



## AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" PALERMO

### PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) DEL PAZIENTE CON MELANOMA METASTATICO IN CURA PRESSO L'AOU PAOLO GIACCONE DI PALERMO

		Firma
REDAZIONE	<i>Dott.ssa T. Rinaldi, Prof.A. Russo, Prof.ssa A.Cordova Dott. Galanti, Dott. Bronte, Dott.ssa Terruso, Dott.ssa Di Lorenzo, Dott.ssa Di Fede, Dott.ssa Toya, Dott.ssa Pennica, Dott.ssa Orlando, Dott. Fazio, Dott.ssa C. La Seta, Dott. A. Pasquale, Dott.ssa E. Taormina, Dott.ssa S. Durante, Dott. A. Firenze, Dott.ssa F. Rocca</i>	
APPROVAZIONE	<i>Dott. Luigi Aprea</i>	
AUTORIZZAZIONE	<i>Dott. Fabrizio De Nicola</i>	

#### STATO DELLE REVISIONI

Rev. N.	SEZIONI REVISIONATE	MOTIVAZIONE DELLA REVISIONE	DATA
0	////////////////		



## **INDICE**

- 1 SCOPO**
- 2 CAMPO DI APPLICAZIONE**
- 3 ABBREVIAZIONI, DEFINIZIONI, TERMINOLOGIA**
- 4 MATRICE DELLE RESPONSABILITA'**
- 5 MODALITA' OPERATIVE**
- 6 INDICATORI**
- 7 RIFERIMENTI NORMATIVI E DOCUMENTALI**
- 8 ALLEGATI**



## 1. SCOPO

L'obiettivo del presente documento è quello di fornire raccomandazioni relativamente agli interventi diagnostici-terapeutici-assistenziali per la gestione del paziente con melanoma metastatico o comunque non operabile, al fine di garantire l'appropriatezza degli interventi erogati, dal momento della diagnosi e presa in carico a cura delle Unità Operative dell'AOU Policlinico Paolo Giaccone di Palermo fino alla gestione dei follow-up e definizione delle modalità di affidamento a strutture sul territorio.

## 2. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (di seguito PDTA) si applica ai pazienti di ogni età a cui venga diagnosticato un melanoma metastatico o non operabile (III stadio non operabile o IV stadio).

Le raccomandazioni del PDTA sono rivolte ai professionisti coinvolti nella gestione del paziente con melanoma metastatico/non operabile, principalmente delle Unità Operative di:

- Oncologia Medica,
- Chirurgia Plastica,
- Anatomia Patologica,
- Biologia Molecolare,
- Radiologia.

L'applicazione delle raccomandazioni del PDTA possono essere estese a Strutture esterne che erogano servizi non previsti presso l'AOU Policlinico Paolo Giaccone di Palermo (es. trattamenti radioterapici).

## 3. ABBREVIAZIONI, DEFINIZIONI, TERMINOLOGIA

AIOM = Associazione Italiana di Oncologia Medica

AOU = Azienda Ospedaliera Universitaria

DRG = Diagnostic Related Group (Raggruppamento omogeneo di diagnosi)

LG = Linea Guida

MMG = Medico di Medicina Generale

PDTA = Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

## 4. MATRICE DELLE RESPONSABILITA'

Processi	Processo incluso nel PDTA?	Strutture coinvolte
Prevenzione	No	//
Diagnosi	Si	<b>Chirurgia plastica, Oncologia Medica,</b> Anatomia Patologica, Biologia Molecolare / Radiologia
Terapia	Si	<b>Chirurgia plastica, Radioterapia, Oncologia Medica</b>
Riabilitazione	No	//
Follow-up	Si	<b>Chirurgia plastica, Radioterapia, Oncologia Medica,</b> Strutture sul territorio
Assistenza Domiciliare	No	//
In neretto le Strutture che rivestono un ruolo attivo nel processo interessato		

Data	Rev.0	Pagina 3 di 9
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		



## 5. MODALITA' OPERATIVE

### 5.1 Elementi distintivi del PDTA

#### Sintesi della problematica clinico/assistenziale

Il melanoma rappresenta uno dei principali tumori che insorge in giovane età e attualmente in Italia costituisce il terzo tumore più frequente in entrambi i sessi al di sotto dei 49 anni ed oltre il 50% dei casi di melanoma viene diagnosticato entro i 59 anni.

L'incidenza del melanoma tende ad aumentare continuamente; nei soggetti di sesso maschile più rapidamente rispetto a qualunque altra neoplasia, mentre nelle donne è secondo solo alla neoplasia polmonare. Attualmente il melanoma invasivo rappresenta la decima neoplasia come incidenza nel maschio e la settima nella femmina.

