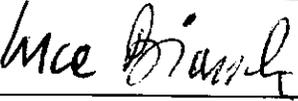
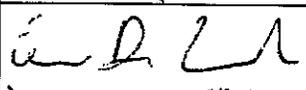
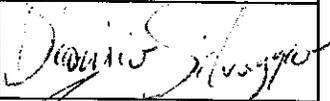
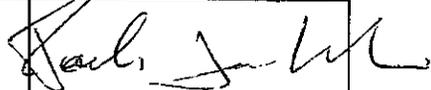
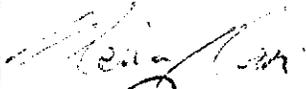
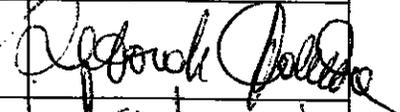
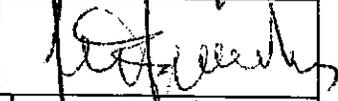
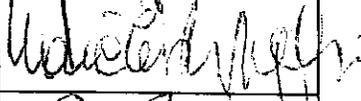
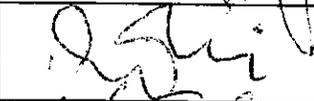
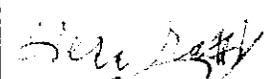


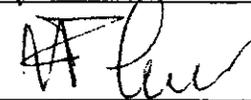
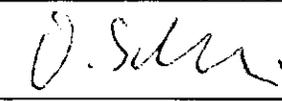
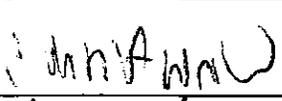
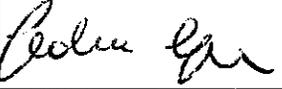
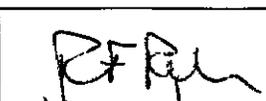
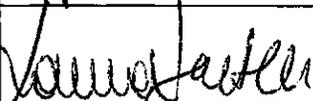
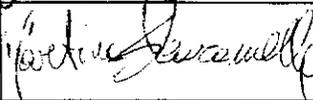
 <p>PTV PUBBLICITÀ TELEVISIVA E RADIOFONICA</p>	<p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi</p>	<p align="right">Rev.1 DG_POS-MEL Pagina 1 di 53</p>
<p align="center">DS – Direzione Sanitaria</p>		

Gruppo di lavoro

Nome e Cognome	Qualifica	Firma
Luca Bianchi	Professore Ordinario – UOSD Dermatologia	
Elena Campione	Professore Associato– UOSD Dermatologia	
Cosimo Di Raimondo	Medico Specialista in Dermatologia- UOSD Dermatologia	
Dionisio Silvaggio	Medico in formazione specialistica – UOSD Dermatologia	
Paolo Lombardo	Medico in formazione specialistica – UOSD Dermatologia	
Flavia Lozzi	Medico in formazione specialistica – UOSD Dermatologia	
Mario Roselli	Professore Ordinario UOC Oncologia	
Deborah Coletta	Medico specialista Ambulatoriale - Oncologia Medica	
Sergio Bernardini	Professore Ordinario UO Medicina Di Laboratorio	
Maria Cristina Rapanotti	Biologa UOC Medicina di Laboratorio	
Augusto Orlandi	Professore ordinario - UOSD Anatomia Patologica	
Amedeo Ferlosio	Professore Associato – UOSD Anatomia Patologica ad indirizzo istopatologico	
Piero Rossi	Ricercatore aggregato – UO Chirurgia Oncologica	
Stefano Di Girolamo	Professore Ordinario – UOSD Otorinolaringoiatria	



DS – Direzione Sanitaria

Andrea Magrini	Professore Associato di Medicina del lavoro	
Rosaria Barbarino	Medico Specialista in Radioterapia- UOC Radioterapia	
Roberto Floris	Professore Ordinario - UOC Diagnostica per Immagini	
Orazio Schillaci	Professore Ordinario – UOC Medicina Nucleare	
Rolando Maria D’Angelillo	Professore Ordinario – UOC Radioterapia	
Leonardo Calabrese	Professore Ordinario UOC Chirurgia Maxillo Facciale	
Federico Cozza	Responsabile UOSD Operations Management	
Laura Russolillo	Medico Direzione generale UOSD Operations Management	
Maria Franca Mulas	Medico Direzione Generale	
Lavinia Gentile	Medico in formazione specialistica Igiene e Medicina Preventiva	
Martina Scaramella	Medico in formazione specialistica Igiene e Medicina Preventiva	
Anna Maria Campisano	Infermiera professionale Case Manager	

 <small>PTV PATOLOGIA TUMORALE TUMORI CUTANEO</small>	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi @ptvonline.it	Rev.1 DG_POS-MEL Pagina 3 di 53
DS – Direzione Sanitaria		

Per Approvazione

Prof. Umberto Tarantino	Dipartimento Emergenza e Accettazione	<i>[Signature]</i>
Prof. Nicola Di Daniele	Dipartimento Scienze Mediche	<i>[Signature]</i>
Prof. Arnaldo Ippoliti	Dipartimento di Scienze Chirurgiche	<i>[Signature]</i>
Prof. Massimo Andreoni	Dipartimento Oncoematologia	<i>[Signature]</i>
Prof. Alberto Siracusano	Dipartimento Benessere della Salute Mentale e Neurologica, Dentale e degli Organi Sensoriali	<i>[Signature]</i>

Causale preparazione /modifica documento:						
Revisione	Redazione Gruppo di lavoro	Verifica DI	Verifica RM	Approvazione DG	Approvazione DS	Emissione IQ/RM
Prima emissione	Dott.ssa E. Campione	Dott A.Sili	Dott.ssa B. Passini	Dott. G. Quintavalle	Dott. M. Mattei	Dott.ssa F. Ignesti
	Data:	Data:	Data:	Data:	Data:	Data:
	Firma: <i>[Signature]</i>	Firma: <i>[Signature]</i>	Firma: <i>[Signature]</i>	Firma: <i>[Signature]</i>	Firma: <i>[Signature]</i>	Firma: <i>[Signature]</i>

[Handwritten mark]

Sommario

<i>Introduzione</i>	6
<i>Scopo / obiettivi</i>	6
<i>Ambiti di applicazione</i>	7
<i>Glossario definizione e abbreviazioni</i>	7
<i>Modalità operative</i>	8
Accesso e diagnosi	8
Indagini Diagnostiche	13
Radicalizzazione	13
Terapia chirurgica dei linfonodi	15
Terapia medica adiuvante	15
Trattamento radiante adiuvante	15
Terapia del Melanoma con metastasi sistemiche	16
Terapia medica sistemica	16
<i>Follow-up (Allegato 10)</i>	17
<i>Simultaneous care e cure palliative (allegato 11)</i>	19
<i>Matrice dei ruoli delle responsabilità</i>	24
<i>Indicatori</i>	25
<i>Principali riferimenti normativi</i>	25
<i>Melanoma Cutaneo Di Origine Professionale</i>	26
<i>Requisiti e criteri di eccezione</i>	29
<i>Archiviazione e diffusione</i>	29
<i>Bibliografia e sitografia</i>	30
<i>Allegato 1</i>	31
<i>Allegato 2</i>	31
<i>Allegato 3</i>	35
<i>Allegato 4</i>	40
Follow up	40
<i>Allegato 5</i>	42
<i>Allegato 6</i>	42
<i>Allegato 7</i>	44
Modalità di esecuzione	47

<i>Allegato 8</i>	48
<i>Allegato 9</i>	50
Terapia chirurgica	50
<i>Allegato 10</i>	51
<i>Allegato 11</i>	52

Introduzione

Il melanoma cutaneo è un tumore maligno che origina dai melanociti della cute e delle mucose o, più raramente, dai melanociti situati in sedi extra cutanee, come le meningi e l'uvea. Colpisce prevalentemente soggetti di età compresa tra i 30 ed i 60 anni. Considerato fino a pochi anni fa un tumore raro, oggi mostra un'incidenza in costante crescita in tutto il mondo e numerosi studi suggeriscono che il tasso di incidenza si sia addirittura raddoppiato negli ultimi 10 anni. Una categoria di pazienti a rischio è rappresentata dai lavoratori che svolgono attività all'aperto, pertanto, con elevata incidenza di melanoma cutaneo di origine professionale (Allegato 12), meritevoli di sorveglianza sanitaria. Nell'Azienda Ospedaliera Universitaria la Medicina del Lavoro opera in piena collaborazione con le Unità Operative e pertanto tali lavoratori rientreranno nel seguente PDTA. Attraverso la strutturazione del PDTA interaziendale ci si propone di promuovere un approccio multidisciplinare, integrato e omogeneo ai fini di semplificare la presa in carico e il trattamento ottimale del paziente con melanoma maligno.

Scopo / obiettivi

- Garantire la presa in carico tempestiva del paziente con sospetto melanoma cutaneo e la diagnosi in fase precoce (prima dell'insorgenza di metastasi).
- Garantire al paziente con accertata diagnosi di MM l'adeguato processo di stadiazione, trattamento e follow-up in coerenza con le linee guida disponibili e le più attuali linee di ricerca.
- Assicurare idonei livelli di cura e la continuità assistenziale attraverso il coordinamento e l'integrazione dei servizi territoriali e ospedalieri e delle attività diagnostico-terapeutiche di I e II livello.
- Assicurare equità nell'accesso e adeguata informazione al paziente sulla malattia, sulle procedure erogate e sulle opzioni terapeutiche.
- Ottimizzare i tempi di attesa dell'iter diagnostico/terapeutico.
- Monitorare e valutare i risultati del percorso.
- Stimolare e migliorare la ricerca mediante l'interazione delle competenze.

Ambiti di applicazione

Il percorso diagnostico terapeutico assistenziale si rivolge ai pazienti con neoformazione pigmentata sospetta o accertata diagnosi di tumore cutaneo non melanoma o melanoma cutaneo e mucoso primario.

Non si applica al melanoma oculare.

Glossario definizione e abbreviazioni

CAVS	Comitato Aziendale Valutazione Sinistri
DI	Direzione Infermieristica
DS	Direzione Sanitaria
EA	Evento Avverso
ES	Evento Sentinella
RM	Risk Management
RSGQ/DS	Responsabile Sistema Gestione Qualità/ Direzione Sanitaria
RSP/DI	Responsabile Direzione Infermieristica
RSP/DS	Responsabile Direzione Sanitaria
RSP/RM	Responsabile Risk management
UU.OO.	Unità Operative
SGSL	Sistema Gestione Sicurezza sul Lavoro
PTV	Policlinico Tor Vergata
AIRTUM	Associazione Italiana Registri Tumori
BLS	Biopsia del Linfonodo Sentinella
CdS	Casa della Salute
CP	Cure Palliative
CTC	Centro Tumori Cutanei
CUP	Centro Unificato di Prenotazione
FU	Follow-Up
LDH	Lattico deidrogenasi
LS	Linfonodo Sentinella
MMG	Medico di Medicina Generale
PAI	Piano assistenziale Individuale
PS	Performance Status
PTV	Policlinico Tor Vergata
TMD	Team MultiDisciplinare
VDS	Videodermatoscopio

Modalità operative

Accesso e diagnosi

L'accesso al percorso avviene tramite il MMG che prescrive al paziente con lesione pigmentata dubbia una visita dermatologica da prenotare tramite CUP regionale, con quesito diagnostico "sospetto melanoma", presso gli ambulatori dermatologici di I livello del Policlinico Tor Vergata. L'invio può avvenire anche da uno specialista in dermatologia che opera all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Non devono essere prescritte né prenotate visite specialistiche con indicazione generica "mappatura nevi". Qualora, a seguito della visita dermatologica con dermatoscopia/videodermatoscopia, lo specialista ponga diagnosi di lesione atipica, consegna al paziente impegnativa dematerializzata per asportazione chirurgica presso la stessa UOSD di Dermatologia, prenotabile al CUP interno al PTV.

Il paziente sarà supportato nel suo percorso di cura all'interno della Fondazione Policlinico Tor Vergata dal case manager. In caso di lesione di larghezza < 2cm, il nevo sospetto verrà asportato chirurgicamente dalla UOSD di Dermatologia e inviato alla UOSD di Anatomia Patologica per accertamento istologico; in caso di lesione cutanea > 2 cm e/o localizzata in sedi particolari (dita e distretto testa-collo), l'intervento chirurgico verrà effettuato dal chirurgo plastico/generale o dal chirurgo otorinolaringoiatra.

Se sussistono i criteri per la microscopia confocale in vivo (indicata nelle lesioni dubbie in sedi particolari: volto, mucose orali e/ genitali), lo specialista prenota la prestazione su lista interna alla UOSD di Dermatologia.

Se il sospetto di melanoma non è confermato, il paziente esce dal PDTA.

Al termine della procedura e a seguito della diagnosi istologica di melanoma, lo specialista comunica la diagnosi e consegna al paziente il referto dell'esame istologico e lo informa adeguatamente sulla malattia e sull'iter terapeutico successivo. Lo stesso specialista si fa carico della richiesta di esenzione e della prescrizione degli esami di stadiazione per il tumore.

