazione dei casi trattati nella piattaforma informatica condivisa e deve partecipare attivamente agli audit per il controllo di qualità. Si ritiene che una soglia minima di 75 procedure chirurgiche/anno (comprendente 20 biopsie di linfonodo sentinella) siano sufficienti a garantire standard adeguati di qualità della cura del tumore primitivo (tab. 9). Per quanto riguarda il trattamento delle metastasi linfonodali (linfadenectomia), è opportuno che questa venga eseguita soltanto nelle strutture che presentano competenza chirurgica specifica e che, comunque, s'impegnino a rispettare gli standard di riferimento per il monitoraggio della qualità.

L'attività chirurgica che richiede competenze multidisciplinari deve essere organizzata presso i Centri *hub*.

4. Diagnostica isto-patologica e molecolare

I Centri *spoke* devono disporre di un servizio di Anatomia Patologica o essere collegato con il Servizio di Anatomia Patologica dei Centri *hub*.

Il servizio di Anatomia Patologica dei Centri *spoke* deve garantire tutte le prestazioni necessarie al corretto percorso diagnostico. L'Anatomia Patologica deve essere funzionalmente collegata con i Centri *hub* per consulenza e diagnostica molecolare.

Al fine di garantire la sicurezza del paziente per le attività svolte in sistema di rete tra Centro *hub* e Centro *spoke* è necessaria la puntuale applicazione di sistemi informativi di “order entry” e di tracciabilità delle pazienti e dei rispettivi campioni biologici.

5. Terapia medica e trattamenti radioterapici

L'attività deve essere regolamentata a livello centrale dal Coordinamento della rete oncologica.

Saranno annualmente rilevati i dati di ciascuna oncologia e radioterapia sul numero di nuovi pazienti affetti da melanoma presi in carico, e sulle scelte effettuate. E' compito dei Centri *spoke* promuovere la partecipazione a trial clinici proposti dai Centri *hub*.

6. Medicina Nucleare

L'attività di Medicina Nucleare deve essere garantita in loco o attraverso stipula di una specifica convenzione con un centro dotato della struttura.

C. ALTRE STRUTTURE DI DIAGNOSI E CURA

Sono rappresentate dagli ambulatori dermatologici nei quali viene svolta attività diagnostica sulle lesioni pigmentate della cute (visite dermatologico-dermatoscopiche, biopsie). Questi dovranno garantire gli standard diagnostici richiesti per le lesioni pigmentate della cute e quelli terapeutici per la cura del melanoma sottile (< 1 mm) senza fattori istoprognostici di rischio. In caso contrario, deve essere previsto il riferimento dei pazienti ai Centri *hub* o *spoke* secondo protocolli funzionali.

Coinvolgimento del volontariato

Le organizzazioni di volontariato svolgono un'attività senza fini di lucro, liberamente costituite con fini di solidarietà. Gli aderenti svolgono prestazioni personali, volontarie e gratuite. Si evidenzia l'importanza del ruolo assunto sul territorio dalle associazioni nei confronti della prevenzione primaria e secondaria del melanoma cutaneo. Tuttavia, è necessaria una maggiore uniformità e integrazione tra le Associazioni in merito ai possibili servizi da offrire, diversificare le azioni tra programmi di sensibilizzazione della popolazione, attività diagnostiche, attività di sostegno nel post operatorio. Ciò richiede una formazione centralizzata o almeno programmata dei bisogni formativi dei volontari, soprattutto per quanto riguarda i programmi di prevenzione primaria e secondaria. Quest'ultimi, in particolare, vanno integrati con i programmi di screening attivati presso i Centri *hub* e *spoke*.

Si ritiene utile l'istituzione di un canale informativo continuo tra le strutture sanitarie e le associazioni di volontariato al fine di poter accogliere eventuali proposte migliorative verso un incremento dell'umanizzazione del servizio offerto ai pazienti.

TABELLE

Tab. 1 - Ricoveri per Melanoma cutaneo nel Veneto (anni 2010-2012)

SEDE	RICOVERI CHIRURGICI		RICOVERI MEDICI		TOTALE
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.
Padova (IOV)	640	17.6	350	26.3	990
Padova (AO)	257	7.0	109	8.2	366
Padova (ULSS 16)	19	0.5	29	2.2	48
Verona (AOUI)	387	10.7	157	11.8	544
Verona (ULSS 20)	10	2.8	14	1.0	24
Vicenza (ULSS 6)	417	11.4	51	3.8	468
Venezia (ULSS 12)	365	10.0	78	6.0	443
Treviso (ULSS 9)	242	6.6	97	7.3	339
Mirano (ULSS 13)	185	5.1	63	4.7	248
Bussolegno (ULSS 22)	135	3.7	45	3.4	180
Veneto Orientale (ULSS 10)	105	2.9	27	2.0	132
Alto Vicentino (ULSS 4)	105	2.9	21	1.6	126
Alta PD (ULSS 15)	96	2.7	32	2.4	128
Rovigo (ULSS 18)	94	2.6	28	2.1	122
Asolo (ULSS 8)	86	2.4	46	3.4	132
Belluno (ULSS 1)	86	2.4	30	2.2	116
Bassano (ULSS 3)	80	2.2	23	1.7	103
Feltre (ULSS 2)	59	1.6	9	0.7	68
Ovest Vicentino (ULSS 5)	57	1.5	21	1.6	78
Este (ULSS 17)	57	1.5	17	1.3	74
Pieve di Soligo (ULSS 7)	56	1.5	34	2.5	90
Legnago (ULSS 21)	43	1.2	36	2.7	79
Chioggia (ULSS 14)	36	1.0	7	0.5	43
Adria (ULSS 19)	23	0.6	6	0.5	29
TOTALE	3640	100	1330	100	4970

Tab. 2 - Distribuzione dei ricoveri per melanoma cutaneo dei residenti nel Veneto (anni 2010-2012)

REGIONE DI DIMISSIONE	TOTALE
Emilia Romagna	78
Friuli Venezia Giulia	236
Liguria	3
Lazio	5
Lombardia	82
Marche	1
Piemonte	4
Provincia Autonoma Trento-Bolzano	19
Campania-Puglia-Sicilia	4
Veneto	4728
Totale complessivo	5160
Tasso di fuga	8.4 %

Tab. 3 - Distribuzione dei ricoveri per melanoma cutaneo secondo la Regione di residenza (anni 2010-2012)

REGIONE DI RESIDENZA	TOTALE
Abruzzo	6
Basilicata	2
Calabria	4
Campania	4
Emilia Romagna	46
Estero	16
Friuli Venezia Giulia	34
Lazio	9
Liguria	2
Lombardia	42
Marche	7
Piemonte	5
Provincia Autonoma Trento-Bolzano	20
Puglia	14
Sardegna	4
Sicilia	21
Toscana	4
Umbria	2
Veneto	4728
Totale complessivo	4970
Tasso di attrazione	4.9 %

Tab. 4 - Procedure chirurgiche per melanoma nel Veneto (anni 2010-2012)

	ESCISSIONE AMPIA	BIOPSIA LFN SENTINELLA	LINFOADENECT	ALTRI	TOTALE
Padova (IOV)	550	346	93	124	1113
Padova (AO)	252	102	18	19	391
Padova (ULSS 16)	10	11	2	2	25
Verona (AUOI)	298	136	36	9	479
Verona (ULSS 20)	14	1	0	0	15
Vicenza (ULSS 6)	404	95	9	1	509
Venezia (ULSS 12)	280	81	20	3	384
Treviso (ULSS 9)	194	125	19	6	344
Mirano (ULSS 13)	148	97	30	0	275
Bussolengo (ULSS 22)	119	50	10	1	180
Venezia Orientale (ULSS 10)	91	67	13	1	172
Alto Vicentino (ULSS 4)	92	37	12	0	141
Alta PD (ULSS 15)	78	49	15	2	144
Rovigo (ULSS 18)	88	23	3	-	114
Asole (ULSS 8)	74	54	5	4	137
Belluno (ULSS 1)	75	34	14	-	123
Bassano (ULSS 3)	72	22	4	0	97
Feltre (ULSS 2)	49	19	15	0	83
Ovest Vicentino (ULSS 5)	47	40	7	2	96
Este (ULSS 17)	43	40	0	0	83
Pieve di Soligo (ULSS 7)	33	35	9	0	77
Legnago (ULSS 21)	28	33	3	0	64
Chioggia (ULSS 14)	34	21	0	0	55
Adria (ULSS 19)	20	12	3	0	35
Totale	3093	1530	340	174	5137

Tab. 5 - Afferenze allo IOV dei pazienti con melanoma metastatico sottoposti ad IPILIMUMAB secondo le ULSS di provenienza (periodo 02/04/2013 - 28/05/2014)

PROVINCIA (ULSS)	A CARICO SSN (3mg/kg q3 w)		SPERIMENTAZIONE CLINICA		TOTALE	
	n.	%	n.	%		
PD (15, 16, 17)	9	22	6	28	15	24
VR (20, 22)	6	14	-	-	6	9
VI (3, 4, 5, 6)	6	14	7	30	11	17
VE (10, 12, 13, 14)	11	26	1	4	12	19
TV (7, 8, 9)	7	18	7	30	14	22
RO (18, 19)	1	2	2	8	3	5
BL (1, 2)	2	4	-		2	3
	42	100	23	100	65	100
ALTRE REGIONI			7		7	
Totale	-		30		72	

Tab. 6 - Spesa per VEMURAFENIB nel Veneto (periodo 02/04/2013 - 28/05/2014)