In Italia nel periodo 2003-2005 il melanoma cutaneo ha rappresentato il 2,1% di tutti i tumori diagnosticati fra gli uomini e il 2,6% di quelli diagnosticati nelle donne; in termini di mortalità ha rappresentato lo 0,9% del totale dei decessi neoplastici negli uomini e l'1,0% nelle donne.

Nell'area coperta dai Registri Tumori sono stati diagnosticati in media ogni anno 14,3 casi di melanoma cutaneo ogni 100.000 uomini e 13,6 ogni 100.000 donne.

Esiste tuttavia una notevole variabilità geografica nell'incidenza del melanoma cutaneo nel nostro Paese con un evidente trend decrescente Nord-Sud: infatti i registri del Meridione hanno tassi di incidenza fino a due volte più bassi rispetto a quelli dei registri delle aree del Centro-Nord Italia. (Fonte AIOM).

Presso l'AOU Policlinico Paolo Giaccone di Palermo vengono diagnosticati circa 30 casi di melanoma metastatico/non operabile.

I pazienti con melanoma metastatico vengono di norma presi in carico dalla Unità Operativa di Oncologia Medica e successivamente seguiti sempre in Oncologia Medica o sottoposti a trattamento radioterapico.

In alcuni casi il paziente può essere sottoposto ad intervento chirurgico, sebbene normalmente tale trattamento è preliminare alla presa in carico presso la Unità Operativa di Oncologia Medica.

#### Obiettivi del PDTA e benefici attesi

Il PDTA ha l'obiettivo garantire al paziente con melanoma metastatico un percorso individualizzato offrendo le più appropriate e sicure soluzioni terapeutiche.

Di seguito si riportano i possibili benefici attesi:

- Garantire l'accesso alle cure migliori ad ogni paziente affetto da melanoma metastatico all'interno dell'Azienda,
- Garantire l'appropriatezza del trattamento,
- Migliorare la qualità percepita in termini di chiarezza del percorso, accompagnamento e soddisfazione,
- Incrementare la visibilità delle opzioni terapeutiche che possono essere proposte al paziente,
- Miglioramento organizzativo e ottimizzazione di risorse e tempi,
- Valorizzazione della soddisfazione degli operatori,
- Riduzione dello stress e riduzione del disorientamento di paziente e famiglia.

#### Criteri di accesso al PDTA

Il percorso viene attivato a fronte di diagnosi di melanoma metastatico al IV Stadio o comunque non operabile.

#### I confini del PDTA

Data	Rev.0	Pagina 4 di 9
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		



Il PDTA ha inizio a fronte di un referto con diagnosi di melanoma metastatico in IV stadio o comunque non operabile e segue il paziente per tutta la durata dei trattamenti a cui verrà sottoposto, fino alla formulazione delle indicazioni per l'eventuale suo affidamento alle strutture sul territorio.

Input/fornitore		Nome del percorso	Output/Cliente	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Referto diagnostico / Evidenza clinica (diagnosi melanoma metastatico IV stadio o non operabile)</li> </ul>	Anatomia patologica / Biologia molecolare / Radiologia / Oncologia / Chirurgia Plastica		Indicazioni per affidamento a strutture sul territorio (ADI/Hospice)*	Strutture sul territorio

\*In caso di insorgenza di dolore, la Radioterapia può prendere nuovamente in carico al paziente per la gestione dello stesso. Tale attività risulta esterna al percorso oggetto di studio

### I processi interessati e le strutture coinvolte

Processi	SI/NO	Strutture coinvolte
Prevenzione	No	//
Diagnosi	Si	<b>Chirurgia plastica, Oncologia Medica</b> , Anatomia Patologica, Biologia Molecolare, Radiologia
Terapia	Si	<b>Chirurgia plastica, Radioterapia, Oncologia Medica</b>
Riabilitazione	No	//
Follow-up	Si	<b>Chirurgia plastica, Radioterapia, Oncologia Medica</b> , Strutture sul territorio
Assistenza Domiciliare	No	//

In neretto le Strutture che rivestono un ruolo attivo nel processo interessato

### Le Linee Guida di riferimento

Il PDTA è stato strutturato secondo le Linee Guida Aiom Melanoma ed. 2015.

## 5.2 Descrizione del PDTA

Il PDTA si suddivide in due macro-fasi per ognuna delle quali sono esplicitate le attività previste e le raccomandazioni e modalità operative.