Nei casi in cui vi sia indicazione (familiarità, melanomi multipli) lo specialista consiglia ai familiari di primo grado del paziente, di sottoporsi a visita dermatologica ed eventuale consulenza genetica per la valutazione del rischio familiare.

Il referto istologico deve includere gli elementi espressi nell'Allegato 3.

La stadiazione patologica del melanoma è effettuata impiegando la classificazione TNM dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th ed. Allegato 3.

Nel caso di pazienti che accedano gli ambulatori del PTV (es dermatologia, chirurgia, oncologia) già con diagnosi istologica di melanoma effettuata presso altra sede, sarà competenza dell'ambulatorio stesso, se si ritiene necessario, richiedere alla UOSD di Anatomia Patologica del PTV la rivalutazione dei vetrini preparati nella struttura dove il paziente è stato precedentemente preso in carico.

Qualora la diagnosi di melanoma venga effettuata a seguito di consulenza oncologica in Pazienti che accedono al PTV tramite PS, verrà utilizzato il percorso post PS per visita oncologica al fine di garantirne la presa in carico e verranno successivamente utilizzati gli slot dedicati al PDTA melanoma per gli esami strumentali di stadiazione (scintigrafia, P ET-TC etc).

A seguito della conferma istopatologica di melanoma, in rapporto allo stadio iniziale del tumore primitivo evidenziato nel referto istologico > 0,8 cm (pT1b-T2/T4), il personale dell'ambulatorio di dermatologia oncologica programma le indagini di stadiazione strumentale e di laboratorio, finalizzate al riscontro di eventuale malattia regionale, occulta o sistemica, utilizzando posti dedicati presso la UOC di Diagnostica per immagini e Radiologia interventistica e la UOC di Medicina Nucleare del PTV (Allegato 5). Nel caso di una lesione < 0,8 mm (Pt0 – pT1a Indice di Breslow) si procede ad una exeresi chirurgica ad ampi margini (radicalizzazione) presso la UOSD di Dermatologia in regime APA e alla stadiazione della malattia attraverso esami di laboratorio ed esami strumentali (rx torace, ecografia addome e torace). Al termine della fase di stadiazione di una lesione < 0,8 mm il paziente continuerà i follow up annuali.

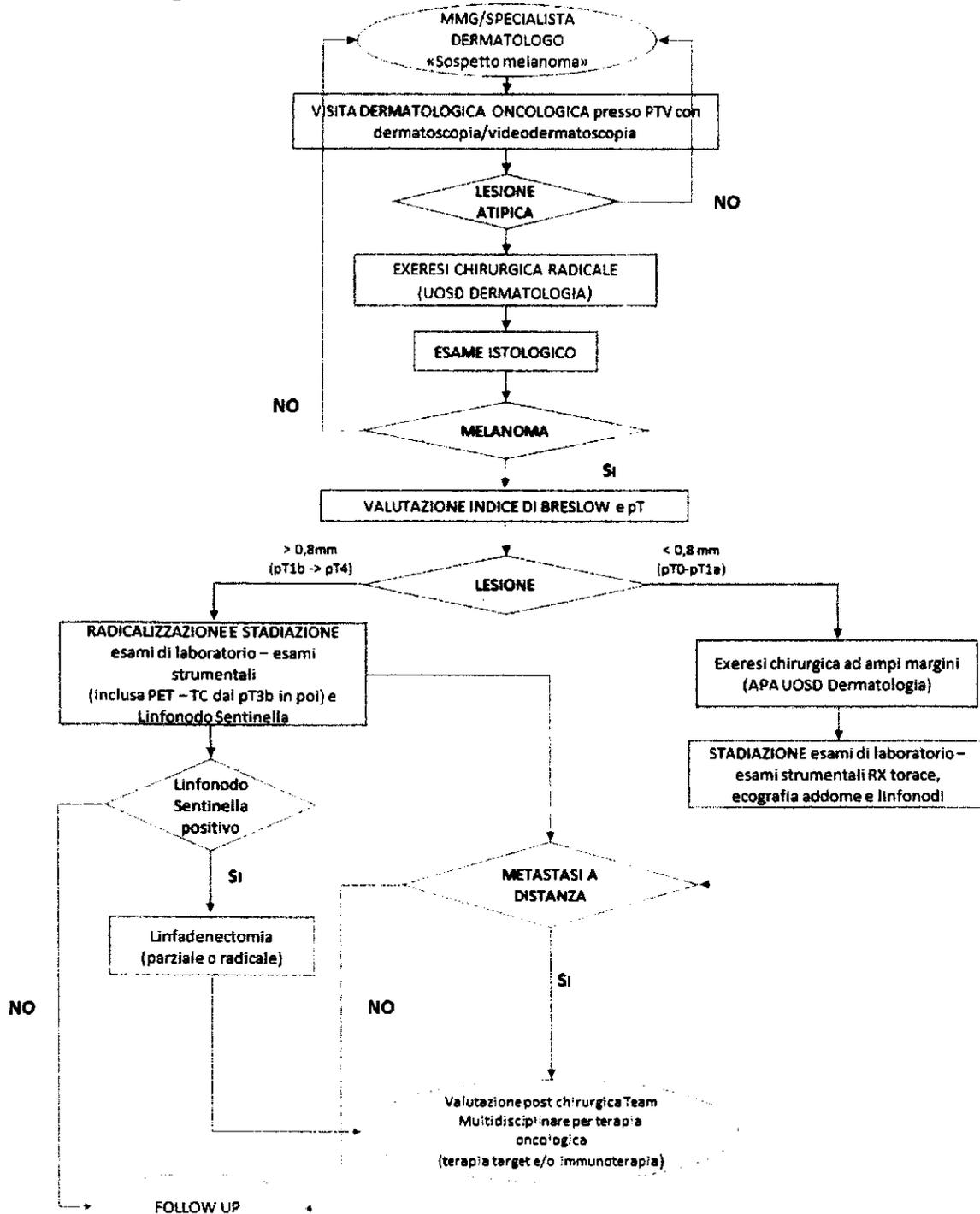
Nel caso di una lesione > 0,8 mm (pT1b – pT4) si procede alla radicalizzazione della lesione e stadiazione attraverso esami di laboratorio ed esami strumentali (inclusa PET -TC dal Pt3b in poi) e

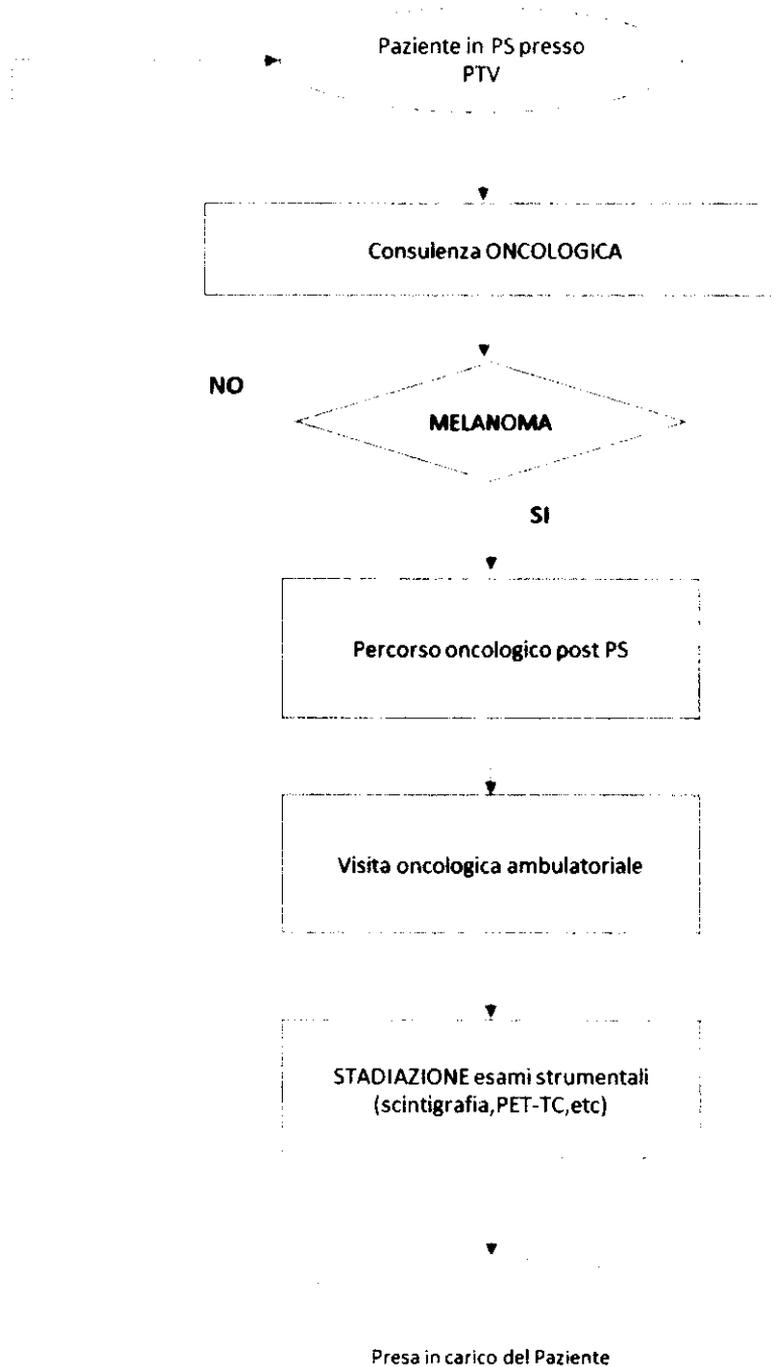
	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 10 di 53</p>
DS Direzione Sanitaria		

alla rimozione del linfonodo sentinella qualora risultasse positivo , con successiva valutazione post-chirurgica per impostare una terapia oncologica (terapia target e/o immunoterapia); nel caso in cui dalla stadiazione si evidenziassero metastasi sistemiche il paziente verrà valutato dal team multidisciplinare al fine di impostare un corretto planning terapeutico.



Flow-chart del percorso





	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 13 di 53</p>
<p>DS Direzione Sanitaria</p>		

Indagini Diagnostiche

Classificazione molecolare (Allegato 6)

Sono sottoposti ad analisi molecolare tutti i casi di melanoma a partire dallo stadio III.

L'analisi mutazionale è necessaria per la pianificazione del trattamento terapeutico.

L'analisi molecolare va preferibilmente eseguita sui tessuti di melanoma metastatico, essendo le lesioni più recenti, se non possibile è indicato eseguire l'analisi sul campione di melanoma primitivo.

Le richieste di analisi molecolare vanno inviate alla UOSD di Anatomia Patologica.

Biopsia Liquida (Allegato 7)

E' stato ormai ampiamente dimostrato che la diagnosi precoce (prevenzione secondaria) di un tumore correla, nella maggior parte dei casi, con una prognosi migliore. Uno dei vantaggi della Biopsia Liquida è proprio quello di consentire la diagnosi precoce rilevando Cellule Tumorali Circolanti, acidi nucleici circolanti e molecole di origine tumorale nel circolo ematico, prima ancora della manifestazione franca della patologia, oppure alla ripresa di recidive, o all'apparire di metastasi.

La richiesta viene effettuata attraverso un **modulo richiesta specifico (Allegato 8)**

Radicalizzazione

L'intervento chirurgico, definito **radicalizzazione**, consiste in un'ampia escissione della cute e dei tessuti sottocutanei che circondano la cicatrice esito del precedente intervento e ha l'obiettivo di eradicare qualunque residuo di melanoma e ridurre il rischio di lesioni satelliti.

La sua estensione si basa sull'Indice di Breslow e segue i criteri descritti nell'**Allegato 9**.

L'ampliamento dell'exeresi nei melanomi a basso rischio (TIS/pT1a) può essere eseguita sia dal dermatologo sia dal chirurgo plastico o generale, in funzione della sede della lesione, in regime ambulatoriale APA /Day service.

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 14 di 53</p>
<p>DS Direzione Sanitaria</p>		

In entrambi i casi, se l'esame istologico conferma la diagnosi di melanoma a basso rischio (in situ/< 0,8 mm), dopo la radicalizzazione il paziente è indirizzato al follow-up.

La radicalizzazione cutanea dei melanomi pT1b-T2/T4 associata alla ricerca del linfonodo sentinella è effettuata in regime di ricovero ordinario o day service dal chirurgo generale o plastico ad eccezione del distretto testa-collo, riferibile al chirurgo ORL/chirurgo maxillo-facciale.

Il melanoma con indicazione chirurgica va inserito in lista d'attesa in classe A – 30 giorni (Ministero della Salute anno 2019).

Se la biopsia del LS risulta negativa (o in presenza di metastasi linfonodali occulte ≤ 1mm), viene proposta al paziente l'osservazione clinico-strumentale con visita dermatologica a 3 mesi e avvio al follow-up dermatologico.

In caso di linfonodi metastatici (LN+), il paziente è valutato dal TMD ai fini della formulazione della strategia terapeutica dopo valutazione dei rischi/benefici in funzione di età, condizioni cliniche, presenza di comorbidità e/o controindicazioni a eventuale terapia adiuvante.