	€	%
Padova	210.066	44.6
Verona	22.833	4.8
Treviso	15.983	3.4
Belluno	18.266	3.9
Asolo	41.100	8.7
Venezia	39.133	8.3
Ovest Vicentino	38.817	8.2
Alto Vicentino	-	-
Vicenza	18.267	3.9
Legnago	7.590	1.6
Mirano	34.250	7.3
Veneto Orientale	27.400	5.8
Feltre	18.267	3.9
Pieve di Soligo	-	-
Rovigo	-	-
Bussolengo	-	-
Alto Padovano	-	-
Bassano	-	-
Adria	-	-
Chioggia	-	-
Totale	471.104	100

Tab.7 - Stima dei nuovi casi di melanoma cutaneo e dell'attività terapeutica richiesta per anno nel Veneto

~ 1000 NUOVI CASI	200 casi complessi per discussione multidisciplinare	
~ 1600 RICOVERI	1200 chirurgici	75 %
	400 medici	25 %
~ 1700 PROCEDURE CHIRURGICHE	1000 scissioni ampie	60 %
	500 biopsie linfonodo sentinella	30 %
	130 linfadenectomie	7 %
	70 altro	3 %

Tab. 8 - Ipotesi di numerosità di Centri *hub* in rapporto alla stima dell'afferenza globale di casi complessi per anno

Afferenza stimata	IPOTESI n. di Centri <i>hub</i>		
	1	2	3
Casi/anno	1000	500	333
Ricoveri/anno	1600	800	500
Casi complessi [^]	200	100	66

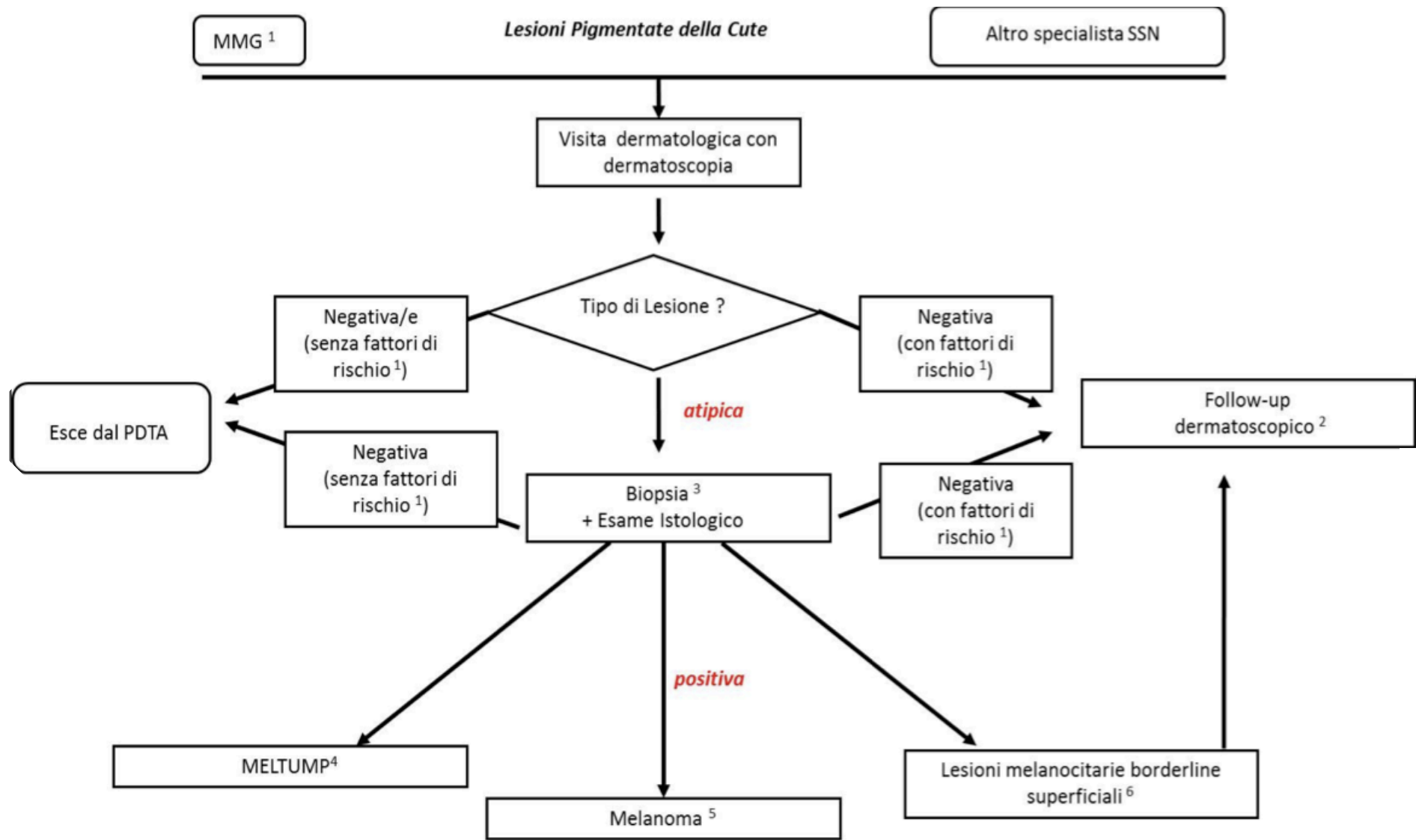
[^] Necessitano di discussione multidisciplinare

Tab. 9 - Ipotesi di numerosità dei Centri *spoke* in rapporto alla stima dell'attività chirurgica richiesta per anno

	SOGLIA MINIMA			
Procedure chirurgiche	25	50	75	100
Escissione ampia/anno	15	30	45	60
Biopsia linfonodo sentinella/anno	8	16	23	30
Linfoadenectomia/anno	2	4	6	8
Altro/anno	-	-	1	2
<i>IPOTESI N. CENTRI SPOKE</i>	<i>15-17</i>	<i>9-11</i>	<i>5-7</i>	<i>3-5</i>