Macro - fase	Attività	Raccomandazioni e modalità operative																																																													
Inquadramento diagnostico e stadiazione	Diagnosi e fattori prognostici	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nel referto anatomico-patologico deve essere riportata la presenza di regressione specie se estesa <i>Il referto deve essere conservato in cartella clinica</i></li> </ul>																																																													
	Classificazione molecolare	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nel referto molecolare deve essere esplicitata la determinazione dello stato mutazionale di BRAF <i>Il referto deve essere conservato in cartella clinica</i></li> </ul>																																																													
	Stadiazione patologica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Il melanoma deve essere stadiao impiegando la classificazione TNM come descritta dall'ultima revisione dell'American Joint Committee on Cancer <i>Per la tipologia di pazienti interessati dal presente PDTA (per la quasi totalità in IV Stadio), è richiesta, qualora presente, l'esplicitazione del III Stadio</i> Classificazione AJCC (Fonte AIOM e American Joint Committee on Cancer 2017))</li> </ul> <table border="1" data-bbox="904 762 2085 799"> <thead> <tr> <th colspan="4">CLASSIFICAZIONE DEL TUMORE PRIMITIVO (T)</th> </tr> <tr> <th>Spessore di Breslow</th> <th>Ulcerazione</th> <th>Stadio</th> <th>Sopravvivenza a 5 anni (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">T1 ≤ 1 mm</td> <td>a: senza ulcerazione e spessore &lt; 0,8 mm</td> <td>IA</td> <td>97</td> </tr> <tr> <td>b: con spessore da 0,8 mm a 1,0 mm, indipendentemente dall'ulcerazione OPPURE con spessore &lt; 0,8 mm e con ulcerazione</td> <td>IB</td> <td>94</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">T2 1.01-2.00 mm</td> <td>a: senza ulcerazione</td> <td>IB</td> <td>91</td> </tr> <tr> <td>b: con ulcerazione</td> <td>IIA</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">T3 2.01-4.00 mm</td> <td>a: senza ulcerazione</td> <td>IIA</td> <td>79</td> </tr> <tr> <td>b: con ulcerazione</td> <td>IIB</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">T4 &gt; 4.00 mm</td> <td>a: senza ulcerazione</td> <td>IIB</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>b: con ulcerazione</td> <td>IIC</td> <td>53</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="904 1139 2085 1176"> <thead> <tr> <th colspan="4">CLASSIFICAZIONE LINFONODALE (N)</th> </tr> <tr> <th>N° di linfonodi coinvolti</th> <th>Tipo di coinvolgimento</th> <th>Stadio</th> <th>Sopravvivenza a 5 anni (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">N 1 1 linfonodo</td> <td>a: micrometastasi</td> <td>IIIA</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>b: macrometastasi</td> <td>IIIB/C</td> <td>40-54</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">N 2 2-3 linfonodi</td> <td>a: micrometastasi</td> <td>IIIA/B</td> <td>54-78</td> </tr> <tr> <td>b: macrometastasi</td> <td>IIIB/C</td> <td>40-54</td> </tr> <tr> <td>c: in transit/satelliti senza n+</td> <td>IIIB/C</td> <td>69</td> </tr> </tbody> </table>	CLASSIFICAZIONE DEL TUMORE PRIMITIVO (T)				Spessore di Breslow	Ulcerazione	Stadio	Sopravvivenza a 5 anni (%)	T1 ≤ 1 mm	a: senza ulcerazione e spessore < 0,8 mm	IA	97	b: con spessore da 0,8 mm a 1,0 mm, indipendentemente dall'ulcerazione OPPURE con spessore < 0,8 mm e con ulcerazione	IB	94	T2 1.01-2.00 mm	a: senza ulcerazione	IB	91	b: con ulcerazione	IIA	81	T3 2.01-4.00 mm	a: senza ulcerazione	IIA	79	b: con ulcerazione	IIB	68	T4 > 4.00 mm	a: senza ulcerazione	IIB	71	b: con ulcerazione	IIC	53	CLASSIFICAZIONE LINFONODALE (N)				N° di linfonodi coinvolti	Tipo di coinvolgimento	Stadio	Sopravvivenza a 5 anni (%)	N 1 1 linfonodo	a: micrometastasi	IIIA	78	b: macrometastasi	IIIB/C	40-54	N 2 2-3 linfonodi	a: micrometastasi	IIIA/B	54-78	b: macrometastasi	IIIB/C	40-54	c: in transit/satelliti senza n+	IIIB/C	69
CLASSIFICAZIONE DEL TUMORE PRIMITIVO (T)																																																															
Spessore di Breslow	Ulcerazione	Stadio	Sopravvivenza a 5 anni (%)																																																												
T1 ≤ 1 mm	a: senza ulcerazione e spessore < 0,8 mm	IA	97																																																												
	b: con spessore da 0,8 mm a 1,0 mm, indipendentemente dall'ulcerazione OPPURE con spessore < 0,8 mm e con ulcerazione	IB	94																																																												
T2 1.01-2.00 mm	a: senza ulcerazione	IB	91																																																												
	b: con ulcerazione	IIA	81																																																												
T3 2.01-4.00 mm	a: senza ulcerazione	IIA	79																																																												
	b: con ulcerazione	IIB	68																																																												
T4 > 4.00 mm	a: senza ulcerazione	IIB	71																																																												
	b: con ulcerazione	IIC	53																																																												
CLASSIFICAZIONE LINFONODALE (N)																																																															
N° di linfonodi coinvolti	Tipo di coinvolgimento	Stadio	Sopravvivenza a 5 anni (%)																																																												
N 1 1 linfonodo	a: micrometastasi	IIIA	78																																																												
	b: macrometastasi	IIIB/C	40-54																																																												
N 2 2-3 linfonodi	a: micrometastasi	IIIA/B	54-78																																																												
	b: macrometastasi	IIIB/C	40-54																																																												
	c: in transit/satelliti senza n+	IIIB/C	69																																																												