Le possibili opzioni terapeutiche sono:

- follow-up (osservazione clinico-strumentale)
- intervento di linfadenectomia radicale
- terapia adiuvante

Anche in caso di riscontro di metastasi a distanza il paziente è valutato dal TMD che condivide la migliore strategia terapeutica (trattamento sistemico), tenuto conto dei rischi e dei benefici del singolo caso.

Il dermatologo o il chirurgo propongono l'intervento chirurgico al paziente informandolo in maniera comprensibile ed esaustiva e consegnando il materiale informativo scritto.

La **valutazione multidisciplinare** è prevista per i pazienti a partire dallo stadio IIA. Il gruppo multidisciplinare è composto almeno dalle seguenti professionalità: dermatologo, chirurgo generale/plastico, Otorinolaringoiatra, Chirurgo maxillo-facciale Anatomopatologo, Oncologo, Radiologo e, in caso di metastasi a distanza anche Radioterapista e Anestesista-Palliativista.

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 15 di 53</p>
<p>DS Direzione Sanitaria</p>		

Terapia chirurgica dei linfonodi

Il dermatologo indirizza all'intervento di linfoadenectomia radicale i pazienti con metastasi linfonodali rilevate clinicamente o mediante metodiche strumentali.

La proposta di intervento di **linfoadenectomia radicale** deve essere presentata e discussa in modo esauriente con il paziente.

L'intervento chirurgico di linfoadenectomia radicale della stazione di drenaggio interessata e/o le resezioni delle metastasi a distanza sono effettuati in regime di day surgery presso le Unità Operative di chirurgia generale o otorinolaringoiatria. indicate nell'Allegato 9

Il paziente con indicazione al trattamento chirurgico va inserito in lista d'attesa in classe A – 30 giorni (Ministero della Salute anno 2019).

Qualora nel decorso post-operatorio o del follow-up si riscontri un sospetto o un iniziale linfedema degli arti, è indicata la consulenza fisiatrice per definire un'eventuale presa in carico riabilitativa.

Terapia medica adiuvante

A seguito di chirurgia radicale (stadio III) e dopo caratterizzazione molecolare della neoplasia, previa condivisione multidisciplinare, viene valutata l'indicazione alla terapia medica adiuvante. La selezione del tipo di trattamento medico sarà subordinata allo stadio, alla caratterizzazione molecolare (profilo mutazionale) e alle eventuali comorbidità del paziente.

Qualora la terapia adiuvante non sia indicata, il paziente, in funzione dell'età e delle eventuali comorbidità, può essere indirizzato al follow-up o alle cure precoci e simultanee e palliative.

Trattamento radiante adiuvante

Generalmente non consigliato, potrebbe essere preso in considerazione in situazioni cliniche particolari quali pazienti con margine close o interessato e non suscettibili di ulteriore trattamento chirurgico, pazienti con multipli linfonodi positivi (> 3 linfonodi e in particolare > 10), 1 o più linfonodi di grandi dimensioni (> 3 cm), estensione extracapsulare, linfonodi clinicamente palpabili e recidiva locoregionale dopo precedente dissezione linfonodale (Linee Guida AIOM 2021).

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 16 di 53</p>
<p>DS Direzione Sanitaria</p>		

Terapia del Melanoma con metastasi sistemiche

Dopo valutazione multidisciplinare l'iter terapeutico del paziente con metastasi sistemiche prevede:

- chirurgia a intento curativo, se la metastasi è resecabile e tenuto conto dei fattori prognostici (ad es. sede e numero di metastasi, numero di organi coinvolti, livelli di LDH, PS);
- chirurgia palliativa per il trattamento di lesioni che possono peggiorare la qualità di vita del paziente;
- terapia medica sistemica, in caso di non indicazione al trattamento chirurgico o, se ritenuta indicata, dopo trattamento chirurgico;
- radioterapia stereotassica per il controllo delle lesioni secondarie, soprattutto in pazienti oligometastatici; radioterapia panencefalica in caso di palliazione

Terapia medica sistemica

La terapia medica è presa in considerazione nel melanoma metastatico (stadio III-IV) o non resecabile.

I pazienti, seguiti nell'ambulatorio di dermatologia oncologica, vengono rivalutati al fine di definire il trattamento medico da effettuarsi attraverso prestazione di PAC (farmaci infusionali) o a domicilio (terapia orale). La scelta della terapia medica nei pazienti metastatici è preceduta dalla tipizzazione biomolecolare richiesta ai fini di identificare la presenza di mutazioni (es. BRAF, CKIT) predittive della risposta terapeutica a farmaci a *target* biomolecolare o, in alternativa, a immunoterapia in coerenza con le linee guida AIOM di riferimento.

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

Metastasi cerebrali. Nel caso in cui le indagini di stadiazione evidenzino localizzazioni secondarie dell'encefalo, il percorso prevede:

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 17 di 53</p>
<p>DS Direzione Sanitaria</p>		

- a. metastasi singola e limitata: RM encefalo e consulenza neurochirurgica per eventuale intervento chirurgico presso l'UO Neurochirurgia, o in alternativa radioterapia stereotassica;
- b. metastasi cerebrali multiple: consulenza presso l'UOC Radioterapia del PTV per eventuale indicazione a radioterapia stereotassica o radiochirurgia nel paziente con metastasi encefaliche con un numero di lesioni ≤ 4 e malattia oligometastatica, o radioterapia panencefalica in caso di paziente con lesioni cerebrali multiple non operabili o per i quali non sia indicato un trattamento radiochirurgico stereotassico.

Nei pazienti in stadio III – IV in remissione parziale è rivalutata l'indicazione a ulteriore trattamento attivo, in caso di remissione completa il paziente può essere indirizzato a follow-up.

Nei pazienti con melanoma in stadio III – IV che effettuano terapia medica sistemica in funzione delle condizioni cliniche e delle comorbidità viene valutata l'indicazione a consulenza del palliativista per attivare il percorso di cure palliative precoci e simultanee.

Nei pazienti in stadio III – IV in progressione dopo trattamento sistemico vi è l'indicazione ad attivare il percorso di cure palliative, se non già in essere.

Follow-up (Allegato 10)

CRITERI DI INCLUSIONE
Pazienti con melanoma in situ pT1A
Pazienti con pT1B,pT2/pT4 radicalizzati con LS negativo
Termine della terapia adiuvante con remissione completa
Sospensione della terapia in assenza di remissione completa

Nei 5 anni successivi alla diagnosi di melanoma, il paziente viene regolarmente monitorato con le opportune procedure cliniche e strumentali allo scopo di individuare recidive di melanoma,

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 18 di 53</p>
DS Direzione Sanitaria		

progressione di malattia, eventuali nuovi melanomi (circa il 10% dei casi) o altri tumori il più precocemente possibile, educare il paziente e i familiari a prevenzione e all'autocontrollo periodico delle lesioni cutanee. I tempi e le modalità delle visite specialistiche e delle indagini sono programmati in relazione alla tipologia e allo stadio del melanoma, in coerenza con la linea guida di riferimento (AIOM 2020).

Stadio 0	<p><u>Follow-up clinico</u>: visita ogni 6 mesi per i primi 3 anni, successivamente visita annuale, con esame clinico di tutto il corpo e valutazione dermoscopica delle lesioni cutanee + esame fisico con palpazione delle stazioni linfonodali, della cicatrice del melanoma e dell'area circostante</p> <p>Indagini strumentali non raccomandate</p>
Stadio I	<p><u>Follow-up clinico</u>: visita con esame clinico di tutto il corpo e valutazione dermoscopica delle lesioni cutanee ogni 6 mesi</p> <p>IA: esame fisico con palpazione delle stazioni linfonodali, della cicatrice del melanoma e dell'area circostante ogni 6 mesi per 5 anni, poi annuale</p> <p><u>Esami strumentali</u>: opzionale ecografia delle stazioni linfonodali (solo se linfonodo palpabile) ogni 6 mesi per 5 anni</p> <p>IB: vedere stadio IIA</p>
Stadio II	<p><u>Follow-up clinico</u>: visita con esame clinico di tutto il corpo e valutazione dermoscopica delle lesioni cutanee ogni 6 mesi</p> <p>IIA: esame fisico con palpazione delle stazioni linfonodali, della cicatrice del melanoma e dell'area circostante ogni 6 mesi per 5 anni, poi ogni 12 mesi per 5 anni</p> <p><u>Esami strumentali</u>: Ecografia delle stazioni linfonodali e dell'area peri-cicatrizzale ogni 6 mesi ed ecografia addome ogni anno per 5 anni</p> <p>IIB: esame fisico con palpazione delle stazioni linfonodali, della cicatrice del melanoma e area circostante ogni 6 mesi per 5 anni</p> <p><u>Esami strumentali</u>: Ecografia delle stazioni linfonodali ed ecografia dell'area della cicatrice ogni 6 mesi; Ecografia addome ogni 6 mesi; TC torace ogni anno per 5 anni</p> <p>IIC: vedere stadio III</p>
Stadio III-IV in follow-up dopo cessazione di trattamento medico attivo	<p><u>Follow-up clinico</u>: visita con esame clinico di tutto il corpo e valutazione dermoscopica delle lesioni cutanee ogni 6</p> <p>esame fisico con palpazione delle stazioni linfonodali, della cicatrice del melanoma e area circostante ogni 3-4 mesi per 2 anni poi ogni 6 mesi dal terzo fino al quinto anno</p> <p><u>Esami strumentali</u>: TC total body o PET/TC ogni 6-12 mesi per 3 anni, poi annuale</p>

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 19 di 53</p>
<p>DS Direzione Sanitaria</p>		

	<p>Ecografia delle stazioni linfonodali ed ecografia dell'area della cicatrice ogni 3 mesi per 5 anni; Ecografia addome opzionale <u>Stadio IV</u>: controllo clinico e indagini strumentali su base individuale in funzione di sede e numero metastasi e terapia.</p>
--	--

Dal 5° anno al 10° anno è indicata una visita annuale (opzionale semestrale per pazienti con molti nevi, presenza di nevi atipici o pazienti in stadio \geq IIB) presso gli ambulatori di dermatologia oncologica per il rischio aumentato di sviluppare un secondo melanoma rispetto alla popolazione generale. Eventuali esami strumentali sono richiesti in base allo stadio di malattia, su indicazione clinica e a giudizio del medico per il rischio di ripresa tardiva di malattia.

E' opportuno informare il MMG sulla strategia di follow-up e sul rischio di recidiva, in particolare, dopo il 5° anno.

Nel corso del follow-up possono essere rilevate recidive e/o metastasi in transito.

Il paziente con **metastasi in transito**, dopo valutazione multidisciplinare, può essere avviato a:

- intervento chirurgico
- terapia medica (farmaci immunoterapici sistemici o topici)
- trattamento loco regionale (ad es. elettrochemioterapia, radioterapia palliativa).

Nel caso di metastasi cutanee e sottocutanee e nei pazienti che non possono essere sottoposti a un trattamento escissionale, si può ricorrere a **elettrochemioterapia** oppure a **radioterapia palliativa** che trova indicazione in caso di metastasi in transito non eleggibili per altri trattamenti loco-regionali (Allegato 7).

Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico radicale si può valutare l'indicazione a terapia medica adiuvante se non effettuata in precedenza.

Simultaneous care e cure palliative (allegato 11)

CRITERI DI INCLUSIONE
Stadio IV sintomatico

Fase terminale

Trattamento Fine vita

Qualora a seguito di trattamento locoregionale o sistemico si evidenzi una recidiva o progressione della malattia o nel caso di malattia non terminale, ma in presenza di quadri clinici complessi, il paziente è avviato al percorso di cure palliative precoci e simultanee. Nella fase avanzata di malattia che non risponde ai trattamenti specifici attivi o di rifiuto da parte del malato, è attivato il percorso di cure palliative, nel *setting* appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari.

L'accesso al servizio di Cure Palliative avviene attraverso l'invio del **modulo di richiesta di attivazione della rete cure palliative** al Centro di Coordinamento della Rete, punto unico di accesso per le richieste di:

1. visita ambulatoriale di Cure Palliative Precoci
2. consulenza di Cure Palliative (presso le degenze ospedaliere)
3. assistenza domiciliare
4. ricovero in Hospice

I pazienti e i familiari sono quindi contattati telefonicamente dagli operatori del Centro e, sulla base della residenza, invitati a presentarsi a visita ambulatoriale nella sede preferita o più vicina al domicilio. La richiesta può essere effettuata da: oncologo, infermiere case manager, MMG, chirurgo, radioterapista, internista, psicologo.

Alle cure palliative precoci e simultanee, che si attuano nel *setting* ambulatoriale, accedono pazienti con recidiva o progressione di malattia ancora suscettibili di terapie specifiche per la gestione dei sintomi, per la presa in carico globale e per un graduale e progressivo passaggio alle cure palliative domiciliari.

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 21 di 53</p>
<p>DS Direzione Sanitaria</p>		

1) Visita ambulatoriale di cure palliative precoci e simultanee

Modalità di richiesta:

L'Infermiere di percorso invia al Centro di Coordinamento della Rete della Cure Palliative dell'AUSL di Bologna il modulo di richiesta di attivazione della Rete Cure Palliative per visita di presa in carico ambulatoriale.