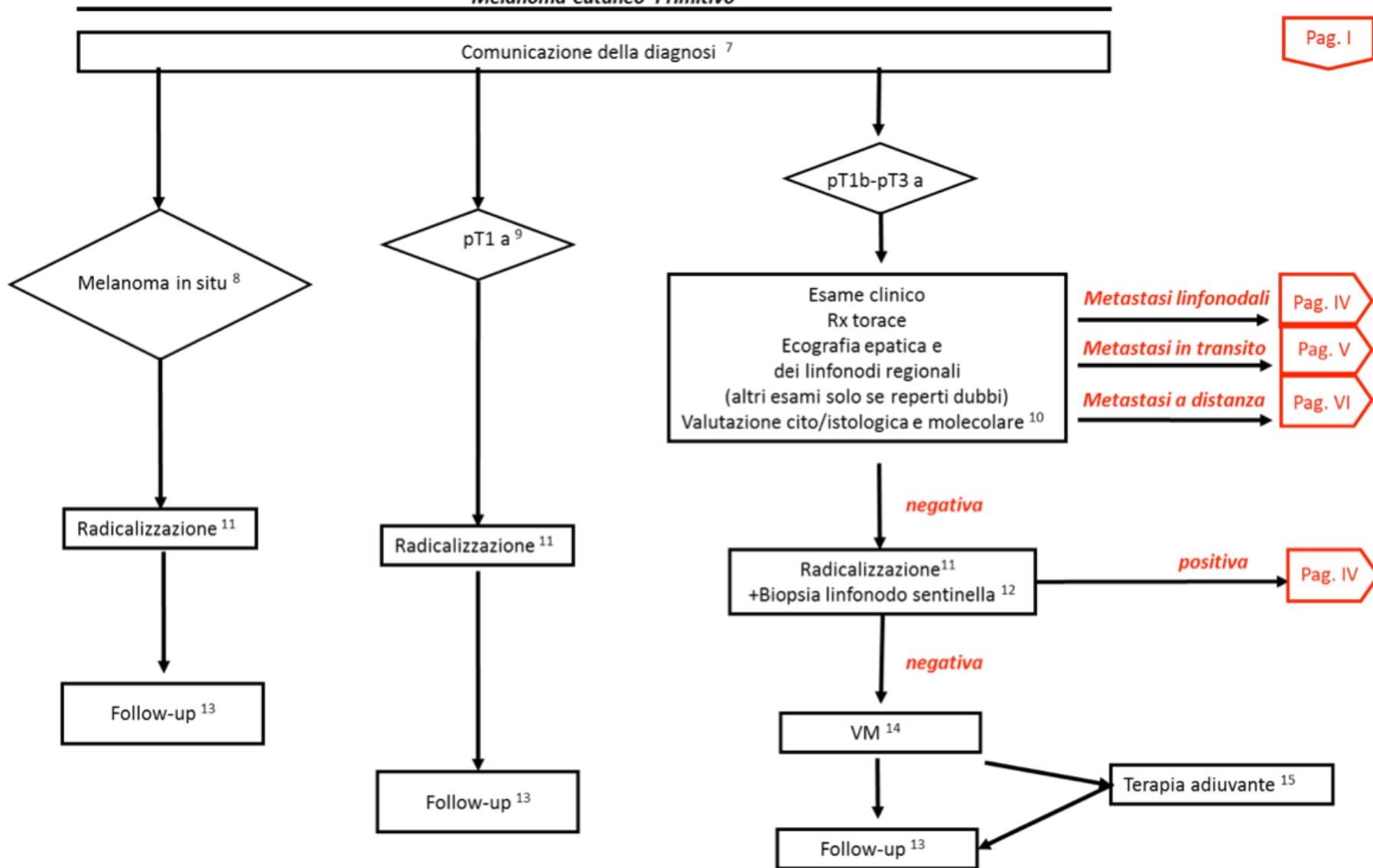
PDTA PER IL MELANOMA CUTANEO

MAPPE



Pag. II o III

Melanoma Cutaneo Primitivo



Pag. I

Pag. IV

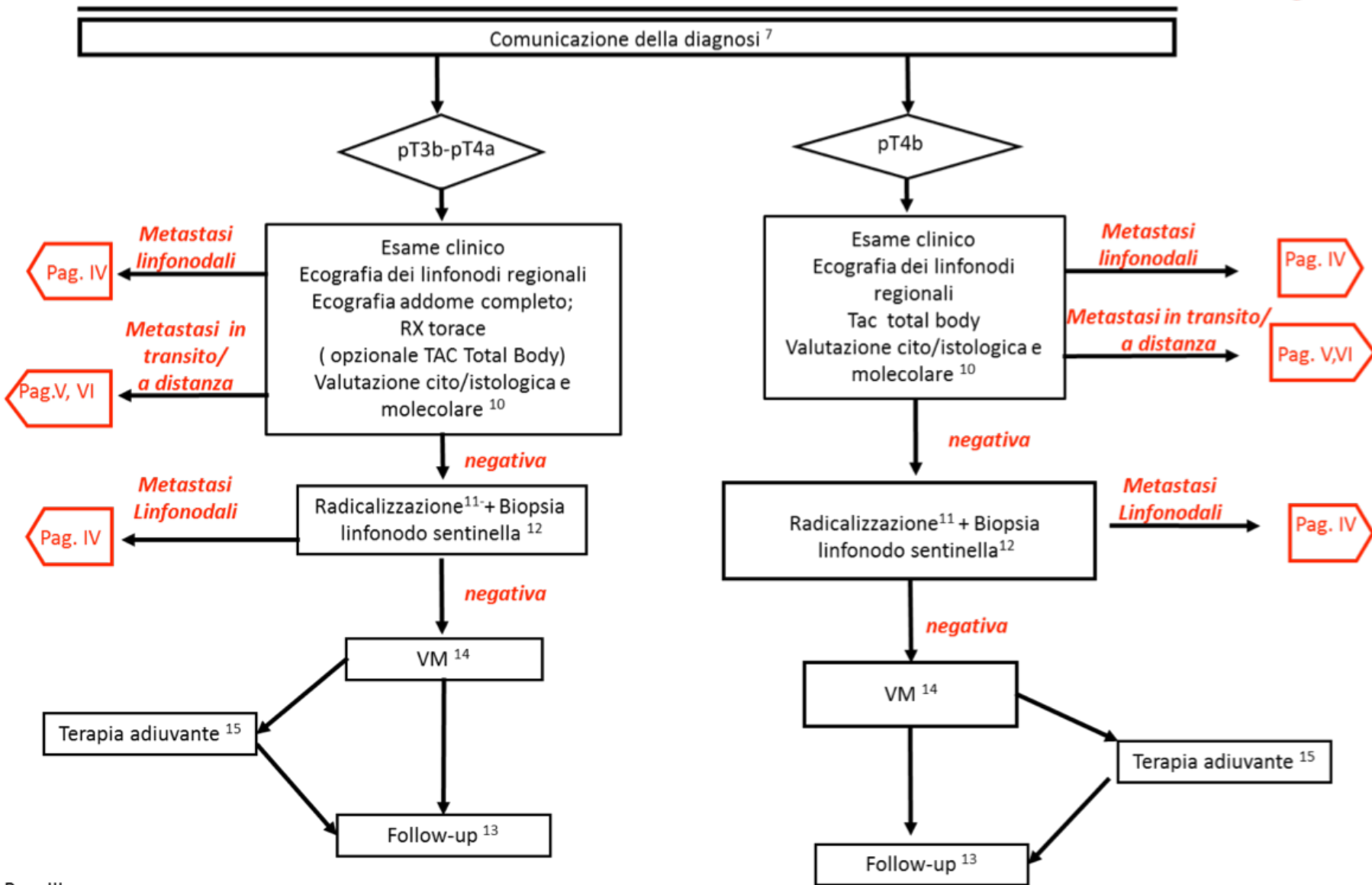
Pag. V

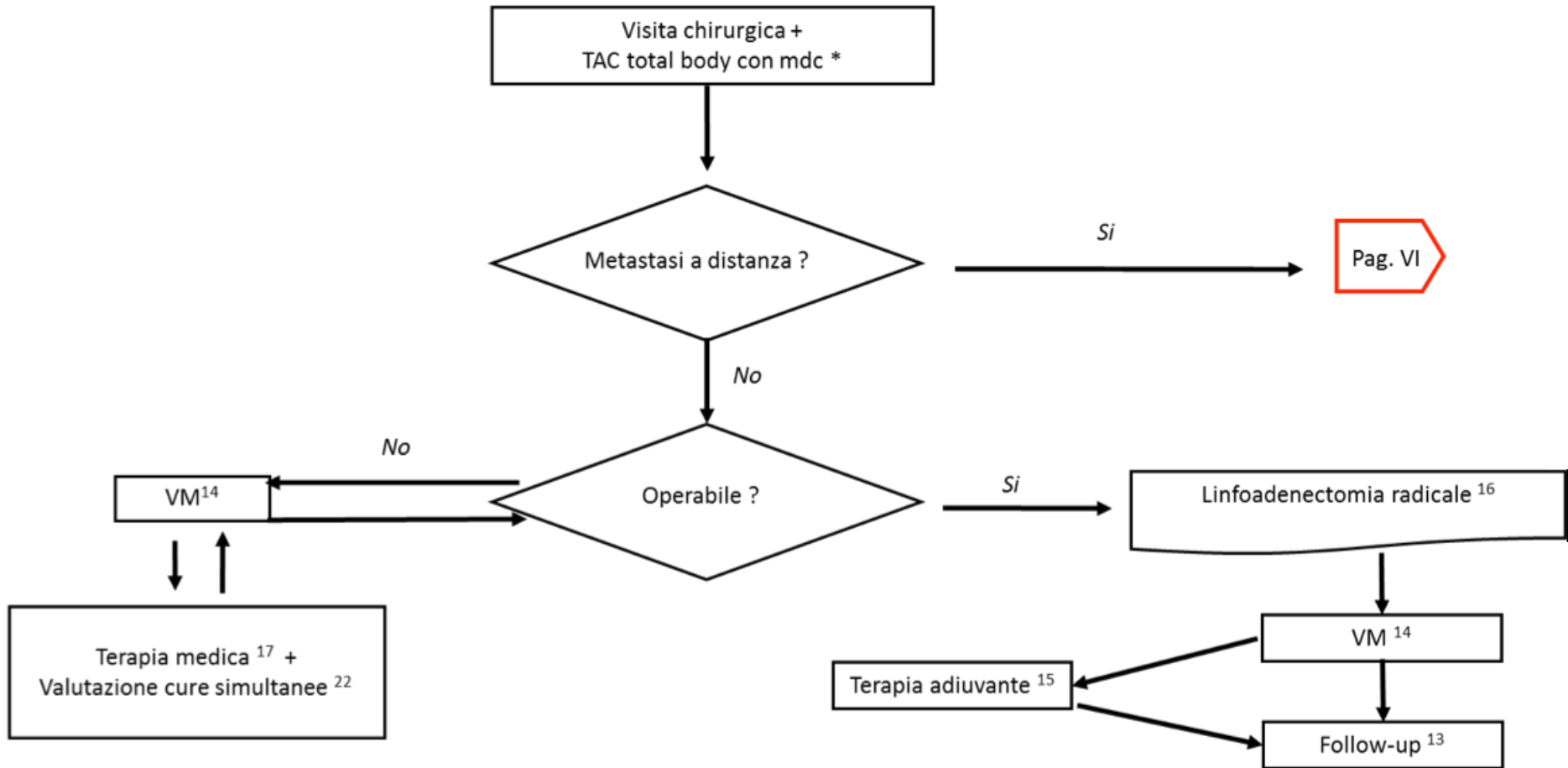
Pag. VI

Pag. IV

Pag. II

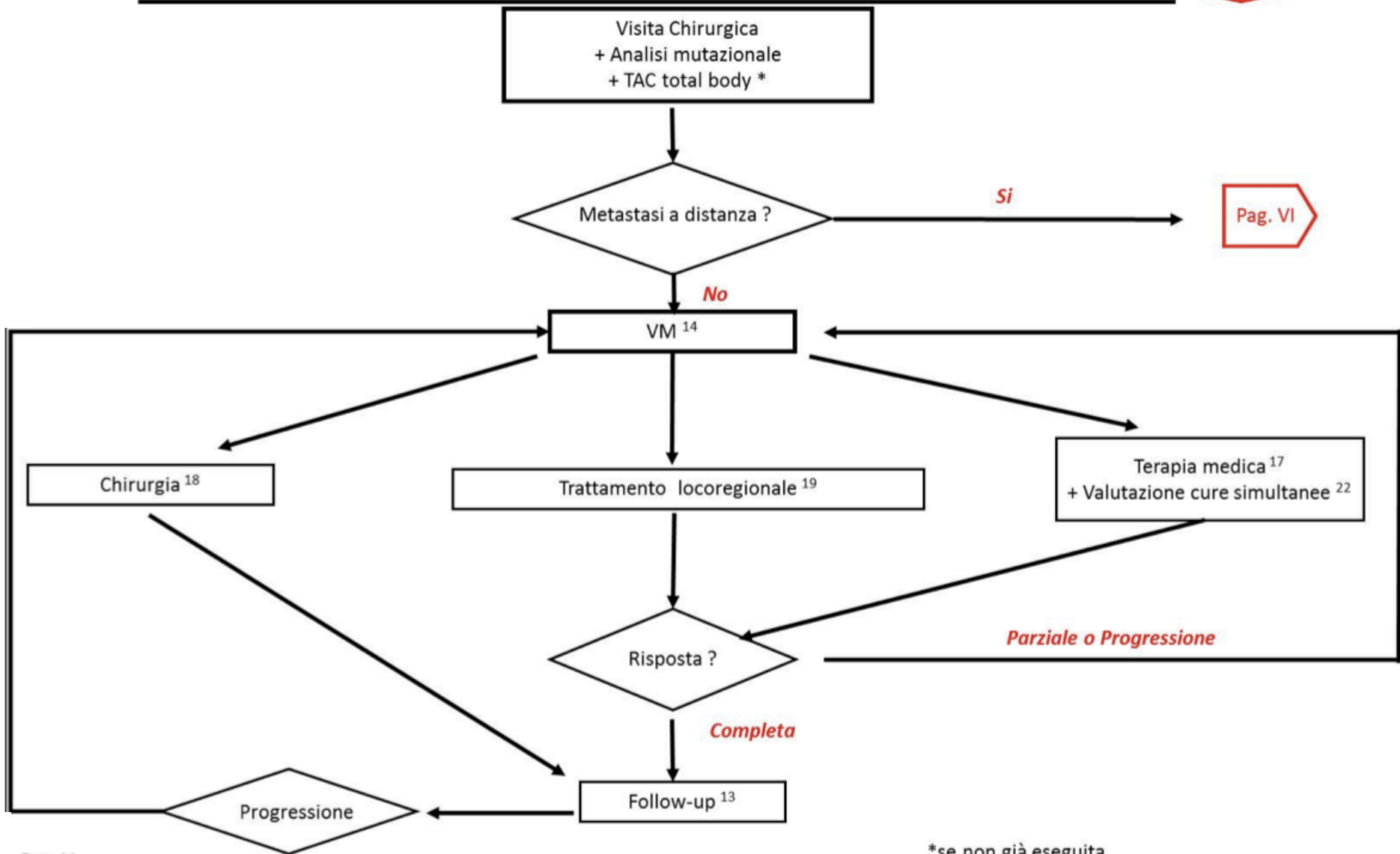
Melanoma Cutaneo Primitivo





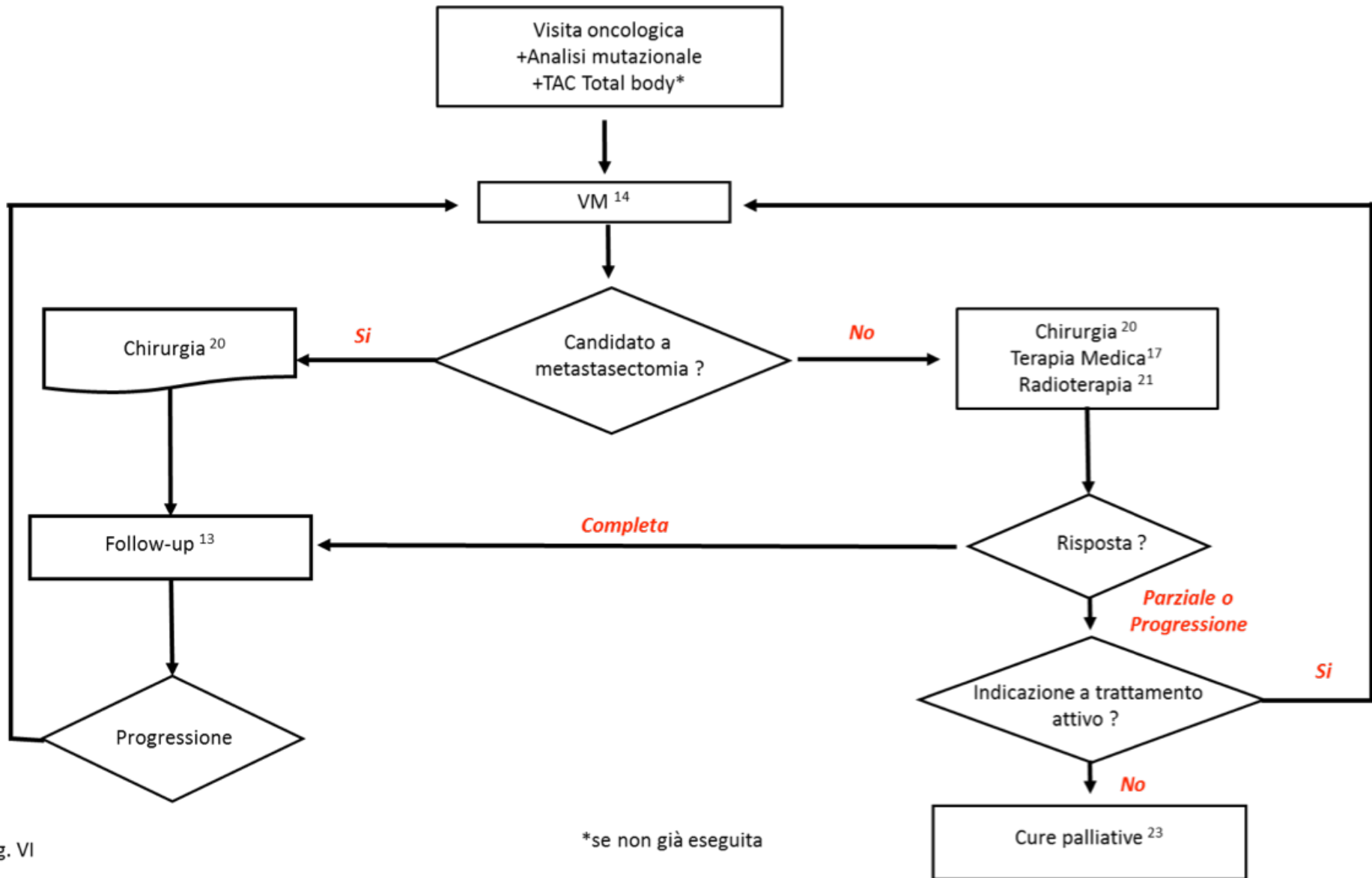
Metastasi in transito

Pag. II, III



Pag. V

*se non già eseguita



*se non già eseguita

NOTE

1. 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 dermoscopia 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) (allegato 1) 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). Nel caso in cui il MMG individui autonomamente la presenza di un sospetto melanoma si consiglia di prescrivere direttamente la biopsia + esame istologico con priorità B.

2. FOLLOW-UP DERMATOSCOPICO

Il follow-up dermatologico con dermoscopia 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. 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.

3. BIOPSIA

La biopsia deve essere escissionale preferenzialmente con margine di 2 mm di cute sana ed estesa al grasso sottocutaneo (allegato 2). In caso di lesioni molto voluminose o a sede difficile (volto, letto ungueale) trova indicazione una biopsia incisionale o punch (allegato 3). Da evitare la cosiddetta biopsia "shave".

4. 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.

5. MELANOMA

La classificazione corrente AJCC (American Joint Committee on Cancer) del melanoma è riportata in allegato 4.

Spessore di Breslow, presenza o meno di ulcerazione e, per il melanoma T1, indice mitotico costituiscono i parametri istoprognostici fondamentali per la definizione del tumore primitivo.