Macro - fase	Attività	Raccomandazioni e modalità operative																
		<p>N3 ≥4 linfonodi / adenopatie massive/ in transit/satelliti + secondarismi linfonodali</p> <p style="text-align: right;">IIIC 40</p> <p><b>CLASSIFICAZIONE SEDI METASTATICHE (M)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Sede</th> <th>LDH</th> <th>Stadio</th> <th>Sopravvivenza a 1 anno (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>M1a cute /sottocute (non in transit) /linfonodi distanti</td> <td>Normale</td> <td>IV</td> <td>62</td> </tr> <tr> <td>M1b polmone</td> <td>Normale</td> <td>IV</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>M1c viscerale</td> <td>Normale Elevato</td> <td>IV</td> <td>33</td> </tr> </tbody> </table>	Sede	LDH	Stadio	Sopravvivenza a 1 anno (%)	M1a cute /sottocute (non in transit) /linfonodi distanti	Normale	IV	62	M1b polmone	Normale	IV	53	M1c viscerale	Normale Elevato	IV	33
	Sede	LDH	Stadio	Sopravvivenza a 1 anno (%)														
	M1a cute /sottocute (non in transit) /linfonodi distanti	Normale	IV	62														
	M1b polmone	Normale	IV	53														
M1c viscerale	Normale Elevato	IV	33															
Stadiazione patologica	<p>➤ Ogni lesione cutanea sospetta deve essere asportata completamente ed analizzata. Per la definizione microscopica del tumore primitivo è fondamentale in particolare la determinazione dello spessore e del numero di mitosi/mm<sup>2</sup>, nonché la presenza di ulcerazione. La classificazione corrente AJCC comprende lo spessore, il numero di mitosi per mm<sup>2</sup> e la presenza o meno di ulcerazione del tumore primitivo, il numero dei linfonodi interessati e il loro tipo di coinvolgimento (micro o macroscopico), la presenza e la sede delle metastasi a distanza ed il livello dell'LDH sierico.</p> <p><i>Tali informazioni devono essere riportate in cartella clinica</i></p>																	
Stadiazione clinico - strumentale	<p>➤ Il paziente deve essere sottoposto entro 10-15 giorni a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TAC Total Body</li> <li>- Eco Addome</li> <li>- Eco distretti linfonodali</li> </ul> <p>➤ A tal fine il paziente viene inserito nel percorso prioritario aziendale previsto per il PDTA Melanoma metastatico</p> <p><i>I referti devono essere conservati in cartella clinica</i></p>																	
Trattamento sistemico	<p>Stadio IV-IIIC in transit</p> <p><i>Trattamento chirurgico e alternative in caso inoperabilità</i></p>	<p>➤ La chirurgia del IV stadio può avere intento radicale e può essere riservata come opzione terapeutica di scelta in pazienti che hanno un singolo secondarismo viscerale o una malattia oligometastatica (coinvolgimento di 1 o 2 organi) in particolare a livello dei tessuti molli e/o linfonodi distanti</p>																