Il Coordinamento contatta il *caregiver* indicato nella richiesta per individuare l'ambulatorio più vicino alla residenza del paziente (o eventualmente ai familiari), successivamente contatta il MMG per segnalare la presa in carico e l'ambulatorio affidatario del caso.

L'ambulatorio prende in carico sia il malato sia la famiglia e permette l'attuazione delle cure palliative precoci e simultanee garantendo la continuità delle cure e la presa in carico globale precoce.

Criteri di eleggibilità

Pazienti sintomatici o paucisintomatici (Karnofsky 50-80), che possono accedere con i propri mezzi, che necessitano di una presa in carico globale di cure palliative:

1. pazienti affetti da melanoma in fase metastatica, in concomitanza alle terapie specifiche antitumorali
2. pazienti affetti da melanoma in fase metastatica non più suscettibile di trattamento specifico
3. familiari in difficoltà nel percorso di accettazione della consapevolezza della prognosi del congiunto (non consapevolezza della progressione di malattia e della non efficacia dei trattamenti)
4. pazienti e familiari che necessitano di un supporto nella pianificazione del percorso di cura.

Le finalità della visita ambulatoriale sono le seguenti:

- presa in carico approccio palliativo precoce attraverso visita e colloquio con i familiari
- cure palliative precoci al paziente con le caratteristiche definite
- trattamento di tutti i sintomi somatici, compreso il dolore, correlati alla malattia
- valutazione dei bisogni psicologico-relazionali del paziente e della sua famiglia.
- valutazione del livello di consapevolezza del paziente e dei familiari della prognosi
- sostegno e aiuto nelle scelte terapeutiche per il paziente

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 22 di 53</p>
<p>DS Direzione Sanitaria</p>		

- accompagnamento del paziente e della famiglia nell'accettazione della fase avanzata di malattia
- pianificazione condivisa delle cure, se possibile e desiderato/richiesto

2) Consulenza di cure palliative in ospedale

Modalità di richiesta:

Il medico del reparto o l'infermiere Case Manager invia al Centro di Coordinamento il modulo di richiesta di attivazione Rete Cure Palliative per la consulenza in reparto.

Criteri di elegibilità:

Le stesse caratteristiche dei soggetti che accedono all'attività ambulatoriale, con la differenza dell'indice di Karnofsky < 50.

Le finalità della consulenza di cure palliative sono le seguenti:

- presa in carico e programmazione del percorso di cure palliative, nel caso in cui non sia stato precedentemente attivato;
- continuità ospedale territorio con facilitazione del passaggio dai medici specialisti ai MMG;
- cure palliative;
- trattamento di tutti i sintomi somatici, compreso il dolore, correlati alla malattia
- valutazione del livello di consapevolezza del paziente e dei familiari della prognosi della malattia
- sostegno ed aiuto nelle scelte terapeutiche e assistenziali successive
- accompagnamento del paziente e della famiglia nell'accettazione della fase avanzata di malattia;
- valutazione dei bisogni psicologico-relazionali del paziente e della sua famiglia
- sostegno all'equipe del reparto nelle strategie terapeutiche e comunicative (terapie dei sintomi) e nelle cure di fine vita (*end of life care*: rimodulazione delle terapie; sospensione o non attivazione della nutrizione artificiale; sedazione se e quando indicata)
- attivazione della rete clinico-assistenziale e sociale.

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 23 di 53</p>
<p>DS Direzione Sanitaria</p>		

In ogni momento del percorso è possibile attivare un'assistenza domiciliare integrata o un ricovero in Hospice attraverso le modalità previste dalle procedure aziendali.

3) Assistenza domiciliare

E' possibile attivare un'assistenza domiciliare attraverso l'invio della richiesta tramite modulo unico di attivazione Rete Cure Palliative al Centro di Coordinamento della Rete.

Criteria di elegibilità

Pazienti sintomatici o paucisintomatici con Karnofsky ≤ 50 , in particolare:

1. Pazienti affetti da melanoma in fase metastatica, in concomitanza alle terapie specifiche antitumorali ma con Karnofsky ≤ 50
2. Pazienti affetti da melanoma in fase metastatica non più suscettibile di trattamento specifico.

L'obiettivo in questa fase di malattia è di accompagnare il paziente e la famiglia nel percorso di malattia rispondendo ai bisogni terapeutico-assistenziali secondo un PAI stilato con valutazione multidimensionale. Obiettivi assistenziali sono il controllo sintomatologico, con particolare riguardo alla terapia del dolore, e il supporto al care-giver, privilegiando il *setting* domiciliare al fine di evitare ricoveri ospedalieri o accertamenti diagnostico-strumentali incongrui.

4) Ricovero in Hospice

L'Hospice non è una struttura alternativa all'ospedale o al domicilio, bensì complementare e integrata con essi, alla quale si accede quando non risultano più adeguate le modalità assistenziali proposte da tali strutture.

Modalità di richiesta:

Si invia una richiesta di valutazione pre-ricovero al Centro di Coordinamento della Rete della Cure Palliative attraverso il Modulo unico di richiesta di attivazione Rete Cure Palliative.

Criteria di eleggibilità:

- 1) Paziente oncologico, in fase avanzata e progressiva di malattia.

- 2) Paziente con una presumibile aspettativa di vita non superiore a sei mesi.
- 3) Con presenza di sintomi invalidanti che comportino valori di performance uguali o inferiori a 50 secondo la scala di Karnofsky
- 4) Paziente che abbia terminato tutte le terapie specifiche ed i trattamenti invasivi volti al controllo della neoplasia
- 5) Paziente per il quale non sia più possibile (temporaneamente o stabilmente) l'assistenza presso il proprio domicilio:
 - a) per difficoltà nel controllo dei sintomi nonostante adeguata terapia;
 - b) per assenza di almeno un familiare convivente che possa garantire una idonea assistenza;
 - c) per assenza totale di supporto familiare
 - d) per necessità da parte della famiglia di supporto temporaneo
- 6) Paziente e/o familiare che accetti i principi del programma di cure palliative
- 7) Paziente non in fase agonica, se al primo accesso in hospice.

Matrice dei ruoli delle responsabilità

ATTIVITA'	FIGURE RESPONSABILI											
	Dermatologo	Oncologo	Medico di laboratorio	Chirurgo Plastico e ricostruttivo	Anatomopatologo	Chirurgo di chirurgia oncologica	Otorinolaringoiatra	Radiologo	Medico di Medicina nucleare	Neuroradiologo diagnostico/interventista	Radioterapista	Infermiere
Visita specialistica dermatologica	R											C
Visita specialistica oncologica	I	R				I						C
Esami di laboratorio	I	I	R	I	I	I	I	I	I	I	I	C
Visita specialistica ed intervento di chirurgia plastica/ricostruttiva	I			R								C
Esame anatomopatologico	I	I		I	R	I	I	I	I	I	I	

DS Direzione Sanitaria

Chirurgia oncologica	I	I			I	R	I	I	I	I	I	C
Visita Otorinolaringoiatrica	I	I		I								C
Esami di Diagnostica per Immagini	I	I		I		I		R	I	I	I	C
Esami di Medicina Nucleare	I	I		I		I	I	I	R	I	I	C
Esami di Neuroradiologia/intervento di neuroradiologia interventistica	I	I		I		I	I	I	I	R	I	C
Trattamento di Radioterapia	I	I		I		I	I	I	I	I	R	C
Exeresi lesione primaria	R				I							C
Somministrazione di terapie sistemiche in regime di DH	R	I										C
Visite di follow-up	R	I										

Indicatori

Obiettivo	Indicatore	Valore Atteso	Modalità di rilievo	Responsabile
Valutazione attività	N° diagnosi istologiche di melanoma sul numero biopsie effettuate	25%	Referti istologici	Case Manager
Tempi di attesa	Rapporto tra data (giorni) riscontro lesione rispetto alla data in cui viene eseguita biopsia o escissione	< 14	Registri Dermatologia	Case manager

Principali riferimenti normativi

- Linee guida AIOM Melanoma cutaneo - ed. ottobre 2020
- Determinazione 18 dicembre 2020, n. G15691 Linee di indirizzo per la stesura dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali - PDTA nella cronicità.

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 26 di 53</p>
<p>DS Direzione Sanitaria</p>		

Melanoma Cutaneo Di Origine Professionale

L'incidenza mondiale di melanoma cutaneo è stabilmente cresciuta nelle ultime decadi raggiungendo i 324.635 casi nel 2020.

Nel 1991 la "Consensus development conference in sunlight, ultraviolet radiation and the skin" ha affermato che l'esposizione solare è l'unico fattore causale esogeno riconosciuto per il melanoma cutaneo nelle popolazioni caucasiche. Anche la IARC nella monografia del 1992 sui raggi ultravioletti ha identificato l'esposizione solare come principale causa di melanoma nell'uomo.

Nel 2018, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha redatto una nuova classificazione dei melanomi cutanei sulla base del danno solare cumulativo (CSD) quale elemento discriminante l'eziologia dei vari istotipi di tale patologia. Sono stati identificati pertanto i *CSD melanoma* e i *no-CSD melanoma*. I primi riconoscono tre diversi pathways patogenetici:

- Pathway I → low-CSD melanoma: ovvero **melanoma a diffusione superficiale** e un sottogruppo di **melanoma nodulare** che a livello genomico sono caratterizzati dalla predominanza di mutazione di *BRAF p.V600* in particolare *p.V600E* e possono essere associati a un basso grado di danno solare cumulativo sulla cute circostante la lesione;
- Pathway II → high-CSD melanoma: ovvero **lentigo maligna melanoma** e un altro sottogruppo di melanoma nodulare che a livello genomico sono caratterizzati dalla predominanza di mutazione di *NF1*, *NRAS*, probabilmente di *KIT* e sono associati a un alto grado di danno solare cumulativo sulla cute circostante la lesione;
- Pathway III → **melanoma desmoplastico**: quando è dovuto a danno solare cumulativo presenta un alto carico mutazionale. I marker genomici specifici dell'effetto delle radiazioni UV sono la mutazione inattivante a carico di *NF1*, la mutazione del promotore *NFKBIE* e varie mutazioni attivanti il pathway *MAPK (ERK)*.

Esistono **lavorazioni svolte all'aperto** che espongono i lavoratori continuamente a alte dosi di radiazioni UV solari. Per queste lavorazioni è possibile ipotizzare un ruolo dell'esposizione lavorativa nell'insorgenza del melanoma:

- agricoltori, floricoltori, giardinieri

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 27 di 53</p>
<p>DS Direzione Sanitaria</p>		

- operai dell'edilizia stradale e ferroviaria
- operai edili
- addetti alle opere di bonifica, di sistemazione forestale e di sterro
- addetti alle operazioni di carico e scarico in ambiente esterno
- marinai ed addetti ad ogni tipo di mansione svolta in mare
- parcheggiatori
- operatori ecologici
- lavoratori in cave e miniere a cielo aperto
- lavoratori negli scavi archeologici a cielo aperto
- addetti alle attività di ricerca e stoccaggio di idrocarburi liquidi e gassosi su terra ferma, in mare e sulle piattaforme continentali
- addetti agli automezzi per la movimentazione di terra
- operai linee delle elettriche ed idrauliche esterne
- bagnini, maestri di nuoto, istruttori di sport all'aperto
- vigili urbani
- benzinaisti
- portalettere
- netturbini.

Il melanoma non è una malattia professionale tabellata, tuttavia l'estensione della tutela Inail grazie all'introduzione del sistema misto da parte della sentenza della Corte Costituzionale n. 179 del 18 febbraio del 1988 consente di ammettere a tutela anche malattie professionali non tabellate di cui il lavoratore dimostri l'origine professionale.

Per tutto quando sopra auspicabile prevedere la **certificazione di malattia professionale**, debitamente corredata di documentazione sanitaria e supportata da letteratura scientifica, per i casi di melanoma rientranti nelle fattispecie descritte e insorti in persone che sono state adibite per un tempo congruo alle lavorazioni elencate.



- Melanoma cutaneo a diffusione superficiale
- Melanoma cutaneo nodulare
- Lentigo maligna melanoma
- Melanoma desmoplastico



- agricoltori, floricoltori, giardinieri
- operai edili
- forestali
- addetti a carico e scarico in ambiente esterno
- mansioni svolte in mare
- bagnini, maestri di nuoto, istruttori di sport all'aperto
- parcheggiatori
- operatori ecologici e netturbini
- lavoratori in cave e miniere
- lavoratori in scavi archeologici a cielo aperto
- vigili urbani
- benzinai
- portalettere



- indirizzare il paziente alla UOSD di medicina del lavoro per approfondimento dell'anamnesi lavorativa e eventuale certificazione di malattia professionale

Requisiti e criteri di eccezione

La presente procedura non si applica al paziente pediatrico.

Archiviazione e diffusione

La politica aziendale finalizzata alla dematerializzazione dei documenti e la disponibilità degli stessi in formato digitalizzato su portale permette l'implementazione e la diffusione della presente procedura. Tale procedura è consultabile da tutti gli operatori sanitari e amministrativi tramite la consultazione del sito intranet nella sezione della Direzione Sanitaria. Inoltre la procedura è inviata tramite mail, alle segreterie dipartimentale per la diffusione ai Responsabili di UOC, UOSD e Programmi a progetto.