L'indice mitotico deve essere riportato come numero di mitosi/mm². Nei casi in cui non sia possibile la determinazione dell'indice mitotico, il livello di Clark viene utilizzato come ulteriore parametro per la sottocategorizzazione del melanoma T1.

Nel caso in cui non siano presenti mitosi nella componente dermica l'indice mitotico dovrebbe essere riportato come 0 mitosi/ mm², piuttosto che <1 mitosi/mm².

6. LESIONI MELANOCITARIE BORDERLINE SUPERFICIALI

Tale termine è stato proposto (Elder De, Xu X. The approach to the patient with a difficult melanocytic lesion. Pathology 36:428-434, 2004) per designare un gruppo di lesioni melanocitarie superficiali, non tumorigeniche, difficili da separare dal melanoma in situ o microinvasivo. In esse possono essere comprese proliferazioni melanocitarie atipiche intraepidermiche epitelioidi o lentiginose e proliferazioni melanocitarie atipiche superficiali in nevi displastici, in nevi a cellule fusate, in nevi di Spitz.

Per queste lesioni l'indicazione al tipo di chirurgia da eseguire deve essere decisa sulla base della clinica (sede, età del paziente) e dopo discussione del caso con il patologo di riferimento.

7. 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.

8. MELANOMA IN SITU

Non è indicato alcun esame strumentale per il melanoma in situ.

L'ampliamento dell'exeresi può essere eseguito sia dal dermatologo che dal chirurgo.

9. MELANOMA pT1a

Esami strumentali solo se clinicamente indicati. L'ampliamento dell'exeresi può essere eseguita sia dal dermatologo che dal chirurgo.

10. 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).

11. 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.

12. BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA

- Indicazione: la biopsia del linfonodo sentinella (allegato 5) è altamente raccomandata nei pazienti con lesioni a rischio intermedio (spessore di Breslow 1,01-4 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 ($<$ 1mm) in presenza di fattori istoprognostici di rischio (ulcerazione, almeno 1 mitosi/mm²).
- Esame istologico: Per la valutazione isto-patologica del linfonodo sentinella si rimanda alle Raccomandazioni IMI-SIAPEC (www.siapec.it).

13. FOLLOW-UP

- 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), Rx Torace 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: Rx Torace ed ecografia addominale (ogni 6 mesi); Ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico).
- 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, ogni 6-12 mesi per i primi 3 anni, quindi annualmente fino al 5° anno; negli anni successivi Rx torace ed ecografia addominale annuale. Ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva ed ecografia epatica (ad ogni controllo clinico).
- 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, ogni 3-6 mesi. Opzionale RMN encefalica ogni 12 mesi.
Ulteriori esami diagnostici (RMN, TAC, PET, etc.) solo in caso di necessità sulla scorta dell'esame clinico.

14. 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 ROV, 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.

15. TRATTAMENTO ADIUVANTE (allegato 6)

- Stadio I (T1a/b e T2a): non è consigliato un trattamento adiuvante considerata la sostanziale buona prognosi della malattia.
- Stadio IIA (T2b e T3a): la scelta può ricadere sulla decisione di trattare con interferone a basse dosi per 18 mesi i pazienti a maggior rischio (indice mitotico elevato, spessore > di 1,5, sesso maschile, localizzazione al dorso o testa e collo).
- Stadio IIB (T3b e T4a): è consigliabile un trattamento con interferone a basse dosi per 18-24 mesi.
- Stadi IIC (T4b) e III A-B: è possibile scegliere tra un trattamento con interferone a basse dosi e alte dosi a seconda delle caratteristiche del paziente da trattare e di una scelta condivisa con il paziente stesso.
- Stadio IIIC: il trattamento con alte dosi sarebbe da preferire, sebbene possa essere preso in considerazione anche l'utilizzo di interferone a basse dosi.

Nello stadio III dopo linfadenectomia radicale e in particolari pazienti a rischio di recidiva locale (>3 linfonodi positivi, invasione extracapsulare) potrebbe trovare indicazione la radioterapia adiuvante, soprattutto nel caso di metastasi ai linfonodi laterocervicali.

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

16. LINFADENECTOMIA RADICALE

La dissezione linfonodale completa è indicata in caso di linfonodo sentinella positivo o di metastasi ai linfonodi regionali clinicamente evidenti (esame obiettivo/ ecografia/ TAC) confermate da prelievo citologico anche se la sede del primitivo è ignota. 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 (allegato 7).

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 (allegato 8)

17. TERAPIA MEDICA (allegato 9)

- 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.
In alternativa è proponibile una terapia con Ipilimumab in particolare nei casi con PS 0-1 che non necessitino di terapia cortisonica continuativa, in assenza di metastasi cerebrali attive sintomatiche e con un'aspettativa di vita di almeno 3 mesi. Il trattamento con chemioterapia trova oggi indicazione dopo trattamento con farmaci B-RAF inibitori o con ipilimumab. 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 Ipilimumab in particolare nei casi con PS 0-1 che non necessitino di terapia cortisonica continuativa, in

assenza di metastasi cerebrali attive sintomatiche e con un'aspettativa di vita di almeno 3 mesi. In assenza di questi requisiti il trattamento di scelta è la chemioterapia e le opzioni di trattamento prevedono l'utilizzo di dacarbazina, temozolomide o fotemustina oppure in casi selezionati di regimi polichemioterapici.

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

18. CHIRURGIA

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.

19. TRATTAMENTO LOCOREGIONALE

- **Perfusione Ipertermico-Antiblastica (allegato 10)**
La perfusione ipertermico antiblastica rappresenta la prima opzione terapeutica nelle metastasi in transito degli arti non resecabili.
- **Elettrochemioterapia (allegato 11)**
L'elettrochemioterapia trova indicazione nelle metastasi in transito degli arti non resecabili (come alternativa alla perfusione ipertermica antiblastica in pazienti ad alto rischio chirurgico oppure come completamento dopo perfusione ipertermico-antiblastica) 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.

20. CHIRURGIA

La chirurgia delle metastasi può avere indicazione con intento:

- **Curativo:** tenendo in considerazione i fattori riportati in allegato 12
- **di Completamento:** chirurgia sulla malattia residua nell'ambito di un trattamento integrato
- **Palliativo:** ad esempio per metastasi gastrointestinali sanguinanti o occludenti

21. 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). In caso di metastasi cerebrali multiple è indicato un trattamento radiante

panencefalico con tecnica standard (30 Gy in 10 sedute o 20 Gy in 5 sedute); se le lesioni si presentano di numero contenuto (< 3) e con dimensioni < 3 cm è preferibile una tecnica radiante stereotassica. La radioterapia stereotassica può essere indicata anche in pazienti oligometastatici con malattia extra-cerebrale.

22. VALUTAZIONE CURE SIMULTANEE (allegato 13)

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

23. 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

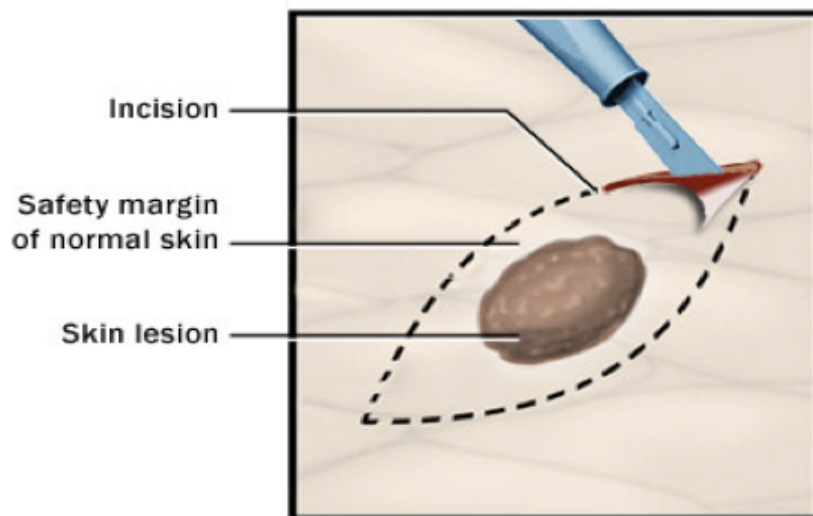
Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente.

ALLEGATI

1. Regola dell'ABCDE per la diagnosi del sospetto melanoma

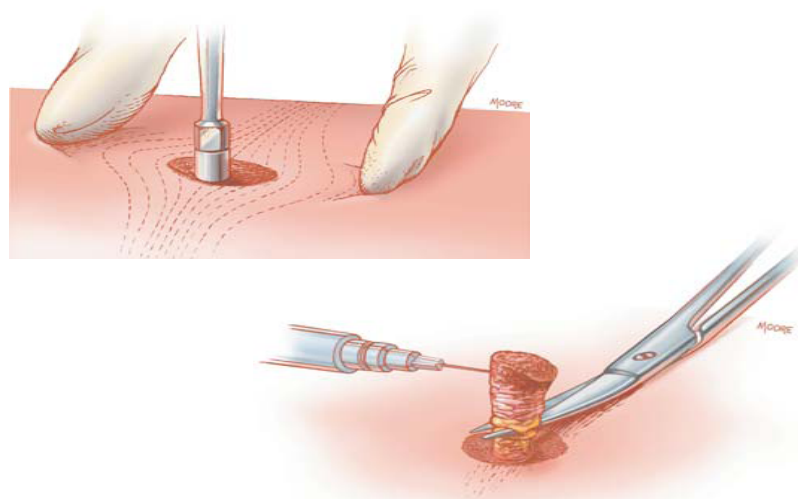
	<p>A come Asimmetria della lesione</p>
	<p>B come Bordi irregolari e frastagliati a “carta geografica”</p>
	<p>C come Colore disomogeneo a varie tinte (nero, rosso-bruno, rosa non uniforme) o nero molto intenso</p>
	<p>D come Dimensioni > 6 mm</p>
	<p>E come Evoluzione progressiva; la lesione tende a crescere e ad allargarsi rapidamente con modifiche cromatiche</p>

2. 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.

3. Tecnica delle biopsia incisionale di nevo con atipie.



4. Stadiazione AJCC del melanoma cutaneo 2009.

Classificazione	Spessore (mm)	Ulcerazione (mitosi)
T		
Tis	NA	NA
T1	≤ 1.00	a: senza ulcerazione e mitosi < 1/mm ² b: con ulcerazione o mitosi ≥ 1/mm ²
T2	1.01-2.00	a: senza ulcerazione b: con ulcerazione
T3	2.01-4.00	a: senza ulcerazione b: con ulcerazione
T4	> 4.00	a: senza ulcerazione b: con ulcerazione
N	No. di linfonodi metastatici	Coinvolgimento linfonodale
N0	0	NA
N1	1	a: Micrometastasi* b: Macrometastasi‡
N2	2-3	a: Micrometastasi* b: Macrometastasi‡ c: Metastasi in transito/satellitosisi senza metastasi linfonodali
N3	4+ linfonodi metastatici, o conglobati, o metastasi in transito/satellitosisi con linfonodi metastatici	
M	Sede	Serum LDH
M0	Non metastasi a distanza	NA
M1a	Cutanea/sottocutanea/linfonodale a distanza	Normale
M1b	Metastasi polmonari	Normale
M1c	Tutte le altre metastasi viscerali	Normale
	Ogni sede di metastasi	Elevato

Abbreviazioni: NA, non applicabile; LDH, lattico deidrogenasi

*Micrometastasi sono quelle diagnosticate dopo la biopsia del linfonodo sentinella

‡Macrometastasi; sono definite tali quelle clinicamente evidenti confermate istologicamente

Modificata da: Balch CM et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol 2009; 27:6199-206

Stadiazione clinica e patologica del melanoma cutaneo

STADIAZIONE CLINICA*				STADIAZIONE PATOLOGICA^			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	No	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Ogni T	N>N0	M0	IIIA	T1 -4a	N1a	M0
					T1 -4a	N2a	M0
				IIIB	T1 -4b	N1a	M0
					T1 -4b	N2a	M0
					T1 -4a	N1b	M0
					T1 -4a	N2b	M0
					T1 -4a	N2c	M0
					IIIC	T1 -4b	N1b
				T1 -4b		N2b	M0
				Ogni T		N3	M0
				IV	Ogni T	Ogni N	M1

* 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.