Macro - fase	Attività	Raccomandazioni e modalità operative
		<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ In caso di impossibilità ad eseguire una resezione chirurgica radicale o in caso di plurime riprese loco-regionali a livello di un arto, può essere presa in considerazione la elettrochemioterapia</li> </ul>
	Immunoterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Nei pazienti affetti da melanoma avanzato è indicato il trattamento con ipilimumab con schedula di trattamento per via endovenosa di 3 mg/Kg ogni 3 settimane per 4 somministrazioni</li> <li>➤ Ulteriori farmaci immunoterapici raccomandati:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trattamento con pembrolizumab</li> <li>- Trattamento combinazione ipilimumab + nivolumab</li> </ul> </li> </ul>
	Terapie a bersaglio molecolare	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ In presenza di mutazione V600 di BRAF il paziente dovrebbe essere trattato in I Linea con BRAF inibitore (vemurafenib o dabrafenib) o con combinazione BRAF inibitore + MEK inibitore (Combinazione Dabrafenib + Trametinib o combinazione Vemurafenib + Cobimetinib)</li> <li>➤ In II Linea con Immunoterapia</li> </ul>
	Chemioterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Il trattamento con chemioterapia trova indicazione solo dopo trattamento con farmaci target o immunoterapia ed in casi selezionati</li> <li>➤ Le opzioni di trattamento prevedono l'utilizzo di dacarbazina, temozolomide o fotemustina e solo in casi selezionati, di regimi polichemioterapici o biochemioterapici</li> </ul>
	Radioterapia sulle metastasi a distanza	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Le nuove tecniche di radioterapia stereotassica, in pazienti con un numero contenuto di lesioni encefaliche (&lt;3) del diametro inferiore o pari a 3 cm possono essere considerate un'alternativa al trattamento radioterapico standard</li> <li>➤ E' possibile dopo radioterapia pan-encefalica considerare un sovradosaggio con tecnica stereotassica sulle lesioni di maggiori dimensioni allo scopo di aumentare il controllo locale e la palliazione dei sintomi</li> </ul> <p><i>La Radioterapia è effettuata presso altre Strutture; l'Unità Operativa di Oncologia Medica fornisce indicazioni sulle modalità di accesso a tali Strutture</i></p>



Il paziente resta in carico alla Unità Operativa di Oncologia Medica per tutta la durata del trattamento e viene da essa seguito nelle successive visite di controllo.

Qualora necessario l'Unità Operativa di Oncologia Medica avvia il percorso di presa in carico del paziente tramite i servizi presenti sul territorio (ADI - Cure Palliative).

### 5.3 Aggiornamento del PDTA

In fase di implementazione il percorso sarà revisionato a seguito del completamento dei Piani di miglioramento in atto e dopo il primo anno, in tale occasione si definiranno i tempi di revisione successivi.

### 5.4 Diffusione e implementazione

Le modalità di diffusione ed implementazione sono:

- Formazione personale ospedaliero e delle Strutture che effettuano radioterapia,
- Informazione alle Associazioni pazienti sul nuovo PDTA,
- Periodiche riunioni del gruppo di lavoro per valutare il funzionamento del PDTA tramite l'analisi degli indicatori individuati ed effettuare eventuali modifiche/aggiornamenti,
- Preparazione e diffusione di materiale per educazione alla malattia.

## 6. INDICATORI

Indicatore	Formula matematica	Fonte dei dati	Valore soglia	Periodicità di raccolta	Periodicità di analisi
Tempistica della radiologia	$\Delta T$ (Data refertazione Radiologia – Data richiesta esami: TAC Total Body, Eco Addome, Eco distretti linfonodali)	Cartella Clinica: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Referti Radiologici</li> <li>• Richiesta esami</li> </ul>	15 gg	Per singolo paziente su file excel Indicatori PDTA melanoma metastatico	1 volta ogni 3 mesi
Tempistica di avvio terapia dalla prima visita	$\Delta T$ (Data prima somministrazione terapia – Data prima visita Oncologia Medica)	Cartella Clinica	<i>Da definire dopo 1 anno di raccolta dati</i>	Per singolo paziente su file excel Indicatori PDTA melanoma metastatico	1 volta ogni 3 mesi
Tempistica da avvio elettrochemioterapia dal momento della indicazione	$\Delta T$ (Data prima somministrazione terapia – Data indicazione al trattamento)	Cartella Clinica	<i>Da definire dopo 1 anno di raccolta dati</i>	Per singolo paziente su file excel Indicatori PDTA melanoma metastatico	1 volta ogni 3 mesi

## 7. RIFERIMENTI NORMATIVI E DOCUMENTALI

- Linea Guida AIOM Melanoma edizione 2015

## 8. ALLEGATI

Format raccolta dati "Indicatori PDTA Melanoma metastatico" in formato elettronico.

Data	Rev.0	Pagina 9 di 9
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		