Bibliografia e sitografia

1. Linee guida AIOM Melanoma cutaneo - ed. ottobre 2020
2. AJCC (American Joint Committee on Cancer). Melanoma of the skin staging. 8th ed. 2017
3. Martin G. Cook et al., An updated European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) protocol for pathological evaluation of sentinel lymphnodes for melanoma, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.03.010>
4. Wong SL et al., Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update, *Ann Surg Oncol.* 2018, 25: 356-377

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 31 di 53</p>
DS Direzione Sanitaria		

Allegato 1

Modalità di esecuzione della biopsia. Al fine di una corretta e completa diagnosi istopatologica va eseguita l'escissione in toto della lesione con margine perilesionale sano di 1-2 mm. L'esecuzione di una biopsia incisionale non è raccomandata, ad eccezione di melanomi di ampie dimensioni o per lesioni sospette localizzate in sede critica come ad es. dita o volto. Se l'accertamento istologico (che deve pervenire entro 15 gg) conferma un melanoma, lo specialista richiedente prenota una visita su posti dedicati presso l'ambulatorio di dermatologia oncologica della stessa struttura, per la prosecuzione del percorso assistenziale.

Allegato 2

Referto istologico

In considerazione dell'attuale sistema di stadiazione e nell'ottica di poter implementare nel futuro modelli prognostici personalizzati, si raccomanda di includere nel referto istopatologico del melanoma primitivo i seguenti parametri:

1. Istotipo
2. Fase di crescita
3. Spessore secondo Breslow
4. Ulcerazione
5. Microsatellitosi
6. Numero mitosi/mm²
7. Livello di Clark
8. Linfociti infiltranti il tumore (TILs)
9. Regressione

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 32 di 53</p>
DS Direzione Sanitaria		

10. Invasione linfovaskolare
11. Neurotropismo
12. Componente nevica associata
13. Elastosi solare dermica
14. Stato dei margini laterale e profondo
15. Stadiazione

Istotipo

Per la classificazione istopatologica del melanoma si fa riferimento alle categorie diagnostiche della Classificazione dei Tumori della Cute della Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization – WHO/IARC) (7). L'istotipo non è considerato oggi un fattore prognostico indipendente (8-9).

Fase di crescita

La fase di crescita del melanoma, verticale rispetto a radiale, condiziona in maniera determinante la prognosi (10-11). La fase di crescita verticale infatti rappresenta la fase tumorigenica nella quale il melanoma acquisisce la capacità di metastatizzare ed è caratterizzata dalla presenza di un nodulo espansivo di dimensioni maggiori rispetto agli aggregati intraepidermici e/o dalla presenza di figure mitotiche nella componente invasiva. Il referto istopatologico dovrebbe pertanto contenere questa informazione eccetto che per il melanoma nodulare che presenta per definizione il pattern di crescita verticale.

Indice di Breslow

La correlazione tra spessore di Breslow del melanoma primitivo e la prognosi è stata ampiamente riconosciuta (11-12). Lo spessore di Breslow, pertanto è considerato il fattore prognostico più importante e deve sempre essere riportato nel referto istopatologico di ogni melanoma invasivo. Lo spessore secondo Breslow viene misurato dallo strato granuloso o, se la lesione è ulcerata, dalla base dell'ulcerazione, fino al punto di massima infiltrazione.

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 33 di 53</p>
DS Direzione Sanitaria		

Livello di Clark

Il livello di Clark non è incluso nell'attuale sistema di stadiazione AJCC (8° Ed.) sebbene il parametro debba essere riportato nel referto istopatologico. In alcuni studi su casistiche di melanoma con spessore di Breslow <1 mm (13-14), il livello di Clark ha dimostrato valore prognostico. Il parametro è considerato oggi scarsamente riproducibile in particolare a causa della difficoltà di riconoscere l'interfaccia tra derma papillare e derma reticolare in presenza di marcata elastosi solare dermica.

Ulcerazione

La presenza di ulcerazione è stata identificata come variabile prognostica di sicuro impatto ed è compresa nell'attuale stadiazione (15). La presenza di ulcerazione deve essere valutata al microscopio e viene definita dalla presenza delle seguenti caratteristiche: i) mancanza dell'epidermide a tutto spessore compreso lo strato corneo; ii) evidenza di fenomeni reattivi (depositi di fibrina, neutrofili); iii) iperplasia reattiva o assottigliamento dell'epidermide adiacente, in assenza di trauma in anamnesi. Recentemente, è stato suggerito che l'estensione dell'ulcerazione (misurata sia come diametro che come percentuale rispetto all'ampiezza del tumore) possa aggiungere informazioni prognosticamente rilevanti rispetto alla sola presenza dell'ulcerazione (16), tuttavia la valutazione di tali parametri non è attualmente inclusa nel sistema di stadiazione AJCC. La presenza di ulcerazione microscopica deve essere sempre annotata nel referto istopatologico.

Indice mitotico

Sebbene nell'ultima edizione del sistema di stadiazione (AJCC 8 ed.) la valutazione del numero di mitosi/mm² non sia più utilizzato nell'ambito della categoria T1 per distinguere pT1a da pT1b, in considerazione del suo significato prognostico in tutte le categorie di spessore si raccomanda di riportare sempre il numero di mitosi/mm² nel referto istopatologico dei melanomi T1-T4. L'indice mitotico è valutato nella componente invasiva del melanoma a partire dall'area con maggiore attività mitotica ("hot spot") ed estendendo la conta ai campi adiacenti per un'area complessiva di 1 mm². Se non sono presenti "hot spot" e le mitosi sono sparse random nella componente in fase di crescita verticale, si seleziona un campo dove sia presente una mitosi e si estende la conta ai campi adiacenti per un'area complessiva di 1mm².

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 34 di 53</p>
DS Direzione Sanitaria		

Linfociti infiltranti il tumore (TILs)

La presenza di linfociti infiltranti il tumore (TILs) è risultata associata a prognosi favorevole sebbene in alcuni studi pregressi questo parametro non abbia mostrato significato prognostico in analisi multivariata (18-19). Negli ultimi anni si è consolidata la relazione tra TILs, predittività di positività di linfonodo sentinella (20) e sopravvivenza (21). Pertanto, attualmente è consigliato l’inserimento del parametro TILs nel referto anatomopatologico dei melanomi primitivi, ed in particolare: i) TILs “assenti” (non sono presenti linfociti o, se presenti, non sono in contatto con le cellule neoplastiche; ii) TILs “non brisk” (focali aree contenenti infiltrati linfocitari intratumorali, possono essere isolate, multifocali o segmentali); iii) TILs “brisk” (infiltrato linfocitario a livello del fronte di crescita del tumore o permeazione diffusa del tumore). Sistemi alternativi di grading di TIL (basati su una combinazione di densità e distribuzione di linfociti) ed utilizzati in studi più recenti (20) non sono stati ad oggi validati. La recente classificazione del melanoma a cura del *The Cancer Genome Atlas Network* (22) ha inoltre indirettamente confermato il significato prognostico dei TILs in quanto la presenza di un cosiddetto “immune” subtype è risultato associato statisticamente ad una prognosi più favorevole, indipendentemente dal tipo di mutazione presente.

Regressione

Nel melanoma, si definisce “regressione” istopatologica la sostituzione/obliterazione parziale (segmentale) o completa delle cellule tumorali associata ad infiltrato infiammatorio mononucleare, melanofagi e/o neovascolarizzazione e fibrosi dermica. Il significato prognostico della regressione ed il suo ruolo predittivo sullo stato del linfonodo sentinella sono ampiamente dibattuti (11;20;23-27). E’ stato dimostrato che nei melanomi in fase di crescita radiale la presenza di fenomeni di regressione influenzi negativamente la prognosi in analisi multivariata (10) ma ciò non è stato confermato in altri studi (19;27-28). E’ stato suggerito che la presenza di estesi fenomeni di regressione possa determinare una sottostadiazione del tumore primitivo. Sebbene l’interpretazione degli studi pregressi non sia ad oggi conclusiva a causa della scarsa standardizzazione dei criteri istopatologici utilizzati e della bassa riproducibilità interosservatore (27), si raccomanda di riportare nel referto anatomo-patologico la presenza di regressione (in fase intermedia o tardiva) estesa ($\geq 75\%$ in estensione orizzontale, secondo il protocollo proposto dal College of American Pathologists - CAP nel 2017 (29). Nel caso in cui gli estesi fenomeni di regressione siano associati ad una

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 35 di 53</p>
DS Direzione Sanitaria		

residua componente di melanoma intraepidermico il referto anatomico-patologico dovrebbe indicare esplicitamente "Melanoma con estesi fenomeni di regressione e residua componente di melanoma *in situ*" poiché la terminologia "melanoma *in situ* con fenomeni di regressione" potrebbe essere meno suggestiva del reale potenziale biologico della lesione.

Allegato 3

Stadiazione del melanoma

Il melanoma dovrebbe essere stadiazione impiegando la classificazione TNM come descritta dall'ultima revisione dell'American Joint Committee on Cancer, 8° edizione (65) riportata per esteso in Tabella 3 (questo sistema di stadiazione è entrato in vigore dal gennaio 2018).

Tabella 3: Stadiazione del melanoma secondo AJCC (8° Edizione)

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

DS Direzione Sanitaria

Categoria N^^	N° di linfonodi regionali coinvolti	Metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi ^^^
N3	4 o più linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi con 2 o più linfonodi regionali coinvolti oppure qualsiasi numero di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti) con o senza metastasi in transit, satelliti e/o microsatellitosi	
N3a	a: 4 o più linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N3b	b: 4 o più linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente oppure presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	b: Assenti

N3c	c: 2 o più linfonodi clinicamente occulti o diagnosticati clinicamente e/o presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	c: Presenti
Sede	Sede Anatomiche	LDH
M1	Evidenza di metastasi a distanza	
M1a	b: Metastasi a distanza al polmone con o senza sedi di malattia M1a	Non valutato o non specificato
M1a(0)		Non elevato
M1a(1)		Elevato
M1b		Non valutato o non specificato
M1b(0)		Non elevato
M1b(1)		Elevato
M1c	c: Metastasi a distanza a sedi viscerali diverse dal SNC con o senza sedi di malattia M1a oppure M1b	Non valutato o non specificato
M1c(0)		Non elevato
M1c(1)		Elevato
M1d	d: Metastasi a distanza al SNC con o senza sedi di malattia M1a, M1b oppure M1c	Non valutato o non specificato
M1d(0)		Non elevato
M1d(1)		Elevato

^Nella più recente edizione del sistema di Stadiazione AJCC (8° edizione), lo spessore secondo Breslow deve essere arrotondato al decimo di millimetro (0,1 mm) più vicino (ad esempio, melanomi di spessore compreso tra 0,75 e 0,84 devono refertati con spessore pari a 0,8 mm oppure melanomi di spessore compreso tra 0,95 mm e 1,04 mm devono

essere refertati con spessore pari a 1,0 mm). Tx indica spessore secondo Breslow non valutabile, T0 indica la condizione di non evidenza di un tumore primario (paziente che si presenta con metastasi linfonodali in assenza di melanoma primitivo riconosciuto) mentre Tis indica un melanoma *in situ*.

^^Non sono più utilizzati i termini “micrometastasi” o “macrometastasi” mentre si fa riferimento a malattia “clinicamente occulta” oppure “documentata clinicamente”. Si sottolinea che il carico di malattia (cosiddetto “*tumor burden*”) nel linfonodo sentinella non è utilizzato per la sottoclassificazione della categoria N.

^^^I satelliti sono definiti come metastasi cutanee e/o sottocutanee riconosciute clinicamente localizzate entro 2 cm dal melanoma primitivo. Le metastasi in transit sono definite come metastasi dermiche e/o sottocutanee clinicamente evidenti poste ad una distanza >2 cm dal melanoma primitivo, nella regione compresa tra il tumore primitivo ed il primo bacino di linfonodi loco-regionali.