^ La stadiazione patologica comprende la microstadiazione del melanoma primitivo e le informazioni patologiche riguardanti i linfonodi regionali dopo parziale (biopsia del linfonodo sentinella) o completa linfadenectomia. Gli stadi 0 o IA non richiedono valutazione patologica dei linfonodi.

Modificata da: Balch CM et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol 2009; 27:6199-206

5. Biopsia del linfonodo sentinella

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.

6. Trattamento adiuvante con Interferone

SCHEMA	DURATA
<u>Basse dosi</u> 3 MU tre volte la settimana	18 mesi
<u>Alte dosi</u> 20 MU/m ² e.v. per 5 gg/settimana per 4 settimane + 10 MU/m ² sottocute tre volte la settimana per 11 mesi	4 settimane + 11 mesi

7. Svuotamenti linfonodali

Laterocervicale modificato

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, represso 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 linfadenectomia 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. Linfadenectomia 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 linfadenectomia 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

(Sommariva et al, EJSO 2015)

8. Visita fisiatrica

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.

9. Chemioterapia

Dacarbazina 250 mg/m ² /die ev g 1-5 ogni 3 settimane 1000 mg/m ² ev g 1 ogni 3 settimane
Temozolomide Temozolomide 200 mg/m ² /die po g 1-5 ogni 4 settimane
Fotemustina 100 mg/m ² ev g 1 ogni settimana x 3 settimane seguita da pausa di 5 settimane e successivamente 100 mg/m ² ev g 1 ogni 3 settimane
Carboplatino AUC 6 ev giorno 1 + Paclitaxel 175 mg/m ² ev g1 ogni 3 settimane
Cisplatino 20 mg/m ² /die ev g 1-4 e 22-25 + Vinblastina 2 mg/m ² /die ev g 1-4 e 22-25 + Dacarbazine 800 mg/m ² ev g 1, 22 ogni 6 settimane
Ipilimumab 3 mg/kg ev g 1 ogni 3 settimane (4 cicli totali)
Vemurafenib 960 mg x2/die per os
Dabrafenib 150 mg x2/die per os

10. Tecnica della perfusione di arto

La tecnica di perfusione di arto per melanoma è ormai standardizzata. L'asse vascolare dell'arto (vasi iliaci o femorali per l'arto inferiore e vasi ascellari o brachiali per l'arto superiore) viene esposto, isolato (legatura delle collaterali) e cannulato. Un tourniquet, posizionato alla radice dell'arto, ne completa l'isolamento vascolare dal circolo sistemico. L'arto viene perfuso ed ossigenato con sangue eparinizzato, collegando l'arteria e la vena ad una macchina cuore-polmone. Il sangue viene riscaldato finché l'arto non

raggiunge la temperatura di 40.5 °C. I farmaci (melphalan+/-TNF) iniettati in bolo nel circuito, sono perfusi per 60 minuti. Al termine della perfusione, l'arto viene lavato con una soluzione polialina allo scopo di rimuovere eventuali residui del farmaco e prodotti di degradazione delle cellule. L'intervento si conclude con la ricostruzione vascolare. La perfusione d'arto per melanoma presenta un tasso di risposta superiore al 90% con risposte complete in più del 50% dei casi.

11. Elettrochemioterapia

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.

12. Fattori prognostici del melanoma metastatico

- Sede
- Numero di metastasi
- Numero di organi coinvolti
- Intervallo libero di malattia
- Tempo di raddoppiamento
- Livelli di lattico deidrogenasi
- Performance status

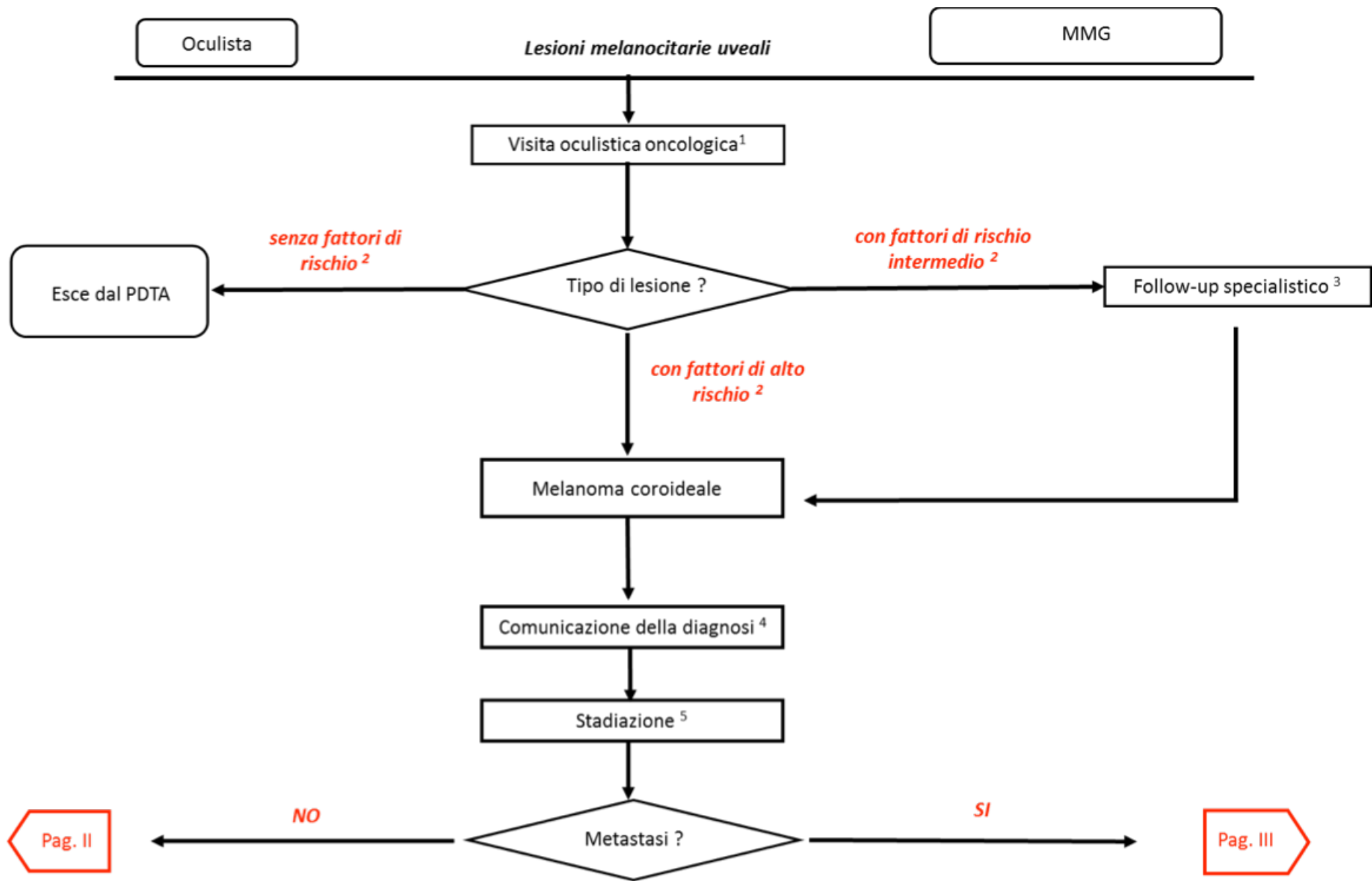
13. Cure simultanee

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:

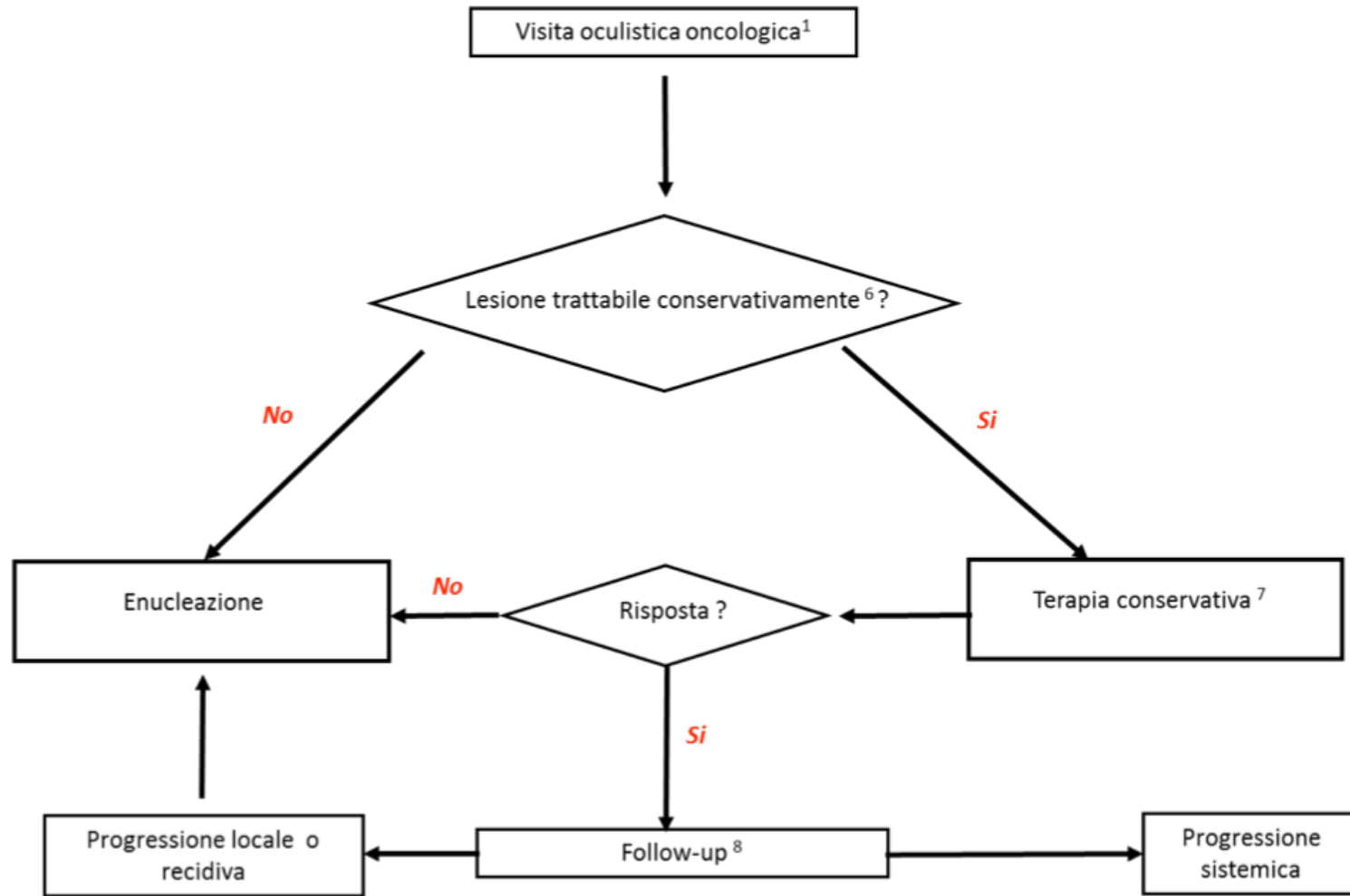
- medico palliativista
- oncologo medico
- psicologo

PDTA PER IL MELANOMA COROIDEALE

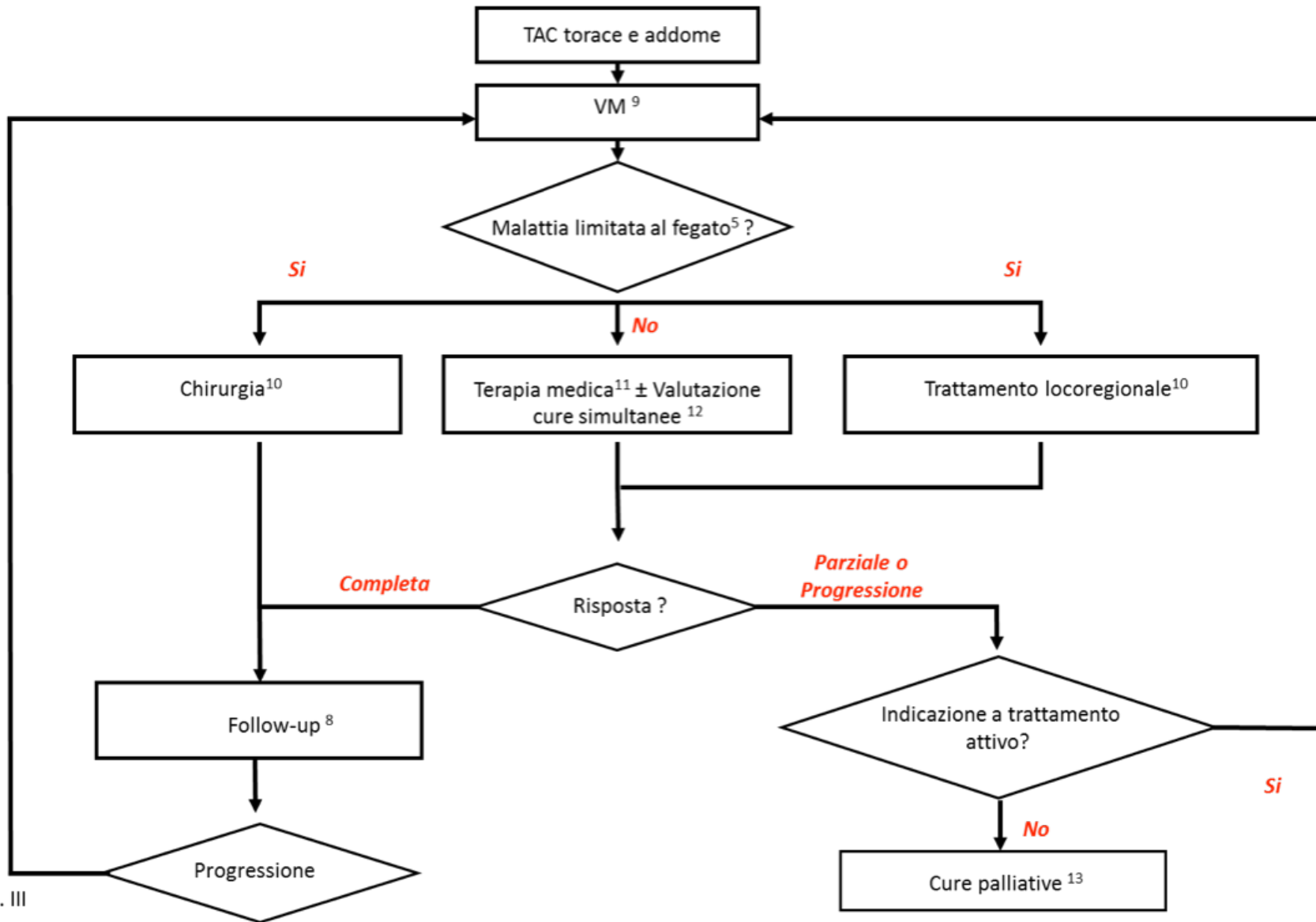
MAPPE



Pag. I



Metastasi a distanza



Pag. III

NOTE

1. VISITA OCULISTICA ONCOLOGICA

Visita effettuata da un oncologo oculare 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.

2. FATTORI DI RISCHIO

Un elenco è riportato nell'allegato 1. Non è definito il numero di fattori di rischio necessario a decidere già in prima istanza per il trattamento. Tale decisione è lasciata all'oncologo oculare di provata esperienza.

3. FOLLOW-UP SPECIALISTICO

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.

4. 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.

5. 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 in allegato 2.

6. 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.

7. TERAPIA CONSERVATIVA

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

8. FOLLOW-UP

Non esiste un protocollo di follow-up condiviso a livello internazionale o di provata superiorità. 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 ed analisi della funzionalità epatica ogni 6 mesi, fino alla scadenza del decimo anno (in caso di comparsa di metastasi epatiche, va eseguita una TAC del torace e dell'addome)

9. 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 ROV, 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.

10. 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.

11. TERAPIA MEDICA

Nel caso di metastasi a distanza diffuse il trattamento prevede l'uso di Ipilimumab, in particolare nei casi con PS 0-1 che non necessitano di terapia cortisonica continuativa, in assenza di metastasi cerebrali attive sintomatiche e con un'aspettativa di vita di almeno 3 mesi. In assenza di questi, requisiti il trattamento di scelta è la chemioterapia e le opzioni di trattamento prevedono l'utilizzo di dacarbazina, temozolomide o fotemustina oppure in casi selezionati di regimi polichemioterapici (allegato 3).

12. 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 (allegato 4):

- 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

13. 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.