Tabella 4: Stadio clinico (cTNM) (AJCC 8° edizione)

T	N	M	cTNM
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
Any T, Tis	≥N1	M0	III
Any T	Any N	M1	IV

Tabella 5: Stadio patologico (pTNM) (AJCC 8° edizione)

T	N	M	pTNM
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b or N2c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a or N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c or N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c or N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Any N _≥ N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Any T, Tis	Any N	M1	IV

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 40 di 53</p>
<p>DS Direzione Sanitaria</p>		

Allegato 4

Esami di stadiazione strumentale e follow up

<p>Nel melanoma in situ i pazienti non dovrebbero eseguire alcuna stadiazione.</p>
<p>Nel melanoma in Stadio IA Stadiazione: può essere eseguita con esami strumentali solo se clinicamente indicati.</p>
<p>Nel melanoma in Stadio IB-IIA Stadiazione: può essere eseguita con ecografia addome e del bacino linfonodale; ulteriori esami strumentali solo se clinicamente indicati.</p>
<p>Nel melanoma in Stadio IIB Stadiazione: può essere eseguita con TAC torace, ecografia addome e del bacino linfonodale; ulteriori esami strumentali solo se clinicamente indicati.</p>
<p>Nel melanoma in Stadio IIC-III operabile Stadiazione: può essere eseguita con TAC o PET/TAC, ulteriori esami strumentali solo se clinicamente indicati.</p>
<p>Nel melanoma in Stadio III inoperabile e IV Stadiazione: può essere eseguita con TAC o PET/TAC; una RMN encefalo è auspicabile sia per dubbie lesioni evidenziate alla TAC, sia per definire numero e dimensione delle lesioni ai fini di un eventuale trattamento radioterapico; dosaggio LDH. Opzionale: FNAB o biopsia della lesione sospetta per conferma diagnostica o determinazione del profilo mutazionale. Ulteriori esami strumentali dovrebbero essere eseguiti solo se clinicamente indicati.</p>

Follow up

<p>La frequenza dei controlli della cute dovrebbe essere determinata individualmente in base alla presenza di fattori di rischio come la positività per melanoma nell'anamnesi familiare, la presenza di nevi displasici e il fototipo. Nel caso di particolari sindromi (es BAP1, NF1, FAMM) dovrebbe essere previsto anche un controllo oculistico periodico. E' anche utile educare il paziente all'auto-visita per le lesioni considerate "sospette" e all'autopalpazione delle stazioni linfonodali tributarie.</p>
<p>Nel melanoma in situ. Follow-up clinico: visita periodica annuale per lesioni cutanee a rischio. Nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale.</p>
<p>Nel melanoma in Stadio IA Follow-up clinico: visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di eventuali ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 6-12 mesi a giudizio del clinico fino al 5° anno; dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita specialistica della cute: screening per lesioni pigmentate a rischio ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale.</p>

Esami strumentali (per i primi 5 anni): solo in caso di necessità sulla base dell'esame clinico. Opzionale: ecografia delle stazioni linfonodali e dell'area pericatrizziale relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico per i primi 5 anni).

Nel melanoma in Stadio IB-IIA

Follow-up clinico: visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di eventuali ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 6 mesi per 5 anni; dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita specialistica della cute: screening per lesioni pigmentate a rischio, ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale.

Esami strumentali (per i primi 5 anni): Ecografia addome (ogni 12 mesi); ecografia delle stazioni linfonodali e dell'area pericatrizziale relative alla lesione primitiva (ogni 6 mesi).

Nel melanoma in Stadio IIB

Follow-up clinico: visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 6 mesi fino al 5° anno; dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita specialistica della cute: screening per lesioni pigmentate a rischio, periodico, ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale.

Esami strumentali (per i primi 5 anni): TAC Torace (ogni 12 mesi); ecografia addome ed ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva e dell'area pericatrizziale (ogni 6 mesi)

Nel melanoma in stadio IIC-III

Follow-up clinico: visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 3-4 mesi fino al 2° anno, ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno; dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita specialistica della cute: screening per lesioni pigmentate a rischio, ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale.

Esami strumentali (per i primi 5 anni): TAC o in alternativa (es. insufficienza renale o allergia al mdc) PET/TAC ogni 6-12 mesi per i primi 3 anni (frequenza decisa in base al rischio di ripresa di malattia), quindi annualmente fino al 5° anno; ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva e dell'area pericatrizziale (ad ogni controllo clinico); eventuale ecografia epatica (es. qualora eseguita PET/TAC, vedi testo).

Nel melanoma in stadio III inoperabile o IV in follow-up dopo cessaionedi trattamento medico attivo.

Follow-up clinico: controllo clinico ogni 3 mesi per i primi 2 anni, ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno e dopo il 5° anno fino al 10° anno controlli clinici annuali; visita specialistica della cute annuale; Esami strumentali: TAC total body o PET/TAC ogni 3-6 mesi (se PET/TAC associare TAC o RMN encefalica).

Questa schedula non si applica nel caso di trattamento attivo antitumorale per cui è indicata regolare e specifica rivalutazione clinico-strumentale.

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 42 di 53</p>
<p>DS Direzione Sanitaria</p>		

Allegato 5

Tecnica del linfonodo sentinella

La tecnica del linfonodo sentinella è una procedura considerata minimamente invasiva che permette di valutare lo stato di coinvolgimento linfonodale e di meglio individuare i pazienti con linfonodi metastatici, clinicamente non palpabili o candidati a dissezione linfonodale completa. La metodica richiede in misura mandatoria l'esecuzione preoperatoria di una linfoscintigrafia dinamica, al fine di individuare correttamente il linfonodo da asportare. Nell'ambito del MSLT group è stato condotto un trial di validazione della tecnica della biopsia di linfonodo sentinella che ha confrontato la tecnica del blue dye da solo con la tecnica che combina il blue dye con il radiocolloide: l'utilizzo del radiocolloide si è dimostrato superiore nella ricerca del linfonodo sentinella (99.1 vs 95.2%) (20).

Studi iniziali hanno identificato che il riscontro del linfonodo sentinella è possibile nella quasi totalità dei casi trattati ed è associato ad un falso negativo nel 5% dei casi con una percentuale di complicanze locali contenuta (10%).

Allegato 6

Classificazione molecolare

Il melanoma cutaneo presenta un'alta prevalenza di mutazioni somatiche, sia nelle lesioni primarie che – e in misura maggiore - nelle lesioni metastatiche, con un tasso medio di mutazioni stimato essere superiore a 20 mutazioni per megabase (32). Circa tre quarti (range, 70-80%) di queste varianti sono rappresentate da sostituzioni C>T, che risultano essere strettamente dipendenti da un effetto mutageno dei raggi ultravioletti (cosiddetta "UV signature") (33) Nel corso degli ultimi anni sono state identificate specifiche mutazioni in geni che codificano per chinasi coinvolte nella via di trasmissione del segnale delle chinasi RAS/RAF/MEK/ERK (Mitogen Activated Protein Kinases; MAPK), responsabile della regolazione dei processi di proliferazione, invasione e sopravvivenza cellulare. Attualmente, sulla base di analisi mutazionali più approfondite mediante approcci di next-generation sequencing (NGS), vengono considerati i seguenti distinti sottotipi molecolari sulla base degli assetti mutazionali: casi con mutazioni attivanti il gene *BRAF*, casi con mutazioni attivanti i geni *RAS* (includendo le tre isoforme: *HRAS*, *KRAS* e, soprattutto, *NRAS*), casi senza mutazioni in questi due geni (con prevalenza di mutazioni inattivanti il gene *NF1* - che determinano attivazione funzionale dei geni

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 43 di 53</p>
<p>DS Direzione Sanitaria</p>		

RAS; le mutazioni in *NF1* sono tuttavia presenti – a minor frequenza - anche negli altri due sottogruppi) (34). Qui di seguito è riportata la tabella con i tre principali sottotipi mutazionali del melanoma e la coesistenza di geni mutati più o meno frequentemente ovvero portatori di riarrangiamenti genomici.

Sottotipo	Geni più frequentemente mutati (≥10% dei casi)	Geni meno frequentemente mutati (<10% dei casi)	Geni con riarrangiamenti genomici
<i>BRAF</i> mutato	TP53, CDKN2A, PTEN, ARID2	PPP6C, NF1, MAP2K1, RAC1, IDH1, DDX3X, SNX31, TACC1, CTNNB1, PREX2, PIK3CA, STK19, EZH2, FBXW7, RB1, WT1	CDKN2A-del, CCND1- ampl, PTEN-del, MITF- ampl, TERT- ampl
<i>RAS</i> mutato	CDKN2A, TP53, ARID2, NF1, PPP6C	DDX3X, RAC1, IDH1, PTEN, MAP2K1, RB1, TACC1, PREX2, CTNNB1, FBXW7, PIK3CA, STK19, WT1	CDKN2A-del, PTEN-del, CCND1-ampl, TERT- ampl, MITF-ampl, KIT- ampl, CDK4- ampl
non-<i>BRAF</i>/non-<i>RAS</i> mutato	NF1, TP53, ARID2, RAC1	KIT, CDKN2A, PTEN, IDH1, MAP2K1, RB1, SNX31, PPP6C, PIK3CA, STK19,	CDKN2A-del, CCND1- ampl, PTEN-del, TERT- ampl, CDK4- ampl, KIT-

Le analisi NGS hanno chiaramente indicato che le mutazioni a carico dei geni *BRAF*, *NRAS* e *c-KIT* sono in genere mutualmente esclusive (<3% di casi con coesistenza di mutazioni in *BRAF* e *NRAS*), confermando i dati precedenti ottenuti con le analisi mutazionali convenzionali. Nel melanoma, il gene *BRAF* è mutato nel 45-50% dei casi; la mutazione più diffusa (85-90% dei casi) è rappresentata dalla sostituzione di una valina con acido glutammico al codone 600 (V600E). Le rimanenti mutazioni *BRAF* si verificano spesso allo stesso codone: V600K (la più frequente; <10% dei casi), V600D e V600R; le mutazioni in codoni diversi da V600 non sono comuni (tra questi, K601 è quella più prevalente). L'attivazione oncogenica costitutiva di *BRAF* promuove la stimolazione continua e incontrollata della proliferazione cellulare. Esiste una relazione inversa tra la prevalenza della mutazione *BRAF* e l'età di insorgenza del melanoma: >50% dei pazienti <30 anni e solo il 25% ≥ 70 anni presenta un melanoma con *BRAF* mutato. Inversamente, mutazioni non-V600E (incluse quelle V600K) sono state trovate in <20% dei pazienti <50 anni e >40% in quelli ≥70 anni (35). La dimostrazione che il *BRAF* è mutato nella maggioranza (>50%) dei nevi comuni suggerisce che la sua attivazione oncogenica è una condizione necessaria ma non sufficiente per lo sviluppo del melanoma (che è infatti considerata evento di iniziazione nella trasformazione in senso neoplastico dei melanociti) (36).

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi <u>luca.bianchi@ptvonline.it</u></p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 44 di 53</p>
DS Direzione Sanitaria		

La mutazione BRAF-V600 ha oggi un significato prevalentemente predittivo nella gestione del paziente con melanoma, in quanto identifica una potenziale sensibilità al trattamento con la combinazione di BRAF e MEK inibitori (*target therapy*).

Allegato 7

Biopsia liquida

Un approccio relativamente volto ad identificare-marcatori più specifici è rappresentato dalla **Biopsia Liquida**, ovvero all'utilizzo di fluidi biologici come surrogato del tessuto neoplastico per ottenere informazioni utili a fini diagnostici, prognostici o per predire la risposta alla terapia con specifici farmaci antitumorali. **Acidi nucleici circolanti, DNA e RNA**, rilasciati dal tumore primitivo, (**circulating tumor DNA, ctDNA**) o dei micro-RNA (**miRNA**) possono essere isolati dal sangue venoso periferico (SVP). In effetti, nella attuale pratica clinica, l'analisi della biopsia liquida è generalmente riferita all'identificazione di mutazioni *driver* presenti nel ctDNA derivanti sia dal tumore che dalle cellule tumorali circolanti, mediante sequenziamento NGS (Next Generation Sequencing).

La **Next Generation Sequencing (NGS)** è una tecnologia che consente il sequenziamento contemporaneo di ampie regioni geniche fino all'intero genoma ed il **Targeted Sequencing (TS)**, che riguarda il sequenziamento di alcune regioni specifiche del genoma sono già oggi arrivati all'impiego clinico. Nel melanoma l'isolamento del ctDNA, volto ad identificare le mutazioni *BRAF, MEK, cKIT, NRAS*, quando non disponibile il tessuto relativo al tumore primario e durante il monitoraggio del trattamento si è dimostrato estremamente efficace. Sono attualmente disponibili molti pannelli NGS dedicati all'analisi del ctDNA, alcuni si limitano ad analizzare poche decine di geni altri che arrivano a coprire mutazioni in oltre 500 geni, questi ultimi permetterebbero l'estensione e caratterizzazione anche ai casi che non presentano le mutazioni *BRAF, MEK, cKIT, NRAS*, già certificati con autorizzazione CE-IVD.

Lo studio delle **cellule tumorali circolanti (CTC)** si propone come metodo sensibile per la selezione di pazienti ad alto rischio di recidive o ripresa di malattia. La presenza di CTC è stata identificata come marcatore prognostico indipendente in numerosi tumori metastatici. Si stima che il numero di cellule circolanti sia approssimativamente di 1 cellula neoplastica ogni 10^6 - 10^7 cellule sane, ciò nonostante, molti studi

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 45 di 53</p>
<p>DS Direzione Sanitaria</p>		

recentemente hanno documentato come l'identificazione del numero delle CTC per mm³ risulti come fattore indicativo della durata della sopravvivenza libera da malattia del paziente (disease-free survival, DFS) e della sopravvivenza globale (overall survival, OS). Dato l'elevato interesse prognostico del test vi è stato un notevole interesse da parte delle Oncologie Mediche di altre aziende sanitarie.

La procedura di isolamento e di arricchimento immuno-magnetico delle **Cellule di Melanoma Circolanti (CMC)** eseguita presso il Laboratorio Biopsia Liquida-Medicina di Precisione è effettuata nei pazienti affetti da melanoma primario e/o malattia metastatica, con una stadiazione AJCC almeno pT1B, (passaggio dalla fase di crescita radiale a verticale). Le procedure di arricchimento si rendono necessarie a causa del basso numero di cellule tumorali reperibili nel sangue dei pazienti, inclusi quelli con malattia metastatica (in generale meno di 10 cellule/mL). In generale, l'identificazione e la caratterizzazione molecolare delle CTC richiede metodi altamente sensibili e specifici che di solito combinano una procedura di arricchimento, come la centrifugazione su gradiente di densità (HetaSep), la selezione immunomagnetica con l'ausilio di anticorpi diretti contro antigeni tumore-specifici (selezione positiva) o diretti contro l'antigene leucocitario comune CD45 (selezione negativa).

Questo approccio combinato ha aumentato notevolmente il numero di CTC isolate, consentendo la completa caratterizzazione in tempo reale del cancro. Nella disseminazione metastatica, la transizione Epitelio-Mesenchimale (EMT) risulta deregolata e consente alle CTC di migrare a distanza raggiungendo localizzazioni secondarie, associandosi spesso a specifici stadi (invasione e intravasazione) della progressione tumorale. La nostra procedura utilizza anticorpi che hanno come bersaglio l'antigene CD146 (espresso in oltre l'80% di melanomi metastatici e l'antigene staminale ABCB5).

Tale arricchimento ci ha permesso di identificare cellule neoplastiche circolanti con una "signature" fenotipica specifica *staminale-mesenchimale (CD45-CD146+ABCB5+)* la cui analisi dell'espressione genica fornisce informazioni fondamentali sulla biologia della neoplasia. Il nostro laboratorio esegue sull'RNA messaggero estratto dalle CMC, uno specifico pannello d'espressione genica (*MCAM/MUC18/CD146, VE-Cadherin, N-Cadherin, MMP9, MMP2, VEGF e bFGF*), caratterizzante un fenotipo metastatico in grado di definire la malattia minima residua di ciascun paziente in esame, a prescindere dalla presenza o meno delle mutazioni *driver* somatiche all'esordio della malattia.

Analogamente lo studio delle cellule circolanti tumorali nei Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) o tumori squamo-cellulari, verrà seguita con anticorpi che identificano specificamente cellule di origine ectodermica,

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 46 di 53</p>
DS Direzione Sanitaria		

e quindi viene preso a bersaglio l'antigene EpCAM. EpCAM (molecola di adesione tra cellule epiteliali) è una glicoproteina espressa su cellule epiteliali e nella maggior parte dei carcinomi. Verrà pertanto impiegato un anticorpo anti-Vimentina, (così come per il melanoma l'ABC5) per identificare le CTC che stanno transitando da fenotipo epiteliale a fenotipo mesenchimale. La Vimentina, una proteina citoscheletrica dei filamenti intermedi, che viene utilizzata come marcatore di cellula mesenchimale. La sua espressione "de novo" si correla con la down-regolazione delle citocheratine epiteliali.

L'arricchimento immuno-magnetico viene impiegato per selezionare CTC, in base alla sua presenza sulle CTC rispetto alle cellule ematiche CD45+, selezionando quindi CTC (CD45-EPCAM+Vimentina+). Verrà poi eseguita l'analisi d'espressione molecolare di geni strettamente correlati con la progressione tumorale e l'EMT, quali *E-Cadherin*, *VE-Cadherin*, *N-Cadherin*, *MMP9*, *MMP2*, *VEGF* e *bFGF*.

Il prelievo di Sangue Venoso Periferico può essere raccolto in 6 tubi standard K2 o K3 (contenenti Sodio Citrato o EDTA, acido etilendiamminotetracetico), a temperatura ambiente. Da tali tubi, verrà destinato all'isolamento del plasma ed i 5 restanti saranno destinati all'arricchimento ed isolamento delle CMC e/o degli acid nucleici circolanti.

Il materiale genetico (DNA e RNA), grazie alla sua natura e alla possibilità di amplificarlo con tecniche sempre più sofisticate, è pertanto un candidato ideale a questo scopo. Infine, diversamente dal prelievo bioptico tradizionale, questa indagine è caratterizzata da una scarsa invasività per il prelievo; si tratta di un semplice prelievo di sangue venoso per la ricerca del DNA tumorale circolante o delle Cellule Tumorali Circolanti presenti nel circolo ematico, piuttosto di una biopsia tessutale chirurgica. Questa sua caratteristica ne fa uno strumento molto utile nel monitoraggio della riduzione/progressione del tumore e nell'indirizzo delle scelte terapeutiche.

La procedura di isolamento e di arricchimento delle CMC nei pazienti affetti da melanoma primario e/o malattia metastatica, con una stadiazione AJCC almeno pT1B, (passaggio dalla fase di crescita radiale a verticale), identifica cellule neoplastiche circolanti con una "signature fenotipica specifica staminale-mesenchimale, la cui analisi dell'espressione genica fornisce informazioni fondamentali sulla biologia della neoplasia.

Definire uno specifico pannello d'espressione genica caratterizzante il fenotipo metastatico delle CMC permette di definire la malattia minima residua di ciascun paziente in esame, a prescindere dalla presenza o meno delle mutazioni driver somatiche all'esordio della malattia.

Presso il Laboratorio Biopsia Liquida-Medicina di Precisione dell'UOC Medicina di Laboratorio, Policlinico Universitario "Tor Vergata" è possibile eseguire tale valutazione.

Modalità di esecuzione

Accesso

- Possono accedere al servizio i pazienti esterni secondo le seguenti istruzioni:
Presentarsi il lunedì e mercoledì mattina dalle presso il Centro Prelievi del Policlinico Universitario "Tor Vergata" viale Oxford 81 200, 001133 -Roma (piano 1);
- Presentare le impegnative dematerializzate per effettuare le prestazioni ambulatoriali secondo le seguenti modalità:

1. IMPEGNATIVA 1:

- PRELIEVO DI SANGUE VENOSO PERIFERICO (91.49.2_0)
- CONSERVAZIONE DI ACIDI NUCLEICI (DNA O RNA) (91.361.1_0)
- ESTRAZIONE DNA O DI RNA NUCLEARE MITOCONDRIALE SANGUE (91.36.5_0)
- ARRICCHIMENTO IMMUNOMAGNETICO PROCESSAZIONE CAMPIONE (90.81.5_12)
- RETROTRASCRIZIONE RNA (91.12.1_0)

2. IMPEGNATIVA 2:

- ANALISI QUALITATIVA PANNELLO (accorpamento) (91.29.3_0 x 10)

3. IMPEGNATIVA 3:

- ANALISI QUANTITATIVA PANNELLO **(91.29.5_3 x 10)

** Per l'analisi quantitativa della Malattia Minima Residua, il codice va moltiplicato per il n°di geni analizzati

4. IMPEGNATIVA 4:

- ANALISI NGS 91.30.3_2 x 14
- Sintetico raccordo anamnestico da parte del medico richiedente

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 48 di 53</p>
DS Direzione Sanitaria		

Ritiro del referto

I referti saranno disponibili dopo 10 giorni lavorativi dalla richiesta. Potranno essere ritirati dal paziente o da un suo delegato presso l'Ufficio Ritiro Referti Analisi Cliniche (Prof. Sergio Bernardini UOC Medicina di Laboratorio- Laboratorio Biopsia Liquida- Medicina di Precisione Policlinico Universitario "Tor Vergata " – ROMA).

Allegato 8

Modulo di richiesta Biopsia Liquida

I campioni di SVP devono essere inviati all'attenzione del Laboratorio Biopsia Liquida-Medicina di Precisione- UOC Medicina di Laboratorio (responsabile Prof. Sergio Bernardini), stanza 140 -1° piano -Settore G previa prenotazione con la dott.ssa Maria Cristina Rapanotti al numero 06/20902271, nei giorni di Lunedì e Mercoledì.

Allegato alla richiesta di analisi del pannello d'espressione genica qualitativo ed in real-time di biomarcatori per l'identificazione di fenotipo metastatico del melanoma o ricerca e sequenziamento NGS del ctDNA

La compilazione è a cura del medico curante e da restituire compilato al momento dell'accettazione

Egregio Collega, ho richiesto la valutazione del pannello d'espressione genica real-time di biomarcatori per l'identificazione di fenotipo metastatico del melanoma per il paziente:

Nome _____

Cognome _____

Nato a: _____ il: _____

Per il seguente motivo (barrare con una X):

- paziente con diagnosi di melanoma AJCC> pT1B
- paziente con diagnosi di melanoma AJCC> pT1B in trattamento con: _____
- Altro (specificare): _____

Firma e Timbro

Contatti dell'Oncologo prescrittore per eventuale contatto da parte del Laboratorio

Nome e Cognome _____

Istituto: _____

Telefono: _____

Email: _____

	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON MELANOMA CUTANEO</p> <p style="text-align: center;">UOSD DERMATOLOGIA Medico responsabile: Prof Luca Bianchi luca.bianchi@ptvonline.it</p>	<p style="text-align: right;">Rev.1 DS_POS-MEL Pagina 50 di 53</p>
DS Direzione Sanitaria		

Allegato 9

Terapia chirurgica

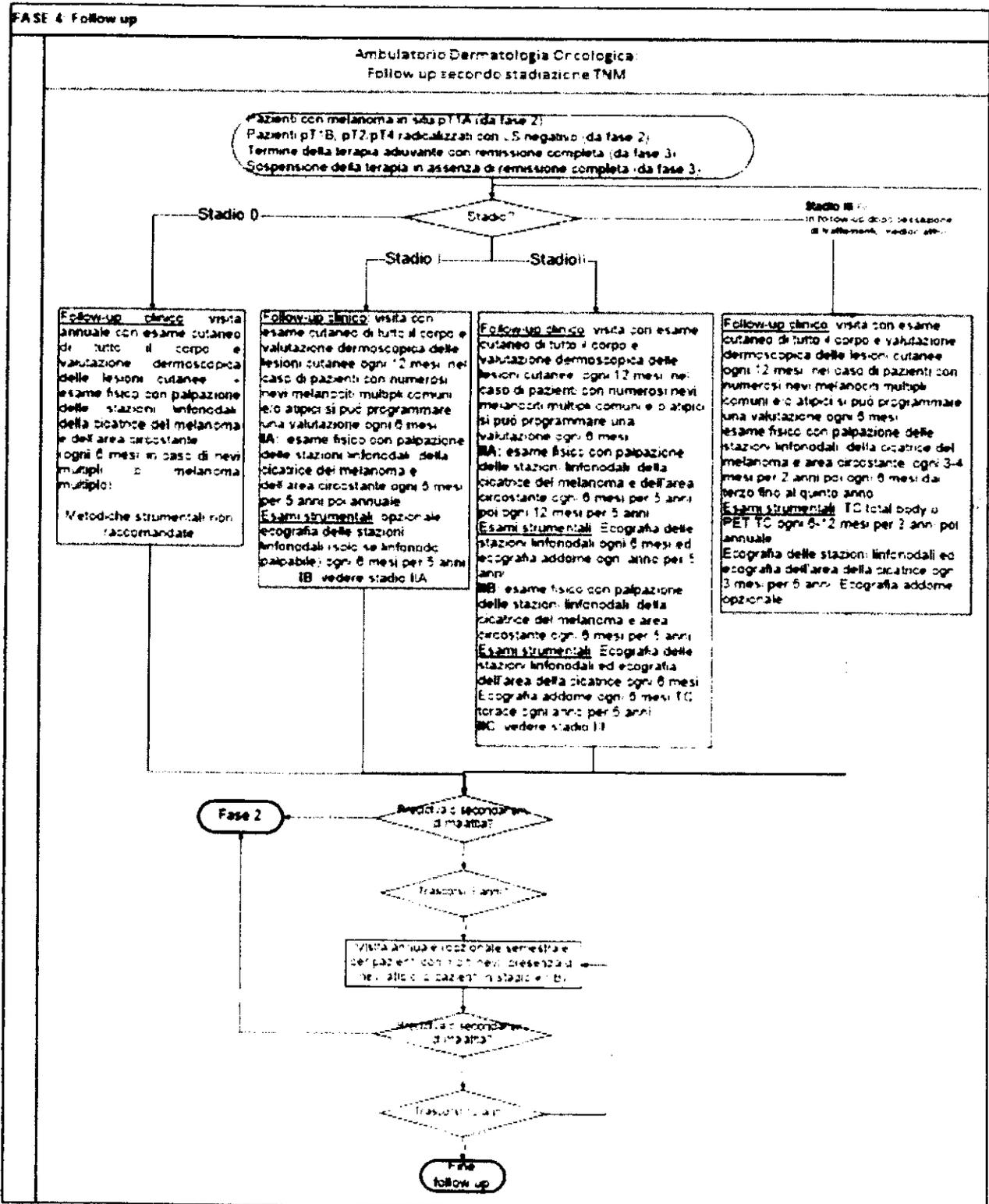
L'asportazione di tutti i melanomi con un'escissione chirurgica la cui ampiezza è correlata con le caratteristiche del primitivo, dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione. I margini di escissione devono essere determinati in base allo spessore della lesione primitiva.