ALLEGATI

1. 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 alone perilesionale	6.48 (1.59-26.34)

2. Classificazione del melanoma coroideale TNM, proposta dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC)

CATEGORIE T PER IL MELANOMA IRIDEO

TX: il tumore primitivo non può essere valutato

T0: nessuna evidenza del tumore primitivo

T1: il tumore interessa solamente l'iride

T1a: il tumore interessa solamente l'iride e occupa ¼ o meno dell'iride

T1b: il tumore interessa solamente l'iride e occupa più di ¼ dell'iride

T1c: il tumore interessa solamente l'iride e causa un aumento della pressione oculare (glaucoma)

T2: il tumore è cresciuto invadendo il corpo ciliare o la coroide (o entrambi)

T2a: il tumore è cresciuto invadendo il corpo ciliare e/o la coroide e causa glaucoma

T3: il tumore è cresciuto invadendo il corpo ciliare e/o la coroide e la sclera

T3a: il tumore è cresciuto invadendo il corpo ciliare e/o la coroide e la sclera e causa glaucoma

T4: il tumore si estende al di fuori del bulbo oculare

T4a: la parte del tumore che si estende al di fuori del bulbo oculare è inferiore o uguale a 5mm di diametro

T4b: la parte del tumore che si estende al di fuori del bulbo oculare è maggiore di 5mm di diametro

CATEGORIE T PER IL MELANOMA DEL CORPO CILIARE E DELLA COROIDE

TX: il tumore primitivo non può essere valutato

T0: nessuna evidenza del tumore primitivo

T1: le dimensioni del tumore sono:

inferiori o uguali a 3mm di spessore e inferiori o uguali a 12mm di diametro, o
compresi tra 3.1 e 6 mm di spessore e inferiori o uguali a 9 mm di diametro

T1a: il tumore è un T1 di dimensioni e nè interessa il corpo ciliare nè cresce all'esterno del bulbo oculare

T1b: il tumore è un T1 di dimensioni e interessa il corpo ciliare

T1c: il tumore è un T1 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

T1d: il tumore è un T1 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

T2: le dimensioni del tumore sono:

inferiori o uguali a 3mm di spessore e comprese tra 12.1 e 18.0 mm di diametro, o
comprese tra 3.1 e 6 mm di spessore e tra 9.1 e 15 mm di diametro, o
comprese tra 6.1 e 9.0 mm di spessore e inferiori o uguali a 12.0 mm di diametro

T2a: il tumore è un T2 di dimensioni e nè interessa il corpo ciliare nè cresce all'esterno del bulbo oculare

T2b: il tumore è un T2 di dimensioni e interessa il corpo ciliare

T2c: il tumore è un T2 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

T2d: il tumore è un T2 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

T3: le dimensioni del tumore sono:

comprese tra 3.1 e 6 mm di spessore e tra 15.1 e 18 mm di diametro, o
comprese tra 6.1 e 9.0 mm di spessore e tra 12.1 e 18 mm di diametro, o
comprese tra 9.1 e 12 mm di spessore e inferiori o uguali a 18 mm di diametro, o
comprese tra 12.1 e 15 mm di spessore e inferiori o uguali a 15 mm di diametro

T3a: il tumore è un T3 di dimensioni e nè interessa il corpo ciliare nè cresce all'esterno del bulbo oculare

T3b: il tumore è un T3 di dimensioni e interessa il corpo ciliare

T3c: il tumore è un T3 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

T3d: il tumore è un T3 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

T4: le dimensioni del tumore sono:

maggiori di 15 mm di spessore e qualsiasi misura di diametro, o
maggiore 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

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.

CATEGORIE N PER IL MELANOMA DELL'IRIDE, DEL CORPO CILIARE E DELLA COROIDE

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

CATEGORIE M PER IL MELANOMA DELL'IRIDE, DEL CORPO CILIARE E DELLA COROIDE

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

3. Chemioterapia per il melanoma corioideale metastatico

Dacarbazina 250 mg/m ² /die ev g 1-5 ogni 3 settimane
Temozolomide Temozolomide 200 mg/m ² /die per os g 1-5 ogni 4 settimane
Fotemustina 100 mg/m ² ev g 1 ogni settimana x 3 settimane seguita da pausa di 5 settimane e successivamente 100 mg/m ² ev g 1 ogni 3 settimane
Carboplatino AUC 6 ev giorno 1 + Paclitaxel 175 mg/m ² ev g1 ogni 3 settimane
Ipilimumab 3 mg/kg ev g 1 ogni 3 settimane (4 cicli totali)

4. Cure simultanee

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.

INDICATORI

Il Gruppo di lavoro, in ottemperanza al mandato regionale, ha definito un elenco di indicatori di percorso e di qualità per la verifica ed il monitoraggio dell'appropriatezza dei percorsi di cura e del trattamento oncologico per la sicurezza del paziente.

Gli indicatori sono strumenti in grado di mostrare (misurare) l'andamento di un fenomeno che si ritiene rappresentativo per l'analisi e sono utilizzati per monitorare o valutare il grado di successo, oppure l'adeguatezza delle attività implementate.

Gli indicatori inoltre permettono di valutare l'appropriatezza professionale, la sostenibilità economica, l'equità dell'accesso e la continuità delle cure.

Nel definirli sono state tenute in considerazione tutte le caratteristiche tipiche degli indicatori che sono le seguenti:

1. Metodologiche

- Riproducibile
- Accurato
- Aggiornabile
- Specifico per il fenomeno indagato

2. Legate alla potenziale utilità

- Pertinente
- Scientificamente fondato
- Inserito in un modello decisionale
- Facilmente comprensibile e semplice

3. Legate alla modalità di rilevazione

- Completo. La rilevazione avviene in tutti o quasi gli eventi o soggetti su cui si è deciso di indagare. Si può trattare anche solo di un campione, che ovviamente dovrebbe essere rappresentativo
- Facilmente rilevabile e calcolabile
- Poco costoso da rilevare ed analizzare
- Tempestivo. Rilevabile e rilevato in tempo per le decisioni

Si sottolinea che il gruppo di lavoro ha determinato gli indicatori potenzialmente rilevabili dai flussi sanitari regionali (Flusso SDO, Flusso Specialistica Ambulatoriale, Flusso Farmaceutica Ospedaliero, etc.). Si è ritenuto comunque indispensabile e sostanziale al fine del monitoraggio del percorso e della reale presa in carico del paziente inserire alcuni indicatori che sono estraibili, ad oggi, esclusivamente, dai database interni aziendali. Nello specifico la rilevazione dei pazienti discussi nel team multidisciplinare e il numero di pazienti inseriti in trial clinici sono elementi fondamentali per definire un centro regionale *hub*.

Si elencano di seguito in tabella gli indicatori suddivisi per monitorare le varie fasi del percorso: la diagnosi, il trattamento chirurgico, il trattamento medico ed il follow-up.

NOME	FASE/EPISODIO	FONTE	BENCHMARK	SIGNIFICATO
1. Tempo per la refertazione dell'esame istologico < a 15 giorni lavorativi	Diagnosi patologica	Parere degli esperti	>90%	Accesso alle cure
2. % di pazienti con metastasi linfonodali che hanno fatto TC total body	Stadiazione	Linee guida AIOM 2014	100% dei pz	Appropriatezza della stadiazione
3. % pazienti sottoposti a reintervento entro 30 giorni dopo linfadenectomia	Trattamento	Parere degli esperti	<10%	Qualità del primo intervento
4. % mortalità entro trenta giorni dall'intervento	Trattamento	Parere degli esperti	<1%	Qualità del primo intervento
5. Durata media degenza dopo l'intervento di linfadenectomia	Trattamento	Parere degli esperti	7-12 giorni	Qualità del primo intervento
* 6. % pz in III° e IV° stadio riferiti al meeting multidisciplinare	Programmazione iter diagnostico terapeutico	LG AIOM 2014	> 90%	Appropriatezza della diagnosi e cura
7. % di pz con metastasi a distanza con valutazione dello stato mutazionale	Diagnosi/terapia	LG AIOM 2014	100%	Appropriatezza della diagnosi molecolare
8. Tempo intercorso tra biopsia linfonodo sentinella e linfadenectomia definitiva < 90 giorni	Trattamento	Linee guida AIOM 2014	>90%	Appropriatezza terapeutica
9. % pz in cure palliative domiciliari nei 90 giorni antecedenti al decesso	Trattamento palliativo	Documento AIOM cure simultanee	> 70%	Appropriatezza delle cure nella fase avanzata della malattia
10. % pz sottoposti ad intervento chirurgico nei 30 giorni antecedenti al decesso	Trattamento palliativo	Letteratura documento regionale	Audit regionale 2013 <10% dei pazienti	Appropriatezza delle cure e del setting di assistenza nel fine vita
11. % di pz che hanno ricevuto un trattamento antitumorale nei 30 giorni prima del decesso	Trattamento palliativo	Letteratura documento regionale	Audit regionale 2013 < 10% dei pazienti	Appropriatezza delle cure a fine vita
* 12. % pazienti metastatici inseriti in un trial clinico	Trattamento medico	Parere degli esperti	Circa 25 %	Qualità avanzamento delle cure
13. La mobilità sanitaria: mobilità intra ed extra regionale	Trattamento complessivo			Attuazione della Rete Oncologica per il Melanoma

* *Estraibili esclusivamente da database aziendali*

Indicatori diagnostico-terapeutici per il governo clinico auspicabili

1. Proporzione di nuovi casi di melanoma invasivo $\leq 1\text{mm}$ sul totale dei casi incidenti
2. Proporzione di nuovi casi di melanoma invasivo con segnalazione della presenza di ulcerazione
3. Proporzione di escissioni con indicazione nel referto istologico dello stato dei margini
4. Proporzione di casi che eseguono biopsia del linfonodo sentinella sul totale dei pazienti con melanoma
5. Numero di casi con linfonodo sentinella positivo e successiva linfadenectomia
6. Indicazione sul referto anatomopatologico del numero di linfonodi asportati alla linfadenectomia
7. Tempo di attesa fra primo intervento chirurgico e primo referto anatomopatologico (tempo di diagnosi di melanoma)
8. Tempo chirurgico di attesa fra referto del primo intervento e data secondo intervento (tempo per allargamento/biopsia del linfonodo sentinella)
9. Tempo di attesa fra intervento LS/allargamento e referto patologico specifico
10. Tempo di attesa fra il referto di linfonodo sentinella positivo e linfadenectomia
11. Tempo di attesa dal primo intervento cutaneo al referto anatomopatologico relativo alla linfadenectomia (tempo massimo per diagnosi e trattamento chirurgico di un caso con linfonodo sentinella positivo)