Margini di allargamento raccomandati

- **melanoma in situ: 5 mm**
- **melanoma con spessore fino a 2 mm: 1 cm**
- **melanoma con spessore > 2,00 mm: 2 cm**

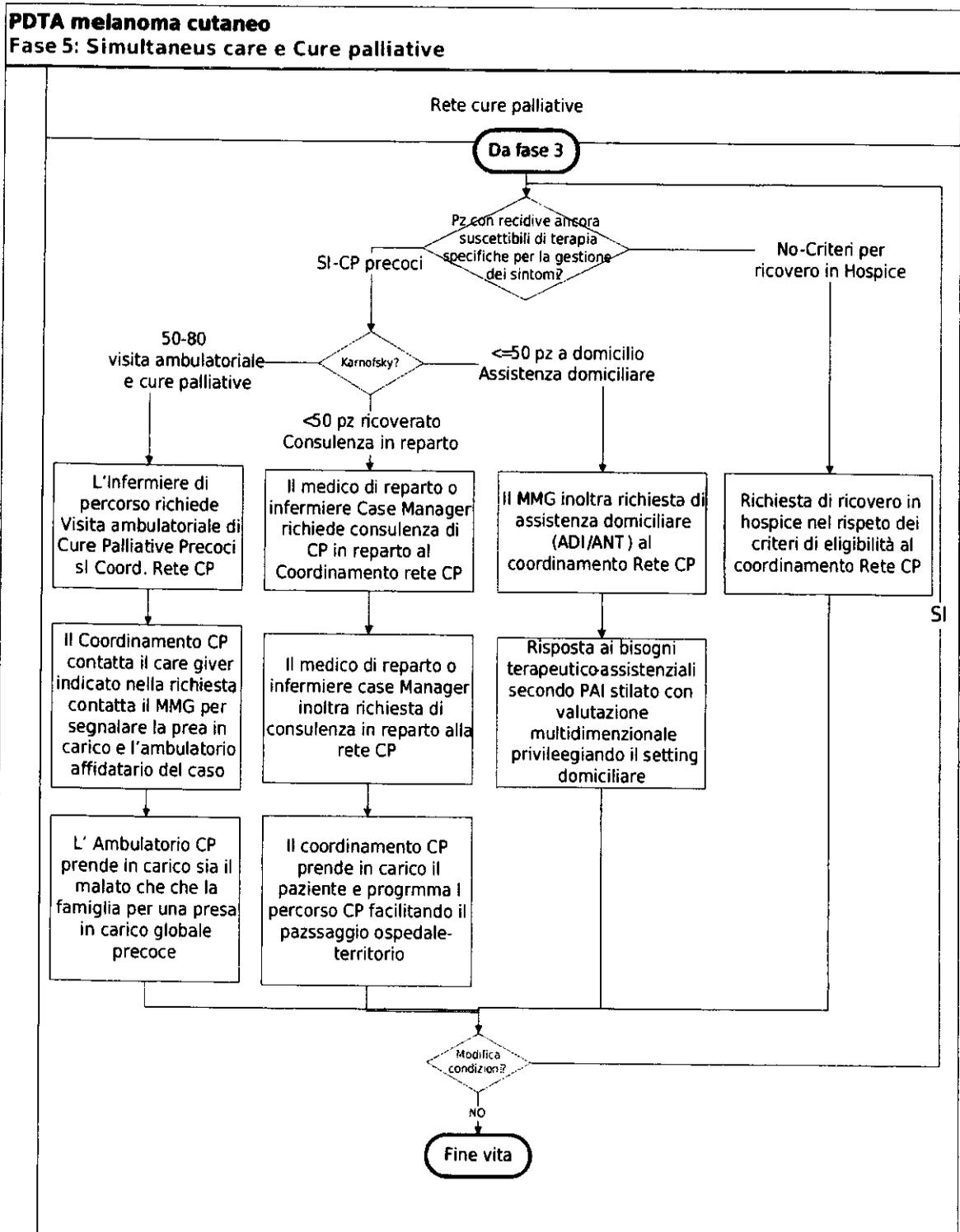
Può essere giustificato un'escissione con margini meno estesi in caso di grave compromissione estetico-funzionale, sottoponendo il paziente ad uno stretto monitoraggio post-chirurgico. Una menzione a parte spetta alla gestione chirurgica della lentigo maligna (variante di melanoma in situ a lento decorso, che colpisce maggiormente con estese lesioni il volto degli anziani), stante l'estensione spesso sub-clinica e la presenza di iperplasia melanocitaria giunzionale atipica che talora si estende per parecchi centimetri oltre il limite clinicamente visibile dei margini. Alcuni approcci che comportano una resezione chirurgica completa con meticoloso controllo dei margini possono determinare un elevato tasso di controllo locale ma essi non sono impiegati routinariamente.

Allegato 10



Handwritten signature

Allegato 11



[Handwritten signature]

0923_CHIRURGIA UOSD ONCOLOGICA

ID unità erogante	MNEM_AGENDA	DESCRIZIONE AGENDA	C.U.R.	DESCRIZIONE PRESTAZIONE	GG	ORA_INIZIO	ORA_FINE	INT	N. PREST.NI
UEIDPTV00000384	CHBEONCOLOGICA	0923_CHIRURGIA UOSD ONCOLOGICA	89.01.9	VISITA CHIRURGICA DI CONTROLLO	LUN	15.00	16.00	PDTA MELANOMA	3
"	"	"	89.7.9	PRIMA VISITA CHIRURGICA	"	"	"	"	"

NON LIBERABILE

3810_OTORINOLARINGOIATRIA UOC

ID unità erogante	MNEM_AGENDA	DESCRIZIONE AGENDA	C.U.R.	DESCRIZIONE PRESTAZIONE	GG	ORA_INIZIO	ORA_FINE	INT	N. PREST.NI
UEIDPTV00000039	ORL3	3810_OTORINOLARINGOIATRIA UOC	89.02.9	955 ES. 1.1. PRIMA VISITA CHIRURGICA PER CONTROLLO	LUN	12.00	13.00	PDTA MELANOMA	4
"	"	"	89.7.9	PRIMA VISITA OTORINOLARINGOIATRICA	"	"	"	"	"

NON LIBERABILE

7005 U.O.C. DI RADIOTERAPIA PRIMA VISITA

ID unità erogante	MNEM_AGENDA	DESCRIZIONE AGENDA	C.U.R.	DESCRIZIONE PRESTAZIONE	GG	ORA_INIZIO	ORA_FINE	INT	N. PREST.NI
UEIDPTV00000581	RADIOPTV2	7005_RADIOTERAPIA PRIMA VISITA	89.03.4	PRIMA VISITA RADIOLOGICA PER TRATTAMENTO	LUN	12.00	13.00	PDTA MELANOMA	2

LIBERABILE

1201_CHIRURGIA PLASTICA PDTA MELANOMA CUTANEO

ID unità erogante	MNEM_AGENDA	DESCRIZIONE AGENDA	C.U.R.	DESCRIZIONE PRESTAZIONE	GG	ORA_INIZIO	ORA_FINE	INT	N. PREST.NI
2110222	1201CHIRPLAS	1201_CHIRURGIA PLASTICA PDTA MELANOM	89.7.13	VISITA CHIRURGICA PLASTICA DI CONTROLLO	VEN	12.00	12.30	PDTA MELANOMA	1
"	"	"	89.01.13	PRIMA VISITA CHIRURGICA PLASTICA	"	"	"	"	"

NON LIBERABILE

6915_RADIO. TC1 175

ID unità erogante	MNEM_AGENDA	DESCRIZIONE AGENDA	C.U.R.	DESCRIZIONE PRESTAZIONE	GG	ORA_INIZIO	ORA_FINE	INT	N. PREST.NI
UEIDPTV00000032	RADIOLOGIAPTV3.1	6915_SALA TC1 175 INVIANTE PTV	89.02.17	TC CRANIO SUPERIORE SENZA E CON MDC	MAR	14.40	15.10	PDTA MELANOMA	1
"	"	"	89.02.17	TC DEL CRANIO INFERIORE SENZA E CON MDC	MAR	"	"	"	1
"	"	"	89.03.17	TC DEL CRANIO (CAXO) SENZA E CON MDC	MAR	"	"	"	1
"	"	"	89.03.17	TC DEL CRANIO INFERIORE SENZA E CON MDC	MAR	"	"	"	1
"	"	"	89.04.17	TC TORACE SENZA E CON MDC	MAR	"	"	"	1
"	"	"	89.04.17	TC ADDOME SUPERIORE SENZA E CON MDC	MAR	"	"	"	1
"	"	"	89.04.17	TC ADDOME INFERIORE SENZA E CON MDC	MAR	"	"	"	1
"	"	"	89.05.17	TC ADDOME INFERIORE SENZA E CON MDC	MAR	"	"	"	1
"	"	"	89.05.17	TC ADDOME INFERIORE SENZA E CON MDC	MAR	"	"	"	1
"	"	"	89.05.17	TC ADDOME INFERIORE SENZA E CON MDC	MAR	"	"	"	1
1 TC TOTAL BODY					MAR	"	"	"	1

LIBERABILE

6912_RADIO. ECOGRAFICA 1

ID unità erogante	MNEM_AGENDA	DESCRIZIONE AGENDA	C.U.R.	DESCRIZIONE PRESTAZIONE	GG	ORA_INIZIO	ORA_FINE	INT	N. PREST.NI
-------------------	-------------	--------------------	--------	-------------------------	----	------------	----------	-----	-------------

LIBERABILE

UEIDPTV00000070	6912_*SALA ECOGRAMI RADIOLOGIAPTV1	"	6912_1_1	6912_1_2	LUN	09.30	10.30	PDTA MELANOMA 2*	2*
"	"	"	6912_1_2	"	"	"	"	"	2*

6402_ONCOLOGIA ROSELLI ARANCIO

ID unità erogante	MNEM_AGENDA	DESCRIZIONE AGENDA	C.U.R.	GG	ORA_INIZIO	ORA_FINE	INT	N. PREST.NI
UEIDPTV00000165	ROSEL-B	6402_ONCOLOGIA ROSELLI ARANCIO	89.01.3	MART	10.00	10.30	PDTA MELANOMA	1
"	"	"	89.01.2	"	"	"	"	"

NON LIBERABILE

5210 DERMATOLOGIA APA E DTC

ID unità erogante	MNEM_AGENDA	DESCRIZIONE AGENDA	C.U.R.	GG	ORA_INIZIO	ORA_FINE	INT	N. PREST.NI
UEIDPTV00000254	DERMATOLOGIA1	5210_DERMATOLOGIA APA E PDTA	86.4.7.0	GG	12.20	13.00	PDTA MELANOMA	1
"	"	"	86.3.6.0	"	12.20	13.00	PDTA MELANOMA	1
"	"	"	DER.92.037	accept	"	"	"	1

NON LIBERABILE
NON LIBERABILE

MEDICINA NUCLEARE 6120_ESCL. MED. NUCLEARE PET/TC-1

ID unità erogante	MNEM_AGENDA	DESCRIZIONE AGENDA	C.U.R.	GG	ORA_INIZIO	ORA_FINE	INT	N. PREST.NI
UEIDPTV00000418	"	"	87.03.1.3	"	"	"	"	"
"	"	"	87.03.1.7	"	"	"	"	"
"	"	"	87.03.7.2	"	"	"	"	"
"	"	"	87.03.8.2	"	"	"	"	"
"	"	"	87.03.3	"	"	"	"	"
"	"	"	87.03.7	"	"	"	"	"
"	"	"	87.41.1.2	"	"	"	"	"
"	"	"	87.41.2	"	"	"	"	"
"	"	"	88.01.5.2	"	"	"	"	"
"	"	"	88.01.6.2	"	"	"	"	"
"	"	"	89.01.29	"	"	"	"	"
"	"	"	89.03.3	"	"	"	"	"
"	"	"	92.11.8.0	"	"	"	"	"
"	"	"	92.11.9.0	"	"	"	"	"
"	"	"	92.18.7.0	"	"	"	"	"
IL PRIMO E TERZO MARTEDI' DEL MESE SONO DEDICATI ALLA VISITA DEL MEDICO NUCLEARE E IL SECONDO E QUARTO GIOVEDI' DEL MESE, SE INDICATO, SARANNO DEDICATI ALLA PET O ALLA PET-TC								

**DIREZIONE AMMINISTRATIVA
UOC AFFARI GENERALI**

PUBBLICAZIONE

Si dichiara che in data 07-06-2022 la deliberazione n. 593 del 06.06.2022 in formato *pdf* conforme all'originale agli atti d'ufficio, è pubblicata all'Albo Pretorio *on line* sul sito *web* istituzionale del PTV www.ptvonline.it ai sensi dell'art. 31 L.R. Lazio 45/1996, come previsto dall'art. 32 L. 69/2009 e dall'art. 12 L.R. Lazio 1/2011, per rimanervi affissa 15 giorni consecutivi. E' resa inoltre disponibile, tramite canale telematico, al Collegio dei Revisori dei conti.

DIRETTORE UOC AFFARI GENERALI

(DR. FRANCESCO COSI)

Visto, l'incaricato della pubblicazione



DICHIARAZIONE DI CONFORMITÀ ALL'ORIGINALE

La presente deliberazione si compone di n. ____ pagine e di n. ____ allegati ed è conforme all'originale conservato agli atti dell'Ufficio.

Roma, _____

DIRETTORE UOC AFFARI GENERALI

(DR. FRANCESCO COSI